

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALFENAS

MARIA BEATRIZ FREIRE LEMOS

**A GESTÃO DE RISCOS E O CONTROLE DE MUDANÇAS NA INDÚSTRIA
FARMACÊUTICA BRASILEIRA: UMA ANÁLISE DA RDC 658/2022 E SUAS
INFLUÊNCIAS INTERNACIONAIS**

POÇOS DE CALDAS/MG

2026

MARIA BEATRIZ FREIRE LEMOS

**A GESTÃO DE RISCOS E O CONTROLE DE MUDANÇAS NA INDÚSTRIA
FARMACÊUTICA BRASILEIRA: UMA ANÁLISE DA RDC 658/2022 E SUAS
INFLUÊNCIAS INTERNACIONAIS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
como parte dos requisitos para obtenção do
título de Bacharel em Engenharia Química
pela Universidade Federal de Alfenas.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Maurielen Guterres
Dalcin

POÇOS DE CALDAS/MG

2026

Sistema de Bibliotecas da Universidade Federal de Alfenas
Biblioteca Campus Poços de Caldas

Lemos, Maria Beatriz Freire.

A gestão de riscos e o controle de mudanças na Indústria Farmacêutica Brasileira : uma análise da RDC 658/2022 e suas influências internacionais / Maria Beatriz Freire Lemos. - Poços de Caldas, MG, 2026.

44 f. : il. -

Orientador(a): Maurielen Guterres Dalcin.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Engenharia Química) - Universidade Federal de Alfenas, Poços de Caldas, MG, 2026.
Bibliografia.

1. Boas Práticas de Fabricação. 2. Garantia da Qualidade. 3. Sistema de Qualidade Farmacêutica. 4. Regulação Farmacêutica. 5. ANVISA. I. Dalcin, Maurielen Guterres, orient. II. Título.

Maria Beatriz Freire Lemos

**A GESTÃO DE RISCOS E O CONTROLE DE MUDANÇAS NA INDÚSTRIA
FARMACÊUTICA BRASILEIRA: UMA ANÁLISE DA RDC 658/2022 E SUAS
INFLUÊNCIAS INTERNACIONAIS**

A Presidente da banca examinadora abaixo assina a aprovação do Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como parte dos requisitos para obtenção do título de Bacharel em Engenharia Química pela Universidade Federal de Alfenas.

Aprovada em: 10 de julho de 2026

Prof. Dr.^a Maurielen Guterres Dalcin
Universidade Federal de Alfenas

Assinatura: 

Documento assinado digitalmente
MAURIELEN GUTERRES DALCIN
Data: 10/07/2026 14:02:19-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr.^a Giselle Patrícia Sancinetti
Universidade Federal de Alfenas

Assinatura: 

Documento assinado digitalmente
GISELLE PATRICIA SANCINETTI
Data: 10/07/2026 14:35:55-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof.^a Dr. Leandro Lodi
Universidade Federal de Alfenas

Assinatura: 

Documento assinado digitalmente
LEANDRO LODI
Data: 10/07/2026 14:39:12-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

RESUMO

A indústria farmacêutica exige padrões rigorosos de qualidade, especialmente no que se refere ao controle de mudanças e à gestão de riscos. Nesse cenário, a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 658/2022, publicada pela ANVISA, representa um avanço significativo ao modernizar as Boas Práticas de Fabricação (BPF) no Brasil e aproximá-las das diretrizes internacionais do FDA, EMA, ICH e PIC/S. Este trabalho tem como objetivo analisar a abordagem da RDC 658/2022 para o controle de mudanças e a gestão de riscos, destacando as inovações, os desafios práticos de aplicação e estratégias para implementação no setor farmacêutico nacional. A metodologia adotada foi uma revisão narrativa, baseada em literatura científica, documentos normativos e diretrizes internacionais, a partir da qual se elaborou um estudo de caso hipotético de um laboratório de médio porte, com proposta de plano de adequação e indicadores associados. Os resultados evidenciam a transição de um modelo predominantemente documental para uma visão preventiva e baseada em risco, com integração da qualidade a todo o ciclo de vida do produto. A análise também identifica três dimensões críticas pouco discutidas na literatura nacional: o custo de adequação, a viabilidade diferencial para empresas de pequeno e médio porte e a lacuna de estudos empíricos sobre o impacto regulatório efetivo. Como resposta a esses desafios, o trabalho propõe seis diretrizes articuladas que orientam uma implementação proporcional e sustentável da norma. Conclui-se que a RDC 658/2022 vai além de uma simples atualização normativa: redireciona a lógica da qualidade farmacêutica brasileira, mas sua efetividade plena depende de maturidade organizacional, capacitação contínua e suporte regulatório proporcional ao porte das empresas.

Palavras-chave: boas práticas de fabricação; garantia da qualidade; sistema de qualidade farmacêutica; regulação farmacêutica; ANVISA.

ABSTRACT

The pharmaceutical industry requires rigorous quality standards, particularly with regard to change control and risk management. In this context, Collegiate Board Resolution (RDC) No. 658/2022, issued by ANVISA, represents a significant advance by modernising Good Manufacturing Practices (GMP) in Brazil and bringing them closer to the international guidelines of the FDA, EMA, ICH and PIC/S. This study aims to analyse the approach taken by RDC 658/2022 to change control and risk management, highlighting its innovations, the practical challenges of its application and strategies for its implementation in the Brazilian pharmaceutical sector. The methodology adopted was a narrative review, based on the scientific literature, regulatory documents and international guidelines, from which a hypothetical case study of a medium-sized laboratory was developed, including a proposed compliance plan and its associated performance indicators. The results show a transition from a predominantly documentation-centred model to a preventive, risk-based approach in which quality is integrated across the entire product life cycle. The analysis further identifies three critical dimensions seldom addressed in the Brazilian literature: the cost of compliance, the differential feasibility for small and medium-sized enterprises, and the lack of empirical studies on the regulation's actual impact. In response to these challenges, the study proposes six articulated guidelines to support a proportionate and sustainable implementation of the resolution. It is concluded that RDC 658/2022 goes beyond a mere regulatory update: it redirects the underlying logic of pharmaceutical quality in Brazil, though its full effectiveness depends on organisational maturity, continuous training and regulatory support proportionate to company size.

Keywords: good manufacturing practices; quality assurance; pharmaceutical quality system; pharmaceutical regulation; ANVISA.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ALCOA+	<i>Attributable, Legible, Contemporaneous, Original, Accurate</i> (Atribuível, Legível, Contemporâneo, Original e Preciso) — princípio aplicado à integridade de dados
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
APQR	<i>Annual Product Quality Review</i> (Revisão Anual de Produto)
BPF	Boas Práticas de Fabricação
CAPA	<i>Corrective and Preventive Action</i> (Ações Corretivas e Preventivas)
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CEP	Controle Estatístico de Processo
CFR	<i>Code of Federal Regulations</i>
CPP	Critical Process Parameters (Parâmetros Críticos de Processo)
CPV	Continued Process Verification (Verificação Contínua de Processos)
CQA	<i>Critical Quality Attributes</i> (Atributos Críticos de Qualidade)
EMA	<i>European Medicines Agency</i> (Agência Europeia de Medicamentos)
eQMS	<i>Electronic Quality Management System</i> (Sistema Eletrônico de Gestão da Qualidade)
FAO	<i>Food and Agriculture Organization</i> (Organização das Nações Unidas para a Alimentação e a Agricultura)
FDA	<i>Food and Drug Administration</i> (Agência de Alimentos e Medicamentos dos Estados Unidos)
FMEA	<i>Failure Mode and Effects Analysis</i> (Análise dos Modos de Falha e seus Efeitos)
FTA	<i>Fault Tree Analysis</i> (Análise da Árvore de Falhas)
GMP	<i>Good Manufacturing Practices</i> (Boas Práticas de Fabricação)
GRQ	Gerenciamento de Riscos da Qualidade
HACCP	<i>Hazard Analysis and Critical Control Points</i> (Análise de Perigos e Pontos Críticos de Controle)
ICH	<i>International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use</i> (Conselho Internacional para Harmonização de Requisitos Técnicos para Registro de Medicamentos de Uso Humano)

LFM	Laboratório Farmacêutico Modelo
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCC	Pontos Críticos de Controle
PIC/S	<i>Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme</i> (Esquema de Cooperação para Inspeção Farmacêutica)
QbD	<i>Quality by Design</i> (Qualidade por Concepção)
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
SINDUSFARMA	Sindicato da Indústria de Produtos Farmacêuticos no Estado de São Paulo
TOC	<i>Total Organic Carbon</i> (Carbono Orgânico Total)
USP	<i>United States Pharmacopeia</i> (Farmacopeia dos Estados Unidos)
WFI	<i>Water for Injection</i> (Água para injetáveis)
WHO	<i>World Health Organization</i> (Organização Mundial da Saúde)

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	10
1.1 JUSTIFICATIVA.....	10
1.2 OBJETIVO.....	11
1.2.1 Objetivos específicos.....	11
2 METODOLOGIA	12
3 DESENVOLVIMENTO.....	13
3.1 CONTEXTO HISTÓRICO DA REGULAMENTAÇÃO FARMACÊUTICA NO BRASIL	13
3.1.1 A RDC 301/2019 e as boas práticas de fabricação	14
3.1.2 A RDC 658/22 e as inovações regulatórias	14
3.1.3 Comparativo entre a RDC 301/2019 e a RDC 658/22	15
3.2 GESTÃO DE RISCOS: CONCEITOS, ETAPAS E APLICAÇÃO NAS INDÚSTRIAS.....	17
3.2.1 Delimitação conceitual: gerenciamento de riscos e controle de mudanças	18
3.2.2 Ferramentas estratégicas para gestão de riscos à qualidade.....	20
3.2.2.1 FMEA (<i>Failure Mode and Effects Analysis</i>)	20
3.2.2.2 HACCP (<i>Hazard Analysis and Critical Control Points</i>).....	21
3.2.2.3 Diagrama de Ishikawa (Espinha de Peixe).....	21
3.2.2.4 FTA (Análise da Árvore de Falhas).....	22
3.2.2.5 Conexão das ferramentas com a RDC 658/2022	23
3.3 CONTROLE DE MUDANÇAS: IMPORTÂNCIA, EXEMPLOS PRÁTICOS E DESAFIOS	23
3.4 OPERAÇÕES MAIS ROBUSTAS INTRODUZIDAS PELA RDC 658/2022	24
3.4.1 Verificação Contínua de Processos (<i>Continued Process Verification: CPV</i>)	25
3.4.2 Sistema Eletrônico de Gestão da Qualidade (eQMS).....	26
3.4.3 Revisão Anual de Produto (<i>Annual Product Quality Review: APQR</i>)	27
3.4.4 Fluxo Integrado de CAPA (Ações Corretivas e Preventivas).....	27
3.4.5 Qualificação e Gestão de Fornecedores Baseada em Risco.....	28
3.5 INFLUÊNCIA INTERNACIONAL: ALINHAMENTO DO BRASIL COM ICH, OMS E PIC/S.....	28

3.6 ESTUDO DE CASO TEÓRICO	29
3.6.1 Diagnóstico Inicial: Lacunas identificadas antes da RDC 658/2022	29
3.6.2 Resultados Observados após a Adequação	30
3.7 DESAFIOS PRÁTICOS DA IMPLEMENTAÇÃO DA RDC 658/2022	34
3.8 ESTRATÉGIAS E BOAS PRÁTICAS RECOMENDADAS PARA IMPLEMENTAÇÃO DA RDC 658/2022	37
4 CONCLUSÃO	38
REFERÊNCIAS.....	42

1 INTRODUÇÃO

A indústria farmacêutica tem um papel essencial na saúde das pessoas, pois é responsável por produzir medicamentos que tratam e previnem doenças. Para que esses produtos cheguem com segurança à população, é preciso ter regras bem definidas que garantam a qualidade em todas as etapas da fabricação (SHAFIEI *et al.*, 2013). No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) tem buscado acompanhar os padrões internacionais e modernizar suas normas, sendo a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) 658/22 um grande exemplo desse movimento (ANVISA, 2022).

A RDC 658/22 trouxe atualizações importantes nas Boas Práticas de Fabricação (BPF) para a indústria farmacêutica brasileira, deixando mais claro como devem ser feitos o controle de mudanças e a gestão de riscos. Essa atualização segue recomendações de órgãos internacionais, como o *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* (ICH) e a Organização Mundial da Saúde (OMS) (ICH, 2009; WHO, 2017). O foco em risco e mudanças busca evitar falhas que poderiam comprometer a qualidade dos medicamentos, além de ajudar as empresas a se adequarem a um mercado cada vez mais globalizado (KARIM *et al.*, 2008).

Este trabalho teve como objetivo analisar o impacto da RDC 658/22 no setor farmacêutico brasileiro, com foco especial na gestão de riscos e controle de mudanças. Também procura entender de que forma as influências internacionais moldaram essa norma e quais são os principais desafios para a sua aplicação na indústria farmacêutica brasileira. Assim, pretende-se mostrar como a harmonização regulatória pode contribuir não só para a qualidade e segurança dos medicamentos, mas também para a competitividade da indústria nacional.

1.1 JUSTIFICATIVA

A indústria farmacêutica é uma das mais importantes e reguladas do mundo, já que lida diretamente com a saúde e o bem-estar das pessoas. Por isso, manter padrões de qualidade e segurança é algo essencial, e o controle de mudanças e a gestão de riscos têm papel central nesse processo.

Com a publicação da RDC 658/2022, a Agência Nacional de Vigilância

Sanitária (ANVISA) deu um passo importante na modernização do marco regulatório brasileiro, aproximando-o das principais referências internacionais. Entre elas destacam-se o *Food and Drug Administration* (FDA), dos Estados Unidos; a *European Medicines Agency* (EMA), responsável pela regulação de medicamentos na União Europeia; e o ICH, entidade que estabelece diretrizes globais para a qualidade, segurança e eficácia de medicamentos. Essa harmonização é fundamental para fortalecer o setor farmacêutico nacional, tornando as empresas brasileiras mais competitivas e alinhadas com práticas reconhecidas globalmente.

Apesar dos avanços, a aplicação da norma ainda apresenta desafios. Muitas empresas enfrentam dificuldades em adaptar seus processos internos, capacitar equipes e investir em melhorias nos sistemas de gestão da qualidade. Por isso, é importante entender melhor como essa norma tem sido implementada e quais são os principais impactos e obstáculos vividos na prática.

Assim, este trabalho se justifica pela necessidade de analisar de forma mais próxima e aplicada como a RDC 658/22 influencia a rotina das indústrias farmacêuticas brasileiras. Além disso, busca contribuir com reflexões e possíveis estratégias que ajudem na implementação eficiente da norma, fortalecendo a qualidade e a segurança no setor.

1.2 OBJETIVO

Analisar a abordagem da RDC 658/22 para o controle de mudanças e gestão de riscos, destacando seus impactos no setor farmacêutico brasileiro.

1.2.1 Objetivos específicos

Para isso, foram definidos os seguintes objetivos específicos:

- a) Compreender como a RDC 658/22 se alinha a normas internacionais, como as do FDA, EMA e ICH.
- b) Identificar os principais desafios enfrentados pelas indústrias farmacêuticas brasileiras na aplicação da RDC 658/22.
- c) Elaborar um estudo de caso hipotético de um laboratório farmacêutico de médio porte, propondo um plano de adequação à RDC 658/22 estruturado

por frentes de ação e os indicadores de desempenho associados a cada uma delas

- d) Propor estratégias e boas práticas que possam facilitar a implementação das exigências da norma na indústria farmacêutica brasileira.

2 METODOLOGIA

Este trabalho foi desenvolvido com base em uma pesquisa de caráter qualitativo e descritivo, estruturada como uma revisão narrativa da literatura, voltada para compreender como a RDC nº 658/22 tem sido aplicada na indústria farmacêutica brasileira e quais desafios surgem em relação ao controle de mudanças e à gestão de riscos. A revisão narrativa, conforme definida por Rother (2007), caracteriza-se pela análise ampla e qualitativa de uma temática a partir de fontes selecionadas pelo autor, sem a exigência dos critérios rigorosos de seleção e protocolos sistemáticos típicos das revisões sistemáticas, sendo adequada para discussões abrangentes sobre o estado da arte de um tema.

A primeira etapa consistiu em uma revisão bibliográfica, em que a coleta de dados foi realizada no ano de 2025, por meio de busca ativa nas seguintes bases de dados e fontes: Portal de Periódicos CAPES, Google Scholar e PubMed/MEDLINE, além de documentos oficiais publicados pela ANVISA, ICH, OMS e PIC/S.

Os descritores utilizados foram: "gestão de riscos farmacêutica", "controle de mudanças BPF", "RDC 658/2022", "boas práticas de fabricação Brasil", "*Quality Risk Management pharmaceutical*", "ICH Q9", "*change control GMP*" e "*pharmaceutical quality system*", combinados por meio dos operadores booleanos *AND* e *OR*.

Foram incluídos na pesquisa: artigos científicos publicados a partir de 2005 (ano de publicação do ICH Q9, referência fundamental para o tema), documentos normativos e guias técnicos oficiais, teses e dissertações disponíveis em repositórios nacionais, e publicações de organismos internacionais de referência (ICH, OMS, PIC/S, FDA e EMA).

Em seguida, foi realizada uma análise comparativa entre as exigências da RDC 658/2022 e os padrões internacionais de BPF, com especial atenção às diferenças em relação à RDC 301/2019. Essa etapa teve como objetivo avaliar o grau de alinhamento da regulamentação brasileira com as diretrizes globais e identificar as principais inovações introduzidas.

Por fim, as informações coletadas foram organizadas e interpretadas de forma crítica à luz dos objetivos propostos. A escolha pela revisão narrativa justifica-se pelo caráter recente da RDC 658/2022, que ainda dispõe de literatura limitada, tornando mais adequada uma abordagem interpretativa e abrangente do tema do que uma revisão sistemática com critérios quantitativos rigorosos (ROTHER, 2007). A ausência de dados primários constitui uma limitação reconhecida desta pesquisa, que se restringe à análise de fontes secundárias disponíveis na literatura científica e regulatória. Pesquisas futuras com dados empíricos de empresas em processo de adequação poderão complementar os achados aqui apresentados.

3 DESENVOLVIMENTO

3.1 CONTEXTO HISTÓRICO DA REGULAMENTAÇÃO FARMACÊUTICA NO BRASIL

A regulamentação da indústria farmacêutica brasileira passou por um processo de amadurecimento ao longo das últimas décadas, acompanhando o fortalecimento do sistema de vigilância sanitária no país. A criação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), em 1999, representou um marco para o setor, pois trouxe maior estrutura e transparência à regulação de medicamentos e produtos para a saúde (PECI *et al.*, 2023). Antes disso, as diretrizes eram fragmentadas e careciam de harmonização com padrões internacionais.

Com a globalização da indústria farmacêutica e o avanço das tecnologias produtivas, o Brasil passou a buscar alinhamento com órgãos internacionais, como a Organização Mundial da Saúde (OMS) e o *Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme* (PIC/S). A adesão da Anvisa ao PIC/S, efetivada em 1º de janeiro de 2021 após processo de avaliação internacional iniciado em 2014, foi um passo decisivo para aproximar as exigências nacionais das diretrizes internacionais de Boas Práticas de Fabricação (ANVISA, 2020). Ao ingressar no esquema, a Agência assumiu o compromisso formal de manter seu marco regulatório de BPF permanentemente atualizado e de submeter-se a reavaliações periódicas, compromisso que ajuda a explicar a publicação, no ano seguinte, do conjunto normativo composto pela RDC nº 658/2022 e as instruções normativas a ela vinculadas.

Além disso, a influência das diretrizes do ICH tornou-se evidente a partir dos anos 2000, especialmente com os guias ICH Q9 (*Quality Risk Management*) e ICH Q10 (*Pharmaceutical Quality System*), que consolidaram a importância da gestão de riscos e do controle de qualidade em todas as etapas do ciclo de vida dos medicamentos (ICH, 2009).

A trajetória descrita explica a forma assumida pela RDC nº 658/2022: ao aderir ao PIC/S em 2021, a Anvisa comprometeu-se a manter seu marco regulatório de BPF permanentemente harmonizado, compromisso que ajuda a compreender a atualização normativa publicada no ano seguinte.

3.1.1 A RDC 301/2019 e as boas práticas de fabricação

A RDC nº 301/2019 marcou uma virada importante na regulamentação brasileira, ao substituir a antiga RDC 17/2010 e alinhar as Boas Práticas de Fabricação às diretrizes internacionais do PIC/S (ANVISA, 2019). Essa norma consolidou conceitos essenciais para a garantia da qualidade dos produtos farmacêuticos, como a validação de processos, o monitoramento contínuo e a rastreabilidade dos insumos.

Ainda assim, dificuldades estruturais de adequação às Boas Práticas de Fabricação persistiam no setor, associadas a limitações de recursos técnicos e financeiros e à baixa maturidade dos sistemas de gestão da qualidade (MORAES, 2018), obstáculos particularmente sensíveis na integração entre controle de mudanças e gestão de riscos.

Outro ponto importante é que a RDC 301/2019 ainda não refletia integralmente a filosofia de ciclo de vida do produto, conceito amplamente discutido no âmbito do ICH Q10, que reforça a necessidade de um sistema de qualidade farmacêutica contínuo, e não apenas focado na etapa de fabricação (ICH, 2009). Essa lacuna acabou sendo um dos principais motivos para a elaboração de uma nova atualização normativa.

3.1.2 A RDC 658/22 e as inovações regulatórias

Publicada em março de 2022, a RDC nº 658/22 atualiza as normas de Boas Práticas de Fabricação para acompanhar as exigências tecnológicas e regulatórias

atuais. A resolução amplia as exigências sobre gestão de riscos e controle de mudanças, e reforça a ideia de melhoria contínua dentro do sistema de qualidade (ANVISA, 2022).

A nova resolução reflete uma visão mais moderna e dinâmica da gestão da qualidade, incorporando ferramentas de análise de risco como FMEA (*Failure Mode and Effect Analysis*) e FTA (*Fault Tree Analysis*), amplamente utilizadas em indústrias internacionais. Além disso, a RDC 658/22 reforça a importância de que todas as mudanças em processos, equipamentos, materiais ou procedimentos sejam avaliadas e aprovadas com base em risco, evitando impactos negativos sobre a qualidade do produto (ANVISA, 2022).

Outro avanço importante é a aproximação com o conceito de *Quality by Design* (QbD), introduzido pelo ICH Q8 (*Pharmaceutical Development*), que incentiva o desenvolvimento de produtos e processos já considerando as variabilidades e riscos desde o início (ICH, 2009). Isso significa uma mudança para muitas empresas brasileiras, que tradicionalmente adotavam práticas mais reativas de controle de qualidade.

3.1.3 Comparativo entre a RDC 301/2019 e a RDC 658/22

Ao comparar as duas resoluções, é possível perceber uma evolução significativa na abordagem regulatória brasileira. A RDC 301/2019 consolidou as bases do sistema de qualidade, enquanto a RDC 658/2022 aprimorou esse sistema ao incorporar formalmente a gestão de riscos e o controle de mudanças como pilares estruturantes.

Enquanto a RDC 301 tinha foco maior na conformidade documental, a 658 introduz uma perspectiva mais analítica, enfatizando a necessidade de tomada de decisão baseada em evidências e dados de risco. Além disso, a nova resolução incentiva o uso de tecnologias modernas de monitoramento e automação, o que contribui para maior rastreabilidade e confiabilidade nas operações (ANVISA, 2022). O Quadro 1 traz as principais diferenças entre as duas resoluções.

Quadro 1 - Principais diferenças entre a RDC 301/2019 e a RDC 658/2022

(continua)

Critério	RDC 301/2019	RDC 658/2022
Base regulatória	Institui diretrizes de Boas Práticas de Fabricação (BPF) alinhadas ao PIC/S, consolidando requisitos estruturais para o Sistema da Qualidade Farmacêutica.	Atualiza as BPF com foco principal na gestão de riscos e no ciclo de vida do produto, alinhando o Brasil às práticas internacionais mais recentes.
Escopo	Abrange principalmente a fabricação, controle de qualidade e processos operacionais essenciais.	Amplia o escopo para todo o ciclo de vida, incluindo desde o desenvolvimento até a descontinuação do medicamento.
Sistema da Qualidade	Reforça a necessidade de um sistema formal de qualidade, com foco em documentações, responsabilidades e conformidade.	Integra o Sistema da Qualidade com a gestão de riscos e exige maior participação da Alta Direção nas decisões.
Gerenciamento de risco à qualidade	Prevê abordagem de risco em alguns processos, mas de forma menos detalhada e não plenamente estruturada.	Torna a gestão de riscos obrigatória em todas as etapas, exigindo o uso de ferramentas formais de análise.
Controle de mudanças	Mudanças significativas precisam ser avaliadas, mas sem exigência de estruturas formais robustas.	Coloca o controle de mudanças como ponto central, exigindo avaliação de risco antes de qualquer alteração e verificação se a mudança foi eficaz.
Validação e qualificação	Mantém requisitos tradicionais de validação e qualificação, com foco em processos críticos.	Traz o conceito de validação contínua e monitoramento constante para garantir que o processo se mantenha sob controle.
Rastreabilidade e documentação	Documentação predominantemente voltada ao registro e conformidade; rastreabilidade por lote e registros básicos.	Pede rastreabilidade total e incentiva o uso de registros eletrônicos seguros para aumentar a confiança nos dados.
Tecnologia e automação	Prevê uso de sistemas computadorizados, mas sem detalhamento sobre automação e monitoramento avançado.	Estimula o uso de tecnologias digitais e automação para monitorar os processos em tempo real.

(Conclusão)

Critério	RDC 301/2019	RDC 658/2022
Perfil regulatório	Enfatiza conformidade documental baseada em requisitos do PIC/S.	Promove uma visão preventiva e baseada em risco, aproximando o Brasil dos padrões modernos de qualidade.

Fonte: Elaborado pela autora com base em ANVISA (2019; 2022).

Essa evolução aproxima o Brasil das boas práticas internacionais e fortalece a posição da ANVISA como uma autoridade sanitária de referência na América Latina. Contudo, o sucesso dessa implementação depende de investimento em capacitação técnica e de uma cultura organizacional voltada à qualidade.

3.2 GESTÃO DE RISCOS: CONCEITOS, ETAPAS E APLICAÇÃO NAS INDÚSTRIAS

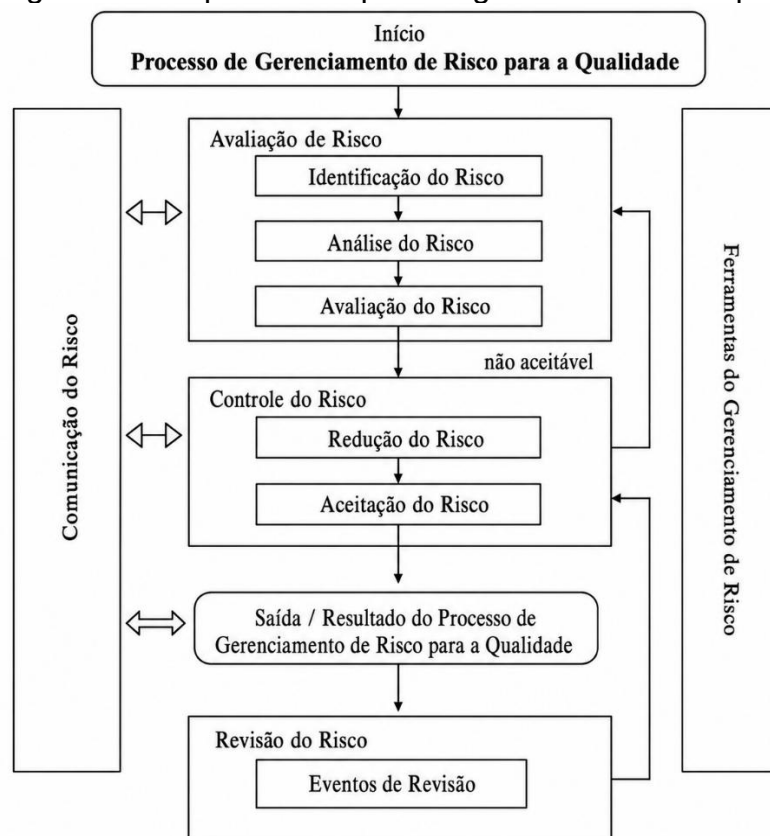
A gestão de riscos é uma das bases das Boas Práticas de Fabricação (BPF) na indústria farmacêutica moderna. O conceito, amplamente difundido pelo guia ICH Q9, define a gestão de riscos como um processo sistemático de identificação, avaliação, controle, comunicação e revisão dos riscos à qualidade do produto durante todo o seu ciclo de vida. Esse enfoque permite que as decisões sejam tomadas de forma baseada em evidências e proporcional ao nível de risco identificado (ICH, 2009).

A RDC nº 658/22 incorpora diretamente esses princípios, reforçando a necessidade de que as empresas adotem metodologias formais de avaliação de risco em todos os seus processos críticos (ANVISA, 2022). Entre as etapas da gestão de riscos destacam-se: a identificação dos perigos potenciais; a análise e avaliação do impacto e da probabilidade; o controle por meio de medidas mitigadoras; e o monitoramento contínuo para garantir que as ações adotadas sejam eficazes (GOUVEIA *et al.*, 2015).

Uma gestão eficaz de risco da qualidade contribui para aprimorar a tomada de decisões, oferecendo às autoridades regulatórias maior segurança quanto à capacidade da empresa em gerenciar potenciais riscos, além de influenciar positivamente a abrangência e o nível das inspeções regulatórias diretas (ICH, 2009).

Na Figura 1, é apresentado o modelo sistemático de gerenciamento de risco da qualidade, conforme recomendado pelo guia ICH Q9.

Figura 1 - Visão geral de um processo típico de gestão do risco à qualidade



Fonte: ICH Q9 (2009).

3.2.1 Delimitação conceitual: gerenciamento de riscos e controle de mudanças

Embora frequentemente tratados de forma indistinta na literatura de aplicação, o gerenciamento de riscos e o controle de mudanças ocupam posições distintas no Sistema da Qualidade Farmacêutica, e a compreensão dessa distinção é condição para a leitura correta da RDC nº 658/2022.

O gerenciamento de riscos da qualidade (GRQ) é definido pelo ICH Q9 como um processo sistemático de avaliação, controle, comunicação e revisão dos riscos à qualidade ao longo de todo o ciclo de vida do produto (ICH, 2009). Trata-se, portanto, de um método de tomada de decisão de caráter transversal, aplicável à validação de processos, à qualificação de fornecedores, ao tratamento de desvios e, também, à avaliação de mudanças. Dentro desse método, a análise de risco não é

sinônimo do processo, mas uma de suas etapas: corresponde à estimativa do risco associado a perigos previamente identificados, operacionalizada por ferramentas formais como FMEA, FTA, HACCP e Diagrama de Ishikawa.

O controle de mudanças, por sua vez, é um subsistema do Sistema da Qualidade Farmacêutica, listado pelo ICH Q10 ao lado dos sistemas de CAPA e de monitoramento de desempenho de processo (ICH, 2009). Diferentemente do GRQ, é episódico: disparado por um evento discreto — a proposta de alteração de um processo, equipamento, material, fornecedor ou documento — e percorre um ciclo definido, que vai da proposição da mudança até a verificação de sua efetividade após a implementação.

A relação entre ambos é, assim, de método e aplicação: o gerenciamento de riscos fornece a lógica decisória, e o controle de mudanças é um dos subsistemas em que essa lógica é aplicada — ainda que não o único. É precisamente esse ponto que a RDC nº 658/2022 explicita ao exigir que nenhuma alteração seja implementada sem avaliação prévia de risco: a norma não funde os dois sistemas, mas estabelece que um é condição de funcionamento do outro. O Quadro 2 sistematiza a delimitação.

Quadro 2 - Delimitação conceitual entre gerenciamento de riscos, análise de riscos e controle de mudanças

(Continua)

Critério	Gerenciamento de riscos da qualidade	Análise de riscos	Controle de mudanças
Natureza	Método de decisão	Etapa técnica instrumental	Subsistema do Sistema da Qualidade
Gatilho	Contínuo; qualquer decisão com impacto na qualidade	Demanda de avaliação de um perigo identificado	Evento discreto: uma mudança proposta
Escopo	Transversal a todo o ciclo de vida do produto	Pontual, delimitado ao objeto analisado	Delimitado à alteração e a seus impactos
Instrumentos	Ciclo avaliar–controlar–comunicar–revisar	FMEA, FTA, HACCP, Ishikawa	Fluxo formal de mudança e verificação de efetividade
Referência normativa	ICH Q9(R1); Guia Anvisa nº 62/2023	ICH Q9(R1)	ICH Q10 (§ 3.2.3); RDC nº 658/2022

(conclusão)

Critério	Gerenciamento de riscos da qualidade	Análise de riscos	Controle de mudanças
Encerramento	Não se encerra; é revisado continuamente	Encerra-se com o registro do risco estimado	Encerra-se com a verificação de efetividade

Fonte: Elaborado pela autora com base em ICH (2009; 2023) e ANVISA (2022; 2023).

3.2.2 Ferramentas estratégicas para gestão de riscos à qualidade

A RDC 658/2022 incentiva a adoção de metodologias formais de gerenciamento de riscos da qualidade. Entre as ferramentas mais utilizadas estão o FMEA e o HACCP, ambas apresentadas no Anexo 1 do Guia nº 62/2023 da Anvisa, que fornece orientações práticas para sua aplicação no contexto farmacêutico. A seguir, apresentam-se essas e demais ferramentas de forma detalhada.

3.2.2.1 FMEA (*Failure Mode and Effects Analysis*)

O FMEA é uma metodologia sistemática essencial para a priorização de riscos, pois permite identificar onde um processo pode falhar e qual seria o impacto dessa falha na qualidade do produto (RUPPENTHAL, 2013). O Guia nº 62/2023 da Anvisa recomenda o uso dessa ferramenta justamente porque ela auxilia na transformação de suposições em dados concretos, facilitando a tomada de decisão técnica.

A principal característica do FMEA é o seu sistema de pontuação, que avalia três critérios fundamentais: a gravidade da falha, a frequência com que ela ocorre e a capacidade de detectá-la. Ao cruzar essas informações, a equipe consegue calcular o risco e direcionar esforços para os problemas mais críticos. Isso atende diretamente ao que é exigido pela RDC 658/2022, que determina que as ações de controle sejam proporcionais ao risco envolvido.

Na prática industrial, o FMEA é amplamente utilizado em etapas como a validação de processos e o controle de mudanças (MCDERMOTT; MIKULAK; BEAUREGARD, 2009). Considere-se, a título ilustrativo, o processo de compressão de comprimidos: se existe o risco de o produto apresentar defeitos como a laminação, a ferramenta ajuda a investigar a causa raiz, como a umidade excessiva

na sala, e a definir controles preventivos antes do início da produção. Dessa forma, a empresa atua de maneira preventiva e garante a robustez do processo.

3.2.2.2 HACCP (*Hazard Analysis and Critical Control Points*)

O HACCP é uma abordagem que, embora tenha origem na indústria de alimentos, foi amplamente adotada pelo setor farmacêutico devido à sua eficácia na garantia da segurança sanitária. Segundo Suleman *et al.* (2022), o grande diferencial desse método é a mudança de foco no controle de qualidade: em vez de depender apenas de testes no produto final, passa-se a monitorar os pontos críticos durante todo o processo produtivo.

Nesse contexto, o Guia nº 62/2023 da Anvisa valida essa aplicação, indicando o HACCP especialmente para o controle de riscos físicos, químicos e biológicos. De acordo com Gouveia *et al.* (2015), o método funciona através da identificação dos perigos, da definição de onde é necessário ter controle rigoroso (os Pontos Críticos de Controle - PCC) e do estabelecimento de limites claros de segurança.

Um exemplo prático dessa aplicação pode ser observado nos sistemas de Água para injetáveis (WFI) (SULEMAN *et al.*, 2022). Como o risco de contaminação por biofilmes é alto e de difícil detecção visual, parâmetros como condutividade elétrica e Carbono Orgânico Total (TOC) são definidos como pontos críticos de controle. O sistema monitora esses dados continuamente e, se algum valor sair do limite estabelecido, uma ação corretiva automática é acionada para impedir o uso da água. Assim, o HACCP assegura a qualidade do insumo de forma contínua e segura.

Para o objeto deste trabalho, a relevância do HACCP está em sua aplicação a mudanças que afetam processos contínuos, nos quais a avaliação prévia de risco precisa ser complementada por monitoramento permanente dos pontos críticos.

3.2.2.3 Diagrama de Ishikawa (Espinha de Peixe)

O Diagrama de Ishikawa, ou Espinha de Peixe, é uma ferramenta visual muito usada para encontrar a causa raiz de problemas de qualidade. Segundo Ruppenthal (2013), ela ajuda a organizar as ideias e agrupar possíveis causas em categorias. O guia ICH Q9 também recomenda seu uso para investigar não conformidades e

entender o que afetou a qualidade do produto.

Na indústria farmacêutica, é comum usar o método dos "6M" para classificar as causas: Método, Matéria-prima, Mão de obra, Máquina, Meio ambiente e Medição (MONTGOMERY, 2020).

A título ilustrativo, ao investigar uma variação no teor de um comprimido, a equipe usa o diagrama para analisar as hipóteses. O problema pode estar na calibração da máquina, na técnica do analista (mão de obra), na umidade da sala (meio ambiente) ou na matéria-prima. Essa investigação detalhada atende à RDC 658/2022, que exige identificar a causa real do problema para evitar que ele aconteça de novo.

No ciclo de controle de mudanças, a solidez da análise de causa raiz determina se uma alteração proposta atacará a causa real ou apenas um sintoma, uma mudança formalmente conforme, porém fundamentada em causa equivocada, é uma mudança inútil, situação que a RDC nº 658/2022 procura evitar ao exigir a verificação de efetividade após a implementação.

3.2.2.4 FTA (Análise da Árvore de Falhas)

A Análise da Árvore de Falhas (FTA) é um método que analisa falhas de cima para baixo. Como visto antes, a RDC 658/2022 incentiva o uso dessas ferramentas para melhorar a tomada de decisão baseada em risco. O ICH Q9 destaca que a FTA é útil para entender como várias pequenas falhas podem se juntar e causar um problema maior no sistema.

Um exemplo prático é na qualificação de um sistema de ar-condicionado para áreas estéreis. Define-se uma falha principal, como "Perda de pressão na sala", e a partir dela a árvore se divide para achar as causas básicas. Pode ser uma falha no ventilador, um erro no sensor ou até uma porta deixada aberta. Isso permite que a empresa foque a manutenção nos pontos que trazem mais risco para a qualidade do medicamento.

No contexto do controle de mudanças, a FTA é complementar ao FMEA: enquanto este parte dos modos de falha individuais, sendo adequado a mudanças pontuais e bem delimitadas, a FTA parte de um evento indesejado de alto impacto, mostrando-se mais apropriada a mudanças que afetam sistemas interdependentes.

3.2.2.5 Conexão das ferramentas com a RDC 658/2022

A RDC nº 658/2022 não prescreve ferramenta específica de análise de risco: a exigência normativa incide sobre a qualidade da decisão, que deve ser estruturada, documentada e proporcional ao risco. Essa liberdade, contudo, transfere à empresa a responsabilidade pela escolha adequada do instrumento. Como as ferramentas apresentadas nas subseções anteriores partem de lógicas distintas de raciocínio, elas não são intercambiáveis: a seleção decorre da natureza da mudança a ser avaliada, conforme sistematizado no Quadro 3.

Quadro 3 - Critérios de seleção de ferramentas de análise de risco conforme a natureza da mudança avaliada

Ferramenta	Lógica de análise	Adequada quando	Exemplo de mudança avaliada
FMEA	Indutiva (da falha para o efeito)	A mudança é delimitada, os modos de falha são enumeráveis e é preciso priorizar entre vários riscos	Troca de fornecedor de excipiente; alteração de parâmetro de compressão
FTA	Dedutiva (do evento para as causas)	A mudança afeta sistemas interdependentes e a preocupação é um evento de alto impacto e causa múltipla	Modificação em sistema de HVAC de área estéril; alteração em sistema computadorizado
HACCP	Preventiva, por pontos críticos de controle	A mudança afeta um processo contínuo, cujo risco deve ser monitorado em tempo real e não apenas avaliado ex ante	Alteração no sistema de geração e distribuição de água para injetáveis
Ishikawa	Exploratória, de causa raiz	A mudança é proposta como resposta a um problema recorrente cuja causa raiz ainda não está estabelecida	Revisão de procedimento após desvios repetidos de uniformidade de conteúdo

Fonte: Elaborado pela autora com base em ICH (2009; 2023) e ANVISA (2023).

3.3 CONTROLE DE MUDANÇAS: IMPORTÂNCIA, EXEMPLOS PRÁTICOS E DESAFIOS

O controle de mudanças é outro elemento essencial do sistema de qualidade farmacêutica e está diretamente ligado à gestão de riscos. Ele assegura que

qualquer modificação em processos, equipamentos, instalações, matérias-primas ou documentação seja devidamente avaliada antes da implementação, garantindo que a qualidade do produto final não seja comprometida (ANVISA, 2022).

De acordo com o guia ICH Q10 (*Pharmaceutical Quality System*), as mudanças devem ser analisadas de forma estruturada, com base em risco e em dados científicos, permitindo que as decisões sejam tomadas de modo transparente e rastreável (ICH, 2009). Exemplos práticos incluem a substituição de um fornecedor de insumo farmacêutico ativo, a alteração de um parâmetro de processo produtivo ou a atualização de um procedimento operacional padrão. Cada uma dessas modificações deve passar por um processo formal de aprovação, que envolva diferentes áreas da empresa, como Produção, Garantia da Qualidade e Assuntos Regulatórios (ICH, 2009).

Um dos desafios que podem ser enfrentados pelas empresas brasileiras é a necessidade de maturidade organizacional para a implementação de um controle de mudanças eficiente. Alguns laboratórios podem encontrar dificuldades na documentação das etapas de avaliação e na justificativa técnica das alterações, o que, eventualmente, pode resultar em não conformidades durante auditorias da ANVISA ou de órgãos regulatórios internacionais.

3.4 OPERAÇÕES MAIS ROBUSTAS INTRODUZIDAS PELA RDC 658/2022

Ao incorporar os princípios de ciclo de vida do produto e de gestão baseada em risco, a RDC 658/2022 levou as indústrias farmacêuticas brasileiras a mudarem práticas operacionais. Além das ferramentas de análise de risco já discutidas, a nova resolução favoreceu a adoção de práticas produtivas e de controle de qualidade mais sofisticadas e alinhadas com os padrões internacionais.

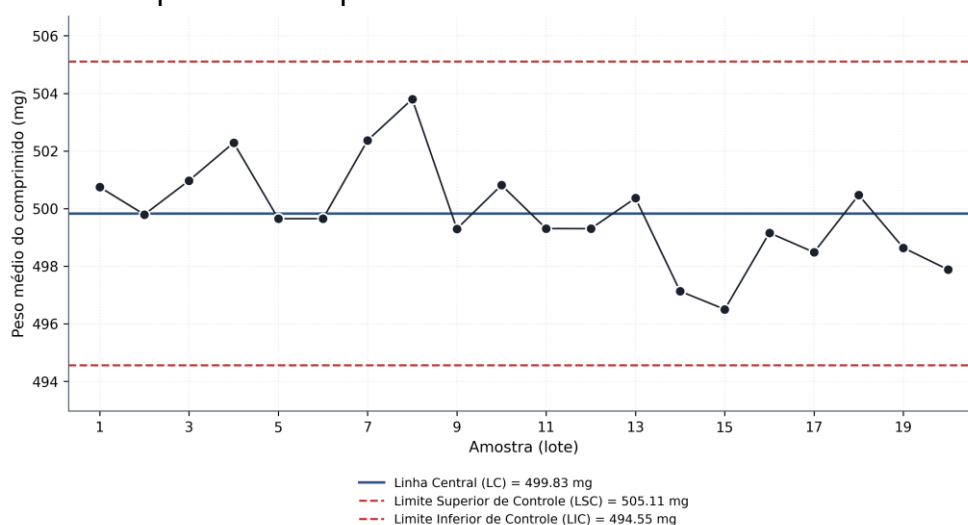
As cinco inovações operacionais descritas convergem para os dois eixos analisados neste trabalho: CPV, eQMS e APQR fornecem a base de dados sobre a qual as mudanças passam a ser propostas e avaliadas com fundamento estatístico, enquanto o fluxo integrado de CAPA e a qualificação de fornecedores baseada em risco são, eles próprios, subsistemas cuja operação depende do gerenciamento de riscos.

3.4.1 Verificação Contínua de Processos (*Continued Process Verification: CPV*)

Antes da RDC 658/2022, muitas indústrias brasileiras adotavam o modelo clássico de validação de processos, baseado na execução de três lotes consecutivos antes da liberação comercial (FDA, 2011). Embora esse modelo ainda seja aceito, a nova resolução, em consonância com o ICH Q10 e o guia de validação de processos da FDA (2011), incorporou o conceito de Verificação Contínua de Processos (CPV), que consiste no monitoramento estatístico e sistemático dos parâmetros críticos de processo (CPPs) e dos atributos críticos de qualidade (CQAs) ao longo de toda a vida produtiva do produto.

Na prática, o CPV exige que as empresas definam limites de controle estatístico para seus processos e monitorem continuamente se esses parâmetros se mantêm dentro do estado de controle. Ferramentas como o Controle Estatístico de Processo (CEP) e cartas de controle (*Shewhart charts*) são amplamente utilizadas para essa finalidade (MONTGOMERY, 2020). Essa abordagem permite identificar tendências de deterioração de processo antes que resultem em desvios de qualidade, tornando a produção farmacêutica mais previsível, robusta e segura. A Figura 2 exemplifica uma carta de controle aplicada ao monitoramento contínuo do peso de comprimidos, uma das aplicações mais comuns do CEP na indústria farmacêutica (LIMA et al., 2006).

Figura 2 - Exemplo de carta de controle estatístico de processo (CEP) para monitoramento do peso de comprimidos



Fonte: Elaborado pela autora com base em Lima *et al.* (2006) e Montgomery (2020).

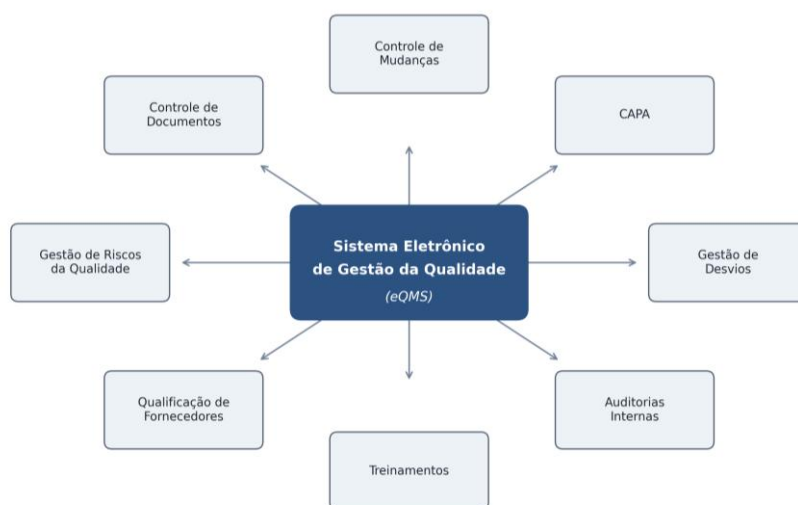
3.4.2 Sistema Eletrônico de Gestão da Qualidade (eQMS)

A RDC 658/2022 reforçou a necessidade de rastreabilidade total nos registros e documentos do Sistema da Qualidade, o que impulsionou a adoção de sistemas eletrônicos de gestão da qualidade (*Electronic Quality Management Systems* ou eQMS) pelas indústrias farmacêuticas brasileiras. Esses sistemas integram em uma única plataforma digital os módulos de controle de documentos, gestão de desvios, CAPA, controle de mudanças, auditorias internas e treinamentos.

A validação de sistemas computadorizados no contexto farmacêutico é regulada pela IN nº 134/2022, complementar à RDC nº 658/2022 que estabelece os requisitos para garantir a integridade dos dados eletrônicos, princípio conhecido como *Data Integrity*. Os requisitos de *Data Integrity* da ANVISA estão alinhados com o Anexo 11 da EMA e com as orientações da FDA sobre registros eletrônicos (21 CFR Part 11), garantindo que os dados registrados em ambiente digital sejam atribuíveis, legíveis, contemporâneos, originais e precisos (princípio ALCOA+). Esse alinhamento facilita auditorias regulatórias internacionais e aumenta a credibilidade dos registros perante autoridades como FDA e EMA (ANVISA, 2022).

A Figura 3 apresenta os principais módulos de um eQMS típico e suas relações de integração, característica central do modelo de Sistema da Qualidade Farmacêutica preconizado pelo ICH Q10.

Figura 3 - Módulos integrados de um Sistema Eletrônico de Gestão da Qualidade (eQMS)



Fonte: Elaborado pela autora com base em ANVISA (2022) e ICH (2009).

3.4.3 Revisão Anual de Produto (*Annual Product Quality Review: APQR*)

A Revisão Anual de Produto (APQR) é um requisito estabelecido desde a RDC 301/2019, mas a RDC 658/2022 ampliou seu escopo e profundidade ao integrá-la formalmente à perspectiva de ciclo de vida do produto. Enquanto antes o APQR era frequentemente tratado como um documento de conformidade burocrática, a nova norma orienta que ele seja utilizado como ferramenta ativa de melhoria contínua.

Segundo o guia ICH Q10, o APQR deve ser utilizado para identificar tendências de qualidade, avaliar a necessidade de ajustes nos processos produtivos, verificar a efetividade das ações de CAPA implementadas no período e fundamentar decisões de controle de mudanças (ICH, 2009). Na prática, isso significa que as indústrias precisaram qualificar profissionalmente suas equipes de Garantia da Qualidade para conduzir análises estatísticas robustas dos dados produtivos, que é uma exigência que vai além da simples compilação de registros.

3.4.4 Fluxo Integrado de CAPA (Ações Corretivas e Preventivas)

O sistema de CAPA (*Corrective and Preventive Action*) foi um dos elementos mais impactados pela RDC 658/2022. A nova resolução amplia as fontes que podem originar uma ação corretiva ou preventiva: além dos desvios e não-conformidades, também devem ser considerados resultados de auditoria, reclamações de clientes, análises de risco e revisões de desempenho de processo. Isso aumenta o escopo do CAPA e requer sua integração com outros subsistemas do Sistema da Qualidade Farmacêutica.

Adicionalmente, a norma exige a verificação da efetividade das ações de CAPA, ou seja, após a implementação das medidas corretivas ou preventivas, a empresa deve demonstrar documentalmente que o problema foi efetivamente resolvido e que não há recorrência (ANVISA, 2022; ICH, 2009). Essa exigência está alinhada com os requisitos do ICH Q10 e é considerada um dos indicadores mais importantes em inspeções da FDA e da EMA (MCDERMOTT; MIKULAK; BEAUREGARD, 2009).

3.4.5 Qualificação e Gestão de Fornecedores Baseada em Risco

Outro avanço operacional induzido pela RDC 658/2022 foi a formalização da qualificação de fornecedores com base em risco. A norma exige que as empresas categorizem seus fornecedores de acordo com o grau de criticidade do material fornecido e com o histórico de conformidade, aplicando diferentes níveis de controle e auditoria conforme o risco identificado.

Essa abordagem, alinhada com as diretrizes do ICH Q10 e com as boas práticas de *supply chain* farmacêutico (ICH, 2009; USP, 2017), representa uma mudança em relação à prática anterior, em que muitas empresas adotavam procedimentos de qualificação uniformes independentemente da criticidade do fornecedor. A RDC 658/2022, ao tornar explícita a necessidade de proporcionalidade no controle de fornecedores, induziu as indústrias a revisarem seus programas de qualificação, o que tende a gerar maior robustez na cadeia de abastecimento e menor exposição a riscos de contaminação e variabilidade de matérias-primas.

3.5 INFLUÊNCIA INTERNACIONAL: ALINHAMENTO DO BRASIL COM ICH, OMS E PIC/S

A regulamentação brasileira foi influenciada por normas internacionais na elaboração da RDC 658/22. A ANVISA, ao longo dos anos, tem buscado harmonizar suas normas com as diretrizes internacionais estabelecidas por organismos como o ICH, a OMS e o PIC/S (WHO, 2017; PIC/S, 2010).

Esse alinhamento permite que os medicamentos produzidos no Brasil atendam aos padrões globais de segurança e eficácia, permitindo maior integração comercial e reconhecimento regulatório entre países. A adoção de princípios do ICH Q8, Q9 e Q10 reflete o compromisso do país com a modernização e a competitividade da indústria farmacêutica nacional (ICH, 2009).

Além disso, o Brasil tem participado ativamente de fóruns internacionais de inspeção e regulação, o que contribui para a atualização contínua de seus regulamentos e para o fortalecimento do sistema sanitário. Essa convergência normativa facilita a exportação de produtos farmacêuticos brasileiros, ao reduzir barreiras regulatórias e promover a credibilidade internacional da ANVISA (COVAS *et al.*, 2023).

3.6 ESTUDO DE CASO TEÓRICO

Para ilustrar os impactos práticos da RDC nº 658/2022, apresenta-se um estudo de caso hipotético representativo de um laboratório farmacêutico nacional de médio porte, denominado neste trabalho como Laboratório Farmacêutico Modelo (LFM), com capacidade produtiva de medicamentos sólidos orais (comprimidos e cápsulas) e linha de semissólidos (cremes e pomadas). O LFM possui certificação BPF vigente junto à ANVISA e faturamento anual estimado entre R\$ 50 e R\$ 200 milhões, faixa em que se encontra boa parte das indústrias farmacêuticas brasileiras (SINDUSFARMA, 2024).

O cenário descreve o processo de adaptação do LFM à RDC 658/2022 entre os anos de 2022 e 2024, com base em desafios e soluções documentados na literatura científica e regulatória disponível. Não se trata de uma empresa real, mas de um caso-tipo construído a partir de padrões observados em estudos sobre implementação de BPF no Brasil (MORAES, 2018; PECI *et al.*, 2023) e nos relatórios de inspeção disponibilizados pela ANVISA.

3.6.1 Diagnóstico Inicial: Lacunas identificadas antes da RDC 658/2022

Na etapa de diagnóstico inicial, realizada no segundo semestre de 2022, o LFM identificou as seguintes lacunas em relação às exigências da nova resolução, por meio de uma análise de Gap (*Gap Analysis*):

- a) Ausência de metodologia formal de avaliação de riscos documentada para o processo de controle de mudanças, as alterações eram avaliadas de forma casuística, sem uso de ferramentas estruturadas como FMEA ou FTA;
- b) Sistema de documentação predominantemente físico (em papel), sem rastreabilidade eletrônica e com dificuldades de recuperação de registros em auditorias;
- c) Processo de validação baseado no modelo tradicional de três lotes, sem a aplicação da Verificação Contínua de Processos (CPV), exigida pelo ciclo de vida do produto;

- d) Sistema de CAPA (Ações Corretivas e Preventivas) com pouca integração entre os setores de Produção, Garantia da Qualidade e Assuntos Regulatórios;
- e) Alta direção com participação limitada nas revisões do Sistema de Qualidade, em desalinhamento com as exigências de governança da RDC 658/2022 e do ICH Q10.

Esses gaps foram identificados com base em um checklist baseado nos requisitos da RDC 658/2022 e nos itens do Guia nº 62/2023 da ANVISA, como ponto de partida para planos de adequação regulatória.

Com base no diagnóstico, o LFM elaborou um Plano de Adequação estruturado em três frentes de ação, conforme sistematizado no Quadro 4.

Quadro 4 - Plano de Adequação do LFM à RDC 658/2022

Frente de Ação	Medidas Adotadas	Referência Regulatória
Gestão de Riscos Formal	Implantação do FMEA no processo de controle de mudanças; treinamento de equipes em ICH Q9; criação de comitê multidisciplinar de avaliação de risco.	RDC 658/2022, Art. 8º; ICH Q9(R1), 2023; Guia ANVISA nº 62/2023.
Tecnologia e Rastreabilidade	Implementação de sistema eletrônico de gestão da qualidade (eQMS); digitalização de registros de lote; assinatura eletrônica auditável.	RDC 658/2022; IN 134/2022 (validação de sistemas computadorizados); EMA <i>Annex 11</i> .
Ciclo de Vida e CPV	Transição do modelo de validação tradicional (3 lotes) para a Verificação Contínua de Processos (CPV), com monitoramento estatístico em tempo real dos parâmetros críticos.	ICH Q8(R2); ICH Q10; RDC 658/2022; FDA <i>Process Validation Guidance</i> (2011).

Fonte: Elaborado pela autora com base em ANVISA (2022; 2023), ICH (2009; 2023).

3.6.2 Resultados Observados após a Adequação

Após dois anos de implementação, o LFM hipotético apresentou melhorias consistentes com os resultados descritos na literatura para empresas que adotam plenamente os princípios do ICH Q9 e Q10. Conforme apontado por Yu *et al.* (2014) e Woodcock (2004), a transição de um modelo reativo para um modelo preventivo de

qualidade tende a reduzir significativamente a incidência de não-conformidades, desvios de produção e retrabalhos.

No contexto do LFM, as principais melhorias observadas foram: a redução do tempo médio de avaliação de mudanças, graças ao fluxo estruturado baseado em risco; maior agilidade nas respostas a auditorias internas e inspeções da ANVISA, em virtude da rastreabilidade eletrônica; redução de lotes reprovados por desvios de processo, decorrente da adoção do CPV; e maior engajamento da alta direção nas revisões gerenciais do Sistema da Qualidade.

Para sistematizar as transformações esperadas no Sistema da Qualidade Farmacêutica do LFM após a adequação à RDC nº 658/2022, o Quadro 5 apresenta uma matriz qualitativa estruturada conforme os principais elementos do Sistema da Qualidade Farmacêutica definidos pelo ICH Q10. A matriz compara, para cada elemento, a prática típica de um modelo reativo de qualidade (anterior à adequação) com a prática esperada em um modelo preventivo, baseado em risco e suportado por sistema eletrônico de gestão da qualidade. A coluna de fundamento normativo indica as referências regulatórias e técnicas que sustentam cada transformação.

Quadro 5 - Matriz de transformação do Sistema da Qualidade Farmacêutica do LFM após a implementação da RDC 658/2022

(continua)

Elemento do PQS (ICH Q10)	Prática anterior à adequação	Prática esperada após a adequação	Fundamento normativo
Gestão de mudanças	Avaliações pontuais, sem ferramenta formal de risco; aprovação centrada na área proponente, com participação limitada de outras áreas.	Avaliação estruturada por FMEA ou ferramenta equivalente; aprovação multidisciplinar (Garantia da Qualidade, Produção, Assuntos Regulatórios); verificação obrigatória de efetividade pós-implementação.	RDC 658/2022; ICH Q10 (§ 3.2.3); ICH Q9(R1)
Ações Corretivas e Preventivas (CAPA)	Ações reativas pontuais; tratamento isolado por área; análise de causa raiz não sistemática.	Fluxo integrado entre desvios, CAPA e gestão de mudanças; análise de causa raiz estruturada; verificação de efetividade obrigatória antes do encerramento.	RDC 658/2022; ICH Q10 (§ 3.2.2)

(continuação)

Elemento do PQS (ICH Q10)	Prática anterior à adequação	Prática esperada após a adequação	Fundamento normativo
Monitoramento de processo	Validação por três lotes consecutivos; monitoramento periódico, sem análise estatística contínua.	Verificação Contínua de Processos (CPV) com aplicação de Controle Estatístico de Processo; detecção precoce de tendências antes da ocorrência de desvios.	RDC 658/2022; ICH Q8/Q10; FDA (2011)
Gestão de Riscos da Qualidade	Análise de risco aplicada de modo pontual a alguns processos; documentação informal; ferramentas usadas de maneira não padronizada.	Análise de risco obrigatória em todas as etapas críticas; uso formal de ferramentas (FMEA, HACCP, FTA, Ishikawa); proporcionalidade entre rigor da análise e magnitude do risco.	RDC 658/2022; ICH Q9 e Q9(R1); Guia ANVISA nº 62/2023
Auto-inspeção e auditoria interna	Inspeções com foco predominante em conformidade documental; achados recorrentes em itens de rastreabilidade.	Inspeções estruturadas com foco na maturidade do sistema; reavaliação periódica do plano de auto-inspeção com base em risco.	RDC 658/2022; ICH Q10 (§ 3.2.5)
Gestão documental e integridade de dados	Registros predominantemente em papel; tempo elevado de recuperação em auditorias; risco de inconsistências e dificuldade de rastreabilidade.	Sistema eletrônico de gestão da qualidade (eQMS) com rastreabilidade integral; integridade de dados conforme princípio ALCOA+.	RDC 658/2022; IN 134/2022 (<i>Data Integrity</i>)
Revisão gerencial e responsabilidade da alta direção	Envolvimento gerencial limitado a aprovações formais; ausência de revisões estruturadas baseadas em indicadores de desempenho.	Comitê multidisciplinar de qualidade com participação regular da alta direção; agenda estruturada com indicadores de desempenho, tendências de não-conformidades e decisões estratégicas de investimento.	ICH Q10 (§ 2.5 e § 4); RDC 658/2022

(conclusão)

Elemento do PQS (ICH Q10)	Prática anterior à adequação	Prática esperada após a adequação	Fundamento normativo
Qualificação e gestão de fornecedores	Qualificação predominantemente cadastral; auditorias eventuais sem critério formal de priorização.	Categorização de fornecedores por criticidade do material; programa de auditoria proporcional ao risco; gestão de mudanças aplicada a alterações de fornecedor.	RDC 658/2022; ICH Q10 (§ 3.4); USP (2017)

Fonte: Elaborado pela autora com base em ANVISA (2022), ICH (2009; 2023), USP (2017), McDermott, Mikulak e Beauregard (2009) e FDA (2011).

Nota: As descrições apresentadas refletem práticas tipificadas a partir das normas regulatórias e diretrizes internacionais citadas, não correspondendo a dados primários de empresa real. As transformações descritas representam padrões esperados em organizações que migram de um modelo reativo para um modelo preventivo de qualidade, conforme previsto pela RDC nº 658/2022 e pelo ICH Q10.

A análise da matriz evidencia três eixos centrais de transformação. O primeiro é a passagem de práticas casuísticas para fluxos estruturados em risco, especialmente nos subsistemas de gestão de mudanças e CAPA, com integração formal entre as áreas envolvidas. O segundo é a substituição de um modelo de validação por lotes consecutivos por uma lógica de verificação contínua, sustentada por análise estatística sistemática (MCDERMOTT; MIKULAK; BEAUREGARD, 2009). O terceiro é a transição do registro documental físico para sistemas eletrônicos rastreáveis, alinhados ao princípio ALCOA+ de integridade de dados. Em conjunto, essas transformações sugerem que a adequação à RDC nº 658/2022, quando efetivamente implementada, redireciona a lógica operacional do Sistema da Qualidade Farmacêutica, de um foco em conformidade documental para um foco em prevenção e melhoria contínua. A magnitude real dessas transformações em empresas brasileiras, contudo, depende de estudos empíricos futuros que mensurem objetivamente os impactos da norma sobre o desempenho do setor.

Sem pretender antecipar tais medições, é possível, contudo, explicitar quais indicadores permitiriam realizá-las e por qual mecanismo cada frente de ação do Plano de Adequação (Quadro 4) atua sobre eles. O Quadro 6 sistematiza essa articulação, contrastando a situação típica de um modelo reativo de qualidade com o resultado esperado após a adequação.

Quadro 6 - Resultados esperados por frente de ação do Plano de Adequação do LFM

Frente de ação (Quadro 4)	Indicador	Situação no modelo reativo	Resultado esperado	Ganho associado
Gestão de riscos formal	Tempo médio de ciclo do controle de mudanças	Elevado e de alta variabilidade; dependente de tratativas informais entre áreas	Redução do tempo médio e, sobretudo, da variabilidade	Menor tempo de resposta a oportunidades de mercado e a rupturas de fornecimento
Gestão de riscos formal	Mudanças com verificação de efetividade concluída	Não medido	Requisito obrigatório de encerramento	Redução de mudanças que originam desvios subsequentes
Tecnologia e rastreabilidade	Tempo de recuperação de registro em auditoria	Horas a dias (arquivo físico)	Minutos (busca indexada)	Redução do custo de preparação e de resposta a inspeções
Ciclo de vida e CPV	Taxa de lotes reprovados ou retrabalhados	Deteção tardia, no produto acabado	Redução	Redução direta do custo da não-qualidade (matéria-prima, tempo de máquina, mão de obra)

Fonte: Elaborado pela autora.

Nota: Os indicadores refletem a direção de variação esperada sob os mecanismos descritos na literatura (ICH, 2009; 2023; FDA, 2011; YU *et al.*, 2014), não constituindo dados primários de empresa real.

Esses resultados ilustram o potencial transformador da RDC 658/2022 quando integralmente implementada. Contudo, essa transição não ocorre sem custos e tampouco se distribui de modo uniforme entre as empresas reguladas.

3.7 DESAFIOS PRÁTICOS DA IMPLEMENTAÇÃO DA RDC 658/2022

Apesar dos avanços trazidos pela RDC nº 658/2022, sua implementação ainda representa um desafio para muitas empresas farmacêuticas brasileiras. A adoção das novas exigências demanda não apenas a atualização de procedimentos internos, mas também mudanças na forma como a qualidade é gerenciada dentro

das organizações, especialmente em relação à gestão de riscos e ao fortalecimento do Sistema da Qualidade Farmacêutica, dimensões reforçadas tanto pela própria resolução quanto pela revisão do ICH Q9 publicada em 2023.

Um dos principais desafios está relacionado aos investimentos necessários para atender aos novos requisitos regulatórios. A RDC nº 658/2022 reforça a utilização de ferramentas de gerenciamento de riscos, monitoramento contínuo de processos e mecanismos mais robustos de controle da qualidade, enquanto a IN 134/2022 estabelece requisitos específicos para validação de sistemas computadorizados. Como consequência, muitas empresas precisam investir em softwares especializados, treinamento de equipes, revisão de procedimentos e modernização de infraestrutura.

Esses custos tendem a ser absorvidos com maior facilidade por organizações que já possuem sistemas de qualidade mais maduros. Empresas com estruturas mais enxutas, por outro lado, podem enfrentar maiores dificuldades para implementar as mudanças necessárias, especialmente quando há limitação de recursos financeiros e técnicos, realidade já observada por Moraes (2018) em estudos sobre a adequação às BPF no Brasil.

Essa diferença evidencia assimetrias importantes dentro do próprio setor farmacêutico brasileiro. Enquanto grandes empresas geralmente dispõem de equipes especializadas e recursos para conduzir processos de adequação regulatória de forma mais rápida, pequenas e médias organizações tendem a encontrar obstáculos significativos para incorporar novas tecnologias, sistemas eletrônicos e metodologias formais de gerenciamento de riscos.

Outro aspecto que merece atenção é a escassez de estudos que avaliem os impactos concretos da RDC nº 658/2022 sobre indicadores de desempenho da indústria farmacêutica. Por se tratar de uma regulamentação recente, ainda existem poucas evidências capazes de demonstrar de forma quantitativa seus efeitos sobre a redução de desvios, retrabalhos, recolhimentos de produtos ou não conformidades observadas durante inspeções regulatórias. Apesar disso, tanto o guia revisado do ICH Q9 (ICH, 2023) quanto o documento de validação de processos da FDA (2011) destacam que abordagens baseadas em gestão de riscos e melhoria contínua tendem a contribuir para o fortalecimento dos sistemas de qualidade e para o aumento da confiabilidade dos processos produtivos.

Essa discussão, contudo, seria parcial se considerasse apenas o custo de

adequação. Ela ignora tanto os custos que a ausência de um sistema robusto de gerenciamento de riscos e controle de mudanças já impõe à operação, quanto as oportunidades que a conformidade viabiliza.

Sob a primeira ótica, os custos associados à qualidade organizam-se classicamente em quatro categorias, prevenção, avaliação, falha interna e falha externa, sendo as duas últimas o que se denomina custo da não-qualidade (JURAN; DE FEO, 2010). Na indústria farmacêutica, esse custo se materializa em lotes reprovados, retrabalho, investigações de desvio, atrasos de liberação e, no limite, recolhimento de produto. A relação com os subsistemas aqui discutidos é direta: uma mudança implementada sem avaliação prévia de risco pode gerar um desvio detectado apenas no controle do produto acabado, quando o custo de correção já incorpora o lote inteiro. O custo, portanto, não desaparece na ausência da norma, ele apenas migra da categoria de prevenção para a de falha, tornando-se menos visível e mais caro. É esse deslocamento que a RDC nº 658/2022 procura reverter ao exigir avaliação de risco prévia às mudanças, monitoramento estatístico contínuo e verificação de efetividade das ações corretivas.

Sob a segunda ótica, a fragilidade do controle de mudanças impõe limites estruturais ao crescimento, geralmente percebidos como problema de prazo e não de qualidade. Toda trajetória de expansão de uma indústria farmacêutica é, do ponto de vista regulatório, uma sequência de mudanças: a ampliação de capacidade produtiva, o *scale-up* de um processo, a transferência de tecnologia entre plantas, a introdução de novos equipamentos e a qualificação de um segundo fornecedor de insumo ativo para reduzir a dependência de fonte única. Um sistema de controle de mudanças lento, informal ou casuístico não apenas eleva o risco de não conformidade: ele aumenta o tempo necessário para executar cada um desses movimentos, atuando como gargalo sobre o portfólio inteiro. Sua fragilidade tende, assim, a se manifestar exatamente quando a empresa tenta crescer.

Em sentido inverso, a conformidade opera como condição de acesso. A adesão da Anvisa ao PIC/S, em 2021, ampliou a aceitação internacional do Certificado de Boas Práticas de Fabricação nacional e reduziu a duplicação de inspeções por autoridades estrangeiras (ANVISA, 2020). Essa condição, entretanto, é da Agência, não das empresas: ela abre uma janela de oportunidade que só se converte em acesso efetivo, a mercados de exportação, a contratos de fabricação para terceiros e a processos de aquisição de organismos internacionais, para os

fabricantes cujo sistema da qualidade sustenta o escrutínio correspondente. Sob essa perspectiva, o investimento em gerenciamento de riscos e controle de mudanças é menos um custo regulatório e mais um investimento em capacidade de acesso a mercado — leitura que altera substancialmente a análise de retorno, sobretudo para empresas de médio porte com ambição de internacionalização.

Os desafios apresentados, portanto, não reduzem a relevância da RDC nº 658/2022. Pelo contrário, evidenciam a necessidade de estratégias que permitam sua implementação de forma sustentável e compatível com a realidade das empresas. Como já apontavam Shafiei *et al.* (2013), a harmonização com diretrizes internacionais representa um avanço importante para a qualidade farmacêutica nacional e para a competitividade do setor.

3.8 ESTRATÉGIAS E BOAS PRÁTICAS RECOMENDADAS PARA IMPLEMENTAÇÃO DA RDC 658/2022

Considerando os desafios discutidos anteriormente, algumas práticas podem contribuir para uma implementação mais eficiente da RDC nº 658/2022. Essas estratégias devem ser adaptadas à realidade de cada organização, considerando fatores como porte, estrutura organizacional e nível de maturidade do sistema da qualidade.

Uma das medidas mais importantes consiste na realização de uma análise de lacunas (*gap analysis*) antes da implementação das mudanças. Esse diagnóstico permite identificar os pontos que necessitam de adequação e definir prioridades com base nos riscos associados a cada processo, em consonância com os princípios do gerenciamento da qualidade preconizados pela revisão do ICH Q9 publicada em 2023.

O investimento contínuo na capacitação dos colaboradores também é fundamental. Ferramentas como FMEA, CAPA, controle de mudanças e monitoramento contínuo de processos dependem diretamente do conhecimento técnico das equipes responsáveis por sua aplicação. Tanto a RDC nº 658/2022 quanto o ICH Q10 destacam que programas de treinamento e desenvolvimento profissional devem ser considerados parte integrante do Sistema da Qualidade Farmacêutica.

Outra prática recomendada é a implementação gradual de sistemas

eletrônicos de gestão da qualidade. Além de favorecer a rastreabilidade e a integridade dos dados, esses sistemas contribuem para a padronização dos processos e para a melhoria da tomada de decisões. Sua adoção, no entanto, deve ocorrer de forma planejada, observando os requisitos de validação previstos pela Instrução Normativa nº 134/2022.

O comprometimento da alta direção também desempenha papel essencial no sucesso da implementação. O ICH Q10 destaca que a liderança é responsável por assegurar recursos adequados, promover a cultura da qualidade e garantir o funcionamento efetivo do Sistema da Qualidade Farmacêutica.

Recomenda-se ainda fortalecer a integração entre os diferentes subsistemas da qualidade. Processos como gestão de desvios, CAPA, auditorias internas, controle de mudanças e gerenciamento de riscos tornam-se mais eficazes quando operam de forma articulada, permitindo uma visão mais abrangente dos processos e favorecendo a melhoria contínua — princípio compartilhado tanto pelo ICH Q10 quanto pelo guia de validação de processos da FDA (2011).

Por fim, o desenvolvimento de uma cultura organizacional voltada para a qualidade deve ser encarado como um objetivo permanente. Mais do que atender requisitos regulatórios, as empresas precisam estimular a participação dos colaboradores, a comunicação transparente e a busca contínua por melhorias. Esse entendimento está alinhado aos princípios modernos de qualidade farmacêutica defendidos pelo ICH Q10 e, em perspectiva mais ampla, à tendência internacional de fortalecimento dos sistemas regulatórios já observada por Shafiei *et al.* (2013).

4 CONCLUSÃO

A presente pesquisa teve como objetivo analisar a abordagem da RDC nº 658/2022 para a gestão de riscos e o controle de mudanças na indústria farmacêutica brasileira. A análise realizada permitiu responder, de forma estruturada, a cada um dos objetivos específicos propostos, ao mesmo tempo em que evidenciou tanto os avanços trazidos pela nova resolução quanto os desafios práticos de sua implementação no contexto nacional.

Ao compreender como a RDC nº 658/2022 se alinha a normas internacionais, verificou-se que a resolução incorpora diretamente os princípios do ICH Q8, Q9 e Q10, além das diretrizes do PIC/S e da OMS, e está em consonância com a revisão

Q9(R1) publicada em 2023, que reforça o conceito de formalidade proporcional ao risco (ICH, 2009; ICH, 2023). Esse alinhamento é relevante tanto sob a perspectiva da qualidade quanto da competitividade internacional, pois reduz barreiras regulatórias à exportação de medicamentos produzidos no Brasil e fortalece o reconhecimento da ANVISA como autoridade sanitária de referência.

Em relação ao segundo objetivo, que foi identificar os principais desafios de implementação, o estudo evidenciou que as dificuldades mais recorrentes incluem a necessidade de maior maturidade organizacional para adotar uma cultura orientada à prevenção de riscos; o investimento contínuo em capacitação de equipes técnicas e de gestão; e a adequação dos sistemas de documentação para atender às exigências de rastreabilidade total previstas pela norma. A análise dos desafios práticos apontou ainda três dimensões críticas pouco discutidas na literatura nacional: o custo de adequação, particularmente expressivo em decorrência das exigências de validação de sistemas computadorizados e de capacitação técnica especializada; a viabilidade diferencial para empresas de pequeno e médio porte, sobre as quais o custo de conformidade pode atuar como fator de concentração de mercado; e a ausência, até o momento, de estudos empíricos sistemáticos que mensurem o impacto regulatório efetivo da norma sobre os índices de qualidade do setor.

Quanto ao terceiro objetivo, que foi elaborar um estudo de caso hipotético com proposta de plano de adequação, o trabalho construiu o caso do Laboratório Farmacêutico Modelo (LFM) e dele derivou dois produtos articulados: um plano de adequação estruturado em três frentes de ação: gestão de riscos formal, tecnologia e rastreabilidade, e ciclo de vida com verificação contínua de processos, cada uma vinculada ao respectivo fundamento normativo (Quadro 4); e um conjunto de indicadores de desempenho associados a essas frentes, com a explicitação do mecanismo pelo qual cada ganho se produz (Quadro 6). Por tratar-se de caso hipotético, os indicadores foram formulados quanto à direção de variação esperada e ao mecanismo causal, e não quanto à magnitude, de modo a não atribuir a um caso-tipo a precisão que apenas dados primários poderiam sustentar.

Quanto ao quarto objetivo, que foi propor estratégias e boas práticas que facilitem a implementação da norma, este trabalho consolidou um conjunto articulado de seis diretrizes: a adoção de uma abordagem faseada e priorizada com base em risco; o investimento em capacitação técnica continuada; a adoção gradual

e modular de sistemas eletrônicos de gestão da qualidade; o engajamento ativo da alta direção na governança do Sistema da Qualidade Farmacêutica; a integração efetiva entre os subsistemas do Sistema da Qualidade, controle de mudanças, CAPA, desvios e auditorias; e o fortalecimento da cultura de qualidade aliado à participação em fóruns setoriais. Essas recomendações dialogam diretamente com os desafios identificados ao longo da pesquisa e oferecem caminhos práticos de adequação proporcionais ao porte e à maturidade de cada organização. Adicionalmente, o quadro comparativo entre a RDC 301/2019 e a RDC 658/2022 (Quadro 1), elaborado ao longo do desenvolvimento, instrumentaliza essa análise ao evidenciar a transição de uma lógica predominantemente documental para uma lógica sistêmica e preventiva, na qual o controle de mudanças, antes periférico, passa a ser tratado como elemento central do Sistema da Qualidade Farmacêutica.

Conclui-se, portanto, que a RDC nº 658/2022 vai além de uma simples atualização normativa: altera a forma como as empresas precisam pensar a qualidade farmacêutica no Brasil, deslocando o foco de uma conformidade reativa para uma gestão preventiva, integrada e baseada em risco — na qual o gerenciamento de riscos opera como método transversal de decisão e o controle de mudanças, como o subsistema em que esse método é aplicado de forma mais crítica. Sua implementação plena e eficaz, contudo, exige compromisso institucional das empresas com a cultura de qualidade, investimentos em tecnologia e infraestrutura, capacitação técnica continuada e uma atuação proativa da ANVISA no suporte à adaptação do setor, particularmente das empresas de menor porte, que enfrentam barreiras mais significativas de adequação. Trata-se, em última análise, de uma transformação alinhada à evolução dos principais sistemas regulatórios internacionais, cuja convergência em torno de abordagens baseadas em risco foi demonstrada ao longo deste trabalho.

Como limitação, este trabalho baseou-se exclusivamente em fontes secundárias e em um estudo de caso construído a partir de padrões descritos na literatura, não contemplando dados primários de empresas em processo de adequação à nova norma. Pesquisas futuras poderiam se beneficiar de estudos de caso com indústrias farmacêuticas brasileiras certificadas após 2022, de análises quantitativas dos relatórios de inspeção publicados pela ANVISA e de investigações específicas sobre os custos e os tempos médios de adequação por porte de

empresa, de modo a mensurar empiricamente os impactos da RDC nº 658/2022 na prática produtiva e nos índices de conformidade do setor.

REFERÊNCIAS

ANVISA. **Anvisa se torna membro de iniciativa internacional em inspeção farmacêutica**. Brasília, DF, 1 dez. 2020. Disponível em: <https://www.gov.br/pt-br/noticias/saude-e-vigilancia-sanitaria/2020/12/anvisa-se-torna-membro-de-iniciativa-internacional-em-inspecao-farmaceutica>. Acesso em: 26 abr. 2026.

ANVISA. **Esquema de Cooperação em Inspeção Farmacêutica – PIC/S**. Brasília, DF: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, [2021]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/relacoes-internacionais/convergencia-regulatoria/esquema-de-cooperacao-em-inspecao-farmaceutica-pic-s>. Acesso em: 14 abr. 2026.

ANVISA. **Guia de gerenciamento de riscos da qualidade**: Guia nº 62, versão 1, de 19 de julho de 2023. Brasília, DF: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2023.

ANVISA. **Instrução Normativa – IN nº 134, de 30 de março de 2022**. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação complementares aos sistemas computadorizados utilizados na fabricação de medicamentos. Diário Oficial da União: seção 1, Brasília, DF, p. 361-362, 31 mar. 2022.

ANVISA. **Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 301, de 21 de agosto de 2019**. Dispõe sobre as Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. Brasília, DF: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2019.

ANVISA. **Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 658, de 30 de março de 2022**. Dispõe sobre as Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. Diário Oficial da União: seção 1, Brasília, DF, n. 62, p. 320, 31 mar. 2022.

COVAS, Ana Carolina *et al.* A importância da atualização da RDC que dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. *In: JORNADA DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PESQUISA TRANSLACIONAL EM FÁRMACOS E MEDICAMENTOS DE FARMANGUINHOS*, 1., 2023, Rio de Janeiro. **Livro de resumos**. Rio de Janeiro: Fiocruz, 2023. p. 28.

FDA – FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. **Guidance for industry: process validation – general principles and practices**. Rockville: U.S. Department of Health and Human Services, 2011.

GOUVEIA, Bruno G. *et al.* Good manufacturing practices for medicinal products for human use. **Journal of Pharmacy & Bioallied Sciences**, v. 7, n. 2, p. 87-93, 2015.

ICH – INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION. **Q8 (R2): pharmaceutical development; Q9: quality risk management; Q10: pharmaceutical quality system**. Geneva: ICH, 2009.

ICH – INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION. **Q9 (R1): quality risk management**. Geneva: ICH, 2023. Disponível em: <https://www.ich.org/page/quality-guidelines>. Acesso em: 15 abr. 2025.

JURAN, J. M.; DE FEO, J. A. **Juran's quality handbook: the complete guide to performance excellence**. 6. ed. New York: McGraw-Hill, 2010.

KARIM, M. A.; SMITH, A. J. R.; HALGAMUGE, S. Empirical relationships between some manufacturing practices and performance. **International Journal of Production Research**, v. 46, n. 13, p. 3583-3613, 2008.

LIMA, A. A. N. *et al.* Aplicação do controle estatístico de processo na indústria farmacêutica. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 27, n. 3, p. 177-187, 2006.

MCDERMOTT, R. E.; MIKULAK, R. J.; BEAUREGARD, M. R. **The basics of FMEA**. 2. ed. New York: CRC Press, 2009.

MONTGOMERY, D. C. **Introdução ao controle estatístico da qualidade**. 7. ed. Rio de Janeiro: LTC, 2020.

MORAES, Marcelo Vogler de. **Boas práticas de fabricação de medicamentos: uma análise sobre suas determinantes e o cenário brasileiro de cumprimento de seus requisitos**. 2018. Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) – Universidade de Brasília, Brasília, 2018.

PECI, Alketa; RAMALHO, Pedro; PEREIRA, Fabiola. Institucionalizando a regulocracia: uma análise da trajetória histórica da Anvisa. **Revista do Serviço Público**, v. 74, n. 3, p. 613-633, 2023. DOI: 10.21874/rsp.v74i3.644.

PIC/S – PHARMACEUTICAL INSPECTION CO-OPERATION SCHEME. **Guide to good manufacturing practice for medicinal products**. Geneva: PIC/S, 2010.

ROTHER, E. T. Revisão sistemática X revisão narrativa. **Acta Paulista de Enfermagem**, v. 20, n. 2, p. v-vi, 2007.

RUPPENTHAL, Janis Elisa. **Gerenciamento de riscos**. Santa Maria: Universidade Federal de Santa Maria, Colégio Técnico Industrial de Santa Maria, 2013.

SHAFIEI, N. *et al.* Characterization of the evolution of the pharmaceutical regulatory environment. **PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology**, v. 67, n. 4, p. 297-306, 2013.

SINDUSFARMA. **Relatório anual de atividades 2024**. São Paulo: Sindicato da Indústria de Produtos Farmacêuticos no Estado de São Paulo, 2024. Disponível em: https://sindusfarma.org.br/uploads/files/229d-gerson-almeida/Publicacoes_PPTs/RAA_SINDUSFARMA_2024_Ebook.pdf. Acesso em: 24 mar. 2026.

SULEMAN, Sultan *et al.* Quality-by-design principles applied to the establishment of a pharmaceutical quality control laboratory in a resource-limited setting: the lab water. **International Journal of Analytical Chemistry**, v. 2022, art. 2062406, 2022.

USP – UNITED STATES PHARMACOPEIA. General chapter <1083> supplier qualification. *In*: **USP–NF general chapters**. Rockville: United States Pharmacopeial Convention, 2017. Disponível em:

<https://www.usp.org/sites/default/files/usp/document/supply-chain/apec-toolkit/USP%20GC1083.pdf>. Acesso em: 31 mar. 2026.

WHO – WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO guidelines on good manufacturing practices for pharmaceutical products**. Geneva: WHO, 2017.

WOODCOCK, J. The concept of pharmaceutical quality. **American Pharmaceutical Review**, v. 7, n. 6, p. 10-15, 2004.

YU, L. X. *et al.* Understanding pharmaceutical quality by design. **The AAPS Journal**, v. 16, n. 4, p. 771-783, 2014.