



Escola Nacional de Administração Pública

PROGRAMA DE MESTRADO PROFISSIONAL EM AVALIAÇÃO E  
MONITORAMENTO DE POLÍTICAS PÚBLICAS

**MODELO PREDITIVO DA QUALIDADE DE MEDICAMENTOS NO BRASIL**

**Julia Diniz Calatrone**

**BRASÍLIA - DF  
2024**

## **MODELO PREDITIVO DA QUALIDADE DE MEDICAMENTOS NO BRASIL**

Dissertação apresentada ao Programa de Mestrado Profissional em Avaliação e Monitoramento de Políticas Públicas da Escola Nacional de Administração Pública – ENAP como requisito para obtenção do título de Mestre em Avaliação e Monitoramento de Políticas Públicas.

Aluna: Julia Diniz Calatrone  
Orientador: Vítor Azevedo Pereira Pontual

**BRASÍLIA - DF  
2024**

Ficha catalográfica elaborada pela equipe da Biblioteca Graciliano Ramos da Enap

---

C143m Calatrone, Julia Diniz  
Modelo preditivo da qualidade de medicamentos no  
Brasil /Julia Diniz Calatrone. -- Brasília: Enap, 2024.  
98 f. : il.

Dissertação (Mestrado – Programa de Mestrado  
Profissional em Avaliação e Monitoramento de Políticas  
Públicas) -- Escola Nacional de Administração Pública, 2024.

Orientação: Prof. Dr. Vítor Azevedo Pereira Pontual  
1. Medicamentos. 2. Qualidade de medicamentos. 3.  
Fiscalização. 4. Machine learning. I. Título. II. Pontual, Vítor  
Azevedo Pereira orient.

CDD 615.1

---

Bibliotecária: Kelly Lemos da Silva – CRB1/1880

**JULIA DINIZ CALATRONE**

**MODELO PREDITIVO DA QUALIDADE DE MEDICAMENTOS NO BRASIL**

Dissertação apresentada ao Programa de Mestrado Profissional em Avaliação e Monitoramento de Políticas Públicas da Escola Nacional de Administração Pública – ENAP como requisito para obtenção do título de Mestre em Avaliação e Monitoramento de Políticas Públicas.

Defendida em 28 de março de 2024.

**BANCA EXAMINADORA:**

---

Prof. Dr. Vítor Azevedo Pereira Pontual – ENAP

---

Prof. Dr. Arthur Amorim Bragança

---

Prof. Dr. Fabrício d’Almeida

**BRASÍLIA**  
**2024**

*Todas as opiniões e o tratamento dado às informações neste trabalho são de minha inteira responsabilidade, não exprimindo, necessariamente, o ponto de vista da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa).*

Dedico este trabalho a todos os profissionais de saúde. Que nenhuma dificuldade ofusque nossa vocação para o cuidar.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, por me prover de força e determinação para conquistar meus sonhos.

Ao Rossano, meu esposo, pelo apoio que tornou possível a realização desse sonho. A meus filhos Joaquim e Fernando pela compreensão em tantos momentos de ausência. Ao meu irmão Davi pela imensa ajuda a navegar no terreno até então desconhecido da análise de dados. A meus pais Cristina e Paulo por me encorajarem e me ensinarem a acreditar em mim mesma.

A meu orientador Vítor pela confiança, pelos ensinamentos e principalmente por toda a paciência com que me guiou durante esse processo.

Aos professores Arthur e Fabrício por terem compartilhados comigo seus valiosos conhecimentos.

A minhas gueguetes, por serem sempre minhas certezas, por me inspirarem e mostrarem que não dá pra esperar o momento certo para correr atrás dos nossos objetivos.

À Andrea, Fernanda, Mariana e Brilla pela amizade, apoio, encorajamento e sororidade.

Ao Dimas por toda presteza em ajudar com as extrações.

Aos amigos do MPAM Juliana, Karine, Marcelo e Geovanni; por serem uma verdadeira rede de apoio em todos os sentidos.

E finalmente, mas não menos importante, aos meus cachorros Pugson e Morcegão (*in memoriam*), que estiveram comigo em todas as aulas, dias e noites de programação no R, me dando o ânimo que eu precisava.

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

Anvisa - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

AOD - Ação oficial determinada

AUC - Area sob a curva

BPF - Boas Práticas de Fabricação

GGFIS- Gerência-Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária

GELAS - Gerência de Laboratórios de Saúde Pública

ICH - *International Conference on Harmonization* (Conferência Internacional sobre Harmonização)

IN - Instrução Normativa

LASSO - *Least absolute shrinkage and selection operator*

ML- *Machine learning* (aprendizado de máquina)

OMS - Organização Mundial da Saúde

PIC/s - *Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme* (Esquema de Cooperação de Inspeção farmacêutica)

RDC - Resolução da Diretoria Colegiada

ROC - Curva característica de operação do receptor

SF - *Substandard/Falsified* (medicamento com desvio de qualidade/ falsificado)

SNVS - Sistema Nacional de Vigilância Sanitária

SUS – Sistema único de Saúde



## LISTA DE TABELAS

**Tabela 1.** Sumário das bases de dados.

**Tabela 2.** Comparação de resultados entre modelos.

**Tabela 3.** Variáveis relevantes para LASSO (n=10).

**Tabela 4.** Variáveis relevantes para Elastic Net (n=25).

**Tabela 5.** 10 variáveis mais relevantes para Ridge (n=440).

**Tabela 6.** Valores de média, mediana e desvio padrão referentes a não conformidades contidos no conjunto de dados de Inspeções Sanitárias antes dos cruzamentos.

## LISTA DE FIGURAS

**Figura 1.** Regularizadores aplicados em modelos de ML.

**Figura 2.** Resumo do pré-processamento.

## LISTA DE GRÁFICOS

**Gráfico 1.** Histograma e curva de distribuição do número de NCs por empresa.

**Gráfico 2.** Histograma do número de NCs críticas, maiores e menores, respectivamente, por empresa.

**Gráfico 3.** Percentual de NCs por classificação do fabricante e desfecho de análise de produto.

## RESUMO

Medicamentos que não atendem a padrões mínimos de qualidade, chamados *substandard* são um grande problema de saúde pública, pondo em risco a saúde dos consumidores. As agências reguladoras nem sempre possuem capacidade operacional para verificar todas as atividades de produção farmacêutica, e devem atuar baseadas no risco sanitário.

O risco sanitário para direcionamento das ações de fiscalização comumente é determinado de forma empírica. Apesar dessa abordagem ter uma performance tradicionalmente aceitável, é necessário buscar modelos que otimizem custo e efetividade, minimizado assim a chance de que um medicamento *substandard* seja comercializado.

Este trabalho faz uso de dados coletados de forma estruturada no ambiente regulatório da Anvisa para prever medicamentos *substandard* por meio de modelos de *machine learning*. Essa abordagem inovadora na área da regulação sanitária abre oportunidades para a reformulação de processos de trabalho de fiscalização e também para a revisão da política de gerenciamento de dados institucional.

No trabalho foram utilizados os modelos LASSO, Ridge e Elastic net para classificação, aplicados por meio do software R. As métricas de desempenho empregadas foram acurácia e ROC AUC. Todos os modelos atingiram resultados semelhantes de acurácia de aproximadamente 99%. O modelo LASSO se mostrou o mais adequado para a aplicação prática, por ter o melhor desempenho de ROC AUC com um valor de 0,99, e usando o menor número de variáveis.

**Palavras-chave:** *substandard*, *falsified*, medicamentos, *machine learning*, modelo preditivo.

## ABSTRACT

Substandard medicines pose a significant public health challenge. Regulatory agencies lack the operational capacity to verify all pharmaceutical production activities and therefore must operate in a risk-based manner.

Determining the appropriate risk level for guiding enforcement actions within regulated markets often relies on empirical methods. Despite the historical effectiveness of this approach, there is a need to explore models that enhance cost-efficiency and overall effectiveness.

Anvisa systematically collects structured data through its regulatory actions. This data has been leveraged to predict substandard medicines using machine learning models. This pioneering approach within the field creates opportunities to reformulate enforcement work processes and revise institutional data management policies.

In this study, LASSO, Ridge and Elastic Net models were employed for classification, utilizing the software R. Accuracy and ROC AUC were employed as performance metrics. All models yielded similar accuracy rates of approximately 99%.

The LASSO model proved to be the most suitable for practical application, exhibiting the highest ROC AUC performance at 0.99, while utilizing the fewest variables.

**Keywords:** substandard, falsified, medicines, machine learning, predictive model.

## SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO .....	14
2.	CONTEXTO INSTITUCIONAL .....	17
2.1.	A verificação da qualidade de medicamentos.....	17
3.	REVISÃO TEÓRICA .....	23
4.	METODOLOGIA .....	27
4.1.	Modelos.....	27
4.2.	Métricas.....	30
4.3.	Bases de dados e pré-processamento.....	31
4.3.1.	Datavisa.....	31
4.3.2.	Harpya .....	31
4.3.3.	Inspeções sanitárias .....	32
4.3.4.	Recolhimentos (produtos irregulares).....	32
4.3.5.	Pré-processamento .....	34
5.	ANÁLISE DESCRITIVA DO CONJUNTO DE DADOS.....	39
6.	RESULTADOS E DISCUSSÃO .....	44
7.	CONCLUSÕES .....	60
8.	REFERENCIAL BIBLIOGRÁFICO.....	62
9.	APÊNDICE I – Correspondências após “revisação” .....	65
10.	APÊNDICE II – Lista de status Datavisa .....	67
11.	APÊNDICE III – Lista de variáveis.....	69

# 1. INTRODUÇÃO

Medicamentos com desvios de qualidade, também chamados de *substandard*, representam sérios riscos à saúde individual e coletiva (OZAWA et al., 2022). Um medicamento *substandard* pode não ter a quantidade correta de insumo farmacêutico ativo, assim impedindo a cura de um paciente e agravando ou prolongando seu quadro clínico ou até mesmo favorecendo a transmissão de doenças infectocontagiosas (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2017). Prejuízos semelhantes podem ser causados por medicamentos *substandard* cuja composição de excipientes prejudica sua dissolução e, conseqüentemente, sua biodisponibilidade e tempo de início de ação. Medicamentos contendo contaminantes químicos ou microbiológicos podem causar efeitos deletérios e reações adversas<sup>1</sup>.

Além de aumentos de custos para os sistemas de saúde, o agravamento de condições de saúde de pacientes também tem um impacto econômico muito alto, na medida em que as ausências ao trabalho por motivos de saúde geram pagamentos de licenças médicas, reorganização de equipes ou contratação de funcionários para a cobertura das ausências, redução de produtividade, dentre outros. Estima-se que no Reino Unido o impacto de ausências ao trabalho por motivos de saúde gerou um custo de 19,9 bilhões de libras no ano de 2007 (LEAKER, 2008). Apesar de sua relevância, o real custo social dos medicamentos com desvios de qualidade ainda não é totalmente conhecido (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2017).

Em diversos países, órgãos públicos, como as agências sanitárias, são responsáveis por aferir a qualidade dos medicamentos disponibilizados à população, minimizando os desvios de qualidade. No entanto, o trabalho de se aferir, lote a lote, a produção de todos os medicamentos produzidos em um país é fisicamente e

---

<sup>1</sup> Especificamente no caso de antimicrobianos, a falha terapêutica está associada com o desenvolvimento de resistência a antimicrobianos, que provoca a disseminação de micro-organismos, tanto na comunidade quanto no nosocômio, mais difíceis de serem combatidos, assim aumentando o custo de tratamentos e hospitalizações (JOHNSTON; HOLT, 2014).

economicamente impossível, o que as obriga a fazer análises em amostras de alguns medicamentos.

Como toda análise e inspeção possui um custo, é importante que as agências adotem critérios para depreender seus esforços de maneira estratégica, inspecionando com maior probabilidade os fabricantes, medicamentos e lotes que possuam maior chance de conterem desvios de qualidade.

A Anvisa, até o presente momento, não pratica a avaliação da qualidade de um medicamento no pós-mercado de forma holística, integrando as diversas divisões de trabalho internas da Agência. Desta forma, os dados internos são fragmentados e analisados de forma incompleta.

Este trabalho procurou desenvolver modelos para prever quais serão os fabricantes mais propensos a produzirem tais medicamentos de qualidade insuficiente. Para tal, utilizei diferentes dados coletados no ambiente regulatório na Anvisa e técnicas de previsão de aprendizado por máquinas (*machine learning*). O trabalho, dessa forma, contribui para o cumprimento da missão institucional da agência, com a adequada formulação das políticas públicas implementadas por meio de sua produção normativa.

Apesar da aplicação cada vez mais rotineira de técnicas de *machine learning* para previsão, não há registro na literatura de outro trabalho que tenha aplicado tais técnicas para a previsão da qualidade de medicamentos. Nesse sentido, este trabalho se torna pioneiro nesse tipo de previsão, e sua contribuição transcende o próprio âmbito da Anvisa, podendo também auxiliar outras agências sanitárias mundo afora a focalizar seus esforços de inspecionar a qualidade de medicamentos.

Foram testados os modelos de regressão regularizada LASSO (Least absolute shrinkage and selection operator), Ridge, Elastic Net e Random Forest, para prever a probabilidade de que uma empresa produza medicamento de qualidade insuficiente. O modelo LASSO se mostrou o mais adequado para previsão, tanto do ponto de vista das métricas de acurácia, mas também por ser mais parcimonioso, simples e conciso, podendo fazer previsão a partir de poucas variáveis. No caso, o



modelo selecionou 10 variáveis para prever a ocorrência de medicamentos de qualidade insuficiente, dentre as quais destacam-se a ausência de medidas para evitar a contaminação cruzada, a ausência de revalidação periódica de sistemas computadorizados, a não destruição de produtos devolvidos pelo mercado, a impugnação de notificação fiscal ainda aguardando a análise e o fato de a empresa ter aditado o processo de prestação de contas de medicamentos controlados.

Os resultados deste trabalho mostraram que não só é possível prever as empresas que irão fabricar medicamentos com desvios de qualidade com base em dados regulatórios, como também que é possível fazê-lo com desempenho notável. Portanto, podem significativamente impulsionar a melhoria no foco de ações de vigilância sanitária, como ações de orientação, inspeções investigativas, inserção de medicamentos em programas de monitoramento de mercado por meio de análises laboratoriais, suspensão da possibilidade de implementação imediata de alterações pós-registro e utilização do ICH Q12, dentre outros. Ainda, pode-se otimizar o aproveitamento da força de trabalho, evitando sobreposições de atuação.

## 2. CONTEXTO INSTITUCIONAL

### 2.1. A verificação da qualidade de medicamentos

Para que um medicamento cumpra suas finalidades profiláticas, curativas, paliativas ou diagnósticas, este deve possuir três características indispensáveis: qualidade, ou seja, a manutenção de suas características físico-químicas; segurança, que diz respeito à tolerabilidade dos efeitos prejudiciais; e eficácia, que é a capacidade de promover a mudança clínica no quadro de doença do paciente.

Medicamentos com desvios de qualidade representam um risco aos pacientes que os consomem, uma vez que podem se mostrar ineficazes e não seguros (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2017), impedindo a melhora ou manutenção das condições de saúde. Medicamentos com desvios de qualidade não devem ser consumidos nem expostos à venda, devendo as autoridades sanitárias adotarem providências para que estes sejam recolhidos do mercado e inutilizados.

A qualidade de medicamentos é decorrente de diversos fatores, sendo alguns deles diretamente ligados ao produto em si, como a qualidade das matérias primas, consistência do processo produtivo, formulação e estabilidade; e outros relacionados à empresa que os fabrica, como por exemplo o nível de comprometimento dos funcionários ao seguimento de procedimentos operacionais padrão, a maturidade do sistema de garantia da qualidade, o nível de esforço empregado no desenvolvimento de produtos e acompanhamento da performance do processo produtivo. Também relevantes para esse contexto são a globalização da fabricação de medicamentos e o aumento da complexidade das cadeias de suprimento, pois elevam as chances de erros de produção que podem acarretar desvios de qualidade (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2017).

Apesar de sua importância, a qualidade de um medicamento não é de fácil avaliação. Esta deve se dar por meio de dois elementos: testes de controle de qualidade e avaliação do nível de cumprimento das boas práticas de fabricação (BPF) por parte da empresa produtora.

Os testes de controle qualidade nada mais são que análises laboratoriais para a aferição dos atributos físico-químicos e microbiológicos de um medicamento. Tal avaliação é realizada por meio de metodologias de análise laboratoriais validadas e seus resultados são comparados a padrões de qualidade pré-estabelecidos, as chamadas “especificações de qualidade”. O controle de qualidade deve ser realizado pelo próprio fabricante, que somente deve liberar o lote para a venda caso todos os requisitos de qualidade da especificação sejam atendidos. Essa avaliação, no entanto, não é realizada em todas as unidades fabricadas de um lote, senão em amostras de cada lote produzido, selecionadas com base em cálculos estatísticos.

O segundo elemento da aferição de qualidade é a avaliação do nível de aderência da empresa fabricante ao seguimento das BPF de medicamentos. As BPF são um conjunto de normas e orientações cujo cumprimento irá assegurar que os medicamentos são consistentemente produzidos e controlados, com padrões de qualidade apropriados para o uso pretendido e requerido pelo registro (PHARMACEUTICAL INSPECTION COOPERATION SCHEME, 2022). A avaliação do nível de cumprimento das BPF é realizada por meio de inspeções sanitárias nos estabelecimentos fabricantes.

Cabe mencionar que os dois elementos são essenciais para uma conclusão sobre a qualidade de medicamentos. Assim, os resultados dos testes laboratoriais não devem ser interpretados de modo independente do cumprimento das boas práticas, justamente porque as práticas de amostragem, de validação de metodologias analíticas, integridade dos dados registrados e respeito aos protocolos de testagem são elementos governados pelas BPF. Desta forma, caso uma empresa não cumpra integralmente com as BPF de medicamentos, seus resultados de controle de qualidade não terão validade.

Como agência reguladora da área de saúde, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) tem como missão “proteger e promover a saúde da população, mediante a intervenção nos riscos decorrentes da produção e do uso de produtos (...) sujeitos à vigilância sanitária” (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, [s.d.]). Portanto, esta deve selecionar a melhor forma de supervisionar a qualidade dos medicamentos no país.

A regulação deve ser elaborada na medida suficiente para maximizar os benefícios esperados e minimizar os custos à sociedade (RENDA et al., 2013). Assim, fica evidente que, em um universo de mais de 7 mil medicamentos registrados no Brasil (RIBEIRO FRANCA; MORAES CARMO; SANCHES PEREIRA, 2021) e um volume de produção de 4,95 bilhões de caixas de medicamentos ao ano (SINDUSFARMA, 2021), realizar reanálises laboratoriais por parte dos laboratórios credenciados ao órgão regulador em amostras de todos os lotes de todos os medicamentos produzidos diariamente no país não é uma alternativa viável para o monitoramento da qualidade dos medicamentos no mercado.

Ressalta-se que a inviabilidade dessa prática não é exclusiva do Brasil, pois mundo afora são estudadas alternativas para a identificação e redução da prevalência de medicamentos com desvios de qualidade.

Dentre as ações adotadas pelas autoridades sanitárias para impedir o consumo de medicamentos com desvios de qualidade já identificados, a mais comum é a determinação de recolhimentos de mercado. No Brasil, tal determinação é publicada em diário oficial e tem alcance em todo o território nacional, ficando tanto a empresa fabricante do medicamento como todos os entes da cadeia de suprimento de medicamentos (distribuidoras, farmácias, drogarias, hospitais) obrigados a segregar os medicamentos afetados e providenciar sua logística reversa.

Um exemplo de recolhimento bastante impactante no mercado brasileiro ocorreu em 2019. Na ocasião foram recolhidas milhares de unidades de medicamentos para o controle de pressão arterial como losartana, valsartana, irbesartana e candesartana, que figuram dentre os mais consumidos do país. A razão para a ação sanitária foi a detecção, nesses produtos, de contaminantes com potencial cancerígeno a longo prazo denominados nitrosaminas (VEJA SAÚDE, 2019). Após extensas investigações, concluiu-se que a contaminação por nitrosaminas se deu por um conjunto de falhas relacionadas tanto a deficiências na qualificação de fornecedores, quanto ao desenvolvimento de produtos.

Os recolhimentos, portanto, são mecanismos de proteção da saúde da população com relação a algum risco detectado quanto à qualidade, segurança e

eficácia de um produto. No entanto, os recolhimentos inevitavelmente geram também impactos negativos, na medida em que causam desestabilizações no mercado, reduzindo a oferta e o acesso a medicamentos, podendo também promover aumentos nos preços. Além disso, podem minar a confiança dos consumidores na eficácia e segurança dos medicamentos, causando danos graves no longo prazo.

Por sua vez, tais desabastecimentos de mercado podem contribuir de forma significativa para a inserção de mais medicamentos de qualidade insuficiente no mercado, pois a alta demanda pressiona os fabricantes a um rápido restabelecimento do fornecimento, recompensando negligências ao devido cumprimento das boas práticas durante sua fabricação (U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2019).

Diante desses fatos fica evidente a necessidade não somente de ações corretivas como os recolhimentos, mas também de ações preventivas, evitando que medicamentos *substandard* ingressem nos mercados (MARTINS, M.A.F.; SCHERER, M.D.A.; LUCCHESI, G., 2022). Para tal, diversas estratégias têm sido empregadas por autoridades sanitárias em todo o mundo, e a Anvisa se alinha a tais estratégias atuando na vigilância sanitária das etapas de pré e pós mercado de medicamentos.

Na etapa do pré-mercado são avaliados aspectos que dizem respeito à qualidade, segurança e eficácia, previamente ao contato de um medicamento com o mercado consumidor, ou seja, antes de seu registro. Considerado apto, o medicamento é autorizado a ser comercializado. Durante os anos em que é comercializado, o medicamento pode sofrer alterações negativas nos padrões de qualidade, principalmente em decorrência de um insuficiente nível de controle sobre o processo produtivo por parte dos fabricantes.

De modo a evitar esses desvios, a Anvisa realiza também ações de pós-mercado, ou seja, o acompanhamento da manutenção dos padrões de qualidade estabelecidos pelo fabricante no momento do registro durante os anos em que o medicamento permanece no mercado. Podem ser citadas como exemplo o monitoramento de desvios de qualidade oriundos de reclamações e programas de monitoramento de análises laboratoriais de medicamentos coletados em farmácias e drogarias.

Permeando os momentos pré e pós-mercado, existe a supervisão das empresas fabricantes de medicamentos. As inspeções para verificação de BPF são um instrumento de avaliação do nível de aderência de uma empresa aos preceitos das BPF. No Brasil, as normas que estabelecem as BPF estão harmonizadas com os guias internacionais de agências reguladoras de referência.<sup>2</sup>

Caso o nível de aderência seja condizente com o que preveem as normas, é concedido o Certificado de Boas Práticas de Fabricação, documento necessário ao registro de um medicamento. As empresas certificadas são, após a concessão inicial, classificadas segundo um índice de risco, determinado por meio da combinação do risco intrínseco com o risco regulatório do estabelecimento (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2022). Com base nesse índice, é determinada a frequência na qual o estabelecimento deve ser inspecionado, para verificação periódica do cumprimento das normas sanitárias. Essa lógica difere entre empresas localizadas no Brasil e empresas fora do território nacional, sendo as nacionais inspecionadas no máximo a cada 3 anos; e as internacionais são reinspecionadas com base numa combinação de critérios de risco, somadas a informações obtidas por inspeções realizadas por outras agências membros do Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme (PIC/s) e do Mercosul.

Além das inspeções periódicas, também ocorrem inspeções de caráter fiscalizatório, geralmente motivadas por desvios de qualidade reportados via reclamações de consumidores, ou identificados por meio de análises laboratoriais encomendadas pelo Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS).

Em cada etapa das atividades pré e pós-mercado, são gerados dados que apontam, de forma direta ou indireta, para o nível de qualidade de medicamentos. Como exemplos podemos citar dados de registro (que irão fornecer informações sobre a adequação da formulação, seu processo de fabricação e dos controles e parâmetros de qualidade a serem atendidos na produção), dados sobre a empresa fabricante (se

---

<sup>2</sup> As normas que estabelecem as BPF de medicamentos são a RDC 658/22, e suas Instruções Normativas associadas (IN nº 35/19, 127/22, 128/22, 129/22, 130/22, 131/22, 132/22, 133/22, 134/22, 135/22, 136/22, 137/22, 138/22 e 139/22), e a RDC 654/22.

a empresa fabricante adere de forma consistente às BPF e em quais aspectos existem falhas), dados de pós-mercado (como reclamações, eventos adversos, queixas técnicas, análises laboratoriais de programas de monitoramento), dentre outros, que, se analisados de forma conjunta, podem revelar muito sobre a qualidade de um medicamento de forma geral.

Cabe ressaltar que na ANVISA, as áreas responsáveis pelas atividades relacionadas ao pré e pós-mercado de medicamentos estão dispersadas majoritariamente em 3 diretorias distintas, que não possuem poder hierárquico umas sobre as outras (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2020b). Esse fato corrobora para que cada área gere e avalie apenas dados específicos a seu objeto de trabalho, portanto, uma avaliação holística do conjunto de todos esses dados não é realizada de forma sistematizada no âmbito da Anvisa.

### 3. REVISÃO TEÓRICA

Medicamentos *substandard* são amplamente estudados. Contudo, apesar da vasta bibliografia sobre o tema, trata-se de um fenômeno cujos impactos são de difícil mensuração e generalização.

Países com agências reguladoras mais fortes tendem a identificar mais desvios de qualidade uma vez que possuem implementados diversos mecanismos que permitem sua detecção. Por outro lado, países com agências menos atuantes seguramente terão menor poder de detecção desses desvios. Desta forma, é difícil precisar a real prevalência dos desvios de qualidade, especialmente em mercados menos regulados. Os estudos disponíveis são esparsos e incompletos (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2017).

Outro problema é que muitos dos estudos disponíveis não fazem diferenciação entre medicamentos *substandard* e medicamentos falsificados, utilizando genericamente o termo “SF” (*substandard/ falsified*), que engloba ambas as categorias. Almuzaini et al constataram em revisão sistemática que de 44 estudos identificados, apenas 2 faziam essa diferenciação (ALMUZAINI; CHOONARA; SAMMONS, 2013). Desta forma, o exame específico de medicamentos *substandard* mostra-se bastante desafiador.

Quanto à avaliação dos reflexos socioeconômicos dos medicamentos *substandard*, os estudos são ainda mais escassos. Ozawa et al produziram uma revisão sistemática sobre os modelos para estimação do impacto econômico e social dos medicamentos SF, e concluíram que os modelos existentes são direcionados a apenas duas classes específicas de medicamentos (antimaláricos e antibióticos) e que a heterogeneidade regional e ausências de dados da maioria dos países é um fator que representa um desafio para a avaliação.

Há vasta literatura acerca da prevalência de medicamentos antimaláricos *substandard*, principalmente devido à importância desses produtos nos continentes



asiático e africano. Nayyar et al estimaram que 35% dos antimaláricos nos mercados asiático e da África subsaariana apresentam desvios de qualidade confirmados por meio de análises laboratoriais, e relacionam esse fato com um possível aumento da resistência do *Plasmodium falciparum* (NAYYAR et al, 2012).

Quanto aos custos aos sistemas de saúde, Johnston e Holt afirmam que adoção de terapias adicionais em decorrência do uso de medicamentos *substandard* impõe um elevado custo tanto ao orçamento familiar quanto aos Estados, quando estes são responsáveis por arcar com as despesas médicas de seus cidadãos (JOHNSTON; HOLT, 2014).

Não obstante a relevância do tema, os estudos existentes propõem-se, em sua maioria, a avaliar as causas e consequências do problema, e não à proposição concreta de ações para mitigá-lo.

A utilização de ML na área de saúde vem ganhando força nos últimos anos. Trata-se de ferramenta amplamente utilizada, principalmente na prospecção farmacêutica, e no diagnóstico e prevenção de doenças. Essa ferramenta também é empregada no direcionamento de políticas públicas relacionadas à saúde (ATHEY, 2017).

Husnain et al descrevem um “potencial ilimitado” para o uso de machine learning na prospecção de novas moléculas, dada a facilidade com que um grande volume de dados pode ser analisado em termos de estruturas moleculares, alvos e atividade, possibilitando que os algoritmos encontrem as características que mais influenciam a eficácia de uma molécula (HUSNAIN et al, 2023) para determinado tratamento.

No campo da prevenção de doenças, diversos trabalhos foram realizados de modo a prever a incidência de doenças com base em informações contidas em bancos de dados volumosos, construídos a partir de prontuários médicos, em um processo também chamado de “mineração de prontuários”. Aljrees utilizou *ensemble* de métodos de ML para prever, com uma acurácia de 99% a incidência de câncer de colo de útero (ALJREES, 2024).

Na previsão de desfechos clínicos, Yong e Zhenzhou puderam prever o risco de mortalidade de sepse em pacientes hospitalizados em unidades de terapia intensiva. Foi criado um modelo baseado em dados de prontuários eletrônicos, que obteve acurácia superior aos métodos de avaliação e risco tradicionais (YONG, ZHENZHOU, 2024). Apesar do amplo uso em outras áreas relacionadas à saúde, o uso de ML no âmbito de medicamentos *substandard* é bastante escasso. Em pesquisa realizada nas bases Pubmed e Google Scholar, utilizando os descritores: *machine learning*, *substandard* e *drugs*, poucos trabalhos relacionados ao tema foram encontrados, sendo a maioria destes relacionada ao uso de ML para a criação de bibliotecas de espectroscopia NIR (Near Infra-Red) e Raman (AWOTUNDE et al., 2022; MARTINEZ et al., 2018; RASHEED; HÖLLEIN; HOLZGRABE, 2018). As técnicas de espectrometria de NIR e Raman são métodos de análise físico-química, baseadas na leitura de um espectro de uma amostra de um produto padrão (ou original) e na comparação deste ao espectro de uma amostra de um produto teste. Quando mais semelhantes os espectros são, maior a probabilidade de o produto padrão e teste serem a mesma molécula ou mistura de moléculas.

Quando se trata de medicamentos, o emprego destas técnicas se torna mais complexo, uma vez que medicamentos consistem de mistura de princípio ativo e excipientes, e cada mistura, em cada diferente proporção possível, gera um espectro diferente. Para utilização destas técnicas na análise laboratorial de produtos *substandard* ou falsificados, é necessário criar uma biblioteca de espectros padrão de todos os produtos que se pretende analisar, tarefa que não é tão fácil devido à vasta quantidade de formulações de um mesmo medicamento disponíveis no mercado. Os trabalhos mencionados utilizaram ML para, a partir de uma biblioteca reduzida de espectros padrão criada a partir de poucas misturas de substâncias, prever se um produto teste era falsificado ou não. Foi possível demonstrar que há espaço para o emprego de ML nesse âmbito, ainda que de forma limitada.

Apenas um trabalho foi encontrado relacionando o uso de ML a medicamentos *substandard* e dados regulatórios. Ang et al (2021) tiveram sucesso em desenvolver uma ferramenta para varredura da internet em busca de alertas emitidos por agências reguladoras quanto a medicamentos *substandard*, utilizando um *web crawler*

combinado a ML (ANG et al., 2021). No entanto, não foram encontrados estudos com o objetivo de prever desvios de qualidade utilizando dados regulatórios, qualquer que seja a técnica de previsão.

Este trabalho, portanto, tem caráter pioneiro nesta área, oferecendo uma ferramenta inovadora e econômica para o direcionamento das ações de vigilância sanitária relacionadas a medicamentos *substandard*, e pode ser empregada tanto na Anvisa quanto em outras agências reguladoras mundo afora.

## 4. METODOLOGIA

Vários são os fatores que determinam se um medicamento atende aos padrões de qualidade desejados. A relação entre esses fatores, e a importância de cada um deles para o desfecho “qualidade” pode ser explicada por uma equação, ou por algoritmos de classificação. Este trabalho constitui uma pesquisa quantitativa que utiliza técnicas de previsão de ML de aplicadas a dados mantidos em bancos de dados pela Anvisa, com o objetivo de prever se um medicamento atende aos padrões de qualidade desejados.

A abordagem de ML utiliza um conjunto de dados contendo as variáveis que contribuem para o fenômeno e os desfechos de interesse. Os dados e os relacionamentos entre variáveis e desfechos são avaliados por meio de modelos, que irão extrair a equação explicativa que melhor representa o conjunto de dados original e que tiverem melhor acurácia na previsão quando alimentados por novos dados. A vantagem de se utilizar ML para previsão é que o método escolhe a melhor equação para o fenômeno com base nos dados, contemplando assim as variáveis realmente relevantes, e evitando a comportamentos viesados dos pesquisadores, como *data mining* e *cherry picking* de especificações favoráveis às crenças do pesquisador.

Tipicamente, para aplicação de ML o conjunto de dados original deve ser dividido em 2: treinamento e teste. Os dados do conjunto de treinamento serão utilizados para a estimação do modelo e para a validação cruzada (*cross validation*). O conjunto de treinamento é empregado para avaliação da performance do modelo escolhido e o *subset* destinado à validação cruzada é utilizado para avaliação e escolha do modelo com melhor capacidade (VARIAN, 2014).

Como conjunto de dados foram utilizadas extrações de quatro bases de dados oriundas de sistemas de vigilância sanitária da Anvisa: *Datavisa*, *Harpya*, *Recolhimentos e Inspeções Sanitárias*, limitadas ao período de agosto de 2021 a maio de 2023. A escolha do período se deu devido à data de implementação do sistema

Inspeções Sanitárias para a coleta de não conformidades identificadas em inspeções sanitárias de forma estruturada, o que ocorreu em agosto de 2021.

#### 4.1. Modelos

A pergunta do presente trabalho pode ser traduzida como um problema de classificação – resultado da análise do medicamento é “satisfatória” ou “insatisfatória”. Uma vez que modelos mais simples são mais eficientes em previsões *out-of-sample* (VARIAN, 2014), neste trabalho foram empregados os métodos de regressão regularizada LASSO, Ridge e Elastic Net aplicados à classificação, já que a regularização é uma ferramenta de penalização da complexidade dos modelos. Também foi utilizado o método de classificação Random Forest.

LASSO, Ridge e Elastic net nada mais são que uma variação de uma regressão linear regularizada, à qual são aplicadas diferentes penalizações:

$$\hat{\beta}_\lambda^R = \arg \min_{\beta \in \mathbb{R}^{k+1}} \hat{\mathbb{E}}_{S_n} (\beta'x - y)^2 - \lambda R(\beta)$$

Para os diferentes modelos, os regularizadores são (MULLAINATHAN, S.; SPIESS, J, 2017):

$$\text{LASSO } \|\beta\|_1 = \sum_{j=1}^k |\beta_j|$$

$$\text{Ridge } \|\beta\|_2^2 = \sum_{j=1}^k \beta_j^2$$

$$\text{Elastic net } \alpha \|\beta\|_1 + (1 - \alpha) \|\beta\|_2^2$$

As principais características destes modelos são:

- LASSO (Least Absolute Shrinkage and Selection Operator)

Modelo de regressão regularizada que penaliza a complexidade por meio do parâmetro de regularização  $\lambda$  e reduz coeficientes não relevantes a zero. Na prática,

este modelo mantém apenas as variáveis mais relevantes para a predição do fenômeno com base no conjunto de dados. O modelo, devido à sua característica de esparsidade, pode eliminar coeficientes colineares (VARIAN, 2014).

- Ridge

Modelo que atende à mesma lógica de LASSO porém se utiliza de regularizador quadrático. Na prática, o modelo penaliza a complexidade reduzindo o valor dos coeficientes a quase zero, mas não os elimina como o LASSO (MULLAINATHAN; SPIESS, 2017).

- Elastic Net

Modelo que combina características de LASSO e Ridge, incluindo os dois tipos de penalização utilizados em cada um. Isso traz equilíbrio entre de esparsidade e redução de valores dos coeficientes, somando-se ao fato de que não há eliminação de coeficientes colineares como em LASSO (ZOU; HASTIE, 2005).

- Random forest

Modelo composto da combinação de várias árvores de decisão. Nas árvores, uma sequência de decisões resulta em um desfecho, sendo cada variável fator gerador de um entroncamento. No modelo, a classificação de uma nova observação é realizada por meio de uma “votação” dos resultados de cada árvore individual. Essa abordagem melhora a performance do modelo *out-of-sample* (VARIAN, 2014).

A escolha desses métodos foi realizada com base na sua assertividade para a predição e na adequação ao conjunto de dados disponível. A aplicação dos métodos foi realizada por meio do software R (VENABLES; SMITH, 2022).

Já que para modelos preditivos a maior preocupação é o *trade-off* entre acurácia e *overfitting* (VARIAN, 2014)<sup>3</sup>, foram comparados os resultados de *goodness of fit* de todos os modelos frente a um conjunto de dados de teste, de modo a

---

<sup>3</sup> O *overfitting* é uma adequação extrema do modelo aos dados, tornando-o incapaz de ser acurado a dados que não pertencem ao conjunto original.

determinar o melhor modelo preditivo da qualidade de medicamentos no Brasil. O conjunto de validação foi dividido em 5 *folds* (VARIAN, 2014).

## 4.2. Métricas

O cálculo de métricas de performance de modelos de ML é empregado para amparar o poder decisório humano quanto à melhor aplicabilidade de um modelo ao problema a que se destina solucionar.

Tradicionalmente, uma métrica importante para problemas de predição é a acurácia. Trata-se de uma medida da capacidade de um método classificar corretamente um evento de interesse dentre o total dos casos examinados. No presente trabalho, a acurácia se aplica diretamente à identificação de casos “insatisfatórios” (METZ, 1978).

É importante considerar que o problema abordado nesse trabalho é “desequilibrado”, ou seja, existem muito mais exemplos de uma classe que outra. Mais especificamente, existem muito mais resultados “satisfatórios” do que “insatisfatórios” na base Harpya, o que é uma consequência natural do processo de amostragem adotado para a realização e análises fiscais<sup>4</sup>.

Desta maneira, de modo a comparar a performance dos modelos aplicados, somada à acurácia, foi também selecionada a métrica de área sob a curva característica de operação do receptor (ROC AUC), que se aplica bem à avaliação de conjuntos de dados desequilibrados (MALOOF, 2003).

A área sob a curva ROC é um instrumento de avaliação de performance de sistemas de classificação binários, que representa a relação entre sensibilidade e

---

<sup>4</sup> Assim, uma avaliação puramente da capacidade de o modelo obter a resposta correta pode representar uma generalização do desfecho, como por exemplo, prevendo que todos os resultados serão “satisfatório” com um acerto de 98% dos casos (METZ, 1978; ZENG, USTUN, RUDIN, 2017).

especificidade do método, em outras palavras, sua capacidade de discernir os verdadeiros positivos dos falsos positivos. O valor da ROC AUC varia de 0 a 1, sendo 0,5 o valor que corresponde a dados serem selecionados ao acaso. Quanto mais próximo de 1 for o valor da ROC AUC, melhor é o classificador (ZENG, USTUN, RUDIN, 2017).

### **4.3. Bases de dados e pré-processamento**

#### **4.3.1. Datavisa**

O Sistema Datavisa foi criado em 2001 com o objetivo de agregar diversos bancos de dados relacionados a cadastro e registro de produtos, bem como de controlar a tramitação de documentos na Anvisa (GAMARSKI; MOTA, 2010).

O sistema é utilizado para submissão e decisão de petições protocoladas na agência. As petições são de variados assuntos, se estendendo de pedidos mais simples, como solicitações de autorização de funcionamento de empresas a petições extremamente complexas como mudanças que requerem novas indicações clínicas para medicamentos.

Por meio desse sistema ficam registradas as petições e os desfechos de análise destas, podendo estes serem finalmente deferidos ou indeferidos.

O Datavisa compreende quase a totalidade das petições possíveis no âmbito da vigilância sanitária, e é gerido e operado somente no nível da União, pela Anvisa. No entanto, ainda que seja o principal sistema da Agência, o Datavisa não comporta todas as informações regulatórias das ações da Agência, havendo, portanto, também outros sistemas de informação complementares.

#### **4.3.2. Harpya**

O sistema Harpya tem a função de registrar todas as análises de controle de qualidade realizadas por laboratórios de saúde pública credenciados no país para análises no âmbito da vigilância sanitária. Sua implementação como sistema de



gerenciamento de amostras laboratoriais em âmbito nacional se deu em 2016 (DA SILVA et al., 2020).

Resumidamente, ele contém dados do produto analisado e do desfecho de tal análise: aprovado ou reprovado. O sistema é gerenciado pela Anvisa, porém pode ser alimentado por outros entes do SNVS, tanto no nível estadual como municipal, a depender de cada laboratório.

#### **4.3.3. Inspeções Sanitárias**

O sistema Inspeções Sanitárias foi criado em 2021, como o objetivo de substituir a coleta de dados a respeito de inspeções que era realizada por meio do serviço FormSus do DATASUS, destinado à criação de formulários web.

O sistema contém, dentre outras informações, todos os dados referentes a não conformidades observadas em inspeções sanitárias realizadas pela Anvisa e pelas vigilâncias sanitárias estaduais e municipais em empresas fabricantes de medicamentos nacionais ou internacionais. As não conformidades estão relacionadas ao estabelecimento fabricante e classificadas segundo sua criticidade. Trata-se de sistema gerenciado pela Anvisa, e, assim como o Harpya, pode ser alimentado por entes estaduais e municipais do SNVS.

#### **4.3.4. Recolhimentos (produtos irregulares)**

A base de dados de recolhimento contém os dados das publicações de recolhimentos determinados pela Anvisa ou peticionados pelas próprias empresas em decorrência da identificação de desvios de qualidade. Trata-se de uma base de acesso público, que pode ser consultada no portal da Anvisa.

Os dados extraídos de cada uma das bases citadas acima utilizados neste trabalho foram os seguintes:

#### **Tabela 1. Sumário das bases de dados.**

	Datavisa	Harpya	Inspeções Sanitárias	Recolhimentos
CNPJ do Fabricante	x		x	x
Razão social do Fabricante	x	x	x	x
Nome do produto		x		x
Informações específicas	Tipos de petições Desfecho da análise	Resultado final (satisfatória, insatisfatória) Ensaio Número de lote Modalidade (fiscal, orientação) Data do início/fim do ensaio Nome do ativo	Norma e artigo infringido Classificação da NC (crítica, maior ou menor) Classificação da empresa ao final da inspeção (SAI, AVI, AOD) País Data da inspeção	Ações (ex: recolhimento voluntário, suspensão da comercialização distribuição e uso, etc) Data da medida cautelar
Disposição dos dados	Os dados são organizados por petição. Cada linha é uma petição referente a uma empresa e/ou medicamento e possui o desfecho da análise.	Cada linha contém um ensaio realizado em um medicamento de determinada empresa.	Cada linha representa uma não conformidade identificada em uma empresa, em determinada data.	Cada linha contém uma ação sanitária referente a um produto de determinada empresa
Nº observações	422.544	17.088	3195	236
Janela temporal	01/10/2021 a 31/10/2022	01/10/2021 a 27/05/2023	03/02/2021 a 27/05/2023	01/10/2021 a 31/10/2022

Fonte: elaborado pela autora

#### 4.3.5. Pré-processamento<sup>5</sup>

Previamente à aplicação dos modelos foi realizado pré-processamento nos dados. De forma geral, todas as bases tiveram um pré-processamento inicial padrão, com remoção de caracteres especiais, padronização de minúsculas e maiúsculas e verificação manual de incorreções de nomes de empresa duplicados, bem como remoção de valores ausentes “N/A”.

Neste momento foi evidenciado que a base de dados de recolhimentos possuía inconsistências quanto a nomes de empresa, nomes de produtos e ações sanitárias adotadas; e que pelo fato de esta base possuir apenas 236 observações, sua utilização no presente estudo iria promover um desequilíbrio ainda maior nos dados. Desta maneira, decidiu-se por não empregar a base de recolhimentos.

A base Inspeções Sanitárias necessitou de correção de alguns dados específicos. Uma delas se deu em decorrência do “revisão” (Decreto 10.139, de 28 de novembro de 2019), decreto que determinou a revisão e a consolidação dos atos normativos inferiores a decreto, e causou a necessidade de republicação de algumas normas, no entanto sem alteração de conteúdo<sup>6</sup>. O resumo das alterações e as correspondências estão sumarizados na tabela 2.

---

<sup>5</sup> Previa-se também como parte do pré-processamento o enriquecimento com informações sobre o porte da empresa. No entanto, não foi possível extrair a informação do sistema Datavisa. Também identificou-se que a classificação de porte de empresa é distinta entre a regulação da Anvisa e da Receita Federal. Foi realizada uma tentativa de cruzamento da base Datavisa com a base de dados pública da Receita Federal (Cadastro Nacional da Pessoa Jurídica – CNPJ) porém não foi possível concluir o cruzamento pois tal base não traz o número completo do CNPJ.

<sup>6</sup> Foi o caso das INs 36 a 48/19, que receberam nova numeração. Já no caso da RDC 301/19, esta foi republicada com alteração de conteúdo por meio da RDC 658/22. A RDC 69/14 foi revisada em termos de conteúdo para se adequar ao guia PIC/s PE-009-17 Parte II, culminando na publicação da RDC 654/22.

Diante disso foi necessário fazer ajustes na base de inspeções sanitárias de modo a agrupar as não conformidades de mesmo teor, porém captadas nas vigências de numerações de normas distintas<sup>7</sup>.

Outra correção necessária na base de Inspeções sanitárias foi a inserção do CNPJ da empresa solicitante, no caso de a empresa fabricante não estar localizada no Brasil. Dada a legislação sanitária brasileira, somente empresas devidamente registradas no território nacional por meio do cadastro nacional de pessoa jurídica podem ser detentoras de registro de produto, bem como exercer qualquer atividade sanitária com relação a produto registrado como comercializá-lo, distribuí-lo, transportá-lo, dentre outros. As empresas fabricantes de medicamentos internacionais que desejem comercializar seus produtos no Brasil devem fazê-lo por meio de uma empresa brasileira, denominada solicitante. Esta irá representar a empresa estrangeira e assume todas as responsabilidades do ponto de vista sanitário, inclusive sendo responsável por realizar todos os petições no sistema Datavisa.

Uma vez que a base de Inspeções Sanitárias é o repositório de dados de inspeção, obviamente nela estão contidas empresas internacionais, sem inscrição de CNPJ. Assim, de modo a trazer uma conexão entre as informações da base Datavisa com a base Inspeções sanitárias, foram inseridos os números de CNPJ da empresa solicitante no caso de empresa internacional. Cabe ressaltar que uma mesma empresa internacional pode ser inspecionada a pedido de várias solicitantes para produtos distintos. Para esta análise, cada combinação de fabricante + solicitante foi tratada de forma individual, pois ambas as empresas possuem sistemas de qualidade diferente, podendo a combinação ser relevante para desvios de qualidade (como por exemplo aqueles gerados no transporte e armazenamento).

---

<sup>7</sup> Uma vez que a diferença de conteúdo entre a RDC 69/14 e a RDC 654/22 é extensa, não foi possível relacionar os artigos correspondentes entre as duas versões. Desta maneira, foram mantidas as NC originais pontuadas sob a RDC 69/14.

Com relação ao comportamento das empresas ao longo do tempo, não é possível prever que este seja constante. Na realidade, espera-se que a intervenção de uma inspeção sanitária promova uma mudança no comportamento da empresa. No entanto, nem sempre o efeito ocorre, como identificado em estudo de Glaser et al., em que violações de vigilância sanitária em restaurantes eram indicativos de reincidência (GLAESER et al., 2016). Essa inconstância poderia representar um viés para o trabalho, no entanto, no recorte temporal extraído houve apenas uma reinspeção de empresa fabricante de gases medicinais, que não se aplica ao objeto estudado.

A literatura sugere que a forma como as características são representadas podem reduzir o custo de complexidade dos modelos (MULLAINATHAN; SPIESS, 2017). Desta maneira, em todas as bases foram realizadas algumas transformações nas variáveis de interesse, bem como criadas novas variáveis a partir delas.

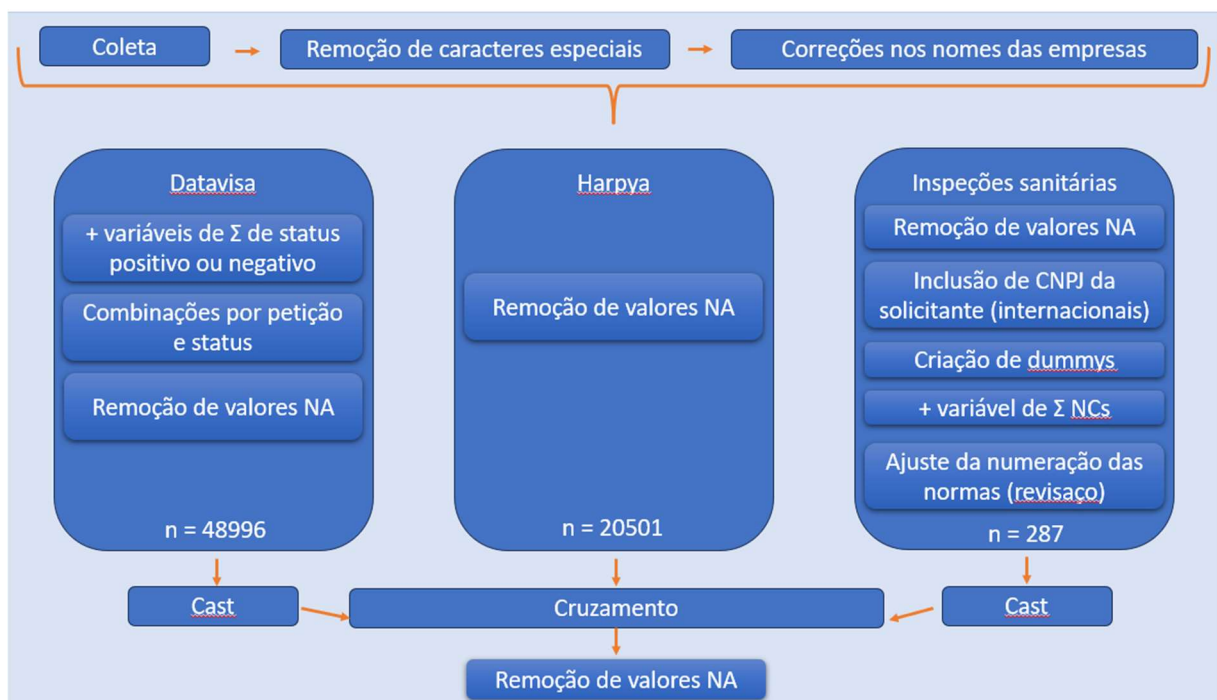
Na base Inspeções Sanitárias foram criadas as variáveis “numero\_de\_ncs”, que representa o somatório das não conformidades identificadas para cada empresa; e variáveis numéricas “critica”, “maior” e “menor”, contendo o somatório de não conformidades categorização obtidos por uma empresa. A variável “Colum1.Classificacao” foi transformada em *dummy* para trazer a informação sobre o fato de a empresa ter sido ou não classificada como AOD, o pior status a ser obtido por uma empresa após uma inspeção sanitária.

Também foi necessário realizar o procedimento de reagrupamento (*reshape*, ou *cast*) das bases Datavisa e Inspeções sanitárias, uma vez que essas bases possuem várias linhas de resultado referentes a uma mesma empresa (não conformidades e processos, respectivamente). Desta forma foi utilizada a função *dcast* no software R de modo a condensar todas as observações referentes a uma empresa em uma única linha. Assim, o número de observações originalmente contidas nas bases Datavisa e Inspeções Sanitárias passou de 278808 (com 11 variáveis) para 51196 (com 5706 variáveis) e 3910 (com 24 variáveis) para 287 (com 1449 variáveis), respectivamente. Essa etapa de processamento gerou novas variáveis, que condensam os dados referentes a uma empresa, tornando as bases de dados mais “largas” do que “altas”.

Observou-se que a base de dados Harpya não possuía a variável CNPJ, chave por meio da qual seria possível realizar o cruzamento entre esta e as demais bases. Desta maneira, foi necessário criar uma lista de empresas e seus respectivos CNPJ a partir dos dados contidos na base de Inspeções Sanitárias para identificá-las inequivocamente. Todos os *mismatches* foram verificados e corrigidos manualmente.

Após todas as etapas de pré-processamento, as bases Datavisa, Harpya e Inspeções sanitárias foram cruzadas de modo a fazer uma combinação de todos os dados de cada empresa, sendo que cada linha traz uma observação de um teste em determinado produto, abarcando também todos os dados de inspeção e de processos Datavisa referentes à empresa fabricante deste produto.

**Figura 1. Resumo do pré-processamento.**



Fonte: elaborado pela autora.

Avaliando-se o conjunto de dados final, é possível constatar uma situação praticamente inevitável decorrente do uso de evidências do “mundo real”: a existência de valores ausentes que não é dada ao acaso. A literatura sobre como tratar valores ausentes é extensa, porém não existe um consenso quanto ao melhor método a ser

utilizado (ZHANG, 2016). A exclusão de valores ausentes, imputação de médias, medianas e de zero são bem descritas, e há evidências que indicam que é possível obter previsões ótimas mesmo com imputações pouco acuradas. Não obstante, todos os tipos de imputação podem introduzir viés e por outro lado, a exclusão de dados incompletos também (VAN NESS et al., 2023).

Diante desses fatos, e dada a falta de consenso, optou-se por uma abordagem mais conservadora, com a exclusão das observações que continham valores ausentes.

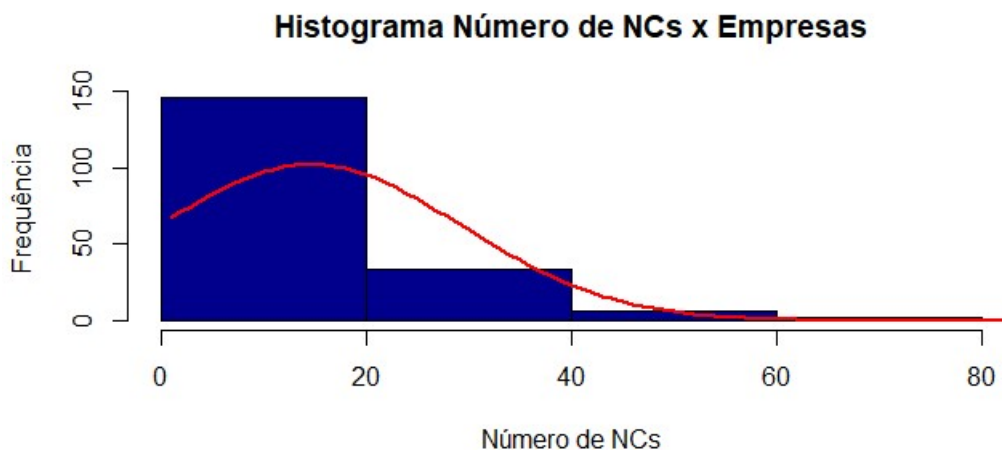
## 5. ANÁLISE DESCRITIVA DOS CONJUNTOS DE DADOS

### DE DADOS

Uma vez que a qualidade do conjunto de dados afeta diretamente o desempenho dos modelos de ML nos quais serão aplicados, de modo a oferecer uma compreensão mais aprofundada sobre os conjuntos utilizados, faz-se aqui uma análise descritiva com foco em algumas características destes conjuntos.

Quanto à não conformidades, temos que a distribuição do número de não conformidades por empresa é assimétrica distorcida à direita, o que significa que a maioria das empresas possui um baixo número de NCs.

**Gráfico 1. Histograma e curva de distribuição do número de NCs por empresa.**

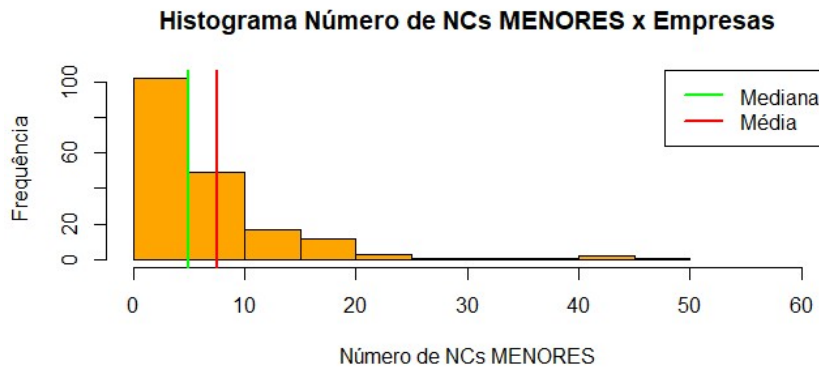
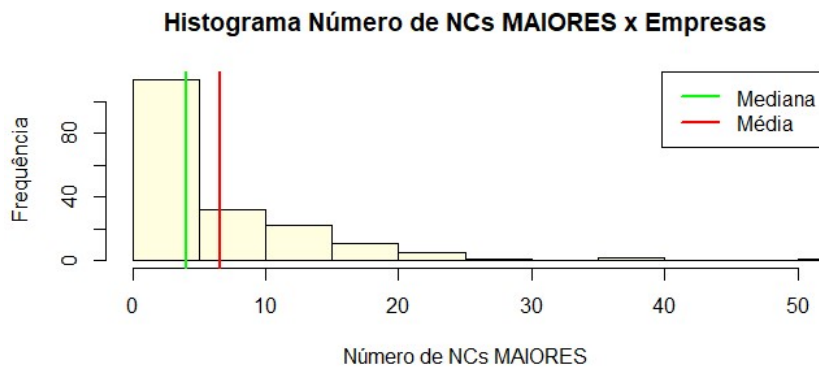
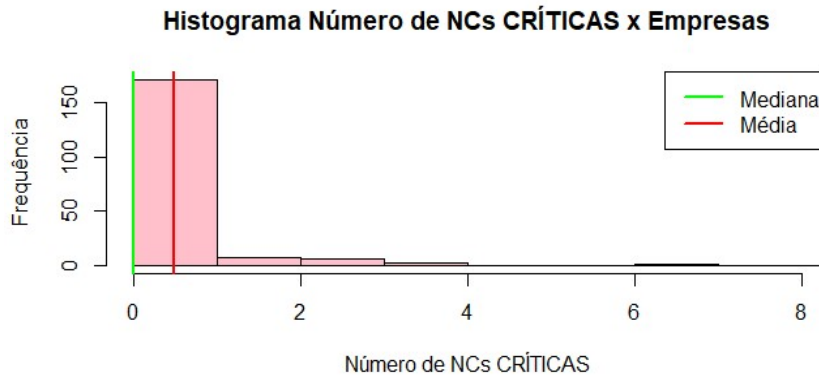


Fonte: elaborado pela autora.

Fragmentando-se a avaliação em torno do tipo e não conformidade observada, identifica-se o mesmo comportamento para NCs críticas, maiores e menores.

**Gráfico 2. Histograma do número de NCs críticas, maiores e menores, respectivamente, por empresa.**





Fonte: elaborado pela autora.

Observando-se os valores de média, mediana e desvio padrão calculados para essas variáveis, conclui-se que há uma alta variabilidade no conjunto quanto ao número e à natureza de NCs.

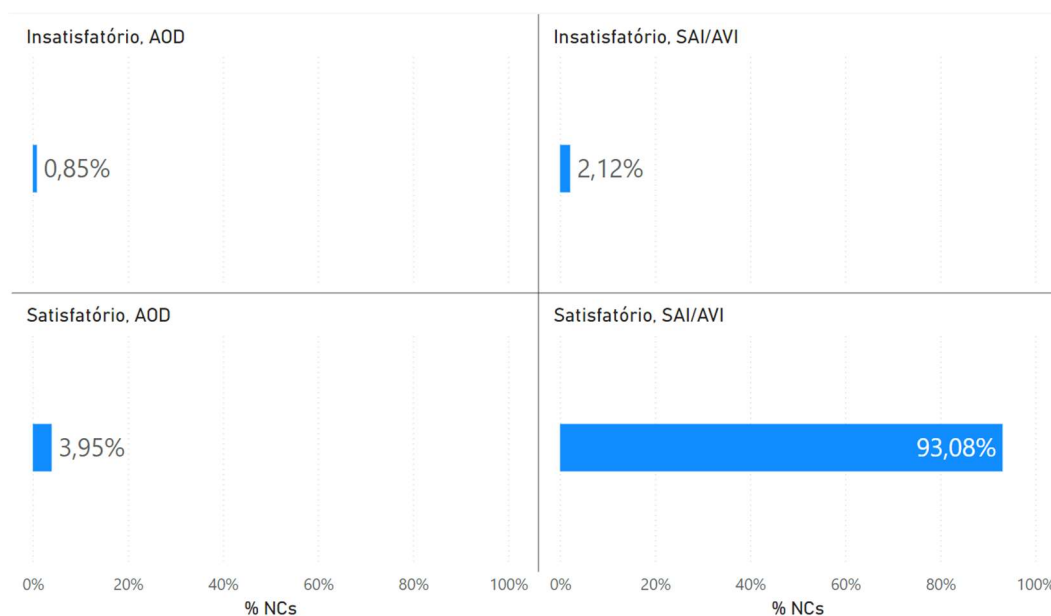
**Tabela 6. Valores de média, mediana e desvio padrão referentes a não conformidades contidos no conjunto de dados de Inspeções Sanitárias antes dos cruzamentos.**

	Média	Mediana	Desvio padrão
Crítica	0	0,49	1,77
Maior	6,59	4,00	8,63
Menor	7,53	5,00	7,76
Número de NCs	14,62	10,00	14,81

Fonte: elaborado pela autora.

Quanto à distribuição das NCs por fabricantes, temos que, no conjunto final, a grande maioria está concentrada em empresas com classificação SAI/AVI e que não tiveram produtos com desvio de qualidade identificados em análises do SNVS.

**Gráfico 3. Percentual de NCs por classificação do fabricante e desfecho de análise de produto.**



Fonte: elaborado pela autora.

Isso demonstra que o número de não conformidades pode não ser tão relevante para a qualidade dos medicamentos fabricados por um estabelecimento quanto a criticidade dos desvios observados.

Uma situação prevista e observada no conjunto de dados final foi o desequilíbrio nos dados, também recorrente em evidências do “mundo real” (MALOOF, 2003). Das 1613 observações, apenas 36 (2,2%) representam o resultado de interesse “insatisfatório”. Conforme mencionado anteriormente, o desequilíbrio de dados adiciona desafios aos modelos de ML, pois a baixa incidência do desfecho de interesse pode ocasionar um mascaramento da acurácia do modelo, sendo necessárias métricas de performance auxiliares para a conclusão sobre seu desempenho.

Quanto à natureza dos medicamentos constantes no conjunto de dados Harpya, 37% são produtos biológicos, dentre eles vacinas, soros hiperimunes (antiofídico, antiaracnídeo, antiescorpiônico, antirrábico, antitetânico, dentre outros) e hemoderivados (imunoglobulina e fatores de coagulação).

Com relação à via de administração, medicamentos *substandard* em apresentações injetáveis geralmente representam maior potencial de dano ao paciente uma vez que a biodisponibilidade de produtos administrados por essa via é imediata. Assim, quaisquer contaminantes, ou até mesmo excesso de princípio ativo tem um impacto muito maior na condição clínica do paciente, em contraposição a medicamentos tópicos ou orais, cujas barreiras naturais que oferecem à absorção e biodisponibilidade podem impedir, retardar ou diminuir efeitos farmacológicos e clínicos indesejáveis dos medicamentos *substandard*. Assim, avaliou-se a prevalência de medicamentos injetáveis no conjunto de dados. Tendo em vista que a qualidade dos registros é por vezes insuficiente, em alguns casos não foi possível determinar com certeza se o produto era ou não injetável. Assim, foram contabilizados todos os produtos confirmadamente e também aqueles possivelmente injetáveis. O percentual de medicamentos injetáveis é de 64,1% no conjunto de dados tratado.

Com relação à origem dos medicamentos com análise insatisfatória, temos que a maioria dos produtos analisados desde o início dos registros do Harpya são fabricados por empresas estrangeiras, perfazendo 64,5% do total, o que é um reflexo de normas específicas que determinam a análise obrigatória de vacinas e imunoglobulinas pelo INCQS. No entanto, apenas 13% de todas as análises com resultado “insatisfatório” são de medicamentos fabricados por empresas fora do Brasil. No conjunto de dados final, devido aos cruzamentos realizados, 100% das análises com resultado “insatisfatório” são de produtos fabricados por empresas nacionais.

Conforme mencionado no capítulo 2, amostras de medicamentos no mercado podem ser coletadas e analisadas pelo SNVS como consequência de dois fatos: suspeitas de desvios de qualidade oriundas de reclamações ou denúncias, ou fazem parte de coletas sistemáticas e deliberadas no âmbito de programas de monitoramento. Observando-se o conjunto de dados históricos do Harpya, temos que 28% das análises são realizadas no âmbito de programas de monitoramento, sendo as demais realizadas em decorrência de suspeitas de desvios. O percentual de análises insatisfatórias em cada caso é de 4,6% em análises referentes a programas e 1,2% em análises referentes a denúncias.

## 6. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A base de dados pré-processada foi submetida aos modelos previstos no item 4.1<sup>8</sup> e os resultados estão sumarizados na tabela 3.

**Tabela 2. comparação de resultados entre modelos.**

Modelo	Número de variáveis	Acurácia	ROC_AUC
LASSO	10	0.994	0.989
Ridge	440	0.988	0.989
Elastic Net	25	0.994	0.989

Fonte: elaborado pela autora.

Os três modelos de regressão regularizada tiveram resultados semelhantes em termos de acurácia e ROC AUC. Elastic Net e LASSO apresentaram os mesmos valores de acurácia e ROC AUC, confirmando o que é descrito na literatura acerca de sua superioridade de desempenho (ZOU; HASTIE, 2005).

Como discutido anteriormente, há que se avaliar de forma conjunta o resultado de acurácia e ROC AUC, dada a característica desequilibrada do conjunto de dados. O melhor resultado obtido para ROC AUC foi de 0,988, ou seja, a capacidade do modelo de distinguir os verdadeiros positivos dos falsos positivos é excelente. Considerando-se que o contexto trabalhado é o do risco sanitário, o modelo atende às expectativas do princípio da precaução, que dita que as ações de vigilância sanitária podem exceder o meramente necessário dentro de um contexto de proteção à saúde (DALLARI;

<sup>8</sup> Dado a limitações na capacidade computacional, não foi possível realizar a aplicação do modelo Random Forest.

VENTURA, 2002). Em outras palavras, o modelo pretende prever as empresas que produzirão medicamentos com desvios de qualidade, portanto o que de fato importa é que todas essas empresas – as verdadeiras positivas – estejam devidamente abarcadas na predição.

Os modelos de regressão linearizada identificaram diferentes números de variáveis, sendo 10 com LASSO, 25 com Elastic Net, e 440 com Ridge. Isso se deve ao fato de que LASSO e Elastic Net realizam a eliminação de colineares, enquanto Ridge reduz o valor de colineares a próximo de zero. A seguir são detalhados os coeficientes mais relevantes para os modelos.

**Tabela 3. Variáveis relevantes para LASSO (n=10).**

Variável	Descrição	Coefficiente
Não conformidade crítica Contaminação cruzada	Não conformidade crítica identificada em inspeção à empresa relacionada à ausência de medidas para evitar a contaminação cruzada por meio da atenção ao projeto das instalações e equipamentos, bem como por meio da atenção ao desenho do processo e implementação de quaisquer medidas técnicas ou organizacionais pertinentes, incluindo processos de limpeza eficazes e reproduzíveis (descumprimento do art. 171 da RDC 658/22). Os projetos de instalação das áreas produtivas e, principalmente, de pesagem e dispensação e matérias primas, devem ser concebidos e executados de forma a impedir que matérias primas sejam contaminadas com outras que estejam em processamento concomitante ou subsequente, especialmente porque durante os processos produtivos há bastante geração de pós. A contaminação cruzada é um desvio extremamente difícil de ser detectado por meio de análises laboratoriais, dado a algumas contaminações poderem ocorrer em pequenas quantidades que não são identificadas por conta do limite de detecção de equipamentos, porém em quantidade suficiente para gerar efeitos em pacientes. Além do projeto das áreas, medidas organizacionais como procedimentos específicos de limpeza e movimentação controlada de materiais também representam ações necessárias à prevenção da contaminação cruzada.	-1,227 x 10 <sup>16</sup>

<p>Não conformidade maior Revalidação de sistemas computadorizados</p>	<p>Não conformidade maior identificada em inspeção à empresa, relacionada à ausência de revalidação periódica de sistemas computadorizados (descumprimento do art. 35 da IN 134/22). Sistemas computadorizados devem ser validados de modo a comprovar que cumprem as funções a que se propõem. Os sistemas geralmente devem ser revalidados periodicamente ou frente a mudanças, para garantir que se mantém em funcionamento adequado mesmo com o passar do tempo.</p>	<p>-0,698</p>
<p>Não conformidade maior Condições de armazenamento</p>	<p>Não conformidade maior identificada em inspeção à empresa relacionada a condições inadequadas de iluminação, temperatura, umidade e ventilação durante a fabricação e armazenamento de medicamentos, ou o funcionamento de equipamentos (descumprimento do art. 67 da RDC 658/22). O armazenamento correto de matérias-primas, intermediários e produtos acabados sob condições adequadas de temperatura, luz e umidade é crucial para a manutenção da qualidade desses materiais. Caso haja necessidade de utilização de câmaras frias, refrigeradores, freezers, etc., estes equipamentos devem estar devidamente qualificados.</p>	<p>-6,152 x 10<sup>15</sup></p>
<p>Não conformidade maior Contaminação cruzada por geração de pó</p>	<p>Não conformidade maior identificada em inspeção à empresa relacionada à ausência de medidas específicas para evitar a contaminação cruzada e facilitar a limpeza nos casos em que é gerado pó durante a produção, como durante as operações de amostragem, pesagem, mistura e processamento, ou na embalagem de produtos sólidos (descumprimento do art. 81 da RDC 658/22). Medidas de contenção apropriadas devem ser empregadas quando há geração de pós nas atividades produtivas, como por exemplo, com a segregação de áreas, uso de exaustores, apropriado desenho do sistema de ar e uso de sistemas fechados de produção, dentre outros.</p>	<p>-7,771 x 10<sup>14</sup></p>
<p>Não conformidade menor Integridade de dados</p>	<p>Não conformidade menor identificada em inspeção à empresa relacionada à ausência de implementação de controles adequados para garantir a precisão, integridade, disponibilidade e legibilidade dos documentos (descumprimento do art. 116 da RDC 658/22). Os registros realizados no âmbito das BPF devem possuir, dentre outras, características de precisão, integridade, disponibilidade e legibilidade. Isso se traduz em um conjunto de regras e controles para a realização de registros manuais (como utilização de tinta indelével, assinaturas, livros de registro com páginas numeradas) e também eletrônicos (trilhas de auditoria, controle de mudanças, captação de metadados).</p>	<p>1,606 x 10<sup>16</sup></p>

Não conformidade menor Revisão periódica de produto	Não conformidade menor identificada em inspeção à empresa referente à não condução de revisões periódicas da qualidade de medicamentos com o objetivo de verificar a consistência do processo existente, adequação das especificações aplicadas tanto para matéria-prima quanto para produto acabado, quaisquer tendências e identificar melhorias em produtos e processos (descumprimento do art. 15 da RDC 658/22). As revisões periódicas de produto são exercícios geralmente anuais nos quais todos os fatos e dados importantes referentes a um determinado medicamento/insumo são compilados em um documento. Tal documento tem como objetivo avaliar o <i>status quo</i> do produto, e não prepará-lo significa não ter uma visão geral sobre esse estado de qualidade.	-1,842 x 10 <sup>16</sup>
Não conformidade menor Produtos devolvidos	Não conformidade menor identificada em inspeção à empresa relacionada à não destruição de produtos devolvidos pelo mercado e que deixaram o controle do Fabricante (descumprimento do art. 227 da RDC 658/22). Produtos que foram objeto de devoluções por parte do mercado, e que em algum momento saíram da cadeia de custódia do fabricante durante a logística reversa, no geral devem ser destruídos, pois não se pode mais garantir que estes tenham sido mantidos sob as condições apropriadas de armazenamento e transporte, além de poderem ter sido sujeitos à adulteração.	-0,062
Empresa aguardando inspeção	A empresa encontra-se em vias de ser inspecionada ou reinspecionada.	0,180
Impugnação de notificação fiscal aguardando análise	A empresa foi notificada em algum processo administrativo junto à Anvisa, impugnou a decisão e o processo se encontra na área técnica para apreciação.	-0,227
Aditamento a processo de produtos controlados	A empresa realizou aditamento a processo de prestação de contas de medicamentos controlados.	-0,378

Fonte: elaborado pela autora.

**Tabela 4. Variáveis relevantes para Elastic Net (n=25).**

Variável	Descrição	Coefficiente
Crítica	Número de não conformidades críticas identificadas em inspeção à empresa.	-0,038



Não conformidade crítica Contaminação cruzada	Não conformidade crítica identificada em inspeção à empresa relacionada à ausência de medidas para evitar a contaminação cruzada por meio da atenção ao projeto das instalações e equipamentos, bem como por meio da atenção ao desenho do processo e implementação de quaisquer medidas técnicas ou organizacionais pertinentes, incluindo processos de limpeza eficazes e reproduzíveis (descumprimento do art. 171 da RDC 658/22).	-0,300
Não conformidade maior Revalidação de sistemas computadorizados	Não conformidade maior identificada em inspeção à empresa, relacionada à ausência de revalidação periódica de sistemas computadorizados (descumprimento do art. 35 da IN 134/22).	-0,325
Não conformidade maior Integridade de dados	Não conformidade maior identificada em inspeção à empresa relacionada à ausência de implementação de controles adequados para garantir a precisão, integridade, disponibilidade e legibilidade dos documentos (descumprimento do art. 116 da RDC 658/22).	-0,426
Não conformidade maior Controle de qualidade	Não conformidade maior identificada em inspeção à empresa relacionada a descumprimento de requisitos básicos de estrutura e funcionamento do Controle de Qualidade (descumprimento do art. 14 da RDC 658/22). O controle de qualidade é um departamento de importância estratégica para a indústria de medicamentos, pois este é responsável por realizar os testes finais de liberação dos lotes para o mercado. Os laboratórios devem seguir uma série de regras estabelecidas nas normas de BPF, caso contrário, os resultados por eles produzidos não podem ser considerados confiáveis.	-0,329
Não conformidade maior Armazenamento	Não conformidade maior identificada em inspeção à empresa relacionada a condições inadequadas de iluminação, temperatura, umidade e ventilação durante a fabricação e armazenamento de medicamentos, ou o funcionamento de equipamentos (descumprimento do art. 67 da RDC 658/22). A manutenção das condições apropriadas durante a fabricação ou armazenamento de produtos irá garantir que o padrão de qualidade destes seja mantido, e não ocorrerá a aceleração de processos de degradação.	-4,648 x 10 <sup>15</sup>
Não conformidade maior Contaminação cruzada por geração de pó	Não conformidade maior identificada em inspeção à empresa relacionada à ausência de medidas específicas para evitar a contaminação cruzada e facilitar a limpeza nos casos em que é gerado pó durante a produção, como durante as operações de amostragem, pesagem, mistura e processamento, ou na embalagem de produtos sólidos (descumprimento do art. 81 da RDC 658/22).	-1,382 x 10 <sup>16</sup>

<p>Não conformidade menor Backup de dados eletrônicos</p>	<p>Não conformidade menor identificada em inspeção à empresa que diz respeito à impossibilidade de que dados armazenados eletronicamente gerem cópias impressas claras (descumprimento do art. 31 da IN 134/22). Em consonância com os requerimentos de BPF relacionados a integridade de dados, é necessário que todos os documentos eletrônicos relevantes sejam armazenados em <i>backup</i>, e que esse <i>backup</i> seja passível de ser restaurado. Quando isso não ocorre, não é possível garantir a integridade e fidedignidade dos dados.</p>	<p>-1,389 x 10<sup>16</sup></p>
<p>Não conformidade menor Validação de limpeza – tempo de sujo/limpo</p>	<p>Não conformidade menor identificada em inspeção à empresa, relacionada com a não consideração da influência do tempo entre a fabricação e a limpeza e do tempo entre a limpeza e o uso, para a definição dos tempos de espera de limpo e de sujo (descumprimento do art. 110 da IN 138/22). A limpeza de equipamentos de fabricação deve ser validada e tem como principais objetivos a remoção de resíduos dos materiais processados, remoção de micro-organismos, bem como a remoção de agentes de limpeza. O contato prolongado de resíduos nos equipamentos pode tornar mais difícil a remoção de algumas substâncias com tendência a formar incrustações. Além disso, também é necessário saber quanto tempo após a limpeza o equipamento permanece livre de micro-organismos. Por esses motivos há que se estabelecer os tempos e limpo e sujo.</p>	<p>-1,370 x 10<sup>16</sup></p>
<p>Não conformidade menor Frequência de revalidação</p>	<p>Não conformidade menor identificada em inspeção à empresa que diz respeito à frequência inadequada de requalificação/revalidação de equipamentos, instalações, utilidades e sistemas (descumprimento do art. 40 da IN 138/22). Validações são estudos que irão trazer certeza sobre o apropriado funcionamento de um equipamento, instalação, utilidade ou sistema dentro de parâmetros pré-estabelecidos. Caso as validações não sejam conduzidas em uma frequência apropriada, não há como assegurar que esses elementos tenham operado de maneira apropriada.</p>	<p>-1,370 x 10<sup>16</sup></p>
<p>Não conformidade menor Integridade de dados</p>	<p>Não conformidade menor identificada em inspeção à empresa que diz respeito à integridade de dados (descumprimento do art. 116 da RDC 658/22).</p>	<p>0,617</p>

Não conformidade menor Descumprimento de procedimentos	Não conformidade menor identificada em inspeção à empresa que diz respeito ao descumprimento de procedimentos operacionais estabelecidos (descumprimento do art. 117 da RDC 658/22). Para que as atividades relacionadas a fabricação e medicamentos sejam executadas de maneira apropriada, procedimentos operacionais padrão devem estar disponíveis e devem ser seguidos.	0,227
Não conformidade menor Procedimentos não aprovados	Não conformidade menor identificada em inspeção à empresa que diz respeito à necessidade de aprovação de procedimentos e outros documentos da qualidade por pessoas apropriadas (descumprimento do art. 119 da RDC 658/22). Os documentos da qualidade, como procedimentos operacionais padrão, devem ser aprovados e assinados pelas pessoas apropriadas.	-0,181
Não conformidade menor Revisão periódica de produto	Não conformidade menor identificada em inspeção à empresa que diz respeito à realização de avaliações periódicas da qualidade (descumprimento do art. 15 da RDC 658/22).	-1,217 x 10 <sup>16</sup>
Não conformidade menor Produtos devolvidos	Não conformidade menor identificada em inspeção à empresa que diz respeito à necessidade de destruição de amostras recolhidas do mercado cuja qualidade não seja satisfatória (descumprimento do art. 227 da RDC 658/22). Amostras de mercado recebidas pela empresa que tenham sua qualidade tida como insatisfatória devem ser destruídas e nunca sujeitas a reprocessamento.	-1,357 x 10 <sup>16</sup>
Empresa aguardando inspeção	A empresa encontra-se em vias de ser inspecionada ou reinspecionada.	0,105
Aditamento – parecer público de avaliação do medicamento – aditado ao processo	Parecer público de avaliação do processo de registro de medicamento foi aditado ao processo de registro.	0,076
AFE/AE – alteração de responsável técnico – petição encerrada	Petição encerrada frente à solicitação de inclusão de novo responsável técnico do estabelecimento junto à Anvisa.	0,015
Autorização de aditamento por terceiro (certificação e fiscalização) – distribuído para a área responsável	A empresa fabricante terceirista realizou aditamento de informações referentes a certificação e fiscalização junto à Anvisa e a documentação se encontra disponível para análise da área técnica da Anvisa.	0,007
Informação de farmacovigilância – distribuído para a área responsável	A empresa realizou aditamento de informações de farmacovigilância junto à Anvisa e a documentação se encontra disponível para análise da área técnica da Anvisa.	0,018
Insumos farmacêuticos ativos biológicos – renovação de certificação de BPF de indústria nacional deferida	A empresa peticionou junto à Anvisa a renovação da certificação de insumos farmacêuticos ativos para o estabelecimento fabricante e a petição foi deferida pela Anvisa.	0,002

Desvio de qualidade proveniente de denúncia – queixa técnica confirmada para autuação	Queixa técnica investigada pela Anvisa referente a produto fabricado pela empresa foi confirmada e a empresa será autuada pela Anvisa.	-0,070
---	--	--------

Fonte: elaborado pela autora.

**Tabela 5. 10 variáveis mais relevantes para Ridge (n=440).**

Variável	Descrição	Coeficiente
Classificação da empresa	A empresa foi classificada como AOD após inspeção sanitária.	-0,055
Não conformidade crítica Investigação de desvio	Não conformidade crítica identificada em inspeção à empresa acerca de falha na investigação de causa raiz quando há suspeita de erro humano sem que esse fato seja formalmente documentado, para garantir que causas reais relacionadas aos processos, procedimentos ou sistemas não sejam mascaradas e negligenciadas (descumprimento do art. 340 da RDC 654/22).	0,026
Não conformidade crítica Controle de qualidade	Não conformidade crítica identificada em inspeção à empresa relacionada a descumprimento de requisitos básicos de estrutura e funcionamento do Controle de Qualidade (descumprimento do art. 14 da RDC 658/22).	0,028
Não conformidade maior Validação de sistemas computadorizados	Não conformidade maior identificada em inspeção à empresa acerca da validação não abarcar verificações de que dados não foram alterados em valor ou significado durante processo de migração em sistemas computadorizados (descumprimento do art. 24 da IN 134/22). Uma das etapas importantes da validação de sistemas computadorizados quando há migração de dados de um sistema antigo para um novo é a verificação de que esses dados não tenham sido alterados. Essa investigação deve ser parte da validação.	-0,033
Não conformidade maior Backup de dados	Não conformidade maior identificada em inspeção à empresa que se relaciona com a não realização de backups ou não verificação da capacidade de restauração de dados (descumprimento do art. 30 da IN 134/22).	0,014
Não conformidade maior Revalidação de sistemas computadorizados	Não conformidade maior identificada em inspeção à empresa, relacionada à ausência de revalidação periódica de sistemas computadorizados (descumprimento do art. 35 da IN 134/22).	-0,016

Não conformidade maior Integridade de dados	Não conformidade maior identificada em inspeção à empresa, relacionada à integridade dos sistemas de gestão de dados e de documentos, os quais devem ser projetados para registrar a identidade dos usuários que inserem, alteram, confirmam ou excluem dados, incluindo data e hora (descumprimento do art. 39 da IN 134/22). Trilhas de auditoria são elementos essenciais para a garantia da integridade de dados, de modo que todas as informações referentes a determinado dado sejam rastreáveis.	-0,033
Não conformidade maior Qualificação de fornecedores em hemoderivados	Não conformidade maior identificada em inspeção à empresa, referente a falhas na qualificação de fornecedores em hemoderivados (descumprimento do art. 20 da IN 137/22). A qualificação de fornecedores é parte importantíssima do trabalho de garantia da qualidade em um fabricante de medicamentos. Os insumos a serem utilizados na produção de medicamentos devem ter sua origem em fontes confiáveis. O processo de qualificação dos fornecedores envolve uma série de controles que, de forma conjunta, irão possibilitar a aquisição de insumos com procedência verificada.	0,014
Não conformidade maior Requisitos farmacopeicos de materiais de partida	Não conformidade maior identificada em inspeção à empresa, referente ao fato de que materiais de partida não atendem a requisitos de monografias relevantes da Farmacopeias reconhecidas pela Anvisa e às condições estabelecidas no respectivo dossiê de registro, incluindo o Arquivo Mestre de Plasma, quando aplicável (descumprimento do art. 39 da IN 137/22). Materiais a serem usados na fabricação de medicamentos devem atender a padrões de qualidade dispostos em Farmacopeias, e esses padrões devem ser os mesmos que os informados no dossiê de registro do produto junto à Anvisa.	0,014
Não conformidade maior Validação de limpeza – seleção de pior caso	Não conformidade maior identificada em inspeção à empresa referente à incorreta seleção do pior caso para a validação de limpeza (descumprimento do art. 104 da IN 138/22). Durante a validação de limpeza em uma linha produtiva na qual vários medicamentos ou concentrações diferentes são fabricados, deve ser escolhido o medicamento “pior caso”, ou seja, aquele mais difícil de ser limpo, como objeto da validação. Assim é possível garantir que todos os outros também serão removidos com sucesso.	0,028

Fonte: elaborado pela autora.

Apesar da diferença na quantidade de variáveis, foi possível observar que 6 variáveis relevantes selecionadas se repetiram nos três modelos: falhas relacionados à validação de sistemas computadorizados e *backups* de dados; deficiências nas medidas para prevenção de contaminação cruzada; condições de armazenamento inadequadas; falhas na garantia da integridade de dados BPF relevantes; deficiências relacionadas à elaboração da revisão periódica de produto e a gestão inapropriada de amostras de produtos devolvidos ou objeto de reclamações de mercado.

Dentre as variáveis mais relevantes para todos os modelos predominaram a classificação da empresa após a inspeção, o número de não conformidades críticas identificadas em inspeção, bem como não conformidades específicas identificadas nos estabelecimentos fabricantes durante as inspeções de boas práticas de fabricação.

Com relação ao fato de a empresa ter sido classificada como AOD descrito na variável “Column1.Classificacao”, tal classificação é conferida à empresa quando esta apresenta alguma não conformidade crítica, ou certas não conformidades maiores específicas e de alto risco. Assim, é perfeitamente compatível com as premissas teóricas que esta variável seja também relevante para o modelo.

Com relação às não conformidades específicas detectadas em inspeções, sobressaem aquelas categorizadas como críticas ou maiores, e referentes ao sistema da qualidade farmacêutica, como validação e qualificação de equipamentos e processos, validação de sistemas computadorizados, integridade de dados, controle de qualidade, cumprimento de procedimentos, qualificação de fornecedores, verificação continuada de processo, dentre outros. Esse achado também se alinha com a realidade da relevância de um SQF fortalecido na fabricação de medicamentos de qualidade (INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE, 2008).

Importante destacar que, conforme foi hipotetizado, dados regulatórios de registro e autorizações oriundos do sistema Datavisa figuraram dentre as variáveis selecionadas por LASSO e Elastic net e por Ridge, ainda que não com tanta relevância quanto às relacionadas a dados de inspeção. No entanto esses resultados devem ser avaliados com cautela, pois os modelos empregados não se destinam à inferência

causal. Portanto, o fato de que algumas dessas variáveis tenham sido selecionadas não significa que estas expliquem o fenômeno, e além disso, podem mascarar colinearidades.

Diante dos resultados obtidos, o modelo mais interessante para aplicação prática na Agência é LASSO, por um lado pelos melhores valores de acurácia e ROC AUC, mas também pela esparsidade, dado que se vale apenas de 10 variáveis, o que representa um potencial de redução de custos em termos de coleta de dados, bem como custos computacionais.

Diversas limitações foram encontradas durante a realização deste trabalho, e a principal delas diz respeito à qualidade e integridade dos dados. Na coleta de informações sobre desvios de qualidade de medicamentos há um racional prevalente de que a melhor informação é aquela que está disponível, e nem sempre a qualidade dessa informação inicial é tão importante porque o objetivo deste tipo de coleta é a obtenção de sinais indicativos de que há problemas de qualidade envolvendo determinado produto. Essa lógica parece ser aplicada a outras situações vivenciadas pela Anvisa, que não necessariamente compartilham dos mesmos objetivos que a detecção de sinais. Nesse sentido, cabe aqui apontar que a cultura de dados da agência é ainda incipiente e a gestão da informação carece de maior atenção. Muitas bases possuem informações despadronizadas, com nomes de empresas e produtos com grafia imprecisa; campos que deveriam ser obrigatórios não preenchidos pelos usuários, além de um inexistente relacionamento entre as bases.

A base de inspeções sanitárias apresentou alguns problemas para seu uso neste trabalho, como a ausência de avaliação da categorização de não conformidades em algumas observações e a ausência de endereço, cidade e estado de algumas empresas localizadas no Brasil.

Quanto à base Harpya, a falta do CNPJ ou código único da empresa fabricante, somada à despadronização no registro do nome do fabricante e produto analisado demandaram extenso tratamento manual para que pudesse ser utilizada neste trabalho. Essa situação poderia ser evitada com procedimentos simples de relacionamento da base com outras já disponíveis, além também de diminuir o erro humano no momento da

inserção por meio da disponibilização de campos de preenchimento automático ou listas *drop-down*.

Cabe também mencionar que outras bases inicialmente contempladas para a utilização no estudo, e que contém informações relacionadas a desvios de qualidade, não puderam ser usadas dada a sua baixa qualidade.

Durante a avaliação de petições de certificação de boas práticas, o servidor realiza avaliação técnica que fundamenta a decisão de inspecionar uma empresa ou renovar a certificação com base no risco sanitário, analisando o desempenho da empresa quanto a diversos aspectos que podem contribuir para o risco sanitário do estabelecimento. As informações contidas nos pareceres de análise de petições de certificação possuem alguns campos cujos dados são armazenados em banco gerenciado pela Gerência de Inspeção e Fiscalização Sanitária (GGFIS). O preenchimento dos dados nos pareceres eletrônicos não é orientado de forma padronizada pois a maioria dos campos é aberta, nem há avaliação ou ações corretivas por parte dos gestores quanto à efetividade da coleta.

Desta maneira, ainda que extremamente pertinentes, não foi possível incluir muitos desses dados neste estudo, como por exemplo se houve detecção de desvio de qualidade de produto fabricado por empresas contempladas no estudo, que, no entanto, haja sido detectado por outras agências reguladoras; informações relevantes como número de funcionários, tempo transcorrido desde a última inspeção da Anvisa, criticidade dos produtos para o SUS (Sistema Único de Saúde), bem como diversas outras informações interessantes geradas durante a análise de pedidos de certificação.

Outra importante limitação foi a observada na base de dados de recolhimentos. Os registros eram escassos (apenas 263 observações), pois a coleta sistemática iniciou-se a partir da recente criação do módulo de publicação eletrônica de medidas preventivas e cautelares no Datavisa. Assim, todas as publicações em Diário Oficial da União antes da criação desse módulo não estão contidas na base. Ainda, uma vez que o módulo é vinculado ao Datavisa, produtos sem registro ou com inconsistências no cadastro muitas vezes tem a inserção de dados de forma despadronizada, ou em alguns casos, quando a cessação do risco sanitário de forma imediata é mais urgente, podem sofrer



publicações “manuais” que não são executadas via módulo eletrônico no Datavisa, portanto tampouco entram na base.

Além da quantidade de registros não representativa de todas as ações, grande parte dos dados coletados possuía inconsistências na grafia de nomes de empresa, nomes de produtos e ações sanitárias adotadas; e que pelo fato de esta base possuir poucas observações, sua utilização no presente estudo iria promover um desequilíbrio ainda maior nos dados, decidiu-se por não empregá-la.

Diante desses fatos fica evidente a necessidade de investimento da agência no que tange à gestão de dados.

Finalmente, e talvez a mais importante limitação, foi o número de observações coletadas até o presente momento. A base de Inspeções Sanitárias começou a ser coletada sistematicamente há pouco mais de 2 anos, portanto possui ainda um número pequeno de observações. Também relevante é a baixa quantidade do resultado alvo “insatisfatório” na base Harpya, que apresentava apenas 2,2% do resultado alvo com relação ao conjunto de dados, o que pode ser um reflexo do próprio desenho dos programas de monitoramento.

Modelos preditivos são tão bons quanto os conjuntos de dados que os alimentam, portanto o modelo pode se tornar mais robusto e estável à medida em que mais dados são coletados. Diante disso, fica evidente que o amadurecimento e fortalecimento da coleta sistemática de dados nessas duas bases representa um cenário promissor para a adoção de modelos preditivos no âmbito da Anvisa. Além de problemas relacionados à gestão da informação, há que se mencionar também uma limitação metodológica com respeito aos modelos utilizados para o trabalho. Por se tratar de modelos de cunho preditivo, não é possível fazer inferências causais sobre o *underlying model* a partir das variáveis selecionadas. Não obstante, elas nos trazem elementos que podem direcionar a atenção para fatores importantes para o fenômeno. Desta forma, podemos concluir que os fatores preditivos mais relacionados ao desvio de qualidade são decorrentes de falhas cometidas pelas empresas fabricantes.

Diante disso, e não obstante as limitações aqui apontadas, entende-se que o uso do presente modelo preditivo de desvio de qualidade de medicamentos é extremamente válido e pode auxiliar no redesenho de programas e procedimentos internos, com o foco na racionalização de recursos e aumento da eficiência das ações.

Uma aplicação promissora pode ser no direcionamento de programas específicos de fiscalização, com foco nas empresas de maior risco. Hoje tais programas são criados esporadicamente no âmbito da GGFIS, sempre relacionados a problemas sanitários percebidos pelos gestores e pela sociedade como “urgentes”, e sempre limitados ao contingente de inspetores disponível para as ações. Como exemplos de programas conduzidos nos últimos 6 anos, podemos citar o programa de fiscalização de nitrosaminas em 2019, um piloto do programa de monitoramento da RDC 219/18, também em 2019; e um programa de fiscalização de farmácias de manipulação de medicamentos estéreis em 2023.

Ainda com relação à RDC 219/18, outra proposta seria o direcionamento para análise de petições de mudanças pós-registro oriundas dessas empresas, evitando que sejam aprovadas condicionalmente<sup>9</sup>. A análise dessas petições de pós registro pode contribuir para que desvios de qualidade sejam prevenidos. Ainda, o modelo pode ser

---

<sup>9</sup> A RDC 219/2018 foi publicada pela Anvisa para regulamentar o disposto na Lei 13.411 de 28 de dezembro de 2016. Esta lei altera a Lei 6.360/1976, que dispõe sobre a vigilância sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos e outros produtos de interesse à saúde. Seu intuito, segundo a ementa, é “dar transparência e previsibilidade ao processo de concessão e renovação de registro de medicamento e de alteração pós-registro”. Assim, a Lei 13.411 alterou diversos artigos específicos quanto ao registro e modificações pós-registro de medicamentos, em especial estabelecendo prazos para a publicação da decisão final quantos às petições. Para registro e pós-registro de medicamentos considerados prioritários, a decisão final deve ser dada em cento e vinte dias e sessenta dias, respectivamente, contados a partir da data do respectivo protocolo de priorização. Para registro e pós-registro de medicamentos considerados ordinários, os prazos para publicação da decisão final são de trezentos e sessenta e cinco dias e de cento e oitenta dias, respectivamente, contados a partir da data do respectivo protocolo da petição. Todas as petições cujo prazo legal seja excedido devem ser automaticamente aprovadas. Assim, a lei cria o termo “aprovação condicional”, que na prática significa que uma petição que já tenha sido automaticamente aprovada pode ser colocada em análise e um desfecho de reprovação pode ser concedido, frente a fatos que demonstrem a ausência das condições necessárias de qualidade, eficácia e segurança. Ocorre que mesmo antes da publicação da Lei 13.411 a Anvisa não era capaz de atender a esses prazos, e não houve incremento na força de trabalho, nem em ferramentas que pudessem auxiliar os técnicos em otimizar suas análises. Assim, pouco tempo depois de entrarem em vigência os artigos específicos da Lei 13.411 e a RDC 219/18, as equipes foram reorganizadas para analisarem primordialmente petições de registro, que representam maior risco sanitário, em detrimento do pós-registro. Desta forma, desde então a maioria das petições de pós-registro vem sendo aprovada condicionalmente, isto é, sem serem analisadas.

útil em concretizar o programa de monitoramento estabelecido pela referida norma, que até o presente momento não foi implementado de maneira perene.

Uma vez que se observou que os fatores preditivos mais relacionados ao desvio de qualidade são decorrentes de falhas cometidas pelas empresas fabricantes, vislumbra-se também utilidade do modelo para a criação de um novo braço dos programas de monitoramento da qualidade de medicamentos supervisionados pela Gerência de Laboratórios de Saúde Pública (GELAS) da Anvisa, com foco nas empresas de maior risco, e não por grupos de produto transversais como atualmente são desenhados. A intensificação da coleta e análise de diversos produtos fabricados pelas empresas de maior risco pode trazer à tona mais produtos com desvio, que serão retirados de circulação, evitando danos à saúde da população.

Importante mencionar que, como todo movimento no âmbito de regulação de mercados é uma disputa de forças entre regulador e regulado, é esperada uma reação do setor questionando o modelo e sua validade como ferramenta, visto que poderia ser considerado um instrumento potencialmente violador do princípio da igualdade. Ainda, pode ser solicitada a publicização da metodologia, bem como das variáveis preditivas de desvios de qualidade ou mesmo as empresas de maior risco. Como resposta, as empresas podem buscar corrigir falhas específicas referentes a essas variáveis, de modo a se esquivarem de possíveis ações direcionadas em termos de fiscalização.

Poderíamos assumir que a Crítica de Lucas (Lucas, 1976) se aplicaria a esta situação pois claramente teremos agentes econômicos reagindo e buscando um comportamento que otimiza seus ganhos frente à política. Assim, com a mudança do comportamento dos agentes, há uma mudança de contexto e o modelo poderia não ser mais válido do ponto de vista matemático.

No entanto, cabe lembrar que, como posto por Kleinberg et al. (2015), trata-se neste caso de um problema “umbrela-like”, ou seja, em que não há pretensão de se trabalhar as causas dos desvios de qualidade, senão de prever que agentes os promoverão, e realizar intervenções sobre falhas cometidas por eles.

Ainda, há de se considerar que o próprio cenário sanitário é por natureza altamente mutável, tanto quanto a situações de saúde específicas vivenciadas pelo país e pelo mundo, como por exemplo, durante pandemias e epidemias; quanto por novas evidências científicas produzidas que podem refutar o *status quo*.

Diante disso, é importante considerar que o modelo aqui proposto não deve ser perene e um exercício de revisão e atualização deve ser periódico, valendo-se dos dados acumulados historicamente.

## 7. CONCLUSÕES

Conclui-se com este trabalho que é possível, valendo-se de dados coletados no ambiente regulatório, prever desvios de qualidade de medicamentos produzidos nesse mesmo ambiente com notória acurácia e precisão

Esse fato demonstra que existe espaço para racionalização de recursos da Anvisa no intuito de focar ações mais eficientes em empresas com maior potencial risco sanitário. Especialmente no que tange à alocação de ações de inspeção, fiscalização e monitoramento por análises laboratoriais, pode ser benéfico empregar uma abordagem mais científica, o que contribui para o cumprimento dos princípios da isonomia, impessoalidade e eficiência no tratamento ao setor regulado. A partir dos resultados obtidos, abre-se uma gama de possibilidades de aplicação não somente do próprio modelo preditivo de desvios de qualidade, mas também da abordagem de utilização de *machine learning* no ambiente regulatório como ferramenta que pode contribuir de forma significativa para o cumprimento da missão institucional da agência.

Dentre os métodos de *machine learning* utilizados, LASSO demonstrou ser o mais adequado, tanto pela acurácia quanto pela precisão, mas principalmente pela esparsidade. Não obstante, Ridge e Elastic Net também apresentaram excelentes resultados em termos de desempenho.

Uma vez que a coleta de dados de inspeção de forma sistematizada ainda é recente e levando-se em consideração o dinâmico cenário de saúde pública, é evidente que o modelo possui um grande potencial de aprimoramento futuro, à medida em que mais dados forem coletados. O processo de estimação deve, nesse sentido, ser contínuo e perene, principalmente em face da possibilidade de que as fabricantes de medicamentos mudem seu comportamento como resposta às mudanças de alocação das ações de inspeção, fiscalização e monitoramento das análises laboratoriais.

Apesar de que modelos preditivos não trazem certezas sobre os fatores causais do fenômeno estudado, foi possível identificar que dentre as variáveis mais relevantes elencadas pelos modelos para a predição de desvios de qualidade, a maioria se relaciona

com falhas no sistema da qualidade farmacêutica das empresas fabricantes de medicamentos. Esse fato vai diretamente ao encontro das vertentes atuais de regulação, que depositam grande relevância no desempenho do SQF como força motriz da qualidade em todos os outros sistemas da indústria farmacêutica sujeitos às BPF.

As limitações encontradas no estudo, principalmente referentes à qualidade e disponibilidade de dados demonstram oportunidades de melhoria na gestão de dados por parte da agência, bem como a oportunidades para ampliação e possivelmente redesenho de programas de monitoramento de mercado e de fiscalização. No entanto, as limitações se mostraram manejáveis e de forma alguma impeditivas para a construção do modelo.

## 8. REFERENCIAL BIBLIOGRÁFICO

ALJREES, T. Improving prediction of cervical cancer using KNN imputer and multi-model ensemble learning. **PLOS ONE**, 19(1), jan. 2024.

ALMUZAINI, T.; CHOONARA, I.; SAMMONS, H. Substandard and counterfeit medicines: a systematic review of the literature. **BMJ Open**, v. 3, n. 8, p. e002923, ago. 2013.

ANG, P. S. et al. Augmenting Product Defect Surveillance Through Web Crawling and Machine Learning in Singapore. **Drug Safety**, v. 44, n. 9, p. 939–948, 19 set. 2021.

ATHEY, S. Beyond prediction: Using big data for policy problems. **Science**, v. 355, p. 483–485, fev. 2017.

AWOTUNDE, O. et al. Discrimination of Substandard and Falsified Formulations from Genuine Pharmaceuticals Using NIR Spectra and Machine Learning. **Analytical Chemistry**, v. 94, n. 37, p. 12586–12594, set. 2022.

BRASIL. **Quem é Quem**. Disponível em <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/composicao/estrutura>. Acesso em 29/09/2020.

BRASIL. **Planejamento de Inspeções para Verificação das Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos e Insumos Farmacêuticos com Base no Risco Sanitário Associado. Procedimento operacional padrão SNVS 015, rev. 3**. Disponível em [https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/certificacao-e-fiscalizacao/compilado-procedimentos-SNVS/0015-pop-o-snvs-015/pop-o-snvs-015\\_revisao-3-planejamento-de-inspecao-com-base-no-risco.pdf](https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/certificacao-e-fiscalizacao/compilado-procedimentos-SNVS/0015-pop-o-snvs-015/pop-o-snvs-015_revisao-3-planejamento-de-inspecao-com-base-no-risco.pdf). Acesso em 07/03/2020.

BRASIL. **Agência Nacional de Vigilância sanitária – Institucional**. Disponível em <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/acessoainformacao/institucional>. Acesso em 13/11/2023.

DA SILVA, A. L. et al. Histórico do desenvolvimento e implementação de um sistema nacional de gerenciamento de amostras de produtos em Vigilância Sanitária. **Vigilância Sanitária em Debate**, v. 8, n. 4, p. 147–155, nov. 2020.

DALLARI, S. G.; VENTURA, D. D. F. L. O princípio da precaução: dever do Estado ou protecionismo disfarçado? **São Paulo em Perspectiva**, 16(2), p. 53–63, jun. 2002.

GAMARSKI, R.; MOTA, E. Sistemas de Informação em Vigilância Sanitária no Brasil: evolução no período de 2000 a 2005. **RECIIS**, v. 4, n. 2, jun. 2010.

GLAESER, E. L.; HILLIS, A.; KOMINERS, S. D; LUCA, M. Crowdsourcing City Government: Using Tournaments to Improve Inspection Accuracy. **American Economic Review**, p. (106)114-118, maio 2016.

HUSNAIN, A.; RASOOL, S.; SAEED, A.; HUSSAIN, H.K. Revolutionizing Pharmaceutical Research: Harnessing Machine Learning for a Paradigm Shift in Drug Discovery. **International Journal of Multidisciplinary Sciences and Arts**, v. 2, n. 2, p. 149-57, dez. 2023.

INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE. **Pharmaceutical quality system Q10**. Disponível em: <https://www.ich.org/page/quality-guidelines>. Acesso em: 30/10/2023.

JOHNSTON, A.; HOLT, D. W. Substandard drugs: a potential crisis for public health. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 78, n. 2, p. 218–243, ago. 2014.

KLEINBERG, J.; LUDWIG, J.; MULLAINATHAN, S.; OBERMEYER, Z. Prediction Policy Problems. **American Economic Review: Papers & Proceedings**, v.105, n.5, p. 491-495, 2015.

LEAKER, D. Sickness absence from work in the UK. **Economic & Labour Market Review**, v. 2, n. 11, p. 18–22, nov. 2008.

LUCAS, R. The Phillips Curve and Labor Markets. **American Elsevier**, v. 1, p. 19–46, 1976.

MALOOF, M. A. Learning When Data Sets are Imbalanced and When Costs are Unequal and Unknown. **Workshop on Learning from Imbalanced Data Sets II, ICML**, Washington DC, 2003.

MARTINEZ, J. C. et al. Enhanced Quality Control in Pharmaceutical Applications by Combining Raman Spectroscopy and Machine Learning Techniques. **International Journal of Thermophysics**, v. 39, n. 6, p. 79, jun. 2018.

MARTINS, M.A.F.; SCHERER, M.D.A.; LUCHESE, G. Vigilância e controle de medicamentos abaixo do padrão, falsificados e não registrados: revisão integrativa. **Revista Panamericana de Salud Publica**, v. 46, n.36, 2022.

METZ, C. E. Basic Principles of ROC Analysis. **Seminars in Nuclear Medicine**, v.8, n. 4, p. 283-98, out. 1978.

MULLAINATHAN, S.; SPIESS, J. Machine learning: An applied econometric approach. **Journal of Economic Perspectives**, v. 31, n.2, p.87-106, mar. 2017.

NAYYAR, G.M.L.; BREMAN, J.G.; NEWTON, P.N.; HERRINGTON, J. Poor-quality antimalarial drugs in southeast Asia and sub-Saharan Africa. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 12, p. 488-96, jun. 2012.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **A study on the public health and socioeconomic impact of substandard and falsified medical products**. Genebra: 2017. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241513432>. Acesso em 13/11/2020.

OZAWA, S. et al. Modeling the Health and Economic Impact of Substandard and Falsified Medicines: A Review of Existing Models and Approaches. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 107, n. 1, p. 14–20, jul. 2022.

PHARMACEUTICAL INSPECTION COOPERATION SCHEME. **Guide To Good Manufacturing Practice for Medicinal Products PE 009-16 (Part I)**. Genebra: 2023. Disponível em <https://picscheme.org/en/publications?tri=gmp#zone>. Acesso em 13/11/2023.



RASHEED, H.; HÖLLEIN, L.; HOLZGRABE, U. Future Information Technology Tools for Fighting Substandard and Falsified Medicines in Low- and Middle-Income Countries. **Frontiers in Pharmacology**, v. 9, ago. 2018.

RENDA, A.; SCHREFLER, L.; LUCHETTA, G.; ZAVATTA, R. Assessing the costs and benefits of regulation. Bruxelas: **Centre for European Policy Studies**. Disponível em <https://www.ceps.eu/ceps-publications/assessing-costs-and-benefits-regulation/>. Acesso em 13/11/2023.

RIBEIRO FRANCA, J.; MORAES CARMO, A. C.; SANCHES PEREIRA, R. Painel de registro de medicamentos sintéticos e semissintéticos no Brasil. **Vigilância Sanitária em Debate: Sociedade, Ciência & Tecnologia**, v. 9, n. 3, p. 23–31, ago. 2021.

SINDUSFARMA. **Relatório Anual de Atividades Sindusfarma 2021**. São Paulo: 2021. Disponível em <https://sindusfarma.org.br/publicacoes/exibir/17262-relatorio-anual-de-atividades-2021>. Acesso em 13/11/2023.

U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. **Drug Shortages: Root Causes and Potential Solutions**. Washington: 2021. Disponível em <https://www.fda.gov/media/131130/download?attachment>. Acesso em 13/11/2023.

VAN NESS, M.; BOSSCHIETER, T.M.; HALPIN-GREGORIO, R.; UDELL, M. The Missing Indicator Method: From Low to High Dimensions. **Proceedings of the ACM SIGKDD Conference on Knowledge Discovery and Data Mining**, ago. 2023.

VARIAN, H. R. Big Data: New Tricks for Econometrics. **Journal of Economic Perspectives**, v. 28, n. 2, p. 3–28, maio 2014.

VEJA SAÚDE, E. ABRIL. **Quase 200 lotes de remédios para hipertensão são recolhidos pela Anvisa**. Disponível em: <https://saude.abril.com.br/medicina/quase-200-lotes-de-remedios-para-hipertensao-sao-recolhidos-pela-anvisa/>. Acesso em 10/05/2019.

VENABLES, W. N.; SMITH, D. M. An Introduction to R. **Notes on R: A Programming Environment for Data Analysis and Graphics Version 4.2.1**. Disponível em: <http://www.r-project.org>. Acesso em 29/11/2021.

YOUNG, L.; ZHENZHOU, L. Deep learning-based prediction of in-hospital mortality for sepsis. **Scientific Reports**, v. 14, p. 372, jan. 2024.

ZENG, J.; USTUN, B.; RUDIN, C. Interpretable classification models for recidivism prediction. **Journal of the Royal Statistical Society Series A**, v. 180, Part 3, p.689-722, 2017.

ZHANG, Z. Missing data imputation: Focusing on single imputation. **Annals of Translational Medicine**, v. 4, n. 1, jan. 2016.

ZOU, H.; HASTIE, T. Regularization and variable selection via the elastic net. **Journal of the Royal Statistical Society Series B**, v. 67, Part 2, p. 301-320, 2005.

## 9. APÊNDICE I – Correspondências após “revisação”.

Tipo	Publicação original	Numeração “revisação”	Alteração de conteúdo
RDC	301/19	658/22	A RDC 301 continha 379 artigos, a 658 foi publicada com 380 artigos. As duas alterações relevantes são: o parágrafo único do art. 7º da 301 se tornou artigo 78 na 658, e reordenou todos os artigos subsequentes. Ainda, o art. 8º item XIV possuía alíneas a, b, c e d; na 658 estas se tornaram parágrafos do item XVII do art. 8º.
RDC	69/14	654/22	Sim, para harmonização ao PIC/s PE-009-17 Parte II.
IN	35/19	Não foi republicada	Não
IN	36/19	127/22	Não
IN	37/19	128/22	Não
IN	38/19	129/22	Não
IN	39/19	130/22	Não
IN	40/19	131/22	Não
IN	41/19	132/22	Não
IN	42/19	133/22	Não
IN	43/19	134/22	Não
IN	44/19	135/22	Não
IN	45/19	136/22	Não
IN	46/19	137/22	Não

IN	47/19	138/22	Não
IN	48/19	139/22	Não

## 10. APÊNDICE II – Lista de *status* Datavisa

- [1] "ANUIDO"
- [2] "DISTRIBUIDO PARA A AREA RESPONSAVEL"
- [3] "NAO ANUIDO"
- [4] "CONCLUIDA ANALISE"
- [5] "ADITADO AO PROCESSO"
- [6] "EM EXIGENCIA"
- [7] "CONCLUIDA ANALISE - DEFERIDO"
- [8] "CONCLUIDA ANALISE - INDEFERIDO"
- [9] "RELATORIO ANALISADO"
- [10] "PETICAO ENCERRADA"
- [11] "RECURSO NAO RETRATADO"
- [12] "EM ANALISE"
- [13] "PUBLICADO DEFERIMENTO"
- [14] "PUBLICADO INDEFERIMENTO"
- [15] "AGUARDANDO MANIFESTACAO DE OUTRO ORGAO"
- [16] "ENCAMINHADO PARA AVALIACAO DE OUTRO SETOR"
- [17] "AGUARDANDO ANALISE DO CUMPRIMENTO DE EXIGENCIA"
- [18] "EM ANALISE DO CUMPRIMENTO DE EXIGENCIA"
- [19] "CANCELADO"
- [20] "DESISTENCIA A PEDIDO"
- [21] "AGUARDANDO ANALISE"
- [22] "PUBLICADO ARESTO - NAO PROVIMENTO AO RECURSO"
- [23] "CERTIFICADO EMITIDO"
- [24] "FASE DE RECURSO"
- [25] "PUBLICADO ARESTO - RECURSO EXTINTO"
- [26] "PUBLICADO ARESTO - PROVIMENTO AO RECURSO"
- [27] "PUBLICADO ARESTO - RECURSO NAO CONHECIDO"
- [28] "ENCAMINHADO A INSTANCIA SUPERIOR"
- [29] "PUBLICADO ARESTO - PROVIMENTO PARCIAL AO RECURSO"
- [30] "QUEIXA TECNICA CONFIRMADA PARA AUTUACAO - ALTO RISCO"
- [31] "QUEIXA TECNICA CONFIRMADA PARA AUTUACAO"
- [32] "QUEIXA TECNICA CONFIRMADA SEM AUTUACAO"
- [33] "QUEIXA TECNICA NAO CONFIRMADA"
- [34] "RECURSO RETRATADO"
- [35] "QUEIXA TECNICA CONFIRMADA - AUTUADO PELA VISA"
- [36] "DEVOLVIDO AO REMETENTE"
- [37] "ANALISE SOBRESTADA INTERNO"
- [38] "AGUARDANDO ANALISE DE PETICAO VINCULADA"
- [39] "AGUARDANDO INSPECAO"
- [40] "IMPROCEDENTE"
- [41] "AGUARDANDO ANALISE DE EFICACIA E SEGURANCA"
- [42] "AGUARDANDO TRIAGEM E DISTRIBUICAO"
- [43] "DECISAO PROFERIDA - INSUBSISTENCIA"
- [44] "ANALISE SOBRESTADA EXTERNO"

- [45] "AGUARDANDO ANALISE DE BULA, ROTULAGEM E NOME COMERCIAL"
- [46] "PUBLICADO - AGUARDANDO VIGENCIA NORMATIVA"
- [47] "LIBERADO POR DECURSO DE PRAZO"
- [48] "PETICAO PRIORIZADA E AGUARDANDO ANALISE TECNICA"
- [49] "ENSAIO CLINICO INICIADO"
- [50] "EMBARQUE AUTORIZADO"
- [51] "ENSAIO CLINICO FINALIZADO"
- [52] "AGUARDANDO CERTIFICADO DE BOAS PRATICAS DE FABRICACAO"
- [53] "AGUARDANDO ANALISE DO MEDICAMENTO MATRIZ"
- [54] "MUDANCA IMPLEMENTADA"
- [55] "MUDANCA ANALISADA - NIVEL 1"
- [56] "APROVACAO CONDICIONAL - AUSENCIA DE MANIFESTACAO NO PRAZO LEGAL"
- [57] "AGUARDANDO ANALISE DO INSUMO FARMACEUTICO ATIVO"
- [58] "REVALIDACAO AUTOMATICA"
- [59] "AGUARDANDO ANALISE DE FARMACOVIGILANCIA"
- [60] "ENCAMINHADO PARA CONSULTA EXTERNA"
- [61] "AGUARDANDO RELATORIO DE INSPECAO"
- [62] "AGUARDANDO ANALISE DE EQUIVALENCIA TERAPEUTICA"
- [63] "AGUARDANDO DEFINICAO DO RELATOR"
- [64] "CANCELADO POR CADUCIDADE"
- [65] "RENOVACAO AUTOMATICA"

Status considerados desfechos positivos:

"ANUIDO", "CONCLUIDA ANALISE - DEFERIDO", "PUBLICADO DEFERIMENTO", "CERTIFICADO EMITIDO", "PUBLICADO ARESTO - PROVIMENTO AO RECURSO", "RECURSO RETRATADO", "PUBLICADO - AGUARDANDO VIGENCIA NORMATIVA", "EMBARQUE AUTORIZADO", "MUDANCA ANALISADA - NIVEL 1".

Status considerados desfechos negativos:

"NAO ANUIDO", "CONCLUIDA ANALISE - INDEFERIDO", "RECURSO NAO RETRATADO", "PUBLICADO INDEFERIMENTO", "CANCELADO", "PUBLICADO ARESTO - NAO PROVIMENTO AO RECURSO", "PUBLICADO ARESTO - RECURSO NAO CONHECIDO", "QUEIXA TECNICA CONFIRMADA PARA AUTUACAO - ALTO RISCO", "QUEIXA TECNICA CONFIRMADA PARA AUTUACAO", "QUEIXA TECNICA CONFIRMADA SEM AUTUACAO", "QUEIXA TECNICA CONFIRMADA - AUTUADO PELA VISA", "IMPROCEDENTE", "DECISAO PROFERIDA - INSUBSISTENCIA", "CANCELADO POR CADUCIDADE"

## 11. APÊNDICE III – Lista de coeficientes

### LASSO

Variável	Coeficiente
Não conformidade crítica Contaminação cruzada (CRITICA_658 171)	$-1,227 \times 10^{16}$
Não conformidade maior Revalidação de sistemas computadorizados (MAIOR_134 35)	-0,698
Não conformidade maior Condições de armazenamento (MAIOR_658 67)	$-6,152 \times 10^{15}$
Não conformidade maior Contaminação cruzada por geração de pó (MAIOR_658 81)	$-7,771 \times 10^{14}$
Não conformidade menor Integridade de dados (MENOR_658 116)	$1,606 \times 10^{16}$
Não conformidade menor Revisão periódica de produto (MENOR_658 15)	$-1,842 \times 10^{16}$
Não conformidade menor Produtos devolvidos (MENOR_658 227)	-0,062
Empresa aguardando inspeção	0,180
Impugnação de notificação fiscal aguardando análise	-0,227
Aditamento a processo de produtos controlados	-0,378

### Elastic net

Variável	Coeficiente
Crítica	-0,038
Não conformidade crítica Contaminação cruzada (CRITICA_658 171)	-0,300
Não conformidade maior Revalidação de sistemas computadorizados (MAIOR_134 35)	-0,325
Não conformidade maior Integridade de dados (MAIOR_658 116)	-0,426
Não conformidade maior Controle de qualidade (MAIOR_658 14)	-0,329
Não conformidade maior Armazenamento (MAIOR_658 67)	$-4,648 \times 10^{15}$
Não conformidade maior Contaminação cruzada por geração de pó (MAIOR_658 81)	$-1,382 \times 10^{16}$
Não conformidade menor Backup de dados eletrônicos (MENOR_134 31)	$-1,389 \times 10^{16}$
Não conformidade menor Validação de limpeza – tempo de sujo/limpo (MENOR_138 110)	$-1,370 \times 10^{16}$

Não conformidade menor Frequência de requalificação (MENOR_138 40)	-1,370 x 10 <sup>16</sup>
Não conformidade menor Integridade de dados (MENOR_658 116)	0,617
Não conformidade menor Descumprimento de procedimentos (MENOR_658 117)	0,227
Não conformidade menor Procedimentos não aprovados (MENOR_658 119)	-0,181
Não conformidade menor Revisão periódica de produto (MENOR_658 15)	-1,217 x 10 <sup>16</sup>
Não conformidade menor Produtos devolvidos (MENOR_658 227)	-1,357 x 10 <sup>16</sup>
Empresa aguardando inspeção	0,105
ADITAMENTO - PARECER PUBLICO DE AVALIACAO DO MEDICAMENTO_ADITADO AO PROCESSO	0,076
AFE/AE - ALTERACAO - RESPONSAVEL TECNICO (AUTOMATICO) - EXCETO FARMACIA E DROGARIA_PETICAO ENCERRADA	0,015
AUTORIZACAO DE ADITAMENTO POR TERCEIRO (CERTIFICACAO E FISCALIZACAO)_DISTRIBUIDO PARA A AREA RESPONSAVEL	0,007
INFORMACOES DE FARMACOVIGILANCIA_DISTRIBUIDO PARA A AREA RESPONSAVEL	0,018
INSUMOS FARMACEUTICOS ATIVOS BIOLOGICOS - RENOVACAO DE CERTIFICACAO DE BPF DE INDUSTRIA NACIONAL_CONCLUIDA ANALISE - DEFERIDO	0,002
MEDICAMENTO - DESVIO DE QUALIDADE PROVENIENTE DE DENUNCIA_QUEIXA TECNICA CONFIRMADA PARA AUTUACAO	-0,070
MEDICAMENTOS - RENOVACAO (CERTIFICACAO DE BPF) DE INDUSTRIA NACIONAL DE PRODUTOS ESTEREIS_REVALIDACAO AUTOMATICA	-0,127
PRODUTOS CONTROLADOS - ADITAMENTO_ADITADO AO PROCESSO	-0,022
REVOGACAO DE ACOES DE FISCALIZACAO EM VIGILANCIA SANITARIA_PUBLICADO DEFERIMENTO	-0,323

Ridge

Variável	Coefficiente
----------	--------------

Classificação da empresa	-0,055
Não conformidade crítica Investigação de desvio (CRITICA_654 340)	0,026
Não conformidade crítica Controle de qualidade (CRITICA_658 14)	0,028
Não conformidade maior Validação de sistemas computadorizados (MAIOR_134 24)	-0,033
Não conformidade maior Backup de dados (MAIOR_134 30)	0,014
Não conformidade maior Revalidação de sistemas computadorizados (MAIOR_134 35)	-0,016
Não conformidade maior Integridade de dados (MAIOR_134 39)	-0,033
Não conformidade maior Qualificação de fornecedores em hemoderivados (MAIOR_137 20)	0,014
Não conformidade maior Requisitos farmacopeicos de materiais de partida (MAIOR_137 39)	0,014
Não conformidade maior Validação de limpeza – seleção de pior caso (MAIOR_138 104)	0,028
Não conformidade maior Validação de limpeza – avaliação toxicológica de resíduos (MAIOR_138 105)	-0,010
Não conformidade maior Validação de limpeza – tempo de sujo/limpo (MAIOR_138 110)	0,040
Não conformidade maior Validação de limpeza – seleção de pior caso (MAIOR_138 112)	0,041
Não conformidade maior Gerenciamento de risco (MAIOR_138 123)	0,028
Não conformidade maior Validação – conclusões de relatórios (MAIOR_138 23)	0,014
Não conformidade maior Validação – definições (MAIOR_138 3)	0,034
Não conformidade maior Validação – gerenciamento de risco (MAIOR_138 5)	0,014
Não conformidade maior Validação – identificação de atributos críticos de processo (MAIOR_138 50)	0,014
Não conformidade maior Validação – ciclo de vida (MAIOR_138 7)	0,034
Não conformidade maior Validação – verificação continuada de processo (MAIOR_138 82)	0,028
Não conformidade maior Validação – verificação de transporte (MAIOR_138 84)	0,040
Não conformidade maior Validação – Qualificação de utilidades (MAIOR_138 91)	0,034
Não conformidade maior Validação de limpeza (MAIOR_138 97)	-0,233



Não conformidade maior Produtos estéreis – extraíveis e lixiviáveis em filtros (MAIOR_35_158)	0,014
Não conformidade maior Produtos estéreis – limites de alerta e ação em monitoramento ambiental (MAIOR_35_36)	0,014
Não conformidade maior Produtos estéreis – validação do número de operadores na área limpa (MAIOR_35_54)	0,014
Não conformidade maior Produtos estéreis – classificação de área limpa frente a determinado processo (MAIOR_35_6)	0,034
Não conformidade maior Produtos estéreis – infraestrutura áreas limpas (MAIOR_35_70)	0,034
Não conformidade maior Produtos estéreis – contenção de partículas (MAIOR_35_77)	0,043
Não conformidade maior Produtos estéreis – qualificação e manutenção preventiva de equipamentos (MAIOR_35_84)	0,037
Não conformidade maior Produtos estéreis – rotação e monitoramento da efetividade de desinfetantes (MAIOR_35_86)	0,039
Não conformidade maior Produtos estéreis – minimização de contaminação microbiana (MAIOR_35_91)	0,014
Não conformidade maior Insumos farmacêuticos ativos – integridade de dados: fidedignidade (MAIOR_654_105)	0,026
Não conformidade maior Insumos farmacêuticos ativos - controle de documentos (MAIOR_654_109)	0,026
Não conformidade maior Insumos farmacêuticos ativos - integridade de dados: contemporaneidade (MAIOR_654_11)	0,026
Não conformidade maior Insumos farmacêuticos ativos - investigação de desvio (MAIOR_654_13)	0,026
Não conformidade maior Insumos farmacêuticos ativos - desvios em rendimentos (MAIOR_654_167)	0,026
Não conformidade maior Insumos farmacêuticos ativos - controles na produção de biológicos (MAIOR_654_323)	0,026
Não conformidade maior Insumos farmacêuticos ativos - esterilização de meio de cultura na produção de biológicos (MAIOR_654_353)	0,026
Não conformidade maior Insumos farmacêuticos ativos - qualificação de utilidades (MAIOR_654_71)	0,026
Não conformidade maior Gerenciamento de documentos (MAIOR_658_114)	0,040

Não conformidade maior Integridade de dados (MAIOR_658 116)	-0,034
Não conformidade maior Preparação de documentos (MAIOR_658 118)	0,040
Não conformidade maior Requisitos de BPF (MAIOR_658 12)	0,018
Não conformidade maior Revisão de documentos da qualidade (MAIOR_658 121)	0,041
Não conformidade maior Embalagem de lote (MAIOR_658 139)	0,028
Não conformidade maior Controle de qualidade (MAIOR_658 14)	-0,016
Não conformidade maior <i>Logbooks</i> de produção (MAIOR_658 150)	0,028
Não conformidade maior Contaminação microbiana (MAIOR_658 162)	0,034
Não conformidade maior Contaminação cruzada (MAIOR_658 171)	-0,135
Não conformidade maior Gerenciamento de risco na avaliação toxicológica (MAIOR_658 172)	0,039
Não conformidade maior Gerenciamento de risco no controle da contaminação cruzada (MAIOR_658 173)	0,035
Não conformidade maior Validação de processos críticos (MAIOR_658 197)	0,040
Não conformidade maior Avaliação de tendências (MAIOR_658 245)	0,020
Não conformidade maior Amostragem (MAIOR_658 248)	-0,033
Não conformidade maior Cálculos (MAIOR_658 257)	0,034
Não conformidade maior Estabilidade de acompanhamento (MAIOR_658 283)	0,034
Não conformidade maior Recolhimentos (MAIOR_658 319)	0,040
Não conformidade maior Autoinspeção (MAIOR_658 361)	0,043
Não conformidade maior Instalações (MAIOR_658 64)	0,034
Não conformidade maior Armazenamento (MAIOR_658 67)	-0,770
Não conformidade maior Contaminação cruzada (MAIOR_658 71)	-0,227
Não conformidade maior Sistema da qualidade farmacêutica (MAIOR_658 8)	-0,012
Não conformidade maior Contaminação cruzada por geração de pó (MAIOR_658 81)	-0,493

Não conformidade menor Sanitização de sistemas de água em fabricação de líquidos (MENOR_132 11)	-0,033
Não conformidade menor Sistemas computadorizados – níveis de acesso (MENOR_134 10)	0,028
Não conformidade menor Sistemas computadorizados – Inventário de sistemas (MENOR_134 18)	0,016
Não conformidade menor Sistemas computadorizados – Armazenamento de dados (MENOR_134 27)	0,043
Não conformidade menor Backup (MENOR_134 30)	0,041
Não conformidade menor Backup de dados eletrônicos(MENOR_134 31)	-0,493
Não conformidade menor Sistemas computadorizados – trilhas de auditoria (MENOR_134 33)	0,016
Não conformidade menor Sistemas computadorizados – Controle de acesso (MENOR_134 36)	-0,033
Não conformidade menor Validação de sistemas computadorizados (MENOR_134 5)	0,036
Não conformidade menor gestão de riscos em validação em sistemas computadorizados (MENOR_134 8)	0,014
Não conformidade menor Validação de limpeza – tempo de sujo/limpo (MENOR_138 110)	-0,493
Não conformidade menor Controle de mudança em validação (MENOR_138 121)	0,040
Não conformidade menor Atualização de gerenciamento de riscos em validação (MENOR_138 13)	-0,398
Não conformidade menor Aprovação de validações e qualificações (MENOR_138 24)	0,028
Não conformidade menor Validação – definições (MENOR_138 3)	0,033
Não conformidade menor Frequência de requalificação (MENOR_138 40)	-0,493
Não conformidade menor Validação – gerenciamento de risco (MENOR_138 5)	0,034
Não conformidade menor Ciclo de vida em validação (MENOR_138 78)	-0,033
Não conformidade menor Uso de ferramentas estatísticas (MENOR_138 81)	-0,013
Não conformidade menor Amostras de referência (MENOR_139 14)	0,014

Não conformidade menor Produtos estéreis – extraíveis e laváveis em filtros (MENOR_35 158)	0,034
Não conformidade menor Alarmes em sistemas de ar (MENOR_35 78)	-0,227
Não conformidade menor Produtos estéreis – qualificação e manutenção preventiva de equipamentos (MENOR_35 84)	0,034
Não conformidade menor Insumos farmacêuticos ativos – calibração (MENOR_654 101)	0,038
Não conformidade menor Insumos farmacêuticos ativos - sistema de gerenciamento de riscos (MENOR_654 16)	0,026
Não conformidade menor Insumos farmacêuticos ativos – Identificação de equipamentos na produção (MENOR_654 163)	0,026
Não conformidade menor Insumos farmacêuticos ativos - unidade da qualidade (MENOR_654 18)	0,038
Não conformidade menor Insumos farmacêuticos ativos – Responsabilidades da qualidade (MENOR_654 19)	0,026
Não conformidade menor Insumos farmacêuticos ativos – Responsabilidades da produção (MENOR_654 20)	0,026
Não conformidade menor Insumos farmacêuticos ativos – Revisão da qualidade de produto (MENOR_654 23)	0,026
Não conformidade menor Insumos farmacêuticos ativos – Validação (MENOR_654 241)	0,026
Não conformidade menor Insumos farmacêuticos ativos – Validação de métodos analíticos (MENOR_654 244)	0,026
Não conformidade menor Insumos farmacêuticos ativos – Instalações (MENOR_654 39)	0,026
Não conformidade menor Insumos farmacêuticos ativo - sistema de gerenciamento da qualidade (MENOR_654 8)	0,026
Não conformidade menor Calibração (MENOR_658 110)	0,040
Não conformidade menor Equipamentos com defeitos (MENOR_658 113)	0,041
Não conformidade menor Gerenciamento de documentos (MENOR_658 114)	-0,053
Não conformidade menor Integridade de dados (MENOR_658 116)	0,035
Não conformidade menor Preparação de documentos (MENOR_658 117)	0,028

Não conformidade menor Preparação de documentos MENOR_658 118	0,042
Não conformidade menor Procedimentos não aprovados (MENOR_658 119)	-0,069
Não conformidade menor Procedimentos não acessíveis (MENOR_658 120)	0,041
Não conformidade menor Revisão de documentos da qualidade (MENOR_658 121)	0,020
Não conformidade menor Registros manuais (MENOR_658 123)	0,042
Não conformidade menor Registros rastreáveis (MENOR_658 124)	-0,066
Não conformidade menor Rastreabilidade de registros (MENOR_658 126)	0,037
Não conformidade menor Fórmula de fabricação (MENOR_658 135)	0,037
Não conformidade menor Registros e procedimentos (MENOR_658 148)	0,014
Não conformidade menor Revisão periódica de produto (MENOR_658 15)	-0,173
Não conformidade menor Armazenamento de materiais (MENOR_658 159)	0,033
Não conformidade menor Rendimento e reconciliação (MENOR_658 160)	0,037
Não conformidade menor Gerenciamento de risco na avaliação toxicológica (MENOR_658 172)	0,029
Não conformidade menor Validação (MENOR_658 175)	0,021
Não conformidade menor qualificação de fornecedores de material de embalagem (MENOR_658 200)	0,037
Não conformidade menor Produtos devolvidos (MENOR_658 227)	-0,493
Não conformidade menor treinamento em BPF (MENOR_658 25)	0,040
Não conformidade menor Atributos críticos de qualidade em validação (MENOR_658 256)	0,036
Não conformidade menor Registros de análises (MENOR_658 258)	0,041
Não conformidade menor Qualidade de reagentes (MENOR_658 260)	0,017
Não conformidade menor Substâncias químicas de referência (MENOR_658 261)	0,034
Não conformidade menor Substâncias químicas de referência farmacopeicas (MENOR_658 262)	0,043
Não conformidade menor estabilidade de acompanhamento (MENOR_658 273)	0,034

Não conformidade menor Transferência de métodos analíticos (MENOR_658 294)	0,040
Não conformidade menor Protocolo de transferência de métodos analíticos (MENOR_658 295)	0,041
Não conformidade menor Atividades terceirizadas (MENOR_658 299)	0,043
Não conformidade menor Atividades terceirizadas – responsabilidades do contratante (MENOR_658 304)	0,014
Não conformidade menor Reclamações e recolhimentos (MENOR_658 319)	0,029
Não conformidade menor CAPA (MENOR_658 341)	0,037
Não conformidade menor Treinamento (MENOR_658 41)	-0,115
Não conformidade menor Programas de higiene (MENOR_658 47)	0,043
Não conformidade menor Instalações (MENOR_658 62)	0,016
Não conformidade menor Instalações (MENOR_658 64)	0,040
Não conformidade menor Manutenção de instalações (MENOR_658 65)	-0,317
Não conformidade menor Sistema da qualidade farmacêutica (MENOR_658 7)	0,021
Não conformidade menor Fluxo de produção (MENOR_658 73)	0,034
Não conformidade menor Ralos (MENOR_658 77)	0,033
Não conformidade menor Atribuições do sistema da qualidade farmacêutica (MENOR_658 8)	0,014
Não conformidade menor Armazenamento de materiais de embalagem (MENOR_658 93)	-0,033
Não conformidade menor Estrutura de laboratórios de controle de qualidade (MENOR_658 95)	0,034
Não conformidade menor Insumos farmacêuticos ativos – perfil de impurezas (MENOR_69 229)	0,011
Não conformidade menor Insumos farmacêuticos ativos – revisão da qualidade (MENOR_69 23)	0,011
Não conformidade menor Insumos farmacêuticos ativos – validação de limpeza (MENOR_69 248)	0,014
Não conformidade menor Insumos farmacêuticos ativos – Manutenção de equipamentos (MENOR_69 95)	0,011
AGUARDANDO DEFINICAO DO RELATOR	0,016
ANALISE SOBRESTADA INTERNO	0,012
CONCLUIDA ANALISE - INDEFERIDO	0,016
QUEIXA TECNICA CONFIRMADA PARA AUTUACAO	-0,029
RECURSO RETRATADO	0,013

MEDICAMENTOS - PLANO DE ACOES CORRETIVAS E ACOES SANITARIAS PADRONIZADAS_CONCLUIDA ANALISE	0,030
MEDICAMENTOS - PLANO DE ACOES CORRETIVAS E ACOES SANITARIAS PADRONIZADAS_CONCLUIDA ANALISE - DEFERIDO	0,020
ACOES DE FISCALIZACAO EM VIGILANCIA SANITARIA_CANCELADO	0,028
ADITAMENTO - ANALISE DE DOSSIE DE INSUMO FARMACEUTICO ATIVO (DIFA)_AGUARDANDO ANALISE DO CUMPRIMENTO DE EXIGENCIA	0,011
ADITAMENTO - DOCUMENTACAO DE MEDICAMENTO EM ADEQUACAO_PETICAO ENCERRADA	0,029
ADITAMENTO - PARECER PUBLICO DE AVALIACAO DO MEDICAMENTO_ADITADO AO PROCESSO	0,017
ADITAMENTO - PETICAO RELACIONADA A COVID-19_DISTRIBUIDO PARA A AREA RESPONSAVEL	0,014
ADITAMENTO - PETICAO RELACIONADA A COVID-19_PETICAO ENCERRADA	0,014
ADITAMENTO - RELATORIO DE INSPECAO DE AUTORIDADES REGULATORIAS ESTRANGEIRAS - RDC 346/2020_DISTRIBUIDO PARA A AREA RESPONSAVEL	0,028
ADITAMENTO - TERMO DE COMPROMISSO_ANUIDO	0,014
ADITAMENTO - TERMO DE COMPROMISSO_EM ANALISE	0,014
ADITAMENTO POR TERCEIRO_EM ANALISE	0,013
ADITAMENTO POR TERCEIRO_PETICAO ENCERRADA	0,011
AFE - CONCESSAO - COSMETICOS, PERFUMES E PRODUTOS DE HIGIENE - DISTRIBUIDORA (SOMENTE MATRIZ)_PUBLICADO DEFERIMENTO	0,029
AFE / AE - ADITAMENTO_DISTRIBUIDO PARA A AREA RESPONSAVEL	0,011
AFE/AE - ALTERACAO - RESPONSAVEL LEGAL (AUTOMATICO) - EXCETO FARMACIA E DROGARIA_PETICAO ENCERRADA	0,028

AUTORIZACAO DE ADITAMENTO POR TERCEIRO (CERTIFICACAO E FISCALIZACAO)_CONCLUIDA ANALISE - DEFERIDO	0,012
AVALIACAO DA CAPACIDADE ECONOMICA PARA FINS DE DOSIMETRIA DA PENA DE AUTO DE INFRACAO SANITARIA_DISTRIBUIDO PARA A AREA RESPONSAVEL	0,011
CADASTRO DE INSUMOS FARMACEUTICOS ATIVOS - SUBSTANCIAS ISOLADAS (IFAS QUIMICOS PURIFICADOS OU IFAS BIOLOGICOS)_CONCLUIDA ANALISE - DEFERIDO	0,014
CBRES - DESISTENCIA DE PETICAO/PROCESSO A PEDIDO_ANUIDO	0,015
CENTRO DE EQUIVALENCIA FARMACEUTICA - ADITAMENTO_CONCLUIDA ANALISE - DEFERIDO	0,037
COMUNICACAO DE AUSENCIA DE MEDICAMENTO DE REFERENCIA NO MERCADO NACIONAL PELA EMPRESA INTERESSADA_EM ANALISE	0,012
CONSULTA GQMED - PROPORCIONALIDADE DAS FORMULACOES PARA FINS DE BIOISENCAO DAS DEMAIS DOSAGENS_EM ANALISE	0,014
COPEC - RESPOSTA A OFICIOS_DESISTENCIA A PEDIDO	0,014
CPMEC - RESPOSTA A OFICIOS_NAO ANUIDO	0,011
DESISTENCIA DE RECURSO ADMINISTRATIVO_ANUIDO	0,013
ENSAIOS CLINICOS - ADITAMENTO_DISTRIBUIDO PARA A AREA RESPONSAVEL	0,014
ENSAIOS CLINICOS - ALTERACAO DO FORMULARIO DE PETICAO DE DDCM_DISTRIBUIDO PARA A AREA RESPONSAVEL	0,041
ENSAIOS CLINICOS - ANUENCIA EM PROCESSO DE PESQUISA CLINICA - MEDICAMENTOS SINTETICOS_EM ANALISE	0,011
ENSAIOS CLINICOS - ANUENCIA EM PROCESSO DO DOSSIE DE DESENVOLVIMENTO CLINICO DE MEDICAMENTO (DDCM) - SINTETICO_AGUARDANDO ANALISE DE PETICAO VINCULADA	0,011
ENSAIOS CLINICOS - EMENDA SUBSTANCIAL A PROTOCOLO CLINICO_DISTRIBUIDO PARA A AREA RESPONSAVEL	0,014



ENSAIOS CLINICOS - EMENDA SUBSTANCIAL A PROTOCOLO CLINICO_PUBLICADO DEFERIMENTO	0,014
ENSAIOS CLINICOS - MODIFICACAO DE DDCM - ALTERACAO DE PRAZO DE VALIDADE_EM ANALISE	0,011
ENSAIOS CLINICOS - MODIFICACAO DE DDCM - ALTERACAO QUE POTENCIALMENTE GERA IMPACTO NA QUALIDADE OU SEGURANCA DO PRODUTO SOB INVESTIGACAO_AGUARDANDO ANALISE DO CUMPRIMENTO DE EXIGENCIA	0,014
ENSAIOS CLINICOS - MODIFICACAO DE DDCM - ALTERACAO QUE POTENCIALMENTE GERA IMPACTO NA QUALIDADE OU SEGURANCA DO PRODUTO SOB INVESTIGACAO_CONCLUIDA ANALISE - INDEFERIDO	0,014
ENSAIOS CLINICOS - MODIFICACAO DE DDCM - ALTERACAO QUE POTENCIALMENTE GERA IMPACTO NA QUALIDADE OU SEGURANCA DO PRODUTO SOB INVESTIGACAO_EM EXIGENCIA	0,011
ENSAIOS CLINICOS - MODIFICACAO DE DDCM - ALTERACAO QUE POTENCIALMENTE GERA IMPACTO NA QUALIDADE OU SEGURANCA DO PRODUTO SOB INVESTIGACAO_PUBLICADO DEFERIMENTO	0,014
ENSAIOS CLINICOS - MODIFICACAO DE DDCM - INCLUSAO DE PROTOCOLO DE ENSAIO CLINICO NAO PREVISTO NO PLANO INICIAL DE DESENVOLVIMENTO_EM ANALISE DO CUMPRIMENTO DE EXIGENCIA	0,014
ENSAIOS CLINICOS - NOTIFICACAO DE TERMINO DE ENSAIO CLINICO NO BRASIL DESISTENCIA A PEDIDO	0,014
ENSAIOS CLINICOS - RETIFICACAO DE PUBLICACAO - ANVISA_DISTRIBUIDO PARA A AREA RESPONSÁVEL	0,014
ESPECIFICO - ALTERACAO DE TEXTO DE BULA (QUE NAO POSSUI BULA PADRAO)_PUBLICADO DEFERIMENTO	-0,033
ESPECIFICO - ALTERACAO MODERADA DO PROCESSO DE PRODUCAO_DISTRIBUIDO PARA A AREA RESPONSÁVEL	0,028
ESPECIFICO - ALTERACAO NOS CUIDADOS DE CONSERVACAO_DISTRIBUIDO PARA A AREA RESPONSÁVEL	0,028
ESPECIFICO - AMPLIACAO DO PRAZO DE VALIDADE_DISTRIBUIDO PARA A AREA RESPONSÁVEL	0,028

ESPECIFICO - ATUALIZACAO DE ESPECIFICACOES E METODOS ANALITICOS_PUBLICADO DEFERIMENTO	-0,033
ESPECIFICO - CANCELAMENTO DE REGISTRO DO MEDICAMENTO_DISTRIBUIDO PARA A AREA RESPONSAVEL	0,011
ESPECIFICO - COMUNICADO DE RESULTADO FORA DA ESPECIFICACAO EM ESTUDO DE ESTABILIDADE_DISTRIBUIDO PARA A AREA RESPONSAVEL	0,028
ESPECIFICO - HISTORICO DE MUDANCAS DO PRODUTO SEM INCLUSAO DE MODIFICACAO EXCLUSIVA HMP_ANUIDO	-0,033
ESPECIFICO - INCLUSAO DE INDICACAO TERAPEUTICA_AGUARDANDO ANALISE DO CUMPRIMENTO DE EXIGENCIA	0,014
ESPECIFICO - NOTIFICACAO DE DESCONTINUACAO TEMPORARIA DE FABRICACAO OU IMPORTACAO_ANUIDO	0,014
ESPECIFICO - NOTIFICACAO DE REATIVACAO DE FABRICACAO OU IMPORTACAO_ANUIDO	0,011
ESPECIFICO - REDUCAO DO PRAZO DE VALIDADE COM MANUTENCAO DOS CUIDADOS DE CONSERVACAO_PUBLICADO DEFERIMENTO	0,028
ESPECIFICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO_DISTRIBUIDO PARA A AREA RESPONSAVEL	0,012
ESPECIFICO - SOLICITACAO DE CORRECAO DE DADOS NA BASE_ANUIDO	-0,028
GENERICICO - CANCELAMENTO DE REGISTRO DO MEDICAMENTO_CONCLUIDA ANALISE - DEFERIDO	0,012
GENERICICO - COMUNICADO DE RESULTADO FORA DA ESPECIFICACAO EM ESTUDO DE ESTABILIDADE_DISTRIBUIDO PARA A AREA RESPONSAVEL	0,012
GENERICICO - ESTUDO DE BIODISPONIBILIDADE RELATIVA_AGUARDANDO ANALISE	0,012
GENERICICO - ESTUDO DE BIODISPONIBILIDADE RELATIVA_CONCLUIDA ANALISE - INDEFERIDO	0,012
GENERICICO - ESTUDO DE BIODISPONIBILIDADE RELATIVA_EM EXIGENCIA	0,012
GENERICICO - FORMULARIO DE INFORMACOES RELATIVAS A DOCUMENTACAO DE REGISTRO (FIDR) - ANALISE DE QUALIDADE REGISTRO_CONCLUIDA ANALISE	0,014

GENERICO - FORMULARIO DE INFORMACOES RELATIVAS A DOCUMENTACAO DE REGISTRO (FIDR) - ANALISE DE QUALIDADE REGISTRO_EM ANALISE	0,014
GENERICO - FORMULARIO DE INFORMACOES RELATIVAS A DOCUMENTACAO DE REGISTRO (FIDR) - ANALISE DE QUALIDADE REGISTRO_EM EXIGENCIA	0,014
GENERICO - INCLUSAO DE ROTULAGEM - NOVA DESTINACAO_ANUIDO	0,012
GENERICO - MODIFICACAO POS-REGISTRO - CLONE_PETICAO ENCERRADA	0,012
GENERICO - PARECER DE ANALISE TECNICA DA EMPRESA (PATE) - ANALISE DE QUALIDADE POS-REGISTRO_PETICAO ENCERRADA	0,014
GENERICO - RECURSO ADMINISTRATIVO_RECURSO RETRATADO	0,014
GENERICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO_AGUARDANDO ANALISE DO CUMPRIMENTO DE EXIGENCIA	0,014
GENERICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO_DISTRIBUIDO PARA A AREA RESPONSAVEL	0,014
GENERICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO_PUBLICADO DEFERIMENTO	0,014
GENERICO - SOLICITACAO DE CORRECAO DE DADOS NA BASE_ANUIDO	0,013
GENERICO/SIMILAR - DOCUMENTACAO PARA ANALISE DE BULA, DIZERES DE ROTULAGEM E NOME COMERCIAL_EM ANALISE	0,011
GENERICO/SIMILAR - DOCUMENTACAO PARA ANALISE DE BULA, DIZERES DE ROTULAGEM E NOME COMERCIAL_PETICAO ENCERRADA	0,012
GGBIO - AUTORIZACAO DE FABRICACAO PARA FIM EXCLUSIVO DE EXPORTACAO DE MEDICAMENTO_DISTRIBUIDO PARA A AREA RESPONSAVEL	0,034
GGMED - AUTORIZACAO DE ADITAMENTO POR TERCEIRO_PETICAO ENCERRADA	0,011
GGMED - AUTORIZACAO DE FABRICACAO P/ FIM EXCLUSIVO DE EXPORTACAO DE MEDICAMENTO_NAO ANUIDO	0,018
GGMED - CERTIFICADO DE REGISTRO PARA MEDICAMENTOS_CERTIFICADO EMITIDO	0,014
GGMED - PETICAO ESPECIFICA PARA APLICACAO DO PROCEDIMENTO OTIMIZADO TEMPORARIO DE ANALISE (RDC N?750, DE 2022)_EM ANALISE	0,011

GGMED - SOLICITACAO DE INDICACAO DE MEDICAMENTO DE REFERENCIA_CONCLUIDA ANALISE - INDEFERIDO	0,011
GMESP - COPIA DE PROCESSO OU PETICAO PARA SUBSIDIO DE RECURSO_PETICAO ENCERRADA	0,029
GMESP - RESPOSTA A OFICIOS_PETICAO ENCERRADA	-0,034
GPBIO - DESISTENCIA DE PETICAO/PROCESSO A PEDIDO_ANUIDO	0,014
GPBIO - RESPOSTA A OFICIOS_ADITADO AO PROCESSO	0,014
GPBIO - RESPOSTA A OFICIOS_DESISTENCIA A PEDIDO	0,014
GPBIO - RESPOSTA A OFICIOS_EM ANALISE	0,014
GQMED - COPIA DE PROCESSO OU PETICAO PARA SUBSIDIO DE RECURSO_ANUIDO	0,029
GQMED - RESPOSTA A OFICIOS_ADITADO AO PROCESSO	0,012
GRMED - DESISTENCIA DE PETICAO/PROCESSO A PEDIDO_ANUIDO	0,012
IMPUGNACAO DE NOTIFICACAO FISCAL EM PROCESSO ADMINISTRATIVO FISCAL_DISTRIBUIDO PARA A AREA RESPONSAVEL	-0,076
INCLUSAO DE NOVA CONCENTRACAO JA APROVADA NO PAIS_CONCLUIDA ANALISE - DEFERIDO	0,029
INFORMACOES DE FARMACOVIGILANCIA_ADITADO AO PROCESSO	0,011
INSUMO E MEDICAMENTO BIOLÓGICO - DESVIO DE QUALIDADE PROVENIENTE DE DENUNCIA_AGUARDANDO ANALISE	0,014
INSUMOS FARMACEUTICOS - ALTERACAO DE RAZAO SOCIAL EM CERTIFICADO VIGENTE DE SITIO CERTIFICADO EM OUTROS PAISES OU MERCOSUL_PUBLICADO DEFERIMENTO	0,028
INSUMOS FARMACEUTICOS - CERTIFICACAO DE BOAS PRATICAS DE FABRICACAO PARA INDUSTRIA INTERNACIONAL, EXCETO MERCOSUL - SINTESE QUIMICA_DISTRIBUIDO PARA A AREA RESPONSAVEL	0,012
INSUMOS FARMACEUTICOS - CERTIFICACAO DE BOAS PRATICAS DE FABRICACAO PARA INDUSTRIA INTERNACIONAL, EXCETO MERCOSUL - SINTESE QUIMICA_EM ANALISE	0,014

INSUMOS FARMACEUTICOS - RENOVACAO DE CERTIFICACAO DE BOAS PRATICAS DE FABRICACAO PARA INDUSTRIA INTERNACIONAL DO MERCOSUL_DISTRIBUIDO PARA A AREA RESPONSAVEL	0,011
INSUMOS FARMACEUTICOS - RENOVACAO DE CERTIFICACAO DE BOAS PRATICAS DE FABRICACAO PARA INDUSTRIA INTERNACIONAL, EXCETO MERCOSUL - SINTESE QUIMICA_EM ANALISE	0,011
INSUMOS FARMACEUTICOS - RENOVACAO DE CERTIFICACAO DE BOAS PRATICAS DE FABRICACAO PARA INDUSTRIA INTERNACIONAL, EXCETO MERCOSUL - SINTESE QUIMICA_EM EXIGENCIA	0,011
INSUMOS FARMACEUTICOS - RENOVACAO DE CERTIFICACAO DE BOAS PRATICAS DE FABRICACAO PARA INDUSTRIA NACIONAL - SEMISSINTESE_CONCLUIDA ANALISE - DEFERIDO	0,038
INSUMOS FARMACEUTICOS - RENOVACAO DE CERTIFICACAO DE BOAS PRATICAS DE FABRICACAO PARA INDUSTRIA NACIONAL - SINTESE QUIMICA_CONCLUIDA ANALISE - DEFERIDO	0,038
INSUMOS FARMACEUTICOS ATIVOS - DESISTENCIA DE PETICAO/PROCESSO A PEDIDO_ANUIDO	0,011
INSUMOS FARMACEUTICOS ATIVOS - DESISTENCIA DE PETICAO/PROCESSO A PEDIDO_PUBLICADO DEFERIMENTO	0,029
INSUMOS FARMACEUTICOS ATIVOS BIOLOGICOS - RENOVACAO DE CERTIFICACAO DE BPF DE INDUSTRIA INTERNACIONAL EXCETO MERCOSUL_CANCELADO	0,014
INSUMOS FARMACEUTICOS ATIVOS BIOLOGICOS - RENOVACAO DE CERTIFICACAO DE BPF DE INDUSTRIA INTERNACIONAL EXCETO MERCOSUL_CONCLUIDA ANALISE - DEFERIDO	0,014
INSUMOS FARMACEUTICOS ATIVOS BIOLOGICOS - RENOVACAO DE CERTIFICACAO DE BPF DE INDUSTRIA INTERNACIONAL EXCETO MERCOSUL_PUBLICADO DEFERIMENTO	0,015

INSUMOS FARMACEUTICOS ATIVOS BIOLOGICOS - CERTIFICACAO DE BPF DE INDUSTRIA INTERNACIONAL EXCETO MERCOSUL_AGUARDANDO INSPECAO	0,011
INSUMOS FARMACEUTICOS ATIVOS BIOLOGICOS - CERTIFICACAO DE BPF DE INDUSTRIA INTERNACIONAL EXCETO MERCOSUL_PUBLICADO DEFERIMENTO	0,014
INSUMOS FARMACEUTICOS ATIVOS BIOLOGICOS - INCLUSAO DE IFA BIOLOGICO EM CERTIFICADO DE BPF INTERNACIONAL VIGENTE (MESMA FORMA DE OBTENCAO E MESMAS INSTALACOES INSPECIONADAS)&#8203;_DISTRIBUIDO PARA A AREA RESPONSAVEL	0,014
INSUMOS FARMACEUTICOS ATIVOS BIOLOGICOS - RENOVACAO DE CERTIFICACAO DE BPF DE INDUSTRIA NACIONAL_AGUARDANDO INSPECAO	0,011
INSUMOS FARMACEUTICOS ATIVOS BIOLOGICOS - RENOVACAO DE CERTIFICACAO DE BPF DE INDUSTRIA NACIONAL_CONCLUIDA ANALISE - DEFERIDO	0,016
INSUMOS FARMACEUTICOS ATIVOS BIOLOGICOS - RENOVACAO DE CERTIFICACAO DE BPF DE INDUSTRIA NACIONAL_PUBLICADO DEFERIMENTO	0,014
INSUMOS FARMACEUTICOS ATIVOS BIOLOGICOS - RENOVACAO DE CERTIFICACAO DE BPF DE INDUSTRIA NACIONAL_REVALIDACAO AUTOMATICA	0,014
MATERIAL - ADITAMENTO_ADITADO AO PROCESSO	-0,010
MATERIAL - RECURSO ADMINISTRATIVO_PUBLICADO ARESTO - NAO PROVIMENTO AO RECURSO	-0,034
MATERIAL - RETIFICACAO - CORRECAO PELA ANVISA_EM EXIGENCIA	0,011
MEDICAMENTO - DESVIO DE QUALIDADE PROVENIENTE DE DENUNCIA_AGUARDANDO ANALISE DO CUMPRIMENTO DE EXIGENCIA	0,028
MEDICAMENTO - DESVIO DE QUALIDADE PROVENIENTE DE DENUNCIA_EM ANALISE	-0,034
MEDICAMENTO - DESVIO DE QUALIDADE PROVENIENTE DE DENUNCIA_QUEIXA TECNICA CONFIRMADA PARA AUTUACAO	-0,013

MEDICAMENTO - DESVIO DE QUALIDADE RELACIONADO A IMPUREZAS_PETICAO ENCERRADA	0,012
MEDICAMENTO - FALSIFICACAO EM EXIGENCIA	0,011
MEDICAMENTO - IRREGULARIDADE NO CUMPRIMENTO DAS BOAS PRATICAS DE FABRICACAO_QUEIXA TECNICA CONFIRMADA PARA AUTUACAO	-0,213
MEDICAMENTO - LAUDO DE ANALISE_CONCLUIDA ANALISE	-0,034
MEDICAMENTO - OUTRAS PRATICAS IRREGULARES_QUEIXA TECNICA NAO CONFIRMADA	0,011
MEDICAMENTO - RECOLHIMENTO VOLUNTARIO_AGUARDANDO ANALISE DO CUMPRIMENTO DE EXIGENCIA	0,028
MEDICAMENTO - RECOLHIMENTO VOLUNTARIO EM EXIGENCIA	0,012
MEDICAMENTO GENERICO/ SIMILAR- ESTUDO DE QUALIFICACAO DE IMPUREZAS E PRODUTOS DE DEGRADACAO_AGUARDANDO ANALISE	0,014
MEDICAMENTO GENERICO/ SIMILAR- ESTUDO DE QUALIFICACAO DE IMPUREZAS E PRODUTOS DE DEGRADACAO_PETICAO ENCERRADA	0,014
MEDICAMENTO INOVADOR: PROTOCOLO DE SEGURANCA E EFICACIA_CONCLUIDA ANALISE	0,014
MEDICAMENTO INOVADOR: PROTOCOLO DE SEGURANCA E EFICACIA_DESISTENCIA A PEDIDO	0,012
MEDICAMENTO NOVO - ADITAMENTO_CONCLUIDA ANALISE	0,011
MEDICAMENTO NOVO - ADITAMENTO - APROVACAO CONDICIONAL - RDC 219/2018_DISTRIBUIDO PARA A AREA RESPONSAVEL	0,011
MEDICAMENTO NOVO - CANCELAMENTO DE REGISTRO DA APRESENTACAO DO MEDICAMENTO PUBLICADO DEFERIMENTO	0,011
MEDICAMENTO NOVO - CANCELAMENTO DE REGISTRO DO MEDICAMENTO_PUBLICADO DEFERIMENTO	0,011
MEDICAMENTO NOVO - COMUNICADO DE RESULTADO FORA DA ESPECIFICACAO EM ESTUDO DE ESTABILIDADE_DISTRIBUIDO PARA A AREA RESPONSAVEL	0,012

MEDICAMENTO NOVO - ESTUDO DE QUALIFICACAO DE IMPUREZAS E PRODUTOS DE DEGRADACAO_DISTRIBUIDO PARA A AREA RESPONSAVEL	0,011
MEDICAMENTO NOVO - NOTIFICACAO DE DESCONTINUACAO DEFINITIVA DE FABRICACAO OU IMPORTACAO_ANUIDO	0,028
MEDICAMENTO NOVO - NOTIFICACAO DE REATIVACAO DE FABRICACAO OU IMPORTACAO_ANUIDO	0,011
MEDICAMENTOS - (CERTIFICACAO DE BPF) DE INDUSTRIA INTERNACIONAL DE PRODUTOS ESTEREIS EXCETO MERCOSUL_CONCLUIDA ANALISE - DEFERIDO	0,012
MEDICAMENTOS - (CERTIFICACAO DE BPF) DE INDUSTRIA INTERNACIONAL DE PRODUTOS ESTEREIS EXCETO MERCOSUL_EM ANALISE	0,011
MEDICAMENTOS - (CERTIFICACAO DE BPF) DE INDUSTRIA INTERNACIONAL DE SOLIDOS NAO ESTEREIS, EXCETO MERCOSUL_PUBLICADO INDEFERIMENTO	0,011
MEDICAMENTOS - (CERTIFICACAO DE BPF) DE INDUSTRIA NACIONAL DE PRODUTOS ESTEREIS_AGUARDANDO INSPECAO	0,034
MEDICAMENTOS - (CERTIFICACAO DE BPF) DE INDUSTRIA NACIONAL DE PRODUTOS ESTEREIS_PUBLICADO DEFERIMENTO	0,040
MEDICAMENTOS - (CERTIFICADO DE BPF) DE INDUSTRIA INTERNACIONAL DE PRODUTOS ESTEREIS EXCETO MERCOSUL (LIBERACAO PARAMETRICA)_PUBLICADO DEFERIMENTO	0,028
MEDICAMENTOS - ADITAMENTO (CERTIFICACAO E FISCALIZACAO)_CONCLUIDA ANALISE	0,011
MEDICAMENTOS - ADITAMENTO - INFORMACOES DE FABRICACAO, IMPORTACAO E DISTRIBUICAO_DISTRIBUIDO PARA A AREA RESPONSAVEL	0,015
MEDICAMENTOS - ALTERACAO DE RAZAO SOCIAL EM CERTIFICADO VIGENTE DE SITIO PRODUTO CERTIFICADO EM OUTROS PAISES OU MERCOSUL_PUBLICADO DEFERIMENTO	0,028
MEDICAMENTOS - ANUENCIA DE EXCEPCIONALIDADE A REQUISITOS DE BOAS PRATICAS DE FABRICACAO SUJEITA A APROVACAO PREVIA PELA RDC 392/2020_CONCLUIDA ANALISE - DEFERIDO	0,037



MEDICAMENTOS - ANUENCIA DE EXCEPCIONALIDADE A REQUISITOS DE BOAS PRATICAS DE FABRICACAO SUJEITA A APROVACAO PREVIA PELA RDC 392/2020_CONCLUIDA ANALISE - INDEFERIDO	0,037
MEDICAMENTOS - ATUALIZACAO DE CERTIFICADO NACIONAL DE BPF OU BPDA EM DECORRENCIA DE OPERACOES SOCIETARIAS OU OPERACOES COMERCIAIS_PUBLICADO DEFERIMENTO	0,011
MEDICAMENTOS - INCLUSAO DE FORMA(S) FARMACEUTICA(S) OU ETAPA(S) DE FABRICACAO EM LINHA(S) DE PRODUCAO CERTIFICADA - CERTIFICADO DE BPF INTERNACIONAL_PUBLICADO DEFERIMENTO	0,012
MEDICAMENTOS - INCLUSAO DE FORMA(S) FARMACEUTICA(S) OU ETAPA(S) DE FABRICACAO EM LINHA(S) DE PRODUCAO CERTIFICADA - CERTIFICADO DE BPF NACIONAL_AGUARDANDO INSPECAO	0,040
MEDICAMENTOS - INCLUSAO DE FORMA(S) FARMACEUTICA(S) OU ETAPA(S) DE FABRICACAO EM LINHA(S) DE PRODUCAO CERTIFICADA - CERTIFICADO DE BPF NACIONAL_PUBLICADO DEFERIMENTO	0,043
MEDICAMENTOS - RECURSO ADMINISTRATIVO (CERTIFICACAO E FISCALIZACAO)_FASE DE RECURSO	-0,011
MEDICAMENTOS - RECURSO ADMINISTRATIVO (CERTIFICACAO E FISCALIZACAO)_PUBLICADO ARESTO - NAO PROVIMENTO AO RECURSO	0,011
MEDICAMENTOS - RELATORIO CONCLUSIVO DE RECOLHIMENTO DE MEDICAMENTOS_CONCLUIDA ANALISE - DEFERIDO	0,012
MEDICAMENTOS - RELATORIO CONCLUSIVO DE RECOLHIMENTO DE MEDICAMENTOS_RELATORIO ANALISADO	-0,013
MEDICAMENTOS - RELATORIO DE MONITORAMENTO DE RECOLHIMENTO_CONCLUIDA ANALISE	0,012
MEDICAMENTOS - RENOVACAO (CERTIFICACAO DE BPF) DE INDUSTRIA DO MERCOSUL DE PRODUTOS ESTEREIS_DISTRIBUIDO PARA A AREA RESPONSAVEL	0,012

MEDICAMENTOS - RENOVACAO (CERTIFICACAO DE BPF) DE INDUSTRIA INTERNACIONAL DE SOLIDOS NAO ESTEREIS, EXCETO MERCOSUL_AGUARDANDO ANALISE DO CUMPRIMENTO DE EXIGENCIA	0,012
MEDICAMENTOS - RENOVACAO (CERTIFICACAO DE BPF) DE INDUSTRIA INTERNACIONAL DE SOLIDOS NAO ESTEREIS, EXCETO MERCOSUL_CONCLUIDA ANALISE - DEFERIDO	0,012
MEDICAMENTOS - RENOVACAO (CERTIFICACAO DE BPF) DE INDUSTRIA NACIONAL DE LIQUIDOS NAO ESTEREIS_CONCLUIDA ANALISE - DEFERIDO	0,041
MEDICAMENTOS - RENOVACAO (CERTIFICACAO DE BPF) DE INDUSTRIA NACIONAL DE PRODUTOS ESTEREIS_PETICAO ENCERRADA	0,014
MEDICAMENTOS - RENOVACAO (CERTIFICACAO DE BPF) DE INDUSTRIA NACIONAL DE PRODUTOS ESTEREIS_PUBLICADO DEFERIMENTO	0,011
MEDICAMENTOS - RENOVACAO (CERTIFICACAO DE BPF) DE INDUSTRIA NACIONAL DE PRODUTOS ESTEREIS_REVALIDACAO AUTOMATICA	-0,532
MEDICAMENTOS - RENOVACAO (CERTIFICACAO DE BPF) DE INDUSTRIA NACIONAL DE SEMISSOLIDOS NAO ESTEREIS_CONCLUIDA ANALISE - DEFERIDO	0,041
MEDICAMENTOS - RENOVACAO (CERTIFICACAO DE BPF) DE INDUSTRIA NACIONAL DE SOLIDOS NAO ESTEREIS_CONCLUIDA ANALISE - DEFERIDO	0,041
MEDICAMENTOS - RENOVACAO DE CERTIFICACAO DE BOAS PRATICAS DE DISTRIBUICAO E/OU ARMAZENAMENTO_REVALIDACAO AUTOMATICA	0,012
MEDICAMENTOS - RETIFICACAO DE PUBLICACAO - ANVISA (CERTIFICACAO E FISCALIZACAO) PUBLICADO DEFERIMENTO	0,014
MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS - RELATORIOS DE MONITORAMENTO DE RECOLHIMENTO DE MEDICAMENTOS_ADITADO AO PROCESSO	0,014
MEDICAMENTOS- ANUENCIA PARA VEICULAR PUBLICIDADE CONTENDO ALERTA A POPULACAO, NO PRAZO E CONDICoes INDICADAS PELA AUTORIDADE SANITARIA_CONCLUIDA ANALISE - DEFERIDO	0,012

MEDICAMENTOS- ANUENCIA PARA VEICULAR PUBLICIDADE CONTENDO ALERTA A POPULACAO, NO PRAZO E CONDICOOES INDICADAS PELA AUTORIDADE SANITARIA_NAO ANUIDO	-0,034
PLANO DE GERENCIAMENTO DE RISCO/PLANO DE MINIMIZACAO DE RISCO - BIOLOGICOS NOVOS_CONCLUIDA ANALISE	0,014
PLANO DE GERENCIAMENTO DE RISCO/PLANO DE MINIMIZACAO DE RISCO - INOVACOES RADICAIS_DISTRIBUIDO PARA A AREA RESPONSAVEL	0,011
PRODUTO BIOLOGICO - ADITAMENTO_CONCLUIDA ANALISE - DEFERIDO	0,014
PRODUTO BIOLOGICO - ADITAMENTO_DISTRIBUIDO PARA A AREA RESPONSAVEL	0,014
PRODUTO BIOLOGICO - ADITAMENTO - ALTERACAO DE PROTOCOLO DE ATUALIZACAO DE CEPAS DE PRODUCAO DA VACINA INFLUENZA SAZONAL - 0000_ANUIDO	0,014
PRODUTO BIOLOGICO - ADITAMENTO - PROTOCOLO DE ATUALIZACAO DE CEPAS DE PRODUCAO DA VACINA INFLUENZA SAZONAL - 0000_PETICAO ENCERRADA	0,014
PRODUTO BIOLOGICO - ADITAMENTO A SOLICITACAO DE REGISTRO_DISTRIBUIDO PARA A AREA RESPONSAVEL	0,012
PRODUTO BIOLOGICO - CANCELAMENTO DE REGISTRO DO MEDICAMENTO POR TRANSFERENCIA DE TITULARIDADE_ANALISE SOBRESTADA INTERNO	0,012
PRODUTO BIOLOGICO - ESTUDO DE FARMACOCINETICA_DISTRIBUIDO PARA A AREA RESPONSAVEL	0,014
PRODUTO BIOLOGICO - HISTORICO DE MUDANCA DO PRODUTO COM INCLUSAO DE MODIFICACAO EXCLUSIVA DO HMP_CONCLUIDA ANALISE	0,014
PRODUTO BIOLOGICO - INCLUSAO INICIAL DE TEXTO DE BULA - PUBLICACAO NO BULARIO RDC 60/12_ADITADO AO PROCESSO	0,014
PRODUTO BIOLOGICO - NOTIFICACAO DE DESCONTINUACAO TEMPORARIA DE FABRICACAO OU IMPORTACAO_ANUIDO	0,011
PRODUTO BIOLOGICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO - CLONE_PUBLICADO DEFERIMENTO	0,014

PRODUTO BIOLÓGICO - REGISTRO DE PRODUTO NOVO_DISTRIBUIDO PARA A ÁREA RESPONSÁVEL	0,011
PRODUTO BIOLÓGICO - REGISTRO DE PRODUTO NOVO_EM EXIGÊNCIA	0,014
PRODUTO BIOLÓGICO - REGISTRO DE PRODUTO PELA VIA DE DESENVOLVIMENTO POR COMPARABILIDADE_DISTRIBUIDO PARA A ÁREA RESPONSÁVEL	0,014
PRODUTO BIOLÓGICO - RETIFICAÇÃO DE PUBLICAÇÃO - EMPRESA_PUBLICADO DEFERIMENTO	0,011
PRODUTO BIOLÓGICO - SOLICITAÇÃO DE CORREÇÃO DE DADOS NA BASE_ANUIDO	0,015
PRODUTO TRADICIONAL FITOTERÁPICO - ADITAMENTO_DISTRIBUIDO PARA A ÁREA RESPONSÁVEL	0,029
PRODUTO TRADICIONAL FITOTERÁPICO - INCLUSÃO INICIAL DE FOLHETO INFORMATIVO - PUBLICAÇÃO NO BULÁRIO RDC 60/12_ADITADO AO PROCESSO	0,029
PRODUTO TRADICIONAL FITOTERÁPICO - RETIFICAÇÃO DE PUBLICAÇÃO - ANVISA_PUBLICADO DEFERIMENTO	0,029
PRODUTOS BIOLÓGICOS - 1. ALTERAÇÃO DE INSTALAÇÃO DE FABRICAÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA - MENOR (*)_DISTRIBUIDO PARA A ÁREA RESPONSÁVEL	0,014
PRODUTOS BIOLÓGICOS - 1. ALTERAÇÃO DE INSTALAÇÃO DE FABRICAÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA - MODERADA_PUBLICADO DEFERIMENTO	0,011
PRODUTOS BIOLÓGICOS - 15. ALTERAÇÃO DOS TESTES DE CONTROLE EM PROCESSO E/OU DOS CRITÉRIOS DE ACEITAÇÃO APLICADOS DURANTE A FABRICAÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA - MODERADA_DISTRIBUIDO PARA A ÁREA RESPONSÁVEL	0,012
PRODUTOS BIOLÓGICOS - 2. ALTERAÇÃO NOS BANCOS DE CELULAS - MODERADA_DISTRIBUIDO PARA A ÁREA RESPONSÁVEL	0,014
PRODUTOS BIOLÓGICOS - 20. ALTERAÇÃO DE ESPECIFICAÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA PARA CUMPRIR COM UMA MONOGRAFIA FARMACOPÉICA ATUALIZADA - MODERADA_DISTRIBUIDO PARA A ÁREA RESPONSÁVEL	0,014

PRODUTOS BIOLÓGICOS - 26. QUALIFICAÇÃO DE UM NOVO LOTE DE PADRÃO DE REFERÊNCIA EM RELAÇÃO AO PADRÃO DE REFERÊNCIA APROVADO (INCLUINDO A QUALIFICAÇÃO DE UM NOVO LOTE DE UM PADRÃO DE REFERÊNCIA SECUNDÁRIO EM RELAÇÃO AO PADRÃO PRIMÁRIO APROVADO) - MODERADA_DISTRIBUIDO PARA A ÁREA RESPONSÁVEL	0,014
PRODUTOS BIOLÓGICOS - 30. ALTERAÇÕES DO RECIPIENTE PRIMÁRIO PARA ARMAZENAMENTO E TRANSPORTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA - MODERADA_DISTRIBUIDO PARA A ÁREA RESPONSÁVEL	0,016
PRODUTOS BIOLÓGICOS - 30. ALTERAÇÕES DO RECIPIENTE PRIMÁRIO PARA ARMAZENAMENTO E TRANSPORTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA - MODERADA_EM ANÁLISE	0,012
PRODUTOS BIOLÓGICOS - 33. ALTERAÇÃO NO PROTOCOLO DE ESTABILIDADE POS-REGISTRO DA SUBSTÂNCIA ATIVA - MODERADA_DISTRIBUIDO PARA A ÁREA RESPONSÁVEL	0,014
PRODUTOS BIOLÓGICOS - 36. ALTERAÇÃO DA DESCRIÇÃO OU COMPOSIÇÃO DO PRODUTO TERMINADO - MAIOR_DISTRIBUIDO PARA A ÁREA RESPONSÁVEL	0,014
PRODUTOS BIOLÓGICOS - 36. ALTERAÇÃO DA DESCRIÇÃO OU COMPOSIÇÃO DO PRODUTO TERMINADO - MAIOR_PUBLICADO INDEFERIMENTO	0,014
PRODUTOS BIOLÓGICOS - 36. ALTERAÇÃO DA DESCRIÇÃO OU COMPOSIÇÃO DO PRODUTO TERMINADO - MODERADA_DISTRIBUIDO PARA A ÁREA RESPONSÁVEL	0,016
PRODUTOS BIOLÓGICOS - 36. ALTERAÇÃO DA DESCRIÇÃO OU COMPOSIÇÃO DO PRODUTO TERMINADO - MODERADA_PUBLICADO INDEFERIMENTO	0,014
PRODUTOS BIOLÓGICOS - 38. ALTERAÇÃO DO ADJUVANTE QUÍMICO/SINTÉTICO - MODERADA_DISTRIBUIDO PARA A ÁREA RESPONSÁVEL	0,014
PRODUTOS BIOLÓGICOS - 42. ALTERAÇÃO DO PROCESSO DE FABRICAÇÃO DO PRODUTO TERMINADO - MAIOR_APROVAÇÃO CONDICIONAL - AUSÊNCIA DE MANIFESTAÇÃO NO PRAZO LEGAL	0,012

PRODUTOS BIOLÓGICOS - 7. ALTERAÇÃO DE PROCESSO DE FERMENTAÇÃO OU PROPAGAÇÃO VIRAL OU CELULAR, FRACIONAMENTO OU EXTRAÇÃO - MODERADA EM EXIGÊNCIA	0,014
PRODUTOS BIOLÓGICOS - 7. ALTERAÇÃO DE PROCESSO DE FERMENTAÇÃO OU PROPAGAÇÃO VIRAL OU CELULAR, FRACIONAMENTO OU EXTRAÇÃO - MODERADA PUBLICADO DEFERIMENTO	0,014
PRODUTOS BIOLÓGICOS - 70. ALTERAÇÃO DO PRAZO DE VALIDADE DO PRODUTO TERMINADO - MODERADA PUBLICADO DEFERIMENTO	0,014
PRODUTOS BIOLÓGICOS - 73. ALTERAÇÃO NAS CONDIÇÕES DE ARMAZENAMENTO DO PRODUTO BIOLÓGICO TERMINADO (FECHADO OU APOS ABERTO) OU DO PRODUTO BIOLÓGICO RECONSTITUÍDO OU DILUÍDO - MODERADA CONCLUÍDA ANÁLISE - DEFERIDO	0,012
PRODUTOS BIOLÓGICOS - 73. ALTERAÇÃO NAS CONDIÇÕES DE ARMAZENAMENTO DO PRODUTO BIOLÓGICO TERMINADO (FECHADO OU APOS ABERTO) OU DO PRODUTO BIOLÓGICO RECONSTITUÍDO OU DILUÍDO - MODERADA PUBLICADO INDEFERIMENTO	0,014
PRODUTOS BIOLÓGICOS - 78. COADMINISTRAÇÃO COM MEDICAMENTO BIOLÓGICO OU SINTÉTICO DISTRIBUÍDO PARA A ÁREA RESPONSÁVEL	0,014
PRODUTOS BIOLÓGICOS - 8. ALTERAÇÃO DO PROCESSO DE PURIFICAÇÃO - MAIOR DISTRIBUÍDO PARA A ÁREA RESPONSÁVEL	0,012
PRODUTOS BIOLÓGICOS - 80. EXCLUSÃO OU ALTERAÇÃO DE INFORMAÇÕES DE SEGURANÇA DISTRIBUÍDO PARA A ÁREA RESPONSÁVEL	0,014
PRODUTOS BIOLÓGICOS - 9. ALTERAÇÃO NA ESCALA DO PROCESSO DE FABRICAÇÃO - MAIOR PUBLICADO DEFERIMENTO	0,011
PRODUTOS BIOLÓGICOS - 9. ALTERAÇÃO NA ESCALA DO PROCESSO DE FABRICAÇÃO - MODERADA PUBLICADO DEFERIMENTO	0,015
PRODUTOS CONTROLADOS - RENOVACÃO DE COTA DE IMPORTAÇÃO CONCLUÍDA ANÁLISE - INDEFERIDO	0,012

PRODUTOS CONTROLADOS - AUTORIZACAO DE IMPORTACAO DE SUBSTANCIA/MEDICAMENTO_DISTRIBUIDO PARA A AREA RESPONSAVEL	0,037
PRODUTOS CONTROLADOS - CERTIFICADO DE NAO OBJECAO PARA IMPORTACAO_CONCLUIDA ANALISE - DEFERIDO	-0,063
PRODUTOS CONTROLADOS - COTA DE IMPORTACAO INICIAL_DESISTENCIA A PEDIDO	0,029
PRODUTOS CONTROLADOS - RETIFICACAO DE DOCUMENTOS_ADITADO AO PROCESSO	0,014
PRODUTOS CONTROLADOS - RETIFICACAO DE DOCUMENTOS_CONCLUIDA ANALISE - DEFERIDO	-0,130
PRODUTOS PARA SAUDE - RENOVACAO DE CERTIFICACAO DE BOAS PRATICAS DE FABRICACAO DE PRODUTOS MEDICOS DE INDUSTRIA NACIONAL_PUBLICADO DEFERIMENTO	-0,034
RDC 73/2016 - GENERICO - ALTERACAO MAIOR DE COMPOSICAO DE EMBALAGEM PRIMARIA DO MEDICAMENTO_DISTRIBUIDO PARA A AREA RESPONSAVEL	0,014
RDC 73/2016 - GENERICO - ALTERACAO MAIOR DO PROCESSO DE PRODUCAO DO MEDICAMENTO_APROVACAO CONDICIONAL - AUSENCIA DE MANIFESTACAO NO PRAZO LEGAL	0,014
RDC 73/2016 - GENERICO - AMPLIACAO DO PRAZO DE VALIDADE DO MEDICAMENTO_DISTRIBUIDO PARA A AREA RESPONSAVEL	0,012
RDC 73/2016 - GENERICO - EXCLUSAO DE LOCAL DE FABRICACAO DO FARMACO_ANUIDO	0,012
RDC 73/2016 - GENERICO - EXCLUSAO DE LOCAL DE FABRICACAO DO FARMACO_DISTRIBUIDO PARA A AREA RESPONSÁVEL	0,012
RDC 73/2016 - GENERICO - EXCLUSAO DE LOCAL DE FABRICACAO DO MEDICAMENTO_ANUIDO	0,012
RDC 73/2016 - GENERICO - INCLUSAO CRITICA DE TESTES OU METODOS_AGUARDANDO ANALISE DO CUMPRIMENTO DE EXIGENCIA	0,012

RDC 73/2016 - GENERICO - INCLUSAO DE LOCAL DE EMBALAGEM PRIMARIA DO MEDICAMENTO_DISTRIBUIDO PARA A AREA RESPONSAVEL	0,012
RDC 73/2016 - GENERICO - INCLUSAO DE LOCAL DE FABRICACAO DE MEDICAMENTO ESTERIL_DISTRIBUIDO PARA A AREA RESPONSAVEL	0,014
RDC 73/2016 - GENERICO - INCLUSAO DE NOVA APRESENTACAO RESTRITA AO NUMERO DE UNIDADES FARMACOTECNICAS_PUBLICADO DEFERIMENTO	0,014
RDC 73/2016 - GENERICO - INCLUSAO DE NOVO DIFA SEM CADIFA_DISTRIBUIDO PARA A AREA RESPONSAVEL	0,014
RDC 73/2016 - GENERICO - INCLUSAO MAIOR DE EQUIPAMENTO_DISTRIBUIDO PARA A AREA RESPONSAVEL	0,014
RDC 73/2016 - GENERICO - INCLUSAO MAIOR DE PRODUCAO DO IFA_DISTRIBUIDO PARA A AREA RESPONSAVEL	0,012
RDC 73/2016 - GENERICO - INCLUSAO MAIOR DO PROCESSO DE PRODUCAO DO MEDICAMENTO_APROVACAO CONDICIONAL - AUSENCIA DE MANIFESTACAO NO PRAZO LEGAL	0,013
RDC 73/2016 - GENERICO - MUDANCA DO DIFA SEM CADIFA (IMPLEMENTACAO IMEDIATA)_AGUARDANDO ANALISE DO CUMPRIMENTO DE EXIGENCIA	0,014
RDC 73/2016 - GENERICO - MUDANCA DOS CUIDADOS DE CONSERVACAO DO MEDICAMENTO EM EXIGENCIA	0,012
RDC 73/2016 - GENERICO - MUDANCA MAIOR DE EXCIPIENTES PARA FORMAS FARMACEUTICAS EM SOLUCAO_APROVACAO CONDICIONAL - AUSENCIA DE MANIFESTACAO NO PRAZO LEGAL	0,014
RDC 73/2016 - NOVO - EXCLUSAO DE LOCAL DE EMBALAGEM PRIMARIA DO MEDICAMENTO ANUIDO	0,012
RDC 73/2016 - NOVO - EXCLUSAO DE LOCAL DE EMBALAGEM SECUNDARIA DO MEDICAMENTO ANUIDO	0,012
RDC 73/2016 - NOVO - EXCLUSAO NAO CRITICA DE TESTES OU METODOS_AGUARDANDO ANALISE DO CUMPRIMENTO DE EXIGENCIA	0,011



RDC 73/2016 - NOVO - INCLUSAO DE LOCAL DE FABRICACAO DO IFA DO MESMO GRUPO FARMOQUIMICO_DISTRIBUIDO PARA A AREA RESPONSAVEL	0,011
RDC 73/2016 - NOVO - INCLUSAO DE NOVA APRESENTACAO RESTRITA AO NUMERO DE UNIDADES FARMACOTECNICAS_AGUARDANDO ANALISE DE EFICACIA E SEGURANCA	0,011
RDC 73/2016 - NOVO - INCLUSAO DE NOVO FABRICANTE DO IFA_APROVACAO CONDICIONAL - AUSENCIA DE MANIFESTACAO NO PRAZO LEGAL	0,011
RDC 73/2016 - NOVO - MUDANCAS INTERMEDIARIAS DE METODOS ANALITICOS_AGUARDANDO ANALISE DE PETICAO VINCULADA	0,011
RDC 73/2016 - NOVO - MUDANCAS NOS LIMITES DE ESPECIFICACAO FORA DE LIMITES APROVADOS ANTERIORMENTE_AGUARDANDO ANALISE DE EFICACIA E SEGURANCA	0,011
RDC 73/2016 - NOVO - SUBSTITUICAO DE LOCAL DE FABRICACAO DO IFA DO MESMO GRUPO FARMOQUIMICO_DISTRIBUIDO PARA A AREA RESPONSAVEL	0,011
RDC 73/2016 - SIMILAR - ALTERACAO DE RAZAO SOCIAL DO LOCAL DE FABRICACAO DO MEDICAMENTO_ANUIDO	0,012
RDC 73/2016 - SIMILAR - EXCLUSAO DE LOCAL DE FABRICACAO DO FARMACO_ANUIDO	0,011
RDC 73/2016 - SIMILAR - EXCLUSAO DE LOCAL DE FABRICACAO DO MEDICAMENTO_ANUIDO	0,012
RDC 73/2016 - SIMILAR - INCLUSAO CRITICA DE TESTES OU METODOS_AGUARDANDO ANALISE DO CUMPRIMENTO DE EXIGENCIA	0,012
RDC 73/2016 - SIMILAR - INCLUSAO DE LOCAL DE EMBALAGEM PRIMARIA DO MEDICAMENTO_DISTRIBUIDO PARA A AREA RESPONSAVEL	0,012
RDC 73/2016 - SIMILAR - INCLUSAO DE LOCAL DE FABRICACAO DE MEDICAMENTO DE LIBERACAO CONVENCIONAL_EM EXIGENCIA	0,029
RDC 73/2016 - SIMILAR - INCLUSAO DE NOVA APRESENTACAO RESTRITA AO NUMERO DE UNIDADES FARMACOTECNICAS_AGUARDANDO ANALISE DE EFICACIA E SEGURANCA	0,011
RDC 73/2016 - SIMILAR - INCLUSAO DE NOVO DIFA SEM CADIFA_DISTRIBUIDO PARA A AREA RESPONSAVEL	0,021

RDC 73/2016 - SIMILAR - MUDANCA DO DIFA SEM CADIFA (IMPLEMENTACAO IMEDIATA)_AGUARDANDO ANALISE DO CUMPRIMENTO DE EXIGENCIA	0,014
RDC 73/2016 - SIMILAR - MUDANCAS NOS LIMITES DE ESPECIFICACAO FORA DE LIMITES APROVADOS ANTERIORMENTE_APROVACAO CONDICIONAL - AUSENCIA DE MANIFESTACAO NO PRAZO LEGAL	0,011
RECURSO ADMINISTRATIVO - 2A INSTANCIA RECURSAL_AGUARDANDO DEFINICAO DO RELATOR	0,016
RECURSO ADMINISTRATIVO - 2A INSTANCIA RECURSAL_FASE DE RECURSO	0,029
REGISTRO - NOTIFICACAO DO PROCESSO DA CADIFA_CONCLUIDA ANALISE - INDEFERIDO	-0,034
REGISTRO DE IFA - ADITAMENTO DMF PARTE FECHADA_ADITADO AO PROCESSO	0,013
RELATORIO DE INSPECAO_CANCELADO	0,014
RELATORIO DE INSPECAO_DISTRIBUIDO PARA A AREA RESPONSAVEL	0,041
RELATORIO DE INSPECAO_RELATORIO ANALISADO	-0,021
RELATORIO PERIODICO DE AVALIACAO BENEFICIO-RISCO_CONCLUIDA ANALISE	0,014
RELATORIO DE INSPECAO_RELATORIO ANALISADO	-0,017
REVISAO DE BULA PADRAO - RDC 47/09_DISTRIBUIDO PARA A AREA RESPONSAVEL	0,012
REVOGACAO DE ACOES DE FISCALIZACAO EM VIGILANCIA SANITARIA_PUBLICADO DEFERIMENTO	-0,016
SIMILAR - CANCELAMENTO DE REGISTRO DA APRESENTACAO DO MEDICAMENTO_DESISTENCIA A PEDIDO	0,012
SIMILAR - CANCELAMENTO DE REGISTRO DA APRESENTACAO DO MEDICAMENTO_PETICAO ENCERRADA	0,012
SIMILAR - ESTUDO DE BIODISPONIBILIDADE RELATIVA_AGUARDANDO ANALISE	0,012
SIMILAR - ESTUDO DE BIODISPONIBILIDADE RELATIVA_EM EXIGENCIA	0,021
SIMILAR - MODIFICACAO POS-REGISTRO - CLONE_ENCAMINHADO PARA AVALIACAO DE OUTRO SETOR	0,012

SIMILAR - RECURSO ADMINISTRATIVO_PUBLICADO ARESTO - NAO PROVIMENTO AO RECURSO	0,029
SIMILAR - RECURSO ADMINISTRATIVO - CLONE_FASE DE RECURSO	0,029
SIMILAR - REGISTRO DE MEDICAMENTO SIMILAR_DISTRIBUIDO PARA A AREA RESPONSAVEL	0,011
SIMILAR - REGISTRO DE PRODUTO - CLONE_AGUARDANDO ANALISE DO MEDICAMENTO MATRIZ	0,012
SIMILAR - REGISTRO DE PRODUTO - CLONE_EM EXIGENCIA	0,014
SIMILAR - RETIFICACAO DE PUBLICACAO - ANVISA_NAO ANUIDO	0,011
SIMILAR - SOLICITACAO DE CORRECAO DE DADOS NA BASE_AGUARDANDO ANALISE	0,011
SOLICITACAO DE INCLUSAO, ALTERACAO OU EXCLUSAO NA LISTA DE MEDICAMENTOS DE BAIXO RISCO SUJEITOS A NOTIFICACAO (LMN)_EM ANALISE	0,029
SOLICITACAO DE PRIORIZACAO DE PETICAO POS-REGISTRO POR RISCO DE DESABASTECIMENTO (ART. 70, RDC 204/2017)_ANUIDO	0,015
TECNOVIGILANCIA - CONCLUSAO DE ACAO DE CAMPO DE MATERIAL_AGUARDANDO ANALISE	0,014
TECNOVIGILANCIA - MONITORAMENTO DE ACAO DE CAMPO DE EQUIPAMENTO_AGUARDANDO ANALISE	0,028
TECNOVIGILANCIA - MONITORAMENTO DE ACAO DE CAMPO DE EQUIPAMENTO_CONCLUIDA ANALISE	0,028
TECNOVIGILANCIA - REABERTURA DE ACAO DE CAMPO DE EQUIPAMENTO_AGUARDANDO ANALISE	0,028