

ANVISA, precisão do método analítico e Resolução RE 899

(<http://www.statistical.com.br/novidades.asp>)

A falta de conceitos de pensamento estatístico podem conduzir a absurdos como o requerimento da ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) relacionado à precisão de um método analítico que menciona no item 2.4.3:

A precisão pode ser expressa como desvio padrão relativo (DPR) ou coeficiente de variação (CV%), segundo a fórmula, $DPR = RSD = CV\% = \frac{S}{\bar{y}} \times 100$, em que, S é o desvio padrão e \bar{y} , a

concentração média determinada. O valor máximo aceitável deve ser definido de acordo com a metodologia empregada, a concentração do analito na amostra, o tipo de matriz e a finalidade do método, não se admitindo valores superiores a 5%.

Precisão de um método analítico

Os conceitos que deveriam ficar claros antes de avaliar se a precisão de um sistema de medição é boa ou não são:

- a) A variação de um sistema controlado (neste caso do sistema de medição) pode ser avaliada pelo desvio padrão, S. Quanto menor o desvio padrão, melhor o sistema de medição. O desvio padrão pode ser interpretado como um *desvio médio* e não como a variação máxima da medição:

$$S = \sqrt{\sum \frac{(y_i - \bar{y})^2}{n-1}}$$

- b) Se medimos repetidamente *a mesma amostra* e determinamos por exemplo o teor de princípio ativo de um medicamento, quase todas as medições irão se encontrar no intervalo $\bar{y} - 3S$ e $\bar{y} + 3S$ (Figura 1). Ou seja que a *o caminho da medição tem largura igual a 6S* e não igual a 1S. Se uma medição tem $S = 5$, as medições no longo prazo apresentarão uma largura de variação igual a 30 (6 x 5).

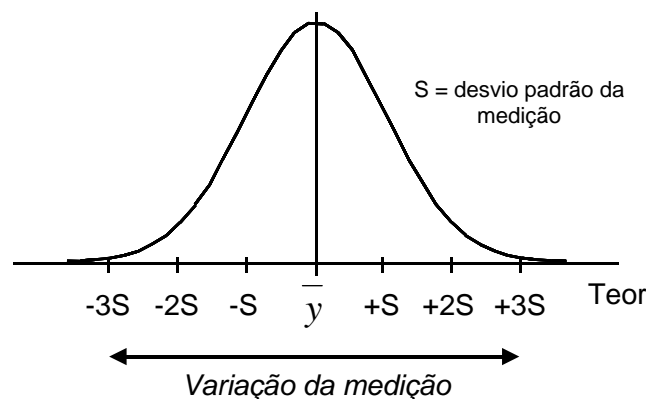


Figura 1 – Variação de um sistema de medição com desvio padrão = S

- c) A precisão de um método deveria ser avaliada pelo menos em relação à largura da especificação que o método pretende controlar (Figura 2).

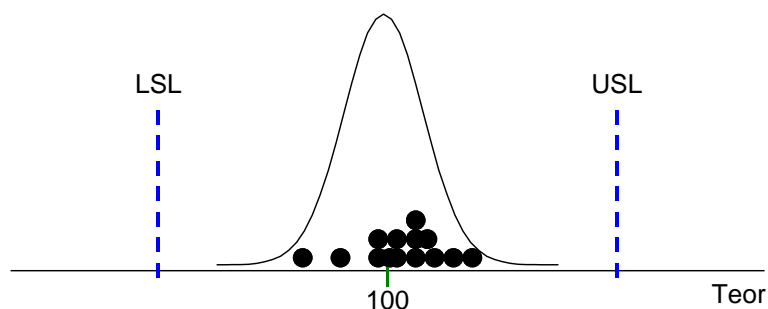


Figura 2 – A precisão da medição deve se relacionar com a largura da especificação

Recomendação da ANVISA para avaliar um sistema de medição

Voltando ao caso da ANVISA, o item 2.4.3 da Resolução nº 899 expressa:

“Reprodutibilidade (precisão inter-laboratorial): concordância entre os resultados obtidos em laboratórios diferentes como em estudos colaborativos, geralmente aplicados à padronização de metodologia analítica, por exemplo, para inclusão de metodologia em farmacopéias. Estes dados não precisam ser apresentados para a concessão de registro. A precisão de um método analítico pode ser expressa como o desvio padrão ou desvio padrão relativo (coeficiente de variação) de uma série de medidas. A precisão pode ser expressa como desvio padrão relativo (DPR) ou coeficiente de variação (CV%), segundo a fórmula, $DPR = RSD = CV\% = \frac{S}{\bar{y}} \times 100$, em

que, S é o desvio padrão e \bar{y} , a concentração média determinada. O valor máximo aceitável deve ser definido de acordo com a metodologia empregada, a concentração do analito na amostra, o tipo de matriz e a finalidade do método, não se admitindo valores superiores a 5%”.

Veremos a seguir que esta forma de avaliar a precisão é um absurdo. Consideremos a situação em estejamos medindo o teor de um comprimido e que a especificação tem um alvo = 100% e limites de especificação variando entre 90% a 110%. Neste caso um sistema de medição com $RSD = 5\%$, terá também um desvio padrão = 5%. Na Figura 3 ilustramos 500 medições deste sistema de medição. **Observa-se que só a medição tem variação que supera a largura da especificação!** Claramente esta situação é inaceitável.

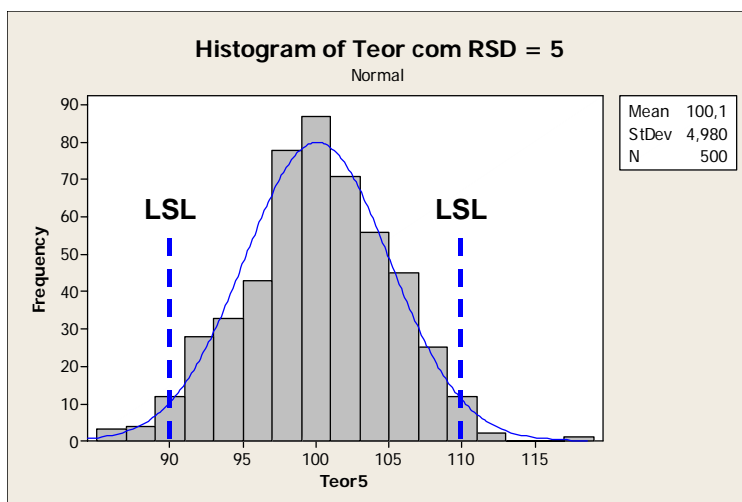


Figura 3 – Sistema de medição com variação que atende aos critérios da ANVISA ($RSD = 5\%$). Somente a variação da medição (sem variação da amostra) gera resultados fora da especificação!

Considere uma outra situação em que a empresa utiliza um critério mais restritivo do que a ANVISA e decide utilizar $RSD = S = 2\%$ para a mesma especificação (Figura 4). Note que isto seria bem pior se a especificação fosse mais estreita (por exemplo de 96 a 104).

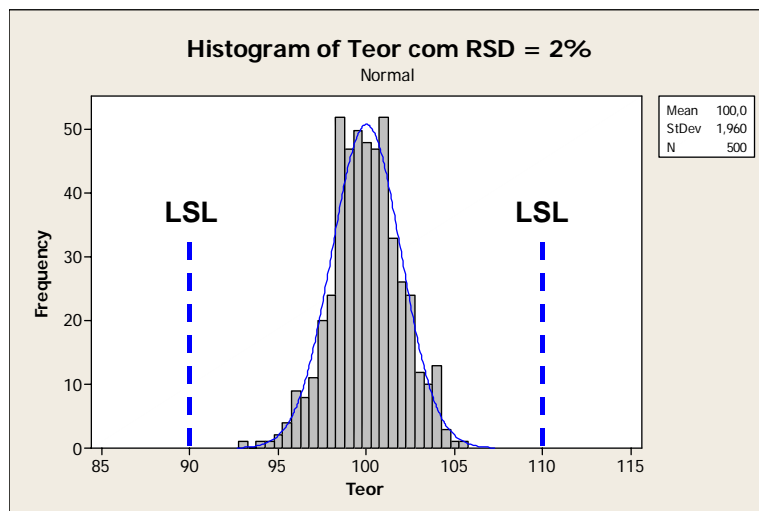


Figura 4 – Sistema de medição com variação que atende aos critérios da ANVISA ($RSD = 2\%$). Somente a variação da medição (sem variação da amostra) gera resultados que ocupam 60% da especificação!

O que fazer? Métrica P/T para cálculo da qualidade da medição

Um critério muito utilizado atualmente determina que para que um sistema de medição seja considerado aceitável o quociente:

$$P/T = \frac{6S}{(USL - LSL)} \times 100$$

deveria ser menor que 30%. O sistema da Figura 3 seria claramente insatisfatório, assim como o da Figura 4:

Figura 3 $\Rightarrow P/T = 100 (6 \times 5)/20 = 150\%$ ($> 30\%$, inadequado)

Figura 4 $\Rightarrow P/T = 100 (6 \times 2)/20 = 60\%$ ($> 30\%$, inadequado)

Recomendação da MID

O Minitab apresenta o procedimento para determinação do índice P/T e sua aplicação foi ilustrada em dois artigos que estão no nosso site (<http://www.midomenech.com.br/artigos.asp>):

Estudos RR Parte I – Planejamento

Para validar a medição é essencial realizar medidas repetidas de uma ou mais amostras. A escolha do número de repetições pode ser realizada usando o CV do desvio padrão da repetibilidade.

Estudos RR Parte II – Análise dos Dados

Há ferramentas para análise dos sistemas de medição para dados balanceados ou desbalanceados. A correta interpretação dos dados facilita a melhoria do sistema de medição ao mostrar quais são os fatores mais influentes.