

Aline Paiva Nunes da Silva

**Metodologia para o monitoramento dos processos produtivos  
através dos resultados obtidos no gerenciamento de riscos à  
qualidade**

Rio de Janeiro

2015

Aline Paiva Nunes da Silva

**Metodologia para o monitoramento dos processos produtivos através dos resultados obtidos no gerenciamento de riscos à qualidade**

Dissertação apresentada, como um dos requisitos para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-graduação em Gestão, Pesquisa e Desenvolvimento na Indústria Farmacêutica, do Instituto de Tecnologia em Fármacos - FIOCRUZ

Orientador: Prof. Drº. Paulo Sérgio Bergo de Lacerda  
Prof. Drº. Fernando Medina

Rio de Janeiro

2015

S586m

Silva, Aline Paiva Nunes da

Metodologia para o monitoramento dos processos produtivos através dos resultados obtidos no gerenciamento de riscos à qualidade. / Aline Paiva Nunes da Silva . – Rio de Janeiro, 2015.

viii, 149f. : il. ; 30 cm.

Orientador: Prof. Dr. Paulo Sérgio Bergo de Lacerda

Co-orientador: Dr. Fernando Medina

Dissertação (mestrado) – Instituto de Tecnologia em Fármacos – Farmanguinhos, Pós-graduação em Gestão, Pesquisa e Desenvolvimento na Indústria Farmacêutica, 2015.

Bibliografia: f. 126-135

1. Garantia da Qualidade. 2. Gerenciamento de risco à qualidade.
3. IFA da vacina febre amarela. 4. Folha de verificação I. Título.

CDD 658.4013

Aline Paiva Nunes da Silva

**Metodologia para o monitoramento dos processos produtivos através dos resultados obtidos no gerenciamento de riscos à qualidade**

Dissertação apresentada, como um dos requisitos para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-graduação em Gestão, Pesquisa e Desenvolvimento na Indústria Farmacêutica, do Instituto de Tecnologia em Fármacos - FIOCRUZ

Aprovada em 05 de fevereiro de 2015.

Banca Examinadora:

---

Prof. Drº. Paulo Sérgio Bergo de Lacerda  
Instituto de Tecnologia em Fármacos – FIOCRUZ (Presidente da Banca)

---

Prof. Drº. Fernando Medina  
Instituto de Tecnologia em Fármacos – FIOCRUZ

---

Prof. Drº. Jorge Carlos Santos da Costa  
Vice-Presidência de Pesquisa e Inovação em Saúde – FIOCRUZ

---

Prof. Drº. Jorge Lima de Magalhães  
Instituto de Tecnologia em Fármacos – FIOCRUZ

---

Prof. Drª. Alessandra Lifitsch Viçosa  
Instituto de Tecnologia em Fármacos – FIOCRUZ

Rio de Janeiro

2015

## DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho primeiramente a Deus, por ser essencial em minha vida, ao meu pai Hélio Nunes, minha mãe Vilma Paiva e ao meu namorado Enrico Saggioro

## AGRADECIMENTOS

- Primeiramente a Deus, por ter me dado o dom da vida, a saúde, a força na superação dos desafios desta trajetória de tantos obstáculos e por enviar pessoas na minha vida que são verdadeiros anjos.
- Ao Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos Bio-Manguinhos pela possibilidade de realização deste trabalho e pelo crescimento profissional.
- A Farmanguinhos pela oportunidade do mestrado profissional e pelo constante carinho, não só comigo, mas com toda a turma.
- A Marília Belart, minha chefe, pelo apoio e reconhecimento da importância do trabalho para o Sistema de Gestão de Riscos à Qualidade de Bio-Manguinhos.
- A Rita Benedetti, minha ex-chefe, pela liberação para o mestrado, incentivo e carinho.
- Aos meus pais, Hélio e Vilma, pelo seu amor incondicional e pelo que muito já me abençoaram desde o dia em que nasci. Sem eles eu não seria ninguém.
- Aos meus irmãos, Elaine e Thiago, pela amizade eterna e incomparável.
- Aos meus padrinhos, Valmir e Geni (Voinha), pelo incentivo de sempre.
- Ao meu amado Enrico Saggiaro (Lindinho), que de forma tão carinhosa revisou toda a dissertação e, mais do que ninguém, esteve sempre ao meu lado suportando todos os meus momentos de angústia e estresse. Te amo!
- Aos meus sogros e minha cunhada (florzinha), pela disposição em ajudar e por me acolher tão carinhosamente nessa família maravilhosa.
- A todos os amigos da turma do curso de Mestrado, pelos momentos de aprendizado na troca de experiências e nos trabalhos de grupo, em especial ao Edison Nunes pela cumplicidade ao longo dessa trajetória.
- A profissional da secretaria acadêmica deste Mestrado, Ariane por toda cooperação, apoio e demais momentos passados juntos.
- Aos meus colegas de trabalho Débora Morone, Janaína Duque, Ana Athália, Thaís Monnerat, Cleyton Lage e Gisele Cotias pelo apoio e suporte, em especial Guilherme Mulé e Denis Millan pela amizade e contribuição deste trabalho.

- Aos Professores Dr<sup>o</sup> Jorge Magalhães, Dr<sup>o</sup> Jorge Costa e Dr<sup>a</sup> Alessandra Viçosa pelo aceite ao convite de participação da banca examinadora e cooperação técnica para a avaliação crítica deste trabalho, a qual considero imprescindível.
- Aos meus orientadores e professores Dr<sup>o</sup> Paulo Bergo e Dr<sup>o</sup> Fernando Medina pelas contribuições, orientações e pelo carinho.

Agradeço do fundo do coração a todos que contribuíram de alguma forma para realização deste trabalho.

## RESUMO

SILVA, Aline Paiva Nunes da. *Metodologia para o monitoramento dos processos produtivos através dos resultados obtidos no gerenciamento de riscos à qualidade*. 2015. 149f. Dissertação Mestrado Profissional em Gestão, Pesquisa e Desenvolvimento na Indústria Farmacêutica – Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2015.

O gerenciamento de riscos à qualidade é um processo sistemático de avaliação, controle, comunicação e revisão dos riscos à qualidade, sendo um componente valioso de um sistema da qualidade efetivo e robusto. Visando uma abordagem pró-ativa do monitoramento dos controles existentes e das ações implementadas para o controle dos riscos dos processos produtivos de Bio-Manguinhos, realizou-se um estudo de caso do insumo farmacêutico ativo (IFA) da vacina febre amarela, cujo objetivo foi propor uma metodologia para o monitoramento deste processo produtivo através dos resultados obtidos no gerenciamento de riscos à qualidade. O IFA produzido no Laboratório de Febre Amarela (LAFAM) do Departamento de Vacinas Virais (DEVIR), é obtido a partir da cepa atenuada 17DD do vírus da febre amarela cultivada em ovos embrionados de galinha spf (ovos livres de agentes patogênicos específicos) e este é utilizado na produção da vacina febre amarela, que atualmente encontra-se com a tecnologia 100% brasileira. O LAFAM é uma unidade reconhecida internacionalmente como fabricante da vacina antiamarílica. Devido à sua importância para Bio-Manguinhos, somado à experiência e conhecimento dos especialistas do Instituto no processo, este foi o primeiro IFA a ter uma avaliação de riscos das etapas do processo produtivo através da ferramenta FMEA (*Failure Mode and Effect Analysis*). Para alcançar o objetivo proposto, utilizou-se a folha de verificação que é uma ferramenta da qualidade, tendo como critério para o monitoramento das atividades, os controles existentes e as ações implementadas para o controle dos riscos com as suas respectivas frequências, que foram definidas de acordo com o nível do modo de falha identificados na avaliação de riscos do processo produtivo. Como resultado do estudo, foram elaboradas 9 folhas de verificação, sendo uma para cada etapa do processo produtivo, além da metodologia para o monitoramento, foram sugeridas propostas de melhoria nos documentos internos (protocolos) usados para o registro do processo produtivo. A utilização da folha de verificação, mesmo na ausência de aplicação desta, demonstrou ser bastante útil na medida em que se tem a necessidade de saber “com que frequência certos eventos acontecem?” e para obter dados factíveis da efetividade dos controles existentes e das ações implementadas para controlar os riscos dos modos de falhas identificados neste processo. Devem ser realizados estudos futuros para a revisão das folhas de verificação com o objetivo de propor novos monitoramentos e/ou novas ferramentas, ampliando o escopo da metodologia, que venha a abranger efetivamente todas as etapas críticas do processo e que esta possa ser implementada em outros processos produtivos de Bio-Manguinhos que já tenham o seu mapeamento concluído.

**Palavras-chave:** Garantia da qualidade. Gerenciamento de risco à qualidade. IFA da vacina febre amarela. Folha de verificação.



## ABSTRACT

The quality risk management is a systematic process of evaluation, control and review of risks that could be related to quality, it is an important component of an effective and robust quality system. Aiming a proactive approach of monitoring, existing controls and implemented actions to control the risks of Bio-Manguinhos' manufacture processes, were conducted a case study of Active Pharmaceutical Ingredient (API) of yellow fever vaccine. The objective of this study was suggesting a methodology to monitor this process based on the quality risk management results. The API produced in Yellow Fever Lab of Viral Vaccines Department is obtained from 17DD, attenuated strain of yellow fever virus, grown in chicken embryonic SPF eggs (Specifics Pathogens Free) and this API is used on the yellow fever vaccine, that actually is produced by a 100% Brazilian technology. The Yellow Fever Lab is internationally recognized as the lab of vaccine against yellow fever. Due to its importance to Bio-Manguinhos and the experience and knowledge of its staff, this was the first API to have a risk evaluation of the manufacture process based on FMEA (Failure Mode and Effect Analysis) tool. To achieve the proposed objective, the check sheet was used which is a tool having as criteria for monitoring activities, the controls and the actions taken to control the risks with their respective frequencies, that were defined considering the identified fail mode level during the manufactured process risk evaluation. The results of this study allow the elaboration of 9 check sheets, one for each manufacture process step, besides of monitoring methodology, were suggest improvement proposals in the internal documents (forms) that are used to record the manufacture process. The check sheet utilization, even if in the absence of its application, demonstrated that is very useful when we have to know what is the frequency that certain events occurs? And to obtain real data of effectiveness of existent controls and implemented actions to control the risks of fail modes identified during this process. Future studies should be conducted to review the check sheets in order to propose new monitoring and / or new tools, expanding the scope of the methodology, which will effectively cover all critical process steps and that can be applied in other to manufacture processes of Bio-Manguinhos which have already your completed mapping.

**Keywords:** Quality assurance. Quality risk management. API yellow fever vaccine. Check sheet.

## SUMÁRIO

<b>SUMÁRIO</b> .....	i
<b>LISTA DE FIGURAS</b> .....	iv
<b>LISTA DE TABELAS</b> .....	vi
<b>LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS</b> .....	vii
<b>INTRODUÇÃO</b> .....	17
<b>1 REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	20
1.1 Estratégia competitiva .....	20
1.2 Gestão Estratégica da Qualidade .....	21
1.3 Evolução da Qualidade .....	22
1.3.1 Qualidade .....	25
1.3.2 Sistema de Gestão da Qualidade .....	27
1.4 Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) .....	30
1.4.1 Evolução da inspeção sanitária no Brasil .....	31
1.5 Conferência Internacional de Harmonização de requerimentos técnicos para registro de produtos farmacêuticos para uso humano – ICH.....	32
1.5.1 ICH Q10 (Sistema da Qualidade Farmacêutico).....	34
1.5.2 ICH Q9 (Gerenciamento de Riscos à Qualidade).....	37
1.5.2.1 Início do processo de GRQ .....	39
1.5.2.2 Avaliação de Riscos.....	39
1.5.2.3 Controle de Riscos.....	41
1.5.2.4 Revisão de Riscos .....	42
1.5.2.5 Comunicação dos Riscos.....	42
1.6 Ferramentas de gerenciamento de riscos à qualidade.....	43
1.6.1 Análise de Modo e Efeito de Falha – FMEA .....	44
1.6.2 Ferramentas básicas de gestão da qualidade .....	46
1.6.2.1 Folha de verificação .....	47
1.6.2.2 PDCA .....	48
<b>2 CONTEXTUALIZAÇÃO DA SITUAÇÃO ATUAL</b> .....	50
2.1 Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos - Bio-Manguinhos .....	50
2.2 Garantia da qualidade em Bio-Manguinhos .....	51
2.2.1 Divisão de Boas Práticas (DIBOP) .....	53
2.2.2 Gerenciamento de Riscos à Qualidade (GRQ).....	54
2.2.2.1 Gerenciamento de Riscos à Qualidade de Processos .....	54

2.3	Vacina Febre Amarela.....	55
2.3.1	Avaliação de riscos do processo produtivo da IFA da Vacina Febre Amarela.....	56
<b>3</b>	<b>JUSTIFICATIVA</b> .....	<b>72</b>
<b>4</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>74</b>
4.1	Objetivo Geral .....	74
4.2	Objetivos Específicos .....	74
<b>5</b>	<b>METODOLOGIA</b> .....	<b>75</b>
5.1	Definição do escopo do trabalho .....	76
5.2	Definição do método de pesquisa .....	77
5.3	Pesquisa bibliográfica e documental .....	77
5.4	Coleta de dados .....	78
5.5	Desenvolvimento da metodologia .....	79
5.6	Definição das ferramentas .....	81
5.6.1	Folha de verificação.....	81
5.6.2	PDCA.....	82
5.7	Proposição de melhoria nos documentos internos do processo produtivo...82	
<b>6</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	<b>84</b>
6.1	Fluxograma do processo produtivo da IFA.....	84
6.2	Planilha de avaliação de riscos do FMEA .....	85
6.3	Plano de ação de controle de riscos .....	87
6.4	Monitoramento das atividades do processo produtivo do IFA da vacina febre amarela.....	88
6.4.1	Etapa A – Seleção e incubação de ovos SPF: .....	89
6.4.2	Etapa B – Transiluminação de ovos SPF .....	96
6.4.3	Etapa C – Preparo de inóculo.....	99
6.4.4	Etapa D – Inoculação dos ovos embrionados .....	103
6.4.5	Etapa E – Incubação e transiluminação dos ovos inoculados .....	106
6.4.6	Etapa F – Coleta de embriões .....	108
6.4.7	Etapa G – Trituração dos embriões .....	113
6.4.8	Etapa H – Centrifugação da massa de embriões .....	115
6.4.9	Etapa I – Estabilização, congelamento e armazenamento da suspensão viral .....	117
<b>7</b>	<b>CONCLUSÃO</b> .....	<b>124</b>

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	126
APÊNDICES.....	136

## LISTA DE FIGURAS

Figura 01	Evolução da qualidade .....	23
Figura 02	Modelo do diagrama do sistema da qualidade farmacêutica .....	36
Figura 03	Modelo de processo de gerenciamento de processo .....	38
Figura 04	Método PDCA de gerenciamento de processo .....	49
Figura 05	Estrutura organizacional do departamento de garantia da qualidade	52
Figura 06	Fluxograma do processo produtivo do IFA da vacina febre amarela .	58
Figura 07	Percentual dos níveis de risco em relação a quantidade de modos de falha indentificados na avaliação de riscos do processo produtivo do IFA da vacina febre amarela .....	68
Figura 08	Fluxograma das atividades envolvidas no GRQ .....	69
Figura 09	Interfaces do GRQ .....	73
Figura 10	Fontes de evidências na metodologia de estudo de caso .....	75
Figura 11	Fluxograma das etapas observadas no acompanhamento <i>in loco</i> do processo .....	85
Figura 12	Percentual dos níveis dos níveis dos modos de falha identificados na avaliação de riscos do processo produtivo do IFA da vacina febre amarela .....	87
Figura 13	Percentual das ações de controle e seus desdobramentos que foram concluídas, canceladas e as que estavam em andamento .....	88
Figura 14	Folha de verificação para o monitoramento das atividades da etapa A - Seleção e incubação de ovos SPF .....	95
Figura 15	Folha de verificação para o monitoramento das atividades da etapa B - Transiluminação de ovos SPF .....	99
Figura 16	Folha de verificação para o monitoramento das atividades da etapa C - Preparo do inóculo .....	102
Figura 17	Folha de verificação para o monitoramento das atividades da etapa D - Inoculação dos ovos embrionados .....	106

Figura 18	Folha de verificação para o monitoramento das atividades da etapa E - Incubação e transiluminação dos ovos inoculados .....	108
Figura 19	Folha de verificação para o monitoramento das atividades da etapa F - Coleta de embriões .....	113
Figura 20	Folha de verificação para o monitoramento das atividades da etapa G - Trituração dos embriões .....	115
Figura 21	Folha de verificação para o monitoramento das atividades da etapa H - Centrifugação da massa de embriões .....	117
Figura 22	Folha de verificação para o monitoramento das atividades da etapa I - Estabilização, congelamento e armazenamento da suspensão viral .....	122
Figura 23	Fluxograma representativo das etapas de desenvolvimento da metodologia para o monitoramento dos processos produtivos .....	123

**LISTA DE TABELAS**

Tabela 01	Descrição das abordagens de qualidade propostas por Garvin .....	27
Tabela 02	Escala de severidade do efeito da falha .....	65
Tabela 03	Escala de probabilidade de ocorrência do modo de falha .....	65
Tabela 04	Escala de detectabilidade do modo de falha .....	66
Tabela 05	Matriz de critério de risco .....	66
Tabela 06	Critérios para o monitoramento das atividades do processo produtivo	80
Tabela 07	Frequência do monitoramento das atividades do processo produtivo	81

**LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

ABNT	Associação Brasileira de Normas Técnicas
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ASREG	Assessoria de Assuntos Regulatórios
BPC	Boas Práticas Clínicas
BPF	Boas Práticas de Fabricação
BPL	Boas Práticas de Laboratório
CAPA	<i>Corrective Action Preventive Action</i>
CGLAB	Coordenação Geral dos Laboratórios de Saúde Pública
CMED	Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos
DEGAQ	Departamento da Garantia da Qualidade
DEVIR	Departamento de Vacinas Virais
DI	Documento Interno
DIAUT	Divisão de Auditorias e Treinamentos
DIBOP	Divisão de Boas Práticas
DIDOC	Divisão de Documentação
FMEA	<i>Failure Mode, Effects Analysis</i> (Análise de Modos e Efeito da Falha)
FMECA	<i>Failure Mode, Effects and Criticality Analysis</i> (Análise de Modo, Efeito e Criticidade) de Falha
FIOCRUZ	Fundação Oswaldo Cruz
FTA	<i>Fault Tree Analysis</i> (Análise da Arvore de Falha)
GRQ	Gerenciamento de Risco à Qualidade
HACCP	<i>Hazard Analysis and Critical Control Points</i> (Análise de Perigos e Pontos Críticos de Controle)
HAZOP	<i>Hazard Operability Analysis</i> (Estudo de Perigos e Operabilidade)
ICH	<i>International Conference on Harmonisation</i> (Conferência Internacional de Harmonização) <i>Registration of Pharmaceuticals on Human Use</i>
ICH Q8	Desenvolvimento Farmacêutico
ICH Q9	Gerenciamento de Riscos à Qualidade
ICH Q10	Sistema da Qualidade Farmacêutico
IFA	Insumo Farmacêutico Ativo



ISO	<i>International Standards Organisation</i> (Organização Internacional para Padronização)
LAFAM	Laboratório de Febre Amarela
LAMEV	Laboratório de Metrologia e Validação
MS	Ministério da Saúde
MERCOSUL	Mercado Comum do Sul
NBR	Norma Brasileira
NPR	Número de Prioridade de Risco
OMS	Organização Mundial de Saúde
OPAS	Organização Pan-Americana da Saúde
PCC	Ponto Crítico de Controle
PDCA	<i>Plan, Do, Check, Act</i> (Planejar, Fazer, Checar e Agir)
PD&I	Pesquisa, Desenvolvimento e Inovação
PHA	<i>Preliminary Hazard Analysis</i> (Análise Preliminar de Perigos)
PRGQ	Programa de Gerenciamento de Riscos à Qualidade
PNDST-AIDS	Programa Nacional de Doenças Sexualmente Transmissíveis e AIDS
PNI	Programa Nacional de Imunização
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
RP	Risco Potencial
RPP	Revisão Periódica do Produto
SEFAM	Seção de Formulação Febre Amarela
SELPM	Seção de Lavagem e Preparação de Materiais
SEOVO	Seção de Ovoscopia
SEPVI	Seção de Produção de Vírus
SGQ	Sistema de Gestão da Qualidade
SPF	<i>Specific Pathogen Free</i> (Livre de Patógenos Específicos)
SUS	Sistema Único de Saúde
SVS	Sociedade de Validação de Sistemas
TQC	<i>Total Quality Control</i> (Controle da Qualidade Total)
UNICEF	Fundo das Nações Unidas para a Infância
WFI	<i>Water for Injections</i> (Águas para Injetáveis)

## INTRODUÇÃO

Ao longo dos anos a qualidade evoluiu abruptamente tanto no fortalecimento dos seus conceitos quanto na definição dos fundamentos e dos requisitos da gestão da qualidade. A elaboração de normas internacionais e a difusão de princípios de qualidade na década de 50 tiveram grande influência na consolidação de uma abordagem estratégica. Já na década de 60, em desenvolvimento constante até os dias atuais, inicia-se a tendência da abordagem estratégica do sistema da qualidade como ferramenta gerencial de competitividade e de conquista de mercado (BENEDETTI, 2008).

No mercado mundial, as tecnologias e metodologias de transformação utilizadas nas indústrias para a oferta de produtos não são suficientes para garantir diferencial competitivo, transformando a implantação do Sistema da Qualidade como forma de investimento e fator determinante para a sobrevivência das organizações, tendo em vista a satisfação das necessidades dos clientes, mais do que um desafio, e sim uma condição essencial a essa sobrevivência (MARTINS; NETO, 1998; PAIXÃO; CARDOSO; LOURENÇO, 2005).

Cada organização possui uma estratégia competitiva, seja ela explícita através de um processo de planejamento estratégico, ou implícita que é através das atividades dos vários departamentos funcionais (PORTER, 1991). A estratégia é o desenvolvimento de uma fórmula ampla para o modo como a organização irá competir e conquistar a participação no mercado, entre elas; inovação em produtos e serviços, ênfase na qualidade e na velocidade de resposta ao mercado, somadas às considerações a respeito de custos, são mais numerosas e complexas do que nunca (BASSI, 2000; PORTER, 1991).

O cenário se confirma no Brasil, apresentando organizações sendo forçadas a se reposicionarem estrategicamente com o desafio em desenvolver e utilizar instrumentos de gestão e modernização de suas operações que lhes garantam sobreviver e prosperar no novo ambiente competitivo (BRANDÃO; GUIMARÃES, 2001).

No Brasil, em 2010, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) estabeleceu os requisitos mínimos a serem seguidos na fabricação de medicamentos, através da Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 17, a qual dispõe sobre a Boas

Práticas de Fabricação (BPF) de medicamentos. Requisitos estes que devem ser cumpridos por todos os fabricantes de medicamentos, bem como os medicamentos em desenvolvimentos destinados a ensaios clínicos (BRASIL, 2010a).

A busca não só pela implantação de um sistema de gestão da qualidade (SGQ), mas também por um sistema que seja eficiente e eficaz, tem impulsionado as indústrias farmacêuticas a seguirem guias e diretrizes voltados especificamente para a sua área. A importância deste sistema é verificada através das diretrizes da Conferência Internacional de Harmonização de requerimentos técnicos para registro de produtos farmacêuticos para uso humano (*International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use – ICH*) que é destinada ao Sistema da Qualidade Global (ICH, 2013).

Dentre as diretrizes do ICH, destaca-se o ICH Q10 que possui o enfoque para o Sistema da Qualidade Farmacêutico, que foi fundamentado nos conceitos básicos de qualidade *International Standards Organisation (ISO)*, acrescida as normas de BPF juntamente com as diretrizes estabelecidas no ICH Q8 - Desenvolvimento Farmacêutico e o ICH Q9 - Gerenciamento de Riscos à Qualidade (ICH, 2008).

O Gerenciamento de Riscos à Qualidade (GRQ) assegura a fabricação de medicamentos de alta qualidade, pois aumenta o conhecimento da organização sobre seus produtos e processos, tornando-se um componente valioso de um sistema da qualidade efetivo (ICH, 2005).

Na RDC nº 17 de 2010, é dado enfoque ao GRQ, que ainda não é uma exigência regulatória formal, porém a mesma orienta que uma abordagem baseada em riscos seja desenvolvida pelas indústrias farmacêuticas e biofarmacêuticas (BRASIL, 2010a). Além desta, as RDC nº 55/2010 e nº 49/2011 reforçam esta orientação (BRASIL, 2010b e 2011).

Bio-Manguinhos vem buscando um diferencial estratégico em suas atividades através dos pilares da missão em contribuir para a melhoria dos padrões de saúde pública brasileira; da visão de ser a base tecnológica do Estado brasileiro para as políticas do setor e da política da qualidade tendo o compromisso, por meio da melhoria contínua, desenvolver e produzir vacina, reativos para diagnóstico e biofármacos dentro dos padrões da qualidade (BIO-MANGUINHOS, 2013e, 2013l).

O Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos – Bio-Manguinhos, foi fundado em 4 de maio de 1976, é uma unidade da Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ) responsável pelo desenvolvimento tecnológico e pela produção de vacinas,

biofármacos e reativos voltados exclusivamente para atender às demandas de saúde pública nacional. Através da previsão anual do Programa Nacional de Imunização (PNI), Bio-Manguinhos atende à demanda do país ao direcionar as vacinas prevista no calendário básico de imunização (BIO-MANGUINHOS, 2013d).

Reconhecido internacionalmente como fabricante da vacina febre amarela, Bio-Manguinhos obtêm as suas preparações vacinais em laboratórios de acordo com as normas estabelecidas pela Organização Mundial de Saúde (OMS), ao qual adquiriu a certificação em 2001. Responsável por 80% da produção mundial e já exportada para cerca de 70 países, a vacina febre amarela é adquirida e oferecida para os estados através do PNI e está no calendário básico de vacinação do Ministério da Saúde, sendo a medida mais importante para prevenção e controle da doença.

Neste contexto, acompanhando a tendência mundial das organizações em incorporar novos modelos de gestão e serem incentivadas pelas principais agências reguladoras, Bio-Manguinhos tende a incorporar os resultados obtidos no gerenciamento de riscos à qualidade nos monitoramentos de seus processos produtivos, não só como um atendimento às exigências regulatórias futuras, mas visando o fortalecimento do SGQ, a melhoria contínua dos processos e produtos e uma maior proteção à saúde pública.

## 1 REVISÃO DA LITERATURA

Os temas aqui apresentados representam as revisões realizadas na literatura, buscando os fundamentos teóricos necessários para compreender, explicar e dar significado à pesquisa que será apresentada no próximo capítulo.

### 1.1 Estratégia competitiva

As mudanças ocorridas nos negócios a partir de meados da década de 70, provocadas pela competição global e pelas inovações tecnológicas, passaram a exigir das organizações novos modelos de gestão, movidos pela estratégica, para enfrentar este ambiente de acirrada concorrência. Desta forma, a implantação de estratégias que assegurem uma vantagem competitiva sustentável para as organizações passou a ser de vital importância, sendo imprescindível que a organização defina a sua visão para posteriormente ser formulado e implementado um modelo estratégico (SINK; TUTTLE, 1993; FIGUEIREDO, 2002).

A definição da visão proporciona uma direção de pensamento para o ambiente da organização (funcionários, consumidores, fornecedores), a partir dos valores internos e de valores do meio onde a organização está inserida. Porém a simples formulação da visão não é o suficiente para adotá-la (SINK; TUTTLE, 1993; FIGUEIREDO, 2002).

É necessário que ela seja compreendida e compartilhada por todos os integrantes da organização. Por outro lado, somente uma visão definida e compartilhada não é suficiente para garantir estabilidade às atuais organizações, especialmente quando elas forem submetidas às constantes mudanças impostas pelo meio onde estão inseridas. Para resolver este aparente dilema devem focar os valores organizacionais, que permitam a desejada estabilidade durante as mudanças empreendidas (SINK; TUTTLE, 1993; FIGUEIREDO, 2002).

Os valores devem estar presentes e atuantes em todos os sistemas gerenciais e baseados neles, a organização seleciona, planeja e aloca recursos humanos e materiais para seguir com os objetivos estabelecidos na visão. Resumindo, a visão

descreve o que a organização está tentando fazer, já o valor descreve os princípios que nortearão o gerenciamento das atividades da organização.

Após estabelecer a visão, o próximo passo é definir a estratégia, que deve ser entendida como um plano para alcançar a visão, significando maximizar a qualidade, a confiabilidade e a eficiência, mantendo-se ao mesmo tempo um preço competitivo (HERMANSON, 1997).

A estratégia é um conceito amplo, sempre associado com a atividade de previsão e planejamento para o futuro. Algumas vezes é definida como o processo pelo qual os gerentes avaliam as oportunidades e ameaças presentes no ambiente externo; a capacidade e os recursos internos para estabelecer metas e os planos de ação para realizar estas metas (COSTA, 2001). Para Porter (1991) a estratégia pode ser sintetizada na identificação dos meios e fins de uma organização para fazê-la alcançar uma posição previamente definida na visão.

Independente de como os autores divergem ao definir estratégia, a importância de sua existência em uma organização é unânime.

## 1.2 Gestão Estratégica da Qualidade

Na gestão estratégica da qualidade, a postura da alta direção tem de considerar que a qualidade é um conceito abrangente, e que neste contexto, é definida em relação aos concorrentes e não a padrões fixos e internos. São os clientes e não os departamentos internos que determinam se um produto é aceitável ou não. Assim, a preocupação com as especificações passou a ser secundária e a identificação das necessidades dos usuários tornou-se essencial. E se assim não fosse, a excelência do controle de processo teria pouca vantagem, pois ficaria facilmente desviada do seu real foco: necessidades do cliente (OLIVEIRA, 2003).

O enfoque se abstém dos preços iniciais, para os custos do ciclo de vida, que inserem gastos com atendimento e manutenção durante a sua utilização, repercutindo nos custos totais junto ao usuário. As reclamações dos clientes passaram a ter outra conotação, sendo valiosa fonte de informação de mercado e tratadas não como más notícias potencialmente prejudiciais (OLIVEIRA, 2003).

A sequência natural para superar seus níveis de excelência exige uma mudança de atitude em todos os níveis da organização, caso contrário, a qualidade continuará sendo vista como uma função isolada do departamento de controle da qualidade (OLIVEIRA, 2003).

Desta forma, as organizações, através de seus principais diretores, cada vez mais tendem a focar a qualidade de um novo panorama, que vincula a lucratividade ao ponto de vista do cliente. A qualidade passa, então, a ser vista como arma agressiva de concorrência, ou seja, um agente estratégico que fornece ganhos de produtividade, competitividade e sobrevivência (CARPINETTI, 2010).

JURAN e GRZYNA (1980) consideram que a qualidade seja a principal estratégia para o sucesso de muitas organizações, tornando-se um dos pontos de competição e passando a fazer parte do processo de planejamento estratégico. SLACK, CHAMBERS E JOHNSTON (2002) acreditam que vivemos uma “revolução da qualidade”, com crescente consciência de que bens e serviços de alta qualidade podem dar a uma organização uma vantagem competitiva.

No entanto, a qualidade apresenta oito diferentes dimensões descritas por GARVIN (2002) como desempenho, características, confiabilidade, conformidade, durabilidade, atendimento, estética e qualidade percebida. As organizações podem escolher nichos específicos de mercado com a combinação da adoção de diferentes dimensões, permitindo múltiplas estratégias voltadas para a qualidade.

As modernas abordagens da qualidade foram surgindo aos poucos, através de uma evolução regular divididas em quatro eras detalhadas a seguir.

### 1.3 Evolução da Qualidade

A evolução da qualidade pode ser observada na Figura 1, onde GARVIN, 2002 classificou em quatro eras de evolução: controle da qualidade por inspeção, controle estatístico da qualidade, garantia da qualidade e gestão da qualidade total.

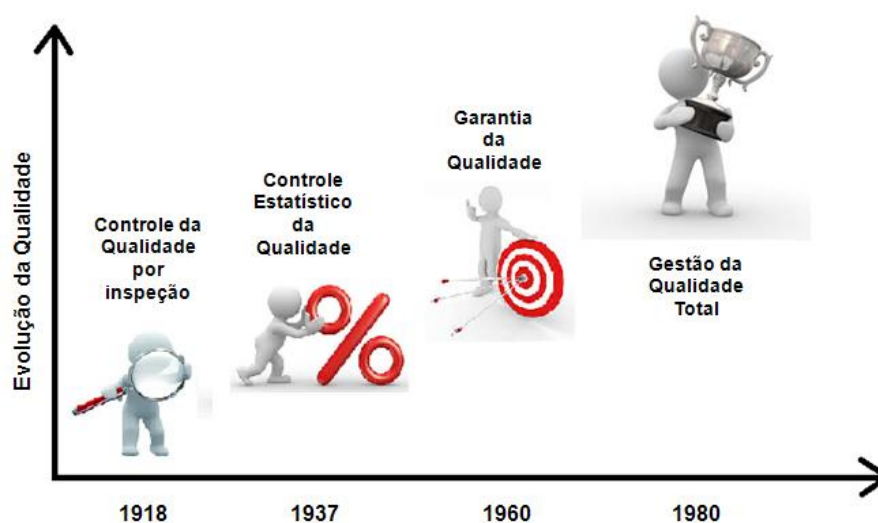


Figura 1: Evolução da qualidade (Elaborado pelo autor).

Desde o início das atividades manufatureiras a qualidade já era um objeto de atenção. Segundo CARVALHO e PALADINI, 2005 até meados do século XIX, a produção era realizada por artesãos qualificados que tinham o domínio de todo o processo produtivo. As quantidades produzidas eram pequenas e seus ajustes eram feitos manualmente umas às outras, sendo a inspeção final da qualidade uma prática informal. Nessa época, a percepção do cliente quanto à qualidade do produto estava na função dos atributos de desempenho, durabilidade e utilidade, resultado do trabalho dos artesãos (GARVIN, 2002).

A revolução industrial trouxe um novo conceito de produção, ao qual substituiu a customização pela padronização, para tanto, tornou-se necessário o desenvolvimento de gabaritos e acessórios para realizar medidas baseados em um modelo padrão de peças, que eram utilizados nos ajustes das máquinas de corte e na inspeção final (TÉBOUL, 1991). Além da padronização, a produção passou a ser em larga escala, resultado obtido através da automatização mecânica (FERREIRA, 2009).

Na década de 1920 foi dado o primeiro passo para o desenvolvimento da gestão da qualidade e ficou conhecido por Controle da Qualidade por Inspeção, onde a inspeção da qualidade assumiu oficialmente o papel de uma função independente dentro da empresa. A análise não era feita durante todo o processo, apenas com o produto acabado. O inspetor de qualidade inspecionava todas as unidades e separava os produtos acabados não conformes e estes eram remetidos ao departamento de produção, que retrabalhavam ou descartavam para que não chegassem com defeitos aos clientes finais (GARVIN, 2002; TÉBOUL, 1991).



Com o passar do tempo, as empresas em desenvolvimento, tendo como objetivo produzir maior quantidade para reduzir os custos de produção com obtenção de níveis razoáveis de qualidade, ficou inviável a conferência de todos os produtos acabados. Foi preciso, então, desenvolver técnicas de controle por amostragem. Na década de 1930, o controle de qualidade evoluiu bastante, com o desenvolvimento do sistema de medidas, das ferramentas de controle estatístico de processo e de normas específicas para esta área. As principais inovações foram a do reconhecimento da variabilidade como um atributo normal dos processos produtivos e as técnicas de amostragem, que permitiram a redução das inspeções. Assim se definia o Controle Estatístico da Qualidade, que não só avaliava a variabilidade do produto acabado como da matéria prima, mão de obra, equipamentos e os produtos não acabados; mas também determinava e controlava os limites aceitáveis de variação nos processos de fabricação e no produto acabado (GARVIN, 2002).

Para tanto, foram utilizados um grande número de amostras para obtenção de resultados do processo que caracterizasse uma condição de processo normal, posteriormente foram definidos limites inferiores e superiores de controle para os mais diversos processos produtivos, que foram calculados como sendo a média natural do processo mais ou menos três desvios-padrão. Assim, se no momento predeterminado de amostragem para inspeção for detectado algum resultado das medidas fora dos limites de controle, era um indício de que algo de anormal estaria ocorrendo, justificando a interrupção do processo para averiguação e inspeção de todas as unidades produzidas. Através dessas novas metodologias, obteve-se níveis de qualidade bastante elevados e mesmo com o aumento dos custos com as inspeções, esse valor foi recompensado com as reduções dos gastos com retrabalhos e perdas de materiais (DEMING, 1982; SHEWHART, 1981).

Nas décadas 1940 e 1950, foram marcadas pelo desenvolvimento do referencial teórico que daria origem à era da Garantia da Qualidade nos Estados Unidos. Neste período o planejamento e execução passaram a fazer parte das atividades do alto comando das empresas. Foram desenvolvidas novas abordagens e práticas gerenciais como custo da qualidade de Joseph M. Juran, zero defeito de Phillip Crosby, Ciclo PDCA de Edwards Deming e controle total da qualidade de Armand Feigenbaum. Adotados com o objetivo de mostrar que os custos totais da qualidade poderiam ser reduzidos por meio de um acréscimo dos custos de prevenção, assim como prevenir falhas fazendo o seu uso, indo além das técnicas

estatística (CARVALHO; PALADINI, 2005; GARVIN, 2002). O início da transição do Controle Estatístico da Qualidade para o Controle da Qualidade Total (*Total Quality Control* - TQC) ocorreu quando o Controle da Qualidade passou a ser visto como uma ferramenta administrativa. O termo TQC foi criado por Feigenbaum, onde a participação de todos os setores e funcionários da empresa eram necessários, ficando conhecido por ser o primeiro a tratar a qualidade de forma sistêmica nas organizações (FEIGENBAUM, 1994).

Apesar do TQC ter sido baseado nos sistemas inglês e americano, e os autores fossem norte-americanos com atuação nos Estados Unidos, o TQC ganhou força no Japão, no pós-guerra. Na década de 1970, com a concorrência dos produtos japoneses no mercado norte americano, resultando no interesse das empresas pelos ciclos da qualidade, surge a era da Gestão da Qualidade Total, que perdura até os dias de hoje. Nesta era, a qualidade passou efetivamente a ser percebida como uma disciplina de cunho estratégico, com ênfase nas necessidades do mercado e do cliente, não sendo mais visado apenas produtos e processos, para atendimento aos clientes. Envolvem-se também saúde e segurança dos colaboradores, assim como motivação e valorização dos mesmos. É visada também a simbiose da empresa com a comunidade e com o meio ambiente. O surgimento do modelo normativo da Organização Internacional de Padronização (ISO), em meio à expansão da globalização, contribuiu definitivamente para a transformação do escopo da qualidade.

Neste contexto, a evolução da dinâmica da qualidade passou de ser controlada para ser assegurada e posteriormente, de assegurada para ofensiva (TÉBOUL, 1991).

### 1.3.1 Qualidade

Antes de discutir a questão sobre o gerenciamento de riscos num ambiente de SGQ, é importante compreendermos como o conceito de qualidade e a forma de gestão da qualidade evoluíram deixando de estar direcionada para o chão de fábrica e passando a permear por todos os processos da organização.

Embora tenham ocorrido muitas mudanças na busca pelo aumento da qualidade nas organizações, a definição implícita do termo “qualidade” para as mesmas, pouco se alterou ao longo dessas quatro “eras” vistas na evolução da

qualidade. A conformidade do produto com as suas especificações permaneceu como a definição mais usada na prática, embora tivesse havido grandes avanços na teoria. O conceito de qualidade muda ao longo do tempo, o que o torna dinâmico. Isso se deve a sua relação com o mercado consumidor, aos padrões de consumo, aos clientes e suas expectativas em relação a um produto ou serviço (CORDEIRO, 2004).

Nas literaturas encontram-se diversas abordagens para definir qualidade. Alguns autores definem a qualidade como critérios operacionais, outros em termos do resultado do processo produtivo, mas a maioria dos autores define a qualidade como uma relação de consumo. JURAN e GRYNA (1980) define “qualidade como adequação ao uso”. Para DEMING (1982), “qualidade é a satisfação das necessidades dos clientes, em primeiro lugar”. Já CROSBY (1979) definia qualidade como a conformidade com os requerimentos dos clientes. Enquanto para ISHIKAWA (1985) "qualidade é desenvolver, projetar, produzir e comercializar um produto de qualidade que seja mais econômico, mais útil e sempre satisfatório para o consumidor." Quanto à indústria farmacêutica, a qualidade pode ser definida como o grau no qual um conjunto de propriedades inerentes de um produto, sistema ou processo atende aos requisitos (ICH, 2008).

Pode-se ainda desdobrar o conceito de qualidade em vários elementos básicos: desempenho, características de funcionamento, confiabilidade, conformidade, durabilidade, atendimento (facilidade de reparo ou substituição), estética e qualidade percebida pelo consumidor em relação ao produto (MARSHAL, 2010).

GARVIN (2002) uniu definições de qualidade oriundas da literatura e do meio corporativo e mostrou que a qualidade sofre modificações simultânea em função da sua organização e abrangência, sendo assim, procurou sistematizar os conceitos de qualidade em cinco abordagens distintas de qualidade: transcendental; baseada no produto; baseada no usuário; baseada na produção e baseada no valor, que podem ser observadas na Tabela 1.

Essas abordagens reforçam a idéia de que o conceito de qualidade é dinâmico, alterando-se continuamente as razões que determinam a seleção de um produto pelo consumidor. Razões que hoje são imprescindíveis, mas que podem ser irrelevantes futuramente, o que demanda das organizações uma constante atualização, tanto para estar à frente das tendências do mercado quanto para ser competitiva e neutralizar as investidas dos concorrentes (PALADINI, 2009).

ABORDAGEM	DEFINIÇÃO
Qualidade Transcendental	sinônimo de excelência inata. É absolutamente e universalmente reconhecível.
Qualidade baseada no produto	variável precisa e mensurável, proveniente dos atributos do produto.
Qualidade baseada no usuário	variável subjetiva. Produtos de melhor qualidade atendem melhor aos desejos do consumidor.
Qualidade baseada na produção	variável precisa e mensurável, proveniente do grau de conformidade do planejado com o executado.
Qualidade baseada no valor	o grau de excelência a um preço aceitável. Tendo abordagem em excelência e valor.

Tabela 1: Descrições das abordagens de qualidade propostas por Garvin (PALADINI, 2009).

O ponto em comum entre todas essas definições é a necessidade e preocupação das organizações de ir além da simples conformidade com a especificação para se ter um produto de qualidade, mas sim em conseguir atingir o consumidor desejado e atendê-lo. Sendo assim, qualidade não requer apenas um bom desempenho da produção, e sim de todas as outras funções principais, como marketing e desenvolvimento do produto, juntamente com as funções de apoio (SLACK, CHAMBERS e JHONSTON, 2002; GARVIN, 2002).

### 1.3.2 Sistema de Gestão da Qualidade

De acordo com a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 17, de 16 de abril de 2010 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), um sistema apropriado de gestão da qualidade, aplicado à fabricação de produtos farmacêuticos, deve assegurar que estes sejam adequados aos fins a que se destinam, cumpram com os requisitos estabelecidos em seu registro e não coloquem os pacientes em risco por apresentarem segurança, qualidade ou eficácia inadequada (BRASIL, 2010a).

Portanto, a gestão da qualidade é uma ferramenta que busca relacionar o processo de produção às exigências do consumidor, bem como as das agências

reguladoras. Segundo MELLO et al. (2007), a gestão da qualidade tem como principal objetivo conduzir a operação de uma organização, buscando a melhoria contínua do seu desempenho a longo prazo, focada no cliente e nas necessidades das partes interessadas.

No início, a Gestão da Qualidade assumia uma postura reativa, ou seja, priorizava somente as características do mercado que a organização desejava atender e as viabilizava por meio do processo. Atualmente a Gestão da Qualidade tem um viés mais estratégico, ou seja, suas ações saem à frente e desenvolvem elementos que influenciam possíveis consumidores, ou seja, além de satisfazer as necessidades do cliente, a organização deve criá-las (PALADINI, 2009).

CARVALHO e PALADINI (2005) conceituaram os componentes operacionais, táticos e estratégicos da Gestão da Qualidade da seguinte forma:

- Operacional: a concepção operacional da qualidade dá origem à gestão da qualidade no processo que pode ser definida como o direcionamento de todas as ações do processo produtivo para o pleno atendimento do cliente. Ações estas que são de curto prazo, sendo decisões eminentemente técnicas. É neste quesito que se operacionaliza as determinações da gestão estratégica da qualidade.
- Tática: é um modelo intermediário de gerenciamento, com o objetivo principal de traduzir e viabilizar as decisões estratégicas por meio de ações efetivas. Desta forma, o nível tático tem foco menos abrangente e o impacto de suas decisões é de médio prazo.
- Estratégica: a construção de uma visão estratégica para a qualidade, assim, parte de dois pressupostos básicos: reconhecer que a qualidade é um valor e utilizar a qualidade como diferencial estratégico para a sobrevivência da organização nos ambientes altamente competitivos. As decisões estratégicas são baseadas em análises abrangentes de cenários amplos, que vão além da organização, e são de longo prazo. Têm impacto direto na sobrevivência da organização. Como regra geral, são decisões tomadas pela alta administração.

A criação da cultura da qualidade é prioridade da Gestão da Qualidade, e esta significa a transformação da qualidade em valor, sendo assim, o primeiro passo para criá-la é através do perfeito entendimento do seu conceito, que servirá como referencial para determinar os princípios da gestão da qualidade (PALADINI, 2009).

De acordo com a norma ISO 9000 (ABNT, 2005), a gestão da qualidade segue oito princípios, os quais podem ser usados para orientar a organização à melhoria do seu desempenho. São eles:

- 1 - Foco no cliente: as organizações dependem de seus clientes e, portanto, convém que entendam as suas necessidades.
- 2 - Liderança: os líderes estabelecem o propósito e o rumo da organização, convém que entendam os requisitos e as necessidades atuais e futuras da mesma, e procurem exceder suas expectativas.
- 3 - Envolvimento de pessoas: pessoas de todos os níveis são a essência de uma organização, e seu total envolvimento possibilita que as suas habilidades sejam usadas para o benefício da organização.
- 4 - Abordagem de processo: o resultado desejado é alcançado mais eficientemente quando as atividades e os recursos relacionados são gerenciados como um processo.
- 5 - Abordagem sistêmica para gestão: identificar, entender e gerenciar processos inter-relacionados como um sistema contribui para a eficácia e eficiência da organização no sentido desta atingir seus objetivos.
- 6 - Melhoria contínua: convém que seja um objetivo permanente para o desempenho global da organização.
- 7 - Abordagem factual para tomada de decisão: decisões eficazes são baseadas na análise de dados e informações.
- 8 - Benefícios mútuos nas relações com os fornecedores: uma relação de benefícios mútuos aumenta a habilidade de ambos e agrega valores, sendo uma relação interdependente.

Princípios estes que podem ser utilizados pela alta direção de uma organização para estabelecer e manter a política da qualidade, assegurar que os processos apropriados sejam implementados, garantir que um sistema de gestão da qualidade eficaz e eficiente seja estabelecido, implementado e mantido para atingir os objetivos da qualidade, e decidir sobre as ações para a melhoria do sistema de gestão da qualidade (ABNT, 2005).

A implantação de um sistema de gestão da qualidade em uma organização é uma decisão estratégica (ABNT, 2008) e que abrange desde o seu desenvolvimento até a produção, além de corroborar o cumprimento dos requisitos regulatórios incentivando a inovação e a melhoria continua (ICH, 2008).

Desta forma, somado a exigência descrita, a qualidade não deve ser testada e verificada somente no produto quando finalizado e sim em todas as etapas do processo visando a busca por um Sistema de Gestão da Qualidade eficiente, eficaz e robusto, buscando um favorecimento para a inovação, aperfeiçoamento da melhoria contínua e mais que isto, a satisfação das necessidades dos pacientes e dos profissionais da saúde em primeiro lugar (ICH, 2008).

#### 1.4 Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)

As atividades ligadas à vigilância sanitária foram estruturadas, nos séculos XVIII e XIX, para evitar a propagação de doenças nos agrupamentos urbanos que estavam surgindo. A execução desta atividade exclusiva do Estado, por meio da polícia sanitária, tinha como finalidade observar o exercício de certas atividades profissionais, coibir o charlatanismo, fiscalizar embarcações, cemitérios e áreas de comércio de alimentos (ANVISA, 2013).

No final do século XIX houve uma reestruturação da vigilância sanitária impulsionada pelas descobertas nos campos da bacteriologia e terapêutica nos períodos que incluem a I e a II Grandes Guerras. Após a II Guerra Mundial, com o crescimento econômico, os movimentos de reorientação administrativa ampliaram as atribuições da vigilância sanitária no mesmo ritmo em que a base produtiva do País foi construída, bem como conferiram destaque ao planejamento centralizado e à participação intensiva da administração pública no esforço desenvolvimentista (ANVISA, 2013).

A partir da década de oitenta, a crescente participação popular e de entidades representativas de diversos segmentos da sociedade no processo político moldaram a concepção vigente de vigilância sanitária, integrando, conforme preceito constitucional, o complexo de atividades concebidas para que o Estado cumpra o papel de guardião dos direitos do consumidor e provedor das condições de saúde da população. No final da década de noventa, é criada de acordo com a Lei nº 9.782 de 26 de janeiro de 1999, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA (ANVISA, 2013).

O setor farmacêutico é regulado pela ANVISA que tem a missão de promover e proteger a saúde da população, intervir nos riscos decorrentes da produção e do uso de produtos e serviços sujeitos à vigilância sanitária, em ação coordenada com os estados, os municípios e o Distrito Federal, de acordo com os princípios do Sistema Único de Saúde (SUS), para a melhoria da qualidade de vida da população brasileira. O campo de atuação da ANVISA não se resume a um setor específico da economia, mas todos os setores relacionados a produtos e serviços que possam afetar a saúde da população brasileira (ANVISA, 2013).

A ANVISA assume então a responsabilidade pelo registro de medicamentos, pela autorização de funcionamento dos laboratórios farmacêuticos e das demais empresas da cadeia farmacêutica, e pela regulação de ensaios clínicos e de preços, por meio da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Em relação a inspeção de fabricantes e o controle da qualidade dos medicamentos, a responsabilidade da ANVISA passa a ser dividida com os estados e municípios (ANVISA, 2013).

Na estrutura da administração pública federal, a ANVISA está vinculada ao Ministério da Saúde (MS) e integra o Sistema Único de Saúde (SUS), absorvendo seus princípios e diretrizes (ANVISA, 2013).

#### 1.4.1 Evolução da inspeção sanitária no Brasil

A inspeção sanitária realizada no Brasil, de acordo com as Boas Práticas de Fabricação, é recente e passou a ter efeito legal em 06 de março de 1995 por meio da Portaria nº 16, onde o secretário de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde, reconhece a “necessidade de instituir e implementar a fiscalização e a inspeção nas indústrias farmacêuticas, para avaliar a qualidade do processo de produção, com base nos instrumentos harmonizados no Mercado Comum do Sul (MERCOSUL)”. Tendo como principal objetivo a determinação de todos os estabelecimentos produtores de medicamentos o cumprimento destas diretrizes. É considerada um marco inicial da implementação das BPF no país (BENEDETTI, 2008).

A Portaria nº 3.916 de 30 de outubro de 1998 aprovou uma Política Nacional de Medicamentos. Iniciando esta implementação, em 19 de abril de 1999, o Ministério



da Saúde criou a Agência Nacional de Vigilância Sanitária através da Lei nº 9.782 de 26 de janeiro de 1999 (BRASIL, 1998a).

A preocupação com a qualidade dos medicamentos era grande, a ponto da Portaria 802, de 8 de outubro de 1998 instituir o Sistema de Controle de Fiscalização em toda a cadeia dos produtos farmacêuticos, desde a produção, distribuição, transporte até a dispensação (BRASIL, 1998b).

Após a criação da ANVISA, em 13 de julho de 2001 foi publicado o Regulamento Técnico das Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos, a RDC nº 134, revogando a Portaria nº 16, mas que também foi revisado e substituído pela RDC nº 210 de 04 de agosto de 2003 (BRASIL, 2001 e 2003).

A RDC vigente é a nº 17, aprovada em 16 de abril de 2010, nesta nova versão a ANVISA tenta harmonizar os requisitos técnicos nacionais com as diretrizes internacionais da Organização Mundial de Saúde (OMS), com o objetivo de modernizar o sistema de vigilância sanitária e o seu reconhecimento no âmbito internacional (BRASIL, 2010a).

Na RDC nº 17 estão estabelecidos os requisitos para inspeção, as quais são realizadas pelas Autoridades Sanitárias competentes regularmente nas atividades dos fabricantes licenciados e detentores de Autorização para Fabricação de medicamentos registrados. Este Regulamento de Boas Práticas de Fabricação deve ser tomado como referência na inspeção de instalações da fábrica, dos processos de produção e controle de qualidade (BRASIL, 2010a).

Para os órgãos de Vigilância Sanitária é através desta RDC que a empresa inspecionada é avaliada e recebe ou não o Certificado de Boas Práticas, que é o documento legal que atesta que determinada linha de produção da empresa cumpre todos os requisitos da BPF e está apta para as atividades (BRASIL, 2010a).

#### 1.5 Conferência Internacional de Harmonização de requerimentos técnicos para registro de produtos farmacêuticos para uso humano – ICH

Além das indústrias farmacêuticas adotarem um Sistema de Gestão da Qualidade regido pela agência reguladora de seu país, o desenvolvimento de novas tecnologias combinado com o mercado amplamente globalizado, impeliu-as pela

busca de uma harmonização regulatória entre os países que acrescem as já exigidas pelas BPF.

Criada em 1990, a ICH tem a missão de fazer recomendações no sentido de alcançar uma maior harmonização na interpretação e aplicação das diretrizes e requisitos técnicos para registro de produtos farmacêuticos, reduzindo ou eliminando a duplicação de ensaios realizados durante a pesquisa e desenvolvimento de novos medicamentos humanos (ICH, 2013). A ICH trata-se de um processo de harmonização compartilhado por EUA, Europa e Japão, que reflete as prioridades oriundas do desenvolvimento científico e tecnológico alcançado pelo setor farmacêutico (ICH, 2013).

A introdução de novos medicamentos enfrentava problemas, principalmente nas discrepâncias de critérios vigentes nos diversos países em relação aos processos de investigação e desenvolvimento das inovações farmacêuticas. O objetivo da ICH com a harmonização de normas é obter um fluxo mais ágil de produtos novos, sem prejuízos do trabalho de vigilância e controle, além de uma melhoria significativa na qualidade da investigação, no desenvolvimento e nos processos de avaliação dos produtos farmacêuticos (ARANGO, 1997).

Atualmente, a Comissão Europeia da UE, *European Federation of Pharmaceutical Industries Associations* (EFPIA), *Ministry of Health and Welfare* (Mhw) do Japão, *Japan Pharmaceutical Manufacturers Association*, *Food and Drug Administration* e *Pharmaceutical Research and Manufacturers of America* (PhRMA) são patrocinadores do empreendimento. As exigências de natureza técnica requeridas para comprovar a eficácia, segurança e qualidade já foram quase que totalmente harmonizadas no âmbito da UE, dos Estados Unidos e do Japão. Até 2004 foram realizadas seis conferências (a cada dois anos), o que poderia ser considerada a fase inicial das atividades previstas para a conferência, tido o termo ICH escolhido na quarta Conferência, realizada em Bruxelas, em julho de 1997. Nesta ocasião, foram definidos os princípios que deveriam orientar os tópicos a serem harmonizados, compreendendo quatro grandes categorias (BARROS, 2013):

- Qualidade, relacionada a aspectos químicos e farmacêuticos.
- Segurança, englobando os estudos pré-clínicos *in vitro* e *in vivo*.
- Eficácia, referente aos estudos clínicos em humanos.

- Multidisciplinar, englobando tópicos que não se enquadram nas categorias anteriores, a exemplo da terminologia médica e padrões eletrônicos para a transmissão da informação reguladora.

Podemos destacar como resultado deste trabalho, estes três guias elaborados e harmonizados, o ICH Q8 – Desenvolvimento Farmacêutico, o ICH Q9 – Gerenciamento de Riscos à Qualidade e o ICH Q10 – Sistema da Qualidade Farmacêutico (ICH, 2008). Estes guias têm sido usados como diretrizes nos processos, produtos e sistema da qualidade já existente nas indústrias farmacêuticas de todo o mundo, pois permitem uma harmonização dos conceitos mundialmente relacionados ao sistema da qualidade na indústria farmacêutica e podem ser implementados independentemente, sabendo-se que a implementação em conjunto, fortalecerão a evolução de um sistema de qualidade farmacêutico integrado. Além disso, pode-se obter resultados significativamente positivos na garantia da qualidade de seus produtos, a fim de atender as necessidades não só das agências reguladoras, mas também dos pacientes e dos profissionais da área de saúde (ICH, 2008).

#### 1.5.1 ICH Q10 (Sistema da Qualidade Farmacêutico)

O propósito do ICH Q10 é descrever um modelo para um sistema da qualidade eficiente para a indústria farmacêutica que pode ser implementado em todas as diferentes etapas do ciclo de vida do produto, desde o seu desenvolvimento até a sua descontinuidade. Sua aplicabilidade é vasta, dentre elas podemos citar a fabricação de substâncias ativas, produtos farmacêuticos formulados, desenvolvimento de processos, transferência de tecnologia e fabricação de produtos comerciais.

O guia Q10 (ICH, 2008) especifica quatro elementos do sistema da qualidade farmacêutica que atuam juntos na melhoria e no sucesso da execução desta fase. São eles:

- Monitoramento da qualidade do produto e do desempenho do processo: este monitoramento, na fase de produção comercial, assegura o desempenho dentro de uma condição de controle para identificar áreas para melhoramentos.
- Ações corretivas e preventivas: podem ser usadas para melhorar a eficiência das ações avaliadas.

- Sistema de gerenciamento de mudanças: este sistema deve ser implementado na fase de produção comercial e deve assegurar as avaliações apropriadas baseadas em ciência e risco.
- Revisão do desempenho e qualidade do processo: esta revisão deve ser um sistema de gerenciamento estruturado e deve apoiar o melhoramento contínuo.

Além disso, o guia ressalta que é necessário identificar as exigências regulatórias e outras que impactem diretamente na qualidade do produto ou do negócio através do desenvolvimento e implementação de programas, processos e sistemas, de modo a assegurar o cumprimento de requisitos legais, inclusive o das BPF. Seus principais objetivos são alcançar a concretização do produto, estabelecer e manter uma condição de controle, facilitar a inovação e a melhoria contínua, robustecer a interação das atividades de desenvolvimento e produção, bem como permitir a harmonização global de sistema da qualidade sendo um facilitador na implementação dos guias ICH Q8 e ICH Q9 (ICH, 2008).

Na figura 2, pode-se observar que este modelo extrapola as BPF regionais e itens específicos do sistema da qualidade e as responsabilidades da gerência (direção da empresa). Além disso, este guia contribui para um aperfeiçoamento das BPF existentes por meio da introdução de novos elementos para a garantia de um sistema de qualidade e processos produtivos farmacêuticos que cumpram os requisitos legais de forma integrada e consistente (ICH, 2008).

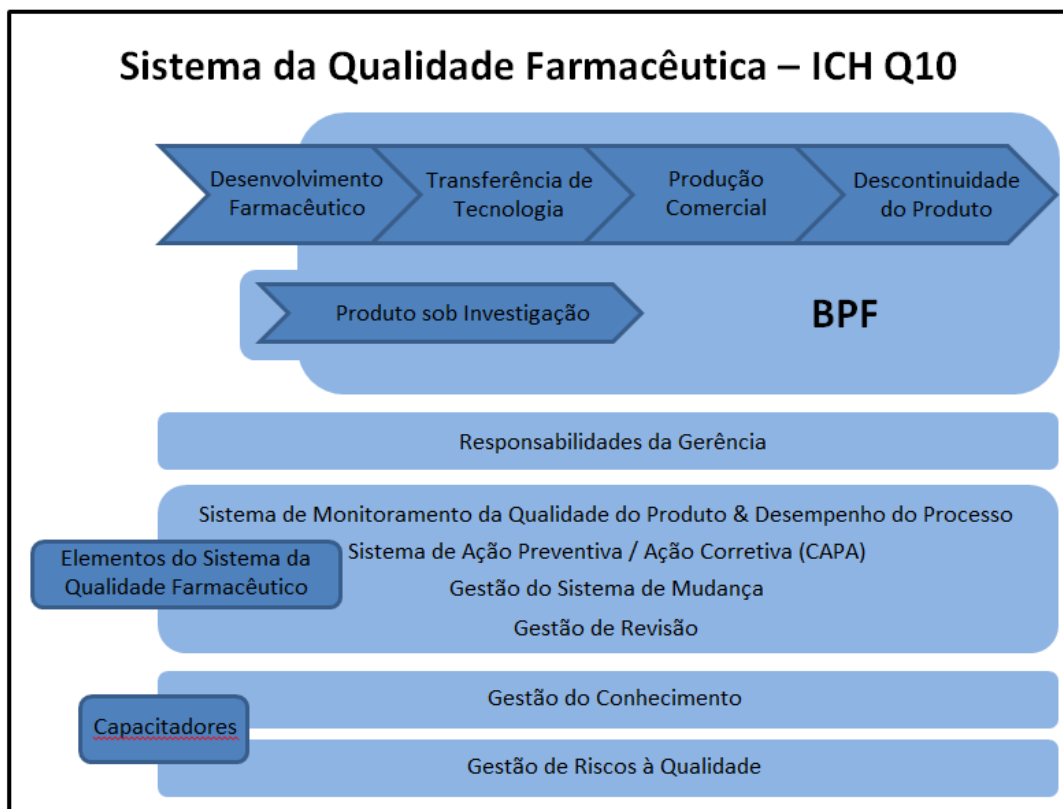


Figura 2: Modelo do Diagrama do Sistema da Qualidade Farmacêutica (ICH, 2008).

Salienta-se também para a importância dos capacitadores (Gestão do Conhecimento e Gestão de Riscos à Qualidade) que são responsáveis por apoiar as metas do Sistema da Qualidade Farmacêutica em alcançar a realização do produto, estabelecendo, uma condição de manutenção do controle e a facilitação da melhoria contínua.

Este guia respalda as agências reguladoras e indústrias farmacêuticas em relação à eficácia de um sistema da qualidade resultando no aumento da qualidade do medicamento e a disponibilidade com maior segurança e eficácia para o tratamento do paciente em todo o mundo, no interesse e na proteção da saúde pública global (ICH, 2008). Por outro lado, a busca pela harmonização de regulamentos entre os países encoraja a indústria farmacêutica a buscar novos mercados, e comercializar seus produtos, sem a necessidade de altos custos com a adequação de requisitos internacionais.

Por fim, o guia também encoraja as indústrias farmacêuticas a buscarem uma abordagem científica efetiva baseada em gerenciamento de riscos à qualidade podendo garantir elevada qualidade do medicamento para o paciente, proporcionando

uma forma pró-ativa de identificar e controlar problemas potenciais de qualidade durante o desenvolvimento e a fabricação. Adicionalmente, facilita a tomada de decisões e fornece aos órgãos reguladores uma maior garantia ao julgar a capacidade de uma empresa em lidar com os riscos potenciais (ICH, 2005 e 2008).

#### 1.5.2 ICH Q9 (Gerenciamento de Riscos à Qualidade)

O gerenciamento de risco à qualidade (GRQ) é um processo sistemático para avaliação, controle, comunicação e revisão dos riscos sobre a qualidade do produto (desde seu desenvolvimento até a sua descontinuidade), e mais que isso, visa primordialmente a proteção do paciente (ICH, 2005).

Risco pode ser definido como sendo uma combinação da probabilidade de ocorrência de um dano e da severidade deste dano. Entende-se por dano o prejuízo à saúde, incluindo o dano que pode ocorrer devido à perda de qualidade ou disponibilidade do produto (ICH, 2005). No caso da indústria farmacêutica, refere-se inclusive a possíveis danos à saúde do paciente, tanto nas fases clínicas (pré-aprovação de registro sanitário) quanto na comercialização do medicamento (posterior a obtenção do registro). Portanto, a implementação do GRQ tem como propósito garantir que os atributos de qualidade do produto permaneçam aqueles avaliados durante os estudos clínicos, reduzindo, com isso, a possibilidade de adição de outros riscos ao paciente.

A referência mais frequentemente citada sobre GRQ é o ICH Q9 (*Quality Risk Management*) que trata do risco e seu gerenciamento adequado por intermédio de ferramentas, além de fornecer orientações sobre os princípios dessas ferramentas para a adoção de técnicas de determinação do risco, avaliação e seu controle aplicáveis a todo ciclo de vida do produto.

Seus principais objetivos são eliminar ou reduzir barreiras para a melhoria contínua da eficiência da fabricação e da qualidade do produto; fornecer ferramentas para que as especificações do processo/produto passem a ser baseadas em parâmetros que realmente impactam na qualidade; criar um ambiente de entendimento com vocabulário comum em relação à gestão de riscos para conseguir que tanto a indústria quanto as autoridades competentes dêem maior atenção às

áreas de maior risco compreendendo os riscos residuais de cada processo (BELART, 2009).

A figura 3 representa um esquema com as etapas do processo de gerenciamento de riscos à qualidade.

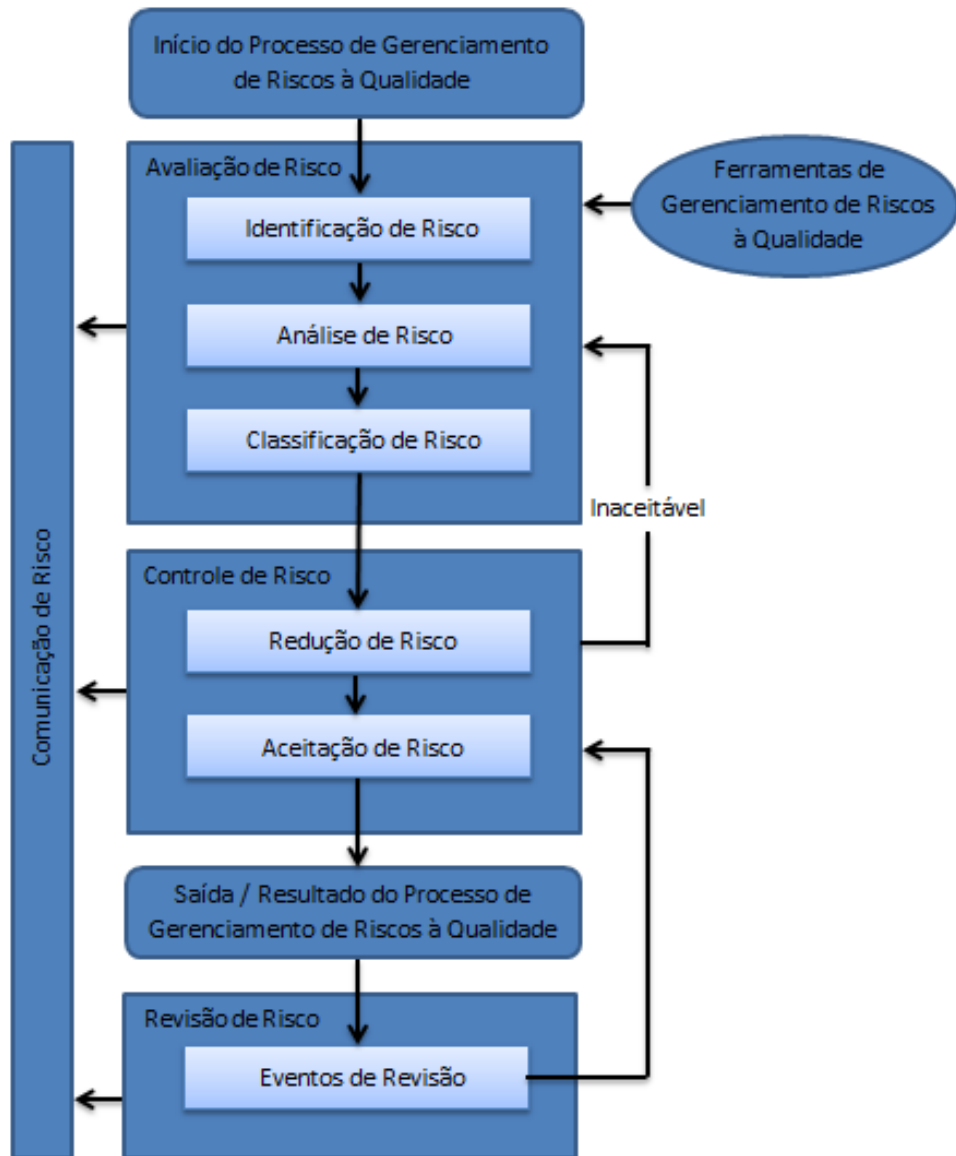


Figura 3: Modelo de Processo de Gerenciamento de Risco à Qualidade (ICH, 2005; BUREAU VERITAS, 2012).

Vale ressaltar que outros modelos podem ser admitidos, desde que incorporem as fases previstas. A extensão de cada passo deve ser proporcional ao risco específico da indústria, porém não se deve negligenciar qualquer das etapas. Da mesma forma, o nível de esforço, a formalidade e a documentação do processo de GRQ devem ser compatíveis com o risco específico (ICQ, 2005).

A sequência das etapas apresentadas no modelo (Figura 3) deve ser compreendida de cima para baixo, guiando-se pelo sentido das setas. Neste caso há previsão de retorno às etapas anteriores quando houver a necessidade de apuração de informações adicionais ou de revisão de constatações anteriores. No entanto, é inaceitável o retorno da etapa de controle para a etapa de avaliação, o que não se refere apenas aos requisitos regulatórios, mas também evidencia a necessidade de rever o processo de avaliação de riscos.

As atividades de GRQ são geralmente conduzidas por equipes interdisciplinares, que agregam especialistas de diferentes áreas (p.ex.: produção, garantia da qualidade, controle de qualidade, engenharia, estudos clínicos, pesquisa e desenvolvimento, assuntos regulatórios, metrologia e validação) e profissionais que detêm o conhecimento sobre o processo de GRQ.

Além desse grupo de trabalho, em uma esfera hierárquica superior a este, convém haver um comitê formado por pessoas com competência técnica e autoridade para tomar decisões apropriadas e oportunas quanto a gestão de risco à qualidade e devem garantir que o processo seja definido, implantado e revisado, assegurando também a disponibilidade de recursos adequados (ICH, 2005).

#### 1.5.2.1 Início do processo de GRQ

O programa de GRQ inicia-se pela identificação dos possíveis riscos (ou benefícios) associados a um processo, produto, ou mesmo as etapas de transferência de tecnologia, manufatura, validação, distribuição e comercialização de produtos.

Nesta etapa define-se o líder do trabalho, a equipe multidisciplinar, o material de apoio, bem como os recursos requeridos.

#### 1.5.2.2 Avaliação de Riscos

É um processo que engloba três etapas: identificação, análise e classificação do risco. Inicia-se pela identificação através da busca, reconhecimento e criteriosa



descrição do problema ou questão de risco, envolvendo a identificação de fontes, eventos, causas e consequências potenciais, o que fundamentará a seleção posterior de uma ferramenta apropriada para o gerenciamento.

Para a identificação do risco, três perguntas são comumente utilizadas: (i) “O que pode dar errado?”; (ii) “Qual a probabilidade de dar errado?” e (iii) “Quais são as consequências?” (ICH, 2005). O resultado da identificação de risco é uma relação de potenciais fontes de dano, ou seja, perigo (ISO, 1999), conhecidos ou não, com base nas informações disponíveis naquele momento. Devido a uma série de limitações, assume-se que sempre haverá riscos não identificados e outros não identificáveis no processo de gerenciamento (risco residual).

Em um segundo momento, o risco associado aos perigos identificados é analisado, o que pode ser feito de forma qualitativa, quantitativa ou uma combinação delas. Em uma estimativa qualitativa, o resultado da análise é uma expressão descritiva do nível de risco (p.ex.: baixo, médio ou alto), ao passo que numa análise quantitativa é gerada uma pontuação numérica. Nesta etapa é determinada a frequência (ou probabilidade de ocorrência) do dano e a severidade das suas consequências. O risco é gerado através da multiplicação dos valores concedidos para ocorrência e severidade.

Há ferramentas que utilizam mais um fator, a detectabilidade, que nada mais é do que a capacidade de descobrir ou determinar a existência, presença ou acontecimento de um perigo (ICH, 2005), ou seja, a capacidade de perceber o dano, como um dos parâmetros para estimar o risco.

Posteriormente é realizada a classificação dos riscos que é o processo de comparação dos valores de risco identificado e analisado com os critérios de risco, tendo a finalidade de determinar o nível do risco e a tomada de decisão em aceitar ou reduzir o risco (ICH, 2005). Para isto, é necessário definir o(s) critério(s) ou nível tolerável de risco, os quais dependem diretamente do produto e da criticidade de sua utilização. Entretanto, o estabelecimento do nível tolerável de risco deve ser baseado em argumentos lógicos e científicos.

### 1.5.2.3 Controle de Riscos

O controle de risco inclui a tomada de decisão para reduzir e/ou aceitar riscos. Inicia-se após a fase de avaliação dos riscos e envolve a redução do risco para um nível aceitável. A quantidade de esforço usado para o controle de risco deve ser proporcional a importância do risco. Quem toma a decisão pode utilizar diferentes processos para compreender o nível ótimo de controle de risco, incluindo a análise de custo-benefício (ICH, 2005; GRIFFITH, 2013).

A estratégia de controle de risco pode também incluir processos que aumentam a detectabilidade dos possíveis riscos e, também a introdução de novos ou de aumento da significância de outros riscos existentes como resultado do controle implementado. Por isso, é indicado retornar à avaliação de riscos após a definição das medidas de controle, a fim de identificar qualquer mudança, como evidenciado pela seta de retorno na Figura 3.

O controle de risco pode se concentrar sobre as seguintes questões (ICH, 2005):

- O risco está acima de um nível aceitável?
- O que pode ser feito para reduzir ou eliminar os riscos?
- Qual o equilíbrio adequado entre os benefícios, riscos e recursos?
- São introduzidos novos riscos, como resultado do controle dos riscos identificados?

Para a redução de risco são determinadas ações para atuar na severidade ou ocorrência do desvio e que melhorem a detectabilidade dos riscos. Nesta etapa, são apontadas várias soluções para reduzir ou eliminar os riscos. Entretanto, nem todas de fácil implementação em um prazo razoável, ou a um custo aceitável, ou mesmo tecnicamente viável. Portanto, deve-se fazer uma priorização das ações propostas, considerando o balanço entre benefícios, recursos disponíveis e a significância do risco.

A aceitação de riscos é uma decisão formal de admissão dos riscos que foram classificados abaixo do nível tolerável ou que, naquele momento não podem ser minimizados, porém deve ser avaliado em conjunto focando também a melhoria contínua dos processos (ICH, 2005).

#### 1.5.2.4 Revisão de Riscos

É uma etapa imprescindível que necessita de implantação de mecanismo para revisão e monitoramento contínuo, pois as informações levantadas anteriormente ao longo do tempo podem sofrer mudanças e é o que torna o processo dinâmico. Nesta etapa, novos conhecimentos e experiências relacionados ao sistema, produto ou processo são considerados na revisão, quer sejam provenientes de eventos planejados (p.ex.: inspeções, auditorias ou solicitação de mudança) ou não planejados (p.ex.: provenientes da causa-raiz de uma investigação de desvio ou de um recolhimento). Alguns acontecimentos ou fatores exigem a realização de uma revisão de riscos, para tanto, é possível que cominem até mesmo em uma alteração nos resultados da avaliação de riscos (PQG, 2013).

O desempenho do GRQ deve ser avaliado e esta atividade faz parte da etapa de revisão de risco. Para isso, é preciso definir as ferramentas apropriadas, dentre as quais se incluem o resultado do Plano de Ações Corretivas e Preventivas (*Corrective Action Preventive Action – CAPA*), os indicadores de desempenho (*Key Performance Indicators*), que são medidas ou métricas utilizadas para ajudar a definir e avaliar o sucesso no alcance dos objetivos definidos (PQG, 2013) e as análises de tendência e benchmarking, que é uma abordagem que algumas usam para comparar suas operações com aquelas de outras empresas (SLACK; CHAMBERS; JOHNSTON, 2002).

#### 1.5.2.5 Comunicação dos Riscos

Finalmente é realizada a comunicação de riscos que é um processo contínuo e interativo. Este consiste no compartilhamento de informações sobre o GRQ entre os tomadores de decisão e em todas as partes interessadas, ocorrendo em todos os estágios do processo (ICH, 2005). O nível de detalhamento da comunicação dependerá do público-alvo, de modo a acompanhar as necessidades e expectativas dos envolvidos.

O resultado do processo deve ser comunicado e documentado de forma apropriada, havendo comunicação dos riscos durante todas as etapas do GRQ (ICH, 2005) como demonstrado na Figura 3.

O uso apropriado desta metodologia, além de permitir que a organização conheça e gerencie os riscos que envolvem o processo/produto, auxilia na identificação de oportunidades de otimização de processos, redução de desperdícios e redução de custos, o que proporciona o aumento da capacidade de satisfazer as necessidades de qualidade de forma consistente tanto dos clientes internos e externos quanto das agências regulatórias. Adicionalmente, a gestão da qualidade e risco pode facilitar o melhor uso dos recursos disponíveis em toda a cadeia produtiva (ICH, 2005).

#### 1.6 Ferramentas de gerenciamento de riscos à qualidade

Para sistematizar as informações do GRQ, facilitando sua análise e comparação, foram desenvolvidas ferramentas de gerenciamento de risco com o objetivo de subsidiar a tomada de decisão acerca do levantamento da gravidade e da severidade dos riscos, evitando assim o seu impacto negativo sobre as pessoas, instalações, equipamentos ou processos/produtos.

São extremamente flexíveis e úteis e, dependendo da complexidade de um determinado gerenciamento, pode ser necessária a combinação de outras ferramentas, tornando-se apropriado adaptá-las para o uso em áreas específicas (ICH, 2005).

De acordo com a norma brasileira ABNT (2012) – Gestão de Riscos – Técnicas para o processo de avaliação de risco, a escolha da(s) ferramenta(s) deve considerar os seguintes aspectos:

- O contexto da situação ou da organização em questão;
- Os tipos de resultados ou saídas que serão gerados, permitindo uma maior aprendizagem do processo, seus respectivos riscos e a melhor maneira de tratá-los;
- A forma de utilização da ferramenta, que deve ser rastreável, repetível e verificável;
- O nível de detalhe das informações requeridas;

- Os tipos de risco que estão sendo analisados;
- A disponibilidade de informação e dados;
- O grau de conhecimento especializado, recursos humanos e outros recursos necessários;
- Requisitos regulatórios.

Resumidamente, o guia ICH (2005) introduz as ferramentas de gerenciamento de riscos mais utilizadas enquanto a ABNT (2012) fornece orientações sobre a seleção e aplicação de técnicas sistemáticas para o processo de avaliação de riscos contribuindo, desta forma, para outras atividades de gestão de riscos.

Dentre as ferramentas mais utilizadas na avaliação de risco, destacam-se: Análise de Modo e Efeito de Falha (*Failure Mode and Effect Analysis*) – FMEA; Análise de Modo, Efeito e Criticidade de Falha (*Failure Mode, Effect and Criticality Analysis*) – FMECA, Estudo de Perigo e Operabilidade (*Hazard And Operability Study*) – HAZOP; Análise de Perigos e Pontos Críticos de Controle (*Hazard Analysis and Critical Control Points*) – HACCP; Análise Preliminar de Perigos (*Preliminary Hazard Analysis*) – PHA; Análise de Árvore de Falhas (*Fault Tree Analysis*) – FTA; Priorização de Riscos (Matriz de probabilidade x severidade) (ICH, 2005).

A seguir, será detalhada a ferramenta utilizada em Bio-Manguinhos para o mapeamento de riscos dos processos:

#### 1.6.1 Análise de Modo e Efeito de Falha – FMEA

A análise de Modo e Efeito de Falha (FMEA) consiste em estudo sistemático e interativo que identifica os modos de falha potenciais, as causas e efeitos no desempenho de um componente, sistemas, processos, equipamentos, projetos, serviços e software que poderá ocasionar um desempenho inadequado de um componente específico ou de todo o sistema (IEC, 2006).

A FMEA identifica preventivamente os modos de falhas potenciais das partes componentes de um sistema, os efeitos dos modos de falha no funcionamento do sistema, os mecanismos das falhas e as ações para evita-las ou mitigar os efeitos destas sobre o sistema. Em resumo, a vulnerabilidade é identificada nesta análise (ICH, 2005; ABNT, 2012).

A análise FMEA pode ser realizada assim que o sistema estiver definido, de forma a ser representado como um diagrama onde o desempenho das suas atividades pode ser delineado com níveis alto de detalhamento. Quanto mais cedo for realizada, maior será o custo efetivo para o controle do modo de falha (IEC, 2006).

A FMEA completa é realizada com uma equipe composta por indivíduos qualificados para reconhecer e avaliar a magnitude e as consequências de vários tipos de inadequações que podem gerar falhas (IEC, 2006).

O método divide os processos complexos em etapas mais facilmente manejáveis, facilitando a identificação dos modos de falha, dos fatores que levam às falhas e dos seus prováveis efeitos. Seu resultado é uma lista de modos de falha, suas causas e efeitos potenciais (ICH, 2005; ABNT, 2012).

A FMEA identifica a severidade dos modos de falha, fornecendo formas de redução dos riscos. Em algumas aplicações também podem incluir a estimativa da probabilidade de ocorrência dos modos de falha (IEC, 2006).

Já a análise de Modo, Efeito e Criticidade de Falha (FMECA) é uma extensão da FMEA que inclui formas de hierarquização dos riscos, permitindo, assim, a sua priorização. Desta forma, as medidas corretivas e preventivas podem ser focadas nos modos de falha mais importantes. A priorização dos riscos é obtida ao se combinar a medida da severidade com a estimativa da probabilidade de ocorrência para se obter o valor de risco potencial (RP) (IEC, 2006; ABNT, 2012):

$$\text{RP} = \text{Severidade} \times \text{Ocorrência}$$

Quando a estimativa da chance de identificar e eliminar a falha antes que o sistema seja afetado (detectabilidade) é considerada, calculando-se o número de prioridade de risco (NPR). Quanto maior o NPR, maior deve ser a prioridade na definição de medidas de mitigação orientadas para a redução do risco (IEC, 2006; ABNT, 2012).

$$\text{NPR} = \text{Severidade} \times \text{Ocorrência} \times \text{Detectabilidade}$$

A detectabilidade é ordenada em ordem inversa. Quanto menor a chance de detecção da falha, maior o valor da detectabilidade, aumentando o NPR e a prioridade na resolução do modo de falha (IEC, 2006).

Os benefícios obtidos com a FMEA/FMECA, segundo a ABNT (2012), são os seguintes:

- Ferramentas amplamente aplicáveis a modos de falha humana, de equipamentos, de sistemas, para hardware, software e procedimentos;
- Identificam modos de falha de componentes, suas causas e seus efeitos sobre o sistema, apresentando-os em um formato facilmente legível;
- Evitam a necessidade de modificações muito dispendiosas no equipamento em serviço por meio da identificação antecipada de problemas no processo de projeto;
- Identificam os modos de falha pontuais e requisitos para sistemas redundantes ou de segurança;
- Fornecem entrada para o desenvolvimento de programas de monitoramento, destacando as características chave a serem monitoradas.

Uma das limitações da FMEA/FMECA é a impossibilidade de analisar combinações de múltiplos modos de falha não conseguindo verificar qual o efeito de uma falha sobre outra, pois cada modo é tratado de forma independente. Para analisar falhas independentes ou resultados de uma sequência de eventos, outros métodos, como a análise de Markov ou a análise de árvores de falha (FTA), são necessários (IEC, 2006; ABNT, 2012).

#### 1.6.2 Ferramentas básicas de gestão da qualidade

Para estruturar o GRQ, o Guia ICH Q9 referência as ferramentas básicas de gestão da qualidade utilizadas na indústria farmacêutica. São muito úteis como fonte de informação preliminar à utilização de ferramentas mais complexas. Oferecem suporte aos trabalhos de análise de risco, auxiliam na organização dos dados, na identificação de pontos críticos, modos de falha, perigos de operação e facilitam a tomada de decisão. Entre as ferramentas chamadas tradicionais, podemos destacar os fluxogramas, folha de verificação (*check-list*), histograma, gráficos de controle, diagrama de pareto, diagrama de dispersão e o diagrama de Ishikawa (Diagrama de causa e efeito) (MARIANI, 2005; MARSHAL et al., 2010).

Apesar de sua simplicidade podem ser uma fonte de informação muito rica e, se bem utilizadas, confiável. O seu agrupamento para a elaboração estruturada de melhorias ou solução de problemas é, comumente, realizado através de métodos de gestão da qualidade, sendo estes métodos desenvolvidos para diferentes tipos e

complexidades de problemas. Entre os métodos está o ciclo PDCA, CEP (controle estatístico de processo), Benchmarking e Seis sigma (MARIANI, 2005; MARSHAL et al., 2010).

Inúmeras ferramentas e métodos são descritos na literatura para as mais diversas finalidades, porém a seguir estão descritos a ferramenta e o método de gestão da qualidade utilizados neste trabalho.

#### 1.6.2.1 Folha de verificação

Para gerenciar os processos e, sobretudo, tomar decisões com maior precisão, se faz necessário trabalhar com base em fatos e dados, ou seja, informações geradas no processo, buscando e interpretando corretamente as informações disponíveis como forma de eliminar o empirismo.

Para tanto, existem técnicas importantes e eficazes, denominadas de ferramentas da qualidade, capazes de propiciar a coleta, o processamento e a disposição clara das informações disponíveis, ou dados relacionados aos processos gerenciados dentro das organizações (MARIANI, 2005).

A folha de verificação permite uma rápida percepção da realidade e uma imediata interpretação da situação, ajudando a diminuir erros e confusões, sendo capaz de responder à pergunta “Com que frequência certos eventos ocorrem?”. Através dessa ferramenta pode-se transformar a “opinião” em “fatos” (ROSSATO, 1996). Sua construção objetiva:

- a) Estabelecer, com exatidão, o evento que deve ser analisado.
- b) Coletar os dados consistentes e relevantes ao processo.
- c) Definir o período durante o qual os dados serão coletados.

Além disso, é fundamental para garantir que pessoas diferentes observem os mesmos fatos.

A folha de verificação é uma ferramenta para se questionar o processo e são relevantes para alcançar a qualidade (BAUER et al., 2002 e ROTH, 2004). Costumam ser muito utilizadas para:

- Tornar os dados fáceis de obter e de utilizar-se.
- Dispor os dados de uma forma mais organizada.



- Verificar a distribuição do processo de produção: coleta de dados de amostra da produção.
- Verificar as causas dos defeitos.
- Obter dados da amostra da produção.
- Criar várias ferramentas, tais como: diagrama de Pareto, diagrama de dispersão, diagrama de controle, histograma, etc.

Através da folha de verificação pode-se obter o registro do fato no momento que ocorre; facilitar a identificação da causa junto ao problema e aplicar a atividade com muita facilidade (CORRÊA; CORRÊA, 2008, WERKEMA, 1995 e PARIS, 2003).

#### 1.6.2.2 PDCA

O ciclo do PDCA (do inglês *Plan, Do, Check, Act* – Planejar, Fazer, Checar e Agir) é, sem dúvida, o método gerencial mais utilizado para controle e melhoria de processos. É uma ferramenta utilizada pelas organizações para gerenciar os seus processos internos de forma a garantir o alcance de metas estabelecidas, tomando as informações como fator de direcionamento das decisões (MARIANI, 2005). Este consiste em uma sequência de quatro fases que devem ser repetidas continuamente de forma cíclica e ininterrupta, promovendo a melhoria sistemática da organização (MARSHAL et al., 2010).

- Fase 1 - *Plan* (Planejar): Está relacionada ao planejamento, que consiste no estabelecimento de objetivos e metas para que sejam desenvolvidos procedimentos e padrões para alcançá-los.
- Fase 2 - *Do* (Executar): É a fase destinada à execução, a implementação do planejamento. É preciso fornecer educação e treinamento para a execução dos métodos desenvolvidos no planejamento. Os dados que serão utilizados na fase seguinte devem ser coletados ao longo desta etapa de execução.
- Fase 3 - *Check* (Verificar): Fase destinada à verificação. É nesta fase que se verifica se o que foi planejado foi consistentemente alcançado através da comparação entre as metas desejadas e os resultados obtidos.

- Fase 4 - Act (Agir corretivamente): Esta fase consiste em agir, porém está baseada em duas alternativas: prevenir a repetição dos efeitos indesejados ou adotar como padrão o que foi planejado na fase 1, caso as metas tenham sido alcançadas.

Na figura 4 demonstra a representação gráfica das quatro fases do PDCA:

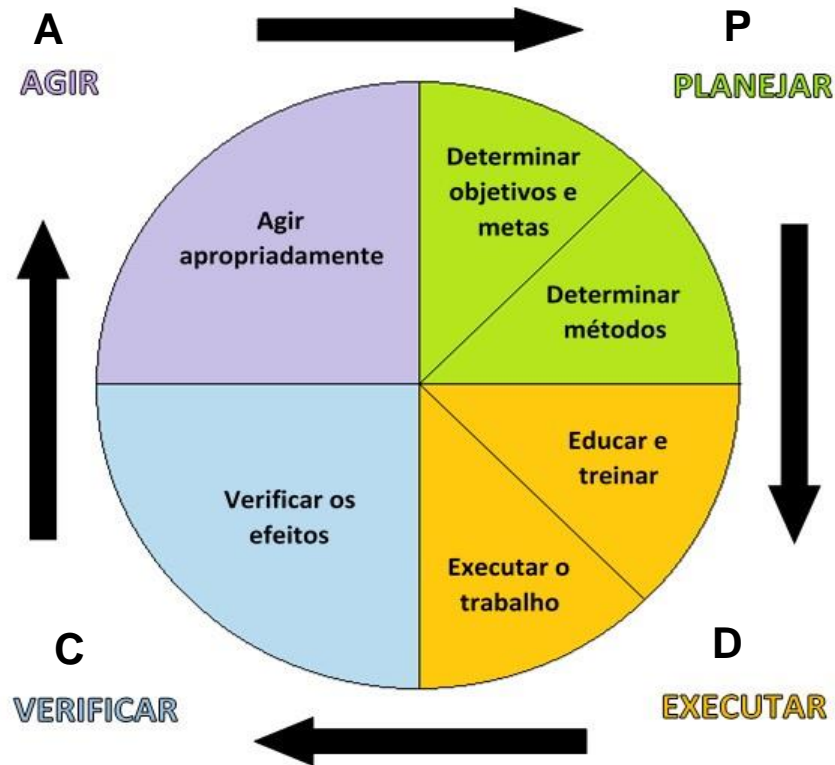


Figura 4: Método PDCA de gerenciamento de processo (CAMPOS, 1992).

De acordo com Campos, 2004, deve ser realizado um estudo detalhado do problema e descobrir as suas causas fundamentais e posteriormente conceber um plano para bloquear essas causas.

O ciclo PDCA é dinâmico, ou seja, a conclusão de uma volta do ciclo irá fluir o começo de outro ciclo, e assim sucessivamente, resultando em uma constante reanálise do processo e motivação da melhoria contínua. Para LIMA, 2006, o Ciclo PDCA padroniza as informações do controle de qualidade, evita erros lógicos nas análises, e torna as informações mais fáceis de serem entendidas. Segundo COLENGHI, 2007 todos numa empresa devem ter domínio sobre o PDCA, independentemente das funções exercidas, devendo todos saber executá-los.

## 2 CONTEXTUALIZAÇÃO DA SITUAÇÃO ATUAL

Neste capítulo é abordado de forma sucinta o Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos – Bio-Manguinhos, seguido da apresentação do Departamento da Garantia da Qualidade e das atividades de atuação nos processos produtivos e do gerenciamento de riscos à qualidade dos processos.

### 2.1 Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos - Bio-Manguinhos

O mercado de vacina brasileiro foi constituído por motivações ligados à saúde pública e a história dos produtores nacionais, está relacionada com o desdobramento de políticas governamentais, adotadas a partir da década de 70, quando se deu a criação do Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos, motivado por um surto de meningite meningocócica que assolou o país (BARBOSA, 2009).

Criado pela Fiocruz em 1976, o Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos - Bio-Manguinhos, Unidade Técnico-Científica da Fundação Oswaldo Cruz / Fiocruz / Ministério da Saúde (MS), é responsável pelo desenvolvimento tecnológico e pela produção de vacinas, reativos e biofármacos voltados para atender prioritariamente às demandas da saúde pública nacional (BIO-MANGUINHOS, 2013e).

As vacinas são direcionadas para o Programa Nacional de Imunizações (PNI) sendo utilizadas na rotina de vacinação, nas campanhas nacionais e em programas específicos que disponibilizam imunológicos especiais. Garantem a autossuficiência do país ao fornecer as vacinas essenciais do calendário básico de imunização. Atualmente responde por cerca de um terço das vacinas consumidas no Brasil.

Os biofármacos visam atender a necessidades específicas da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos relacionados a medicamentos de alto custo. Por outro lado, os kits para diagnósticos, são utilizados pela Coordenação Geral dos Laboratórios de Saúde Pública (CGLAB) e também para atender os esforços de monitoramento, controle e tratamento de AIDS sob gestão do Programa Nacional de Doenças Sexualmente Transmissíveis e AIDS (PNDST-AIDS) (BIO-MANGUINHOS, 2013c).

Bio-Manguinhos tem consolidado uma posição de destaque no cenário nacional e internacional, dedicando-se ao desenvolvimento tecnológico e à produção de vacinas, reativos para diagnósticos e biofármacos voltados a atender prioritariamente às demandas dos programas do Ministério da Saúde (MS). Além disso, exporta o excedente de sua produção da vacina de febre amarela e vacina meningocócica AC para a Organização Mundial da Saúde (OMS), a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) e o Fundo das Nações Unidas para a Infância (UNICEF), ambas pré-qualificadas pela Organização Mundial de Saúde (OMS), sendo assim exportadas para 71 países, contribuindo para a melhoria das condições de saúde em todo o globo (BIO-MANGUINHOS, 2013d e 2013e).

As atividades de Bio-Manguinhos além de garantirem o não desabastecimento dos programas do Ministério da Saúde, também servem como um importante instrumento de política pública visando à redução de preços e a ampliação do acesso à população a uma saúde pública gratuita.

Nos últimos anos, o Instituto investiu em tecnologia de última geração e em avançados processos de produção por meio de projetos de desenvolvimento conjunto com parceiros nacionais e internacionais, assinou novos acordos de transferência de tecnologia e atua em intercâmbios de experiências em eventos técnico-científicos, parcerias e cooperação. Além disso, está aumentando consideravelmente os seus investimentos em Pesquisa Desenvolvimento e Inovação (PD&I), buscando desenvolver produtos e serviços internamente, o que de certa forma vem contribuindo para a evolução de projetos no instituto como empresa pública (BIO-MANGUINHOS, 2013d).

## 2.2 Garantia da qualidade em Bio-Manguinhos

O Departamento de Garantia da Qualidade (DEGAQ) de Bio-Manguinhos tem como finalidade:

*“Buscar por meio da interação com todas as demais Unidades Organizacionais, uma metodologia de trabalho que seja participativa e eficaz, com vistas ao ambiente de Qualidade Total, que se caracteriza por um processo de mudança cultural permanente, atuando em todas as ações que afetam direta ou indiretamente a qualidade do produto, envolvendo projeto, desenvolvimento tecnológico, produção, controle, armazenamento e distribuição, garantindo a qualidade do produto até o final de sua validade” (BENEDETTI, 2008).*

O DEGAQ possui interfaces com todas as Unidades Organizacionais (UO) de controle, produção e desenvolvimento tecnológico (de vacinas virais e bacterianas, reativos para diagnóstico e biofármacos); de gestão (suprimentos, recursos humanos, informática, engenharia e manutenção); e com as assessorias (clínica e médica, segurança do trabalho, planejamento, jurídica e comunicação) (BENEDETTI, 2008). Possui quatro divisões, conforme estruturado na Figura 5:



Figura 5: Estrutura organizacional do Departamento de Garantia da Qualidade (BIO-MANGUINHOS, 2013I).

- Laboratório de Metrologia e Validação (LAMEV): programar e executar as calibrações e validações em Bio-Manguinhos. O escopo das atividades do LAMEV abrange a calibração dos instrumentos críticos à qualidade dos processos; qualificação das instalações, equipamentos e utilidades e validação dos processos e métodos analíticos (BIO-MANGUINHOS, 2013I).
- Divisão de Documentação (DIDOC): organizar, padronizar e controlar a documentação técnica do sistema da Qualidade (BENEDETTI, 2008). Nesse âmbito, é importante ressaltar os Documentos Internos (DI). Por DI, entende-se um documento elaborado por Bio-Manguinhos que define ou registra padrões de trabalho, fixado por meio eletrônico e/ou impresso, que contém dados significativos dispostos para consulta.
- Divisão de Boas Práticas (DIBOP): verificar o cumprimento das Boas Práticas (BPF), Boas Práticas Clínicas (BPC) e Boas Práticas de Laboratório (BPL). As Boas Práticas orientam a Produção (BPF), estudos clínicos (BPC) e desenvolvimento (BPL) de medicamentos.
- Divisão de Auditorias e Treinamentos (DIAUT): através da elaboração e execução de um programa de auto inspeções e treinamentos internos, verifica-se periodicamente a eficácia do Sistema de Gestão da Qualidade (SGQ) em atendimento

aos requisitos normativos nacionais e internacionais aplicáveis. A DIAUT também está envolvida com a avaliação de fornecedores (BENEDETTI, 2008).

Cumpra ainda destacar a importância da Assessoria de Assuntos Regulatórios (ASREG), que tem a responsabilidade de dar suporte nas questões regulatórias e gerenciamento dos documentos necessários para que o Instituto esteja em conformidade com as regulamentações exigidas para registro de produtos pelos órgãos reguladores nacionais e internacionais (BENEDETTI, 2008).

Tendo como finalidade a manutenção do ambiente de Qualidade Total em todas as ações que afetam a qualidade do produto, o DEGAQ tem procurado avançar no conhecimento dos princípios e ferramentas de GRQ, conforme será discutido posteriormente.

#### 2.2.1 Divisão de Boas Práticas (DIBOP)

Em 2007, como parte do esforço pelo compromisso com a qualidade e pela busca da melhoria contínua, a divisão de boas práticas implementou em Bio-Manguinhos a filosofia de atuação da garantia da qualidade na rotina dos processos produtivos.

Neste período, foi estruturada uma equipe de analistas com a principal atribuição de acompanhar e avaliar os processos quanto à eficácia ao cumprimento das diretrizes das BPF. Estes também eram responsáveis pela reconciliação dos dossiês de produção, treinamentos em BPF, verificação de procedimentos operacionais e participação nas investigações de desvios e solicitações de mudança.

Esta iniciativa além de ter permitido Bio-Manguinhos estar em permanente conformidade com as regulamentações exigidas pelos órgãos reguladores nacionais e internacionais, otimizou o tempo de liberação do produto, a investigação de desvios ocorridos nas áreas produtivas, a tomada de decisão nos processos e estreitou significativamente a parceria produção x garantia.

## 2.2.2 Gerenciamento de Riscos à Qualidade (GRQ)

Em 2009, após o desenvolvimento de um projeto piloto para avaliação de riscos no processo produtivo da vacina febre amarela coordenado pelo Grupo de Produção Integrada da Universidade Federal do Rio de Janeiro, Bio-Manguinhos ofereceu treinamento a seus colaboradores coordenado por uma consultoria com experiência no assunto, a Sociedade de Validação de Sistemas (SVS), formando um grupo de trabalho qualificado e multidisciplinar para GRQ (SOUZA, 2011).

Já em 2011, com o intuito de melhorar o desempenho dos processos produtivos, analisar as etapas críticas, diminuir retrabalhos, aumentar a eficiência, tornar os processos robustos e auxiliar no alcance de seus objetivos, o DEGAQ iniciou a estruturação de uma equipe dedicada ao GRQ de processos, sistemas e equipamentos operantes ou em fase de projeto de Bio-Manguinhos.

A equipe de GRQ está diretamente vinculada ao DEGAQ, conforme demonstrado na figura 5, tendo como responsabilidade a organização das atividades de concepção, avaliação, monitoramento, análise crítica e melhoria contínua do GRQ em Bio-Manguinhos, de acordo com o Programa de Gerenciamento de Riscos à Qualidade (BIO-MANGUINHOS, 2013b).

As principais finalidades do GRQ são identificar a condição atual do processo em termos de controle dos riscos potenciais, definir ações adicionais para assegurar a qualidade do processo e recomendar ações para a melhoria contínua.

### 2.2.2.1 Gerenciamento de Riscos à Qualidade de Processos

Em Bio-Manguinhos, para o desenvolvimento da avaliação de riscos dos processos, é utilizada a ferramenta de análise de modo e efeito de falha (FMEA), conforme modelo definido no DI 6208 – Utilização da ferramenta FMEA para avaliação de riscos à qualidade (BIO-MANGUINHOS, 2013i). Optou-se pela aplicação desta ferramenta por ser um método sistêmico que pode ser aplicado em qualquer fase do ciclo de vida do processo, já que permite a equipe de especialistas identificar e analisar todas as formas pelas quais um processo pode falhar, juntamente com as

suas causas e efeitos, permitindo a classificação e o controle destes riscos (IEC, 2006).

A FMEA é uma ferramenta preventiva que consegue identificar vulnerabilidades em qualquer fase do ciclo de vida do processo, além de possibilitar que a equipe estime a severidade, a ocorrência e a detectabilidade dos riscos. Tendo como principal finalidade de identificar as condições atuais do processo em termos de controle dos riscos potenciais, definir ações adicionais para assegurar a qualidade do processo e recomendar ações para a melhoria contínua.

### 2.3 Vacina Febre Amarela

Em 1927, na África, Mahaffy e Bauer, pesquisadores da Fundação Rockefeller, conseguiram estabelecer, pela primeira vez, a partir do sangue de um doente africano de 28 anos chamado Asibi, a propagação experimental dos vírus da febre amarela (CARVALHO, 2005).

Em 1928, no Brasil, destacavam-se trabalhos no Instituto Oswaldo Cruz e no Instituto Butantã, realizados pelos pesquisadores Henrique Aragão e Lemos Monteiro. (ARAGÃO, 1928).

Após o estabelecimento da cepa Asibi pelos pesquisadores Stokes, Bauer e Hudson (53 passagens do vírus Asibi), importantes pesquisas foram iniciadas (STOKES; BAUER; HUDSON, 1928). Em 1934, Loyd, Theiler e Ricci, estabeleceram a cepa 17E (LOYD; THEILER; RICCI, 1936). Em 1936, Theiler e Smith, desenvolvem a cepa 17D utilizada na vacina febre amarela e a subcepa 17DD (THEILER; SMITH, 1937).

Em 1937, com a chegada das cepas 17D e 17DD no Brasil trazida pelo Dr. H. Smith, teve início ao aperfeiçoamento dos procedimentos de produção (BICA, 1988). Neste mesmo ano a Fundação Oswaldo Cruz, através de seus laboratórios produziu a vacina febre amarela para a primeira vacinação feita no país, onde a vacina foi produzida a partir da cepa 17D (CARVALHO, 2005).

Atualmente, com a tecnologia 100% brasileira, o IFA utilizado na sua produção é obtido a partir da cepa atenuada 17DD do vírus da febre amarela cultivada em ovos embrionados de galinha SPF (ovos livres de agentes patogênicos específicos).



O IFA da vacina febre amarela é produzido no Laboratório de Febre Amarela (LAFAM) do Departamento de Vacinas Virais (DEVIR). O LAFAM é uma unidade reconhecida internacionalmente como fabricante da vacina antiamarílica. Outros laboratórios qualificados pela OMS, como produtores desse tipo de vacina, estão localizados na França, Reino Unido e Senegal (WHO, 2013).

O LAFAM possui quatro seções:

- Seção de Ovoscopia (SEOVO): responsável pelo recebimento dos ovos, a sua incubação pré e pós inoculação e a ovocopia.
- Seção de Produção de Vírus (SEPVI): responsável pela inoculação do vírus nos ovos e pela coleta dos embriões infectados.
- Seção de Formulação Febre Amarela (SEFAM): responsável pelo preparo da suspensão viral, ou seja, o IFA e seu congelamento.
- Seção de Lavagem e Preparação de Materiais (SELPM): responsável pela lavagem, montagem e esterilização de todos os materiais utilizados no processo.

### 2.3.1 Avaliação de riscos do processo produtivo do IFA da Vacina Febre Amarela

O processo produtivo do IFA da vacina febre amarela foi o primeiro IFA a desenvolver uma avaliação de riscos devido à sua importância para Bio-Manguinhos, somado à experiência e conhecimento dos especialistas do Instituto no processo.

Os especialistas envolvidos no processo de avaliação dos riscos foram um representante da seção de ovoscopia (SEOVO), um representante da seção de produção de vírus (SEPVI) e um representante da seção de formulação febre amarela (SEFAM).

Durante a avaliação dos riscos, admitiu-se que as etapas ocorrem nas áreas corretamente sanitizadas e certificadas, utilizando materiais esterilizados adequadamente e que toda a documentação requerida para o correto desenvolvimento das etapas estivesse disponível e em conformidade com as especificações. Os equipamentos utilizados corretamente lavados, esterilizados e montados, com as calibrações e com as manutenções corretiva e preventiva em dia. Admitiu-se também que os colaboradores estavam devidamente treinados para

desenvolver as atividades. Enfim, admitiu-se que todas as etapas ocorreriam em condições normais.

A partir das informações obtidas na análise da documentação e nas reuniões com os especialistas realizou-se o mapeamento do processo produtivo do IFA da vacina febre amarela. O mapeamento de processo é uma representação que facilita a compreensão de um processo ou de uma série de processos paralelos em desenvolvimento na organização, ajudando assim, a percepção de pontos para a sua melhoria (AHOY, 2013).

Este mapeamento foi revisado e validado pelo gerente do laboratório de febre amarela (LAFAM) e pela gerente do departamento de vacinas virais (DEVIR), o que possibilitou o detalhamento de todas as atividades desenvolvidas durante as etapas do processo produtivo e também a construção do fluxograma.

O fluxograma é uma vantajosa forma de representar a estrutura e relacionamentos de sistemas da qualidade. Este fornece um retrato das etapas de um processo, identifica novas variáveis introduzidas e oportunidades de melhoria. Também pode ser muito útil para treinar novos funcionários e ao descrever atividades durante auditorias. Esta ferramenta fornece uma sequência completa do que acontece do início ao fim de um processo de fabricação, instrução de trabalho e durante as etapas de desenvolvimento do produto (BREYFOGLE, 2003).

Desta forma, segue o fluxograma do processo produtivo construído no software SmartDraw© (Figura 6):

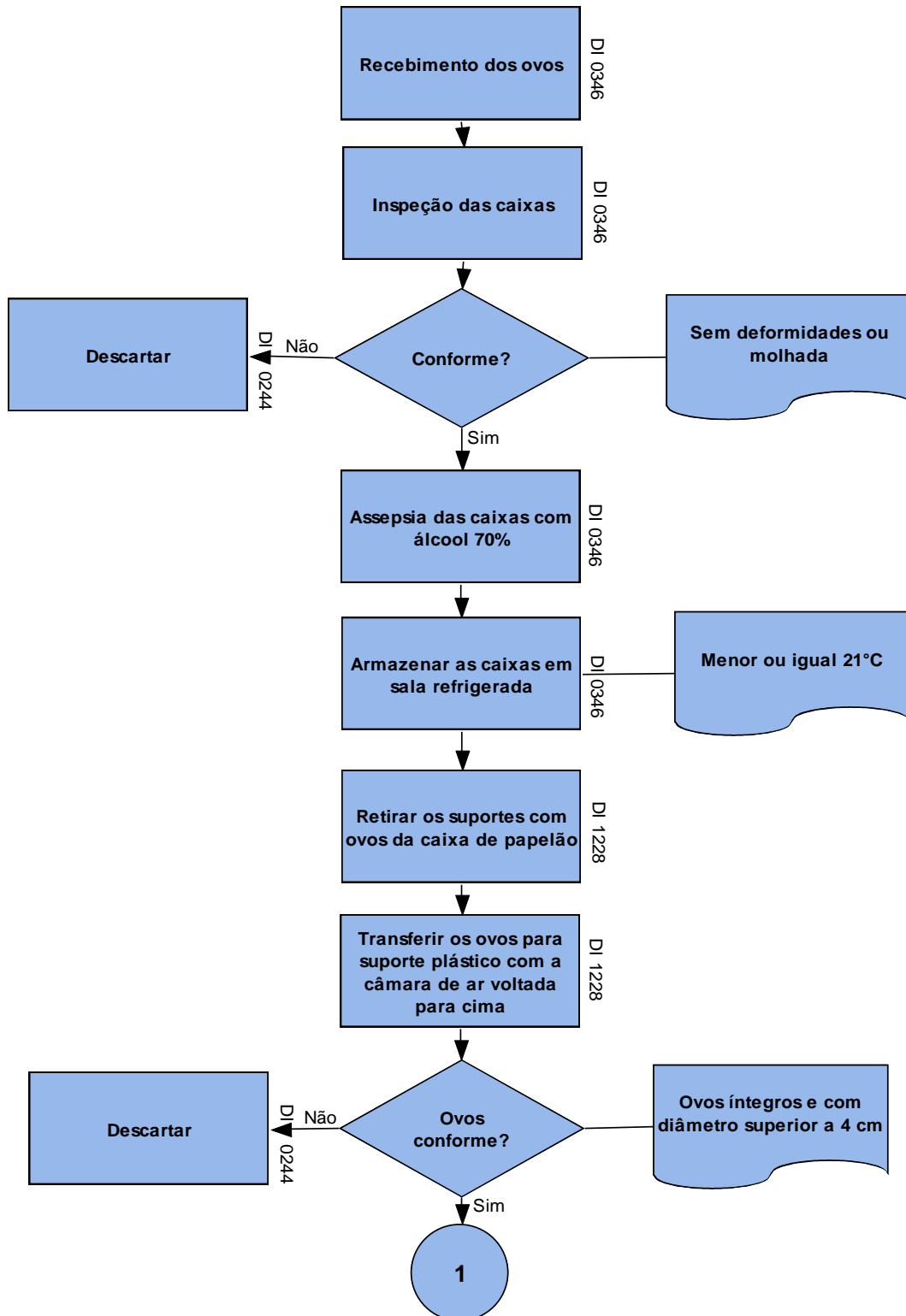


Figura 6: Fluxograma do processo produtivo do IFA da vacina febre amarela (BIO-MANGUINHOS, 2013j) (continua).

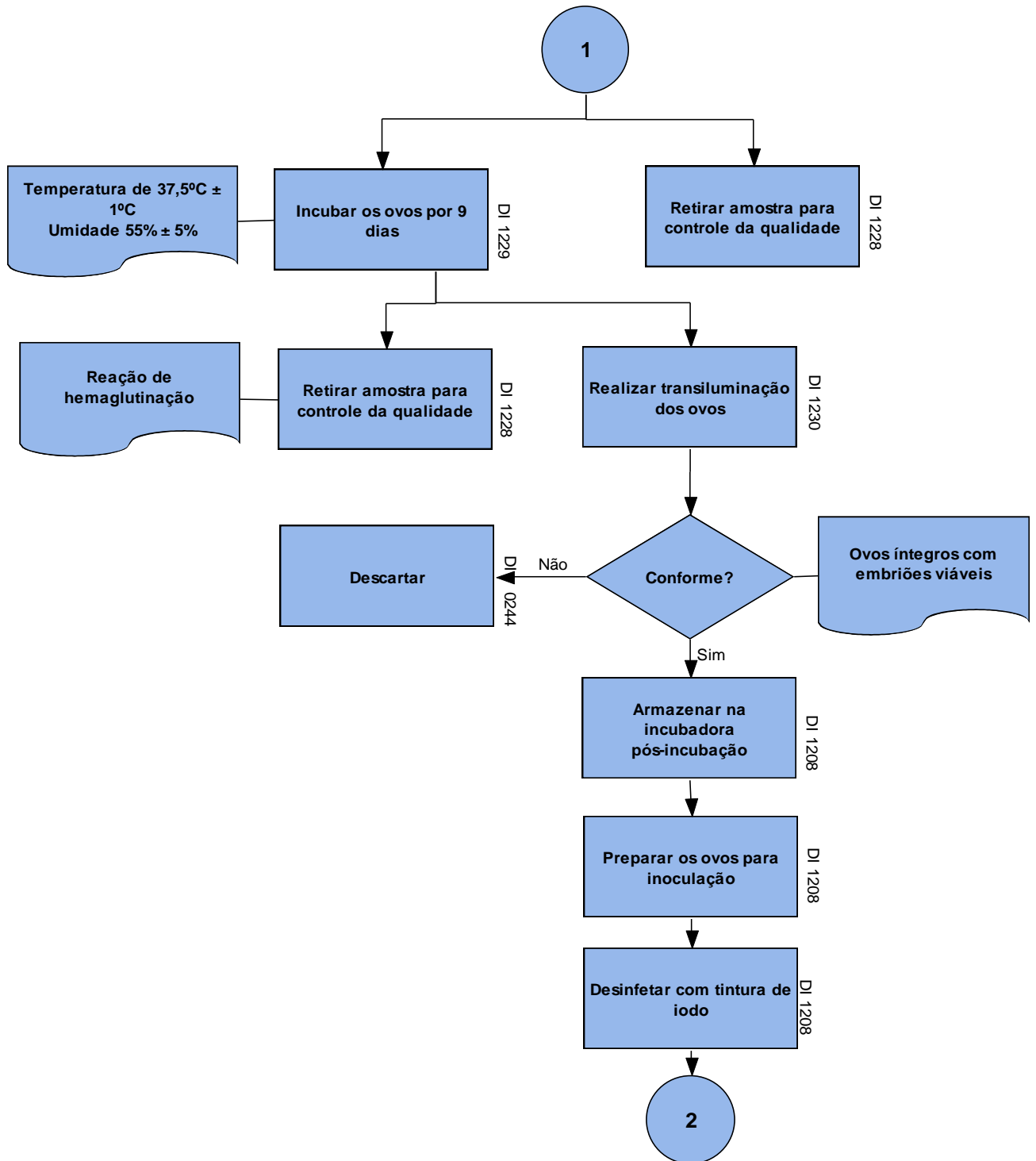


Figura 6: Fluxograma do processo produtivo do IFA da vacina febre amarela (BIO-MANGUINHOS, 2013j) (continuação).

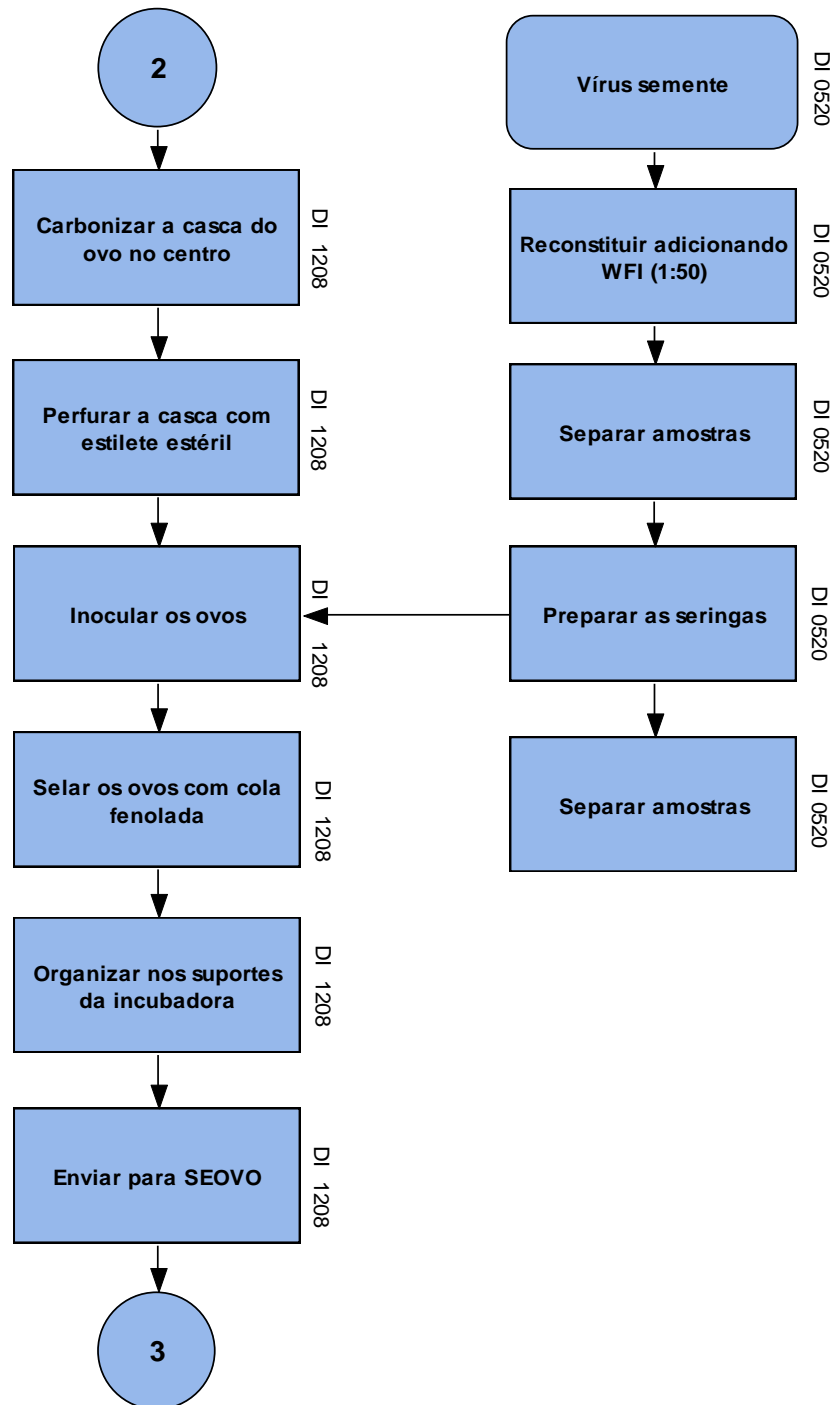


Figura 6: Fluxograma do processo produtivo do IFA da vacina febre amarela (BIO-MANGUINHOS, 2013j) (continuação).

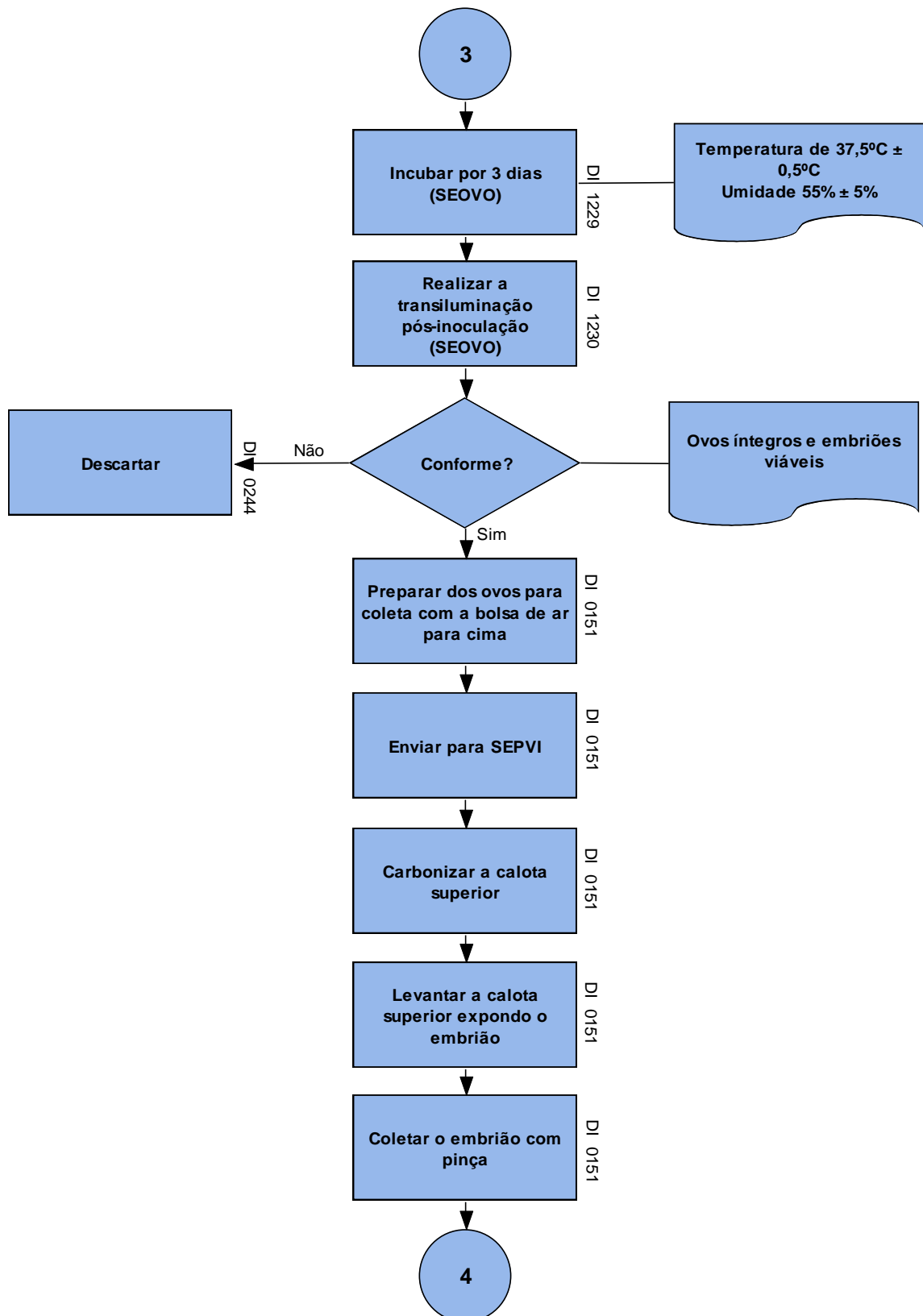


Figura 6: Fluxograma do processo produtivo do IFA da vacina febre amarela (BIO-MANGUINHOS, 2013j) (continuação).

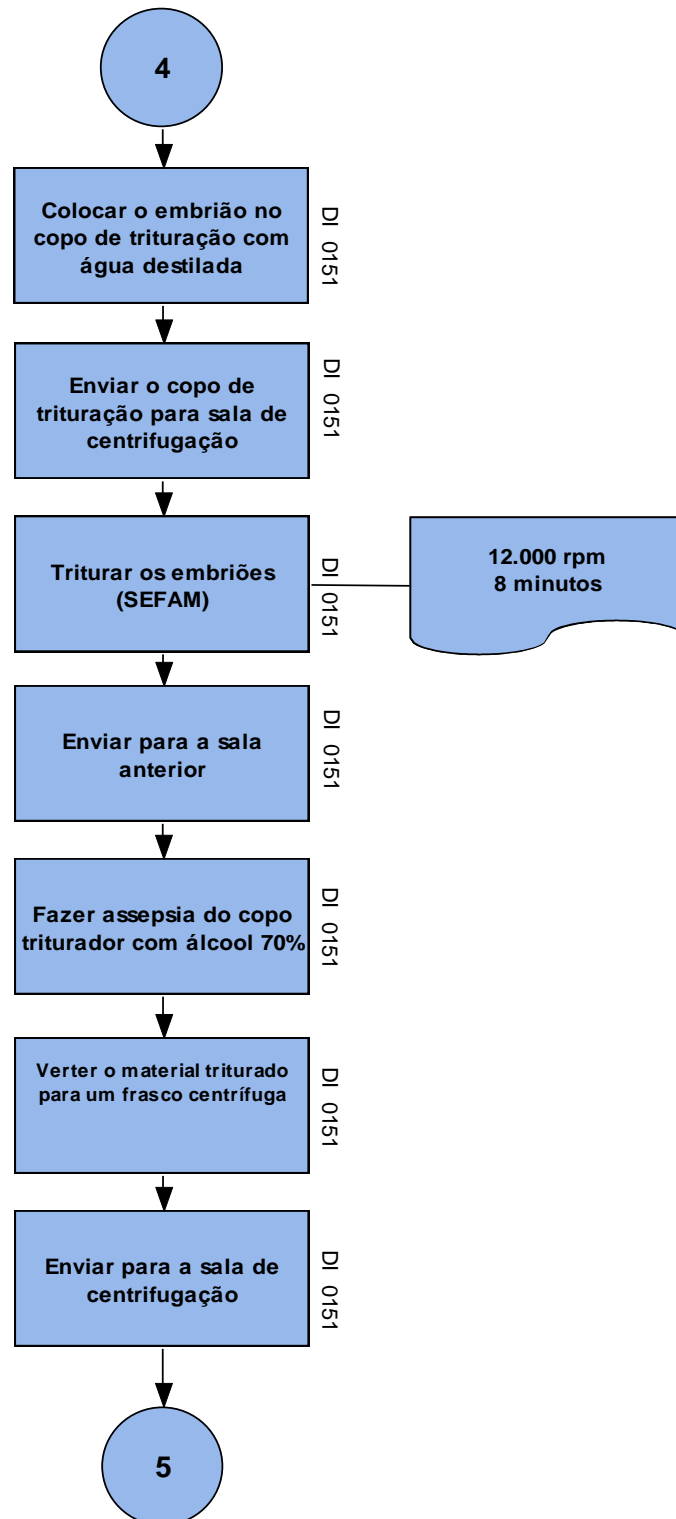


Figura 6: Fluxograma do processo produtivo do IFA da vacina febre amarela (BIO-MANGUINHOS, 2013j) (continuação).

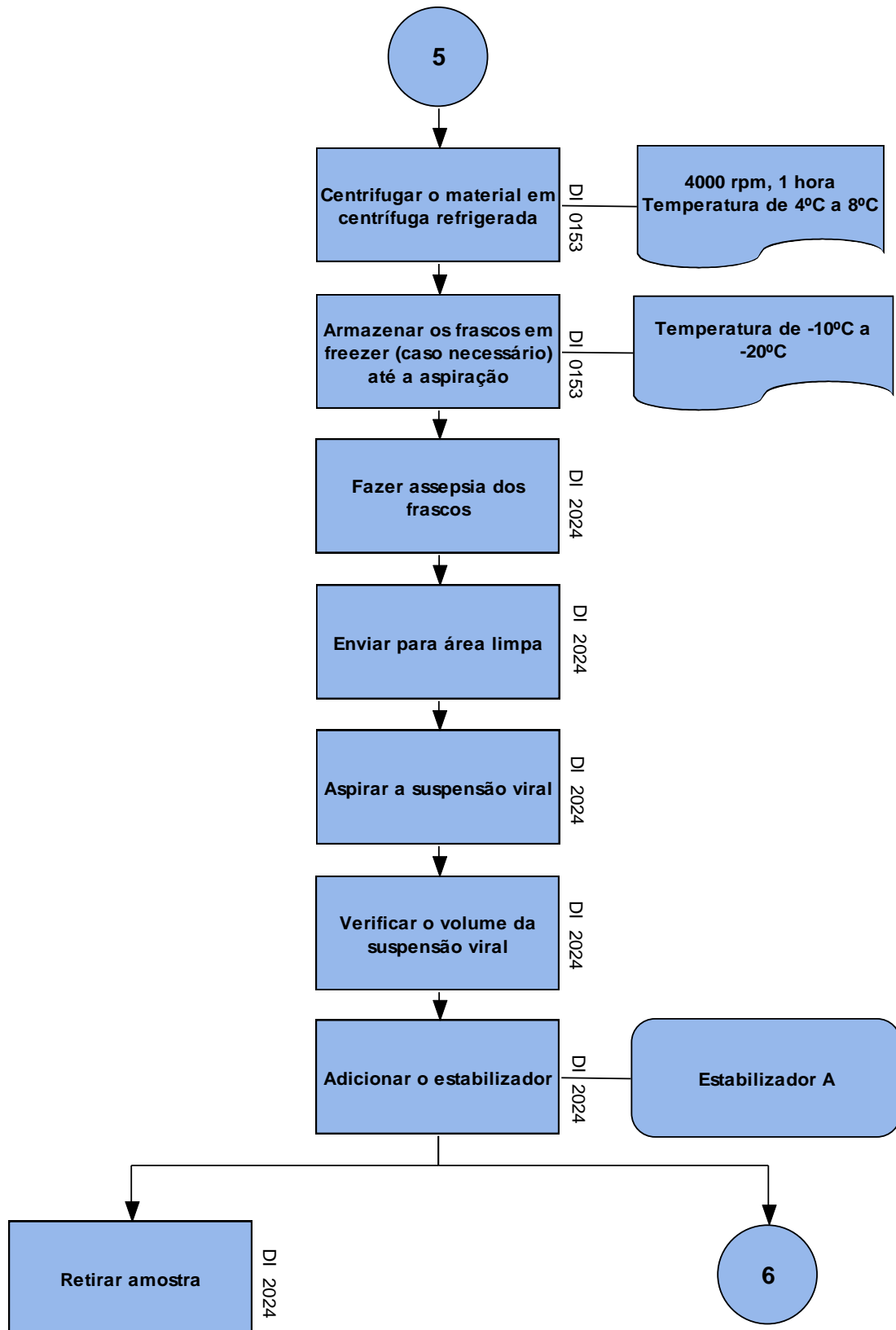


Figura 6: Fluxograma do processo produtivo do IFA da vacina febre amarela (BIO-MANGUINHOS, 2013j) (continuação).



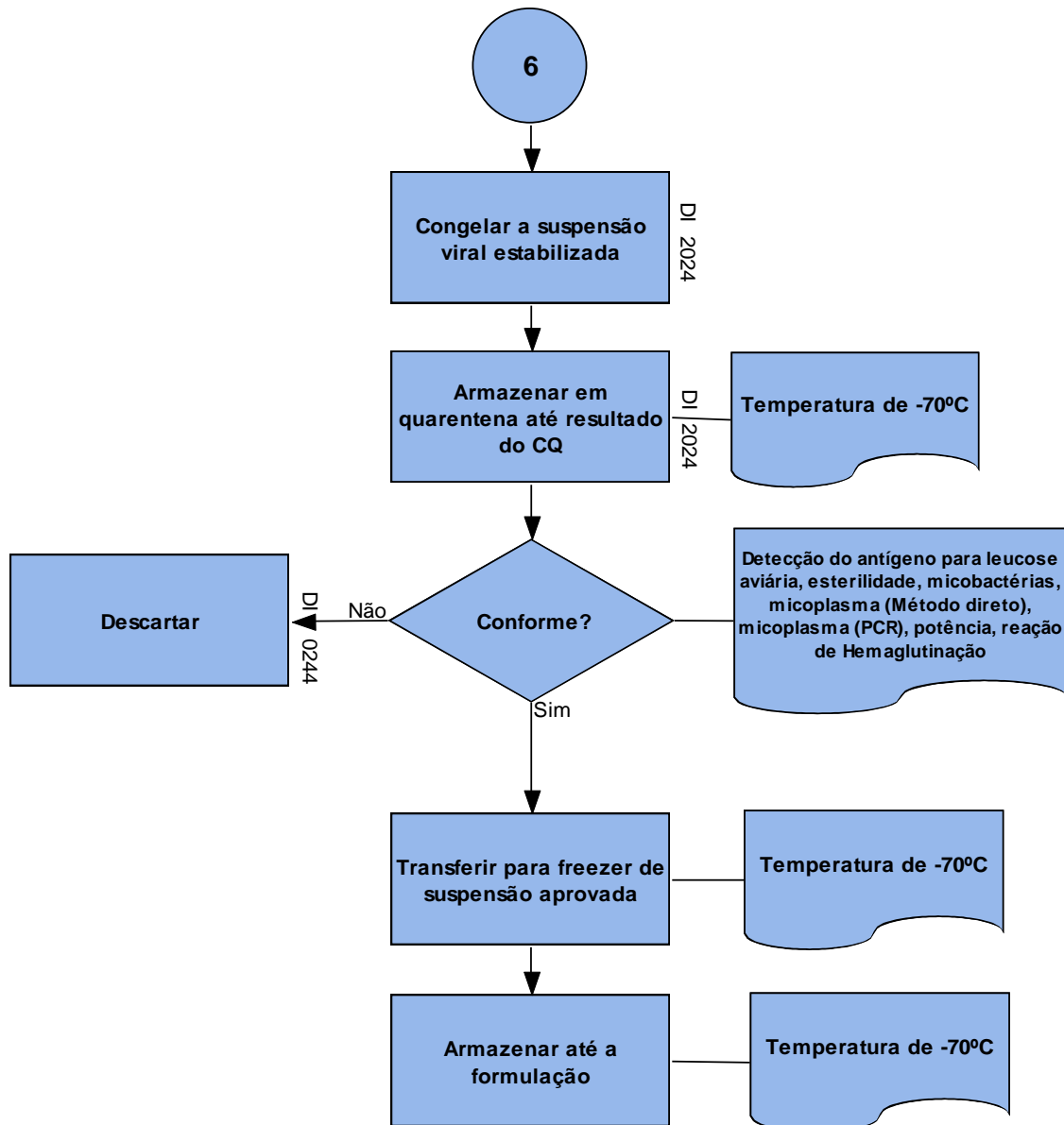


Figura 6: Fluxograma do processo produtivo do IFA da vacina febre amarela (BIO-MANGUINHOS, 2013j) (conclusão).

Posteriormente a concepção do fluxograma, todas as atividades do processo produtivo do IFA da vacina febre amarela foram listadas, totalizando 46 atividades, as quais foram submetidas à avaliação de riscos. Dentre estas 46 atividades, 15 são do SEOVO, 18 do SEPVI e 13 do SEFAM, que foram compiladas para a planilha do FMEA de avaliação de riscos.

Baseando-se nas atividades representadas no fluxograma do processo produtivo, a equipe de especialistas listou na planilha de avaliação de riscos os modos de falhas para cada atividade, com seus respectivos efeitos, causas potenciais e a existência de controles de falha, e para tal, foram utilizados como referência os

documentos internos (DI) de Bio-Manguinhos (BIO-MANGUINHOS, 2013b, 2013i e 2013k). Concluindo assim a primeira etapa do processo de avaliação de riscos, que é a identificação de riscos.

Em seguida, foi realizada a avaliação das condições atuais através das escalas qualitativas de 5 níveis de classificação previamente definidas para severidade do efeito da falha (Tabela 2), probabilidade de ocorrência (Tabela 3) e a detectabilidade do modo de falha (Tabela 4). Os valores de severidade, probabilidade de ocorrência e detectabilidade estimados pela equipe para o processo produtivo em estudo, baseou-se na experiência e no conhecimento prévio dos especialistas de Bio-Manguinhos na produção do IFA da vacina febre amarela.

Índice	Severidade	Crítérios do produto	Crítérios do processo
1	Muito baixa	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Não afeta a qualidade do produto.</li> <li>• Não afeta o rendimento do produto.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Não causa parada nas operações.</li> <li>• Afeta pouco o funcionamento do processo.</li> </ul>
2	Baixa	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Não afeta a qualidade do produto.</li> <li>• Afeta pouco o rendimento do produto.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Afeta pouco o funcionamento do processo e causa parada nas operações com rápida retomada das atividades.</li> </ul>
3	Moderada	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Não afeta a qualidade do produto.</li> <li>• Afeta moderadamente o rendimento do produto.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Afeta moderadamente o funcionamento do processo e causa parada nas operações, necessitando de avaliação que autorize a continuidade do processo.</li> </ul>
4	Alta	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Há possibilidade de afetar a qualidade do produto.</li> <li>• Afeta muito o rendimento do produto.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Afeta muito o funcionamento do processo e causa interrupção nas operações, com necessidade de realização de ações previstas para a retomada do processo.</li> </ul>
5	Muito alta	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Afeta a qualidade do produto.</li> <li>• Perda do lote.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Afeta muito o funcionamento do processo e causa interrupção nas operações, necessitando de avaliação que autorize a retomada do processo.</li> </ul>

Tabela 2: Escala de severidade do efeito da falha (BIO-MANGUINHOS, 2013i).

Índice	Ocorrência	Crítérios
1	Improvável	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Improvável ocorrer.</li> <li>• Não existe registro de ocorrência.</li> </ul>
2	Baixa	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pouco provável ocorrer.</li> </ul>
3	Moderada	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Provável ocorrer ao longo do tempo.</li> </ul>
4	Alta	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Provável ocorrer dentro de um médio prazo.</li> </ul>
5	Muito alta	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Provável ocorrer imediatamente ou dentro de um curto período de tempo.</li> </ul>

Tabela 3: Escala de probabilidade de ocorrência do modo de falha (BIO-MANGUINHOS, 2013i).

Índice	Deteção	Crítérios de facilidade de deteção	Crítério de tempo necessário para deteção
1	Muito alta	• Deteção certa.	• Deteção imediata.
2	Alta	• Alta deteção.	• Deteção em curto prazo.
3	Moderada	• Média deteção.	• Deteção em médio prazo.
4	Baixa	• Baixa deteção.	• Deteção em longo prazo.
5	Muito baixa	• Deteção impossível.	• Deteção impossível.

Tabela 4: Escala de detectabilidade do modo de falha (BIO-MANGUINHOS, 2013i).

Obteve-se então o valor de risco potencial (RP), pela multiplicação de severidade, ocorrência, e o nº de prioridade de risco (NPR), pela multiplicação dos valores da severidade, ocorrência e detectabilidade, concluindo assim a segunda etapa do processo de avaliação de riscos, que é a análise de riscos.

Compararam-se os valores obtidos do NPR com os critérios previamente definidos (Tabela 5), com o objetivo de se determinar se o nível de risco era baixo, médio ou alto.

Os riscos com valores de NPR superiores a 75 foram considerados riscos de nível alto e os riscos com valores de NPR no intervalo fechado de 16 a 75 foram considerados riscos de nível médio. Para estes dois níveis de riscos, ações de controle foram decididas caso a caso pela equipe de especialistas, pois cada risco tinha um tipo de controle particular. As ações sugeridas tinham como objetivo reduzir o risco a um nível aceitável.

Faixa do NPR	Nível de risco	Ação sugerida	Observações
101 a 125	Alto	Mudança	Intervenção física ou alteração estrutural no sistema.
76 a 100		Reorganização	Reestruturação de atividades, acarretando modificação dos procedimentos vigentes.
46 a 75	Médio	Confirmação	Realização de testes adicionais que verifiquem o desempenho do sistema ou atribuam maior segurança.
16 a 45		Adequação	Ajuste nas rotinas ou procedimentos existentes.
1 a 15	Baixo	Sem ação	Etapa robusta que não requer ação complementar.

Tabela 5: Matriz de critério de risco (BIO-MANGUINHOS, 2013i).

Já os riscos com valores de NPR no intervalo fechado de 1 a 15 foram considerados de nível baixo, aceitáveis. Contudo, mesmo para estes riscos aceitáveis, comparou-se o valor de RP obtido na avaliação com o valor de referência 10. Para os riscos com RP superior a 10, ainda que o NPR estivesse no nível aceitável, ações de controle foram obrigatoriamente definidas. Concluindo assim, a terceira etapa do processo de avaliação de riscos, que foi a classificação de riscos.

Para o controle dos riscos, a equipe de especialistas estimou o risco residual, avaliando o resultado esperado com a implantação das ações de controle dos riscos. Para tal, a equipe determinou a severidade, ocorrência e detectabilidade considerando a ação de controle já realizada. Obteve-se assim, o valor de risco residual (RR), pela multiplicação dos novos valores da severidade e ocorrência, e o nº de prioridade de ação (NPA), pela multiplicação dos novos valores para severidade, ocorrência e detectabilidade.

Compararam-se os valores do NPA com os do NPR. Os riscos cujo NPA era igual ao NPR tiveram novas ações de controle definidas com o objetivo de serem efetivamente reduzidos.

Todo o processo de avaliação de riscos e as ações propostas para o controle estão registradas na planilha de avaliação de riscos previamente definida, apresentada no Apêndice A para o SEOVO, Apêndice B para o SEPVI e Apêndice C para o SEFAM.

Em resumo, foi efetuada a identificação, análise e classificação dos riscos, além disso, foram identificadas as ações para o controle dos riscos e o cálculo da estimativa de redução do risco após a implementação das ações.

Desta forma, as ações identificadas foram inseridas em uma outra planilha nomeada de plano de ação de controle de riscos também elaboradas por seção (Apêndice D, E e F), onde foi descrito o responsável, prazo, status e o desdobramento da ação, quando houvesse a necessidade.

Concluída a análise de riscos do processo, esta foi expressa no relatório de avaliação de riscos elaborado no formato previsto no documento interno (DI) nº 7325 (Elaboração do relatório de avaliação de riscos), onde está descrito todas as etapas do processo, os procedimentos operacionais, instruções de trabalho e protocolos utilizados para a realização do processo, bem como as oportunidades de melhoria encontradas durante a avaliação da documentação e a consolidação dos dados (Figura 7). A este, foram anexados todos os documentos gerados na avaliação de

riscos: o fluxograma do processo, a planilha de avaliação de riscos do FMEA e o plano de ação de controle de riscos (BIO-MANGUINHOS, 2013f).

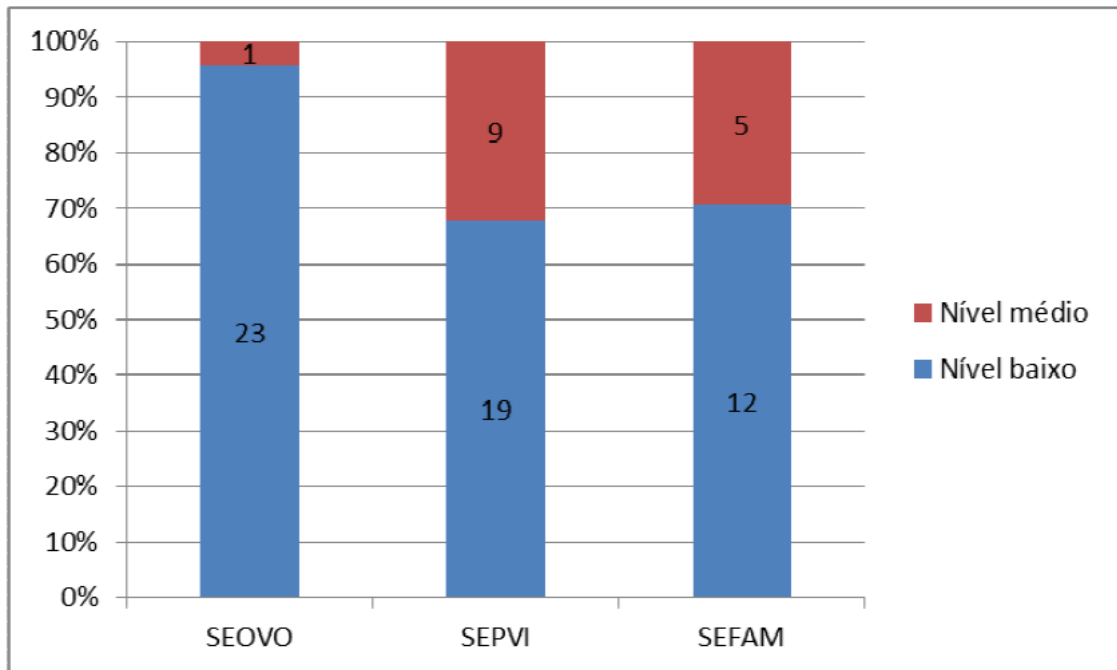


Figura 7: Percentual dos níveis de risco em relação a quantidade de modos de falha identificados na avaliação de riscos do processo produtivo do IFA da vacina febre amarela (BIO-MANGUINHOS, 2013a).

Após a consolidação dos dados, foi realizada a comunicação dos riscos através de reunião com todos os envolvidos no processo de mapeamento de riscos, juntamente com os respectivos gerentes, LAFAM e DEVIR, e a alta direção. A reunião teve como objetivo a explanação dos dados do relatório de avaliação dos riscos e das ações a serem implementadas com os seus devidos prazos, concluindo assim em 2013 o mapeamento dos riscos do processo produtivo do IFA da vacina febre amarela. Essa avaliação teve a finalidade de identificar a condição atual do processo em termos de controle dos riscos potenciais, definir ações adicionais para assegurar a qualidade do processo e recomendar ações para a melhoria contínua.

Nesta reunião foi estabelecido que a equipe do GRQ acompanharia a implementação das ações planejadas trimestralmente e a revisão dos riscos seria realizada a cada 2 anos, ou seja, em 2015 será realizada a revisão de todas as etapas de avaliação dos riscos, com o objetivo de identificar novos riscos, de complementar possíveis causas e consequências, e de atualizar os valores atribuídos para ocorrência, severidade e detectabilidade.

Além disso, também devem ser levados em consideração as mudanças ocorridas no processo, no qual após a avaliação do seu impacto não houve a necessidade de alterações imediatas da planilha de avaliação de riscos, bem como os desvios/não-conformidades ocorridas no intervalo desses 2 anos e os resultados relatados na revisão periódica do produto (RPP).

Ao final da revisão, deverá ser gerado um novo relatório de avaliação de riscos com subsequente prosseguimento do ciclo.

Na Figura 8 observa-se que as atividades envolvidas no GRQ são contínuas e ininterruptas, o que nos faz identificar a importância e a necessidade do desenvolvimento de um mecanismo para monitorar os riscos durante este período em que o GRQ estabelece para a revisão dos riscos.

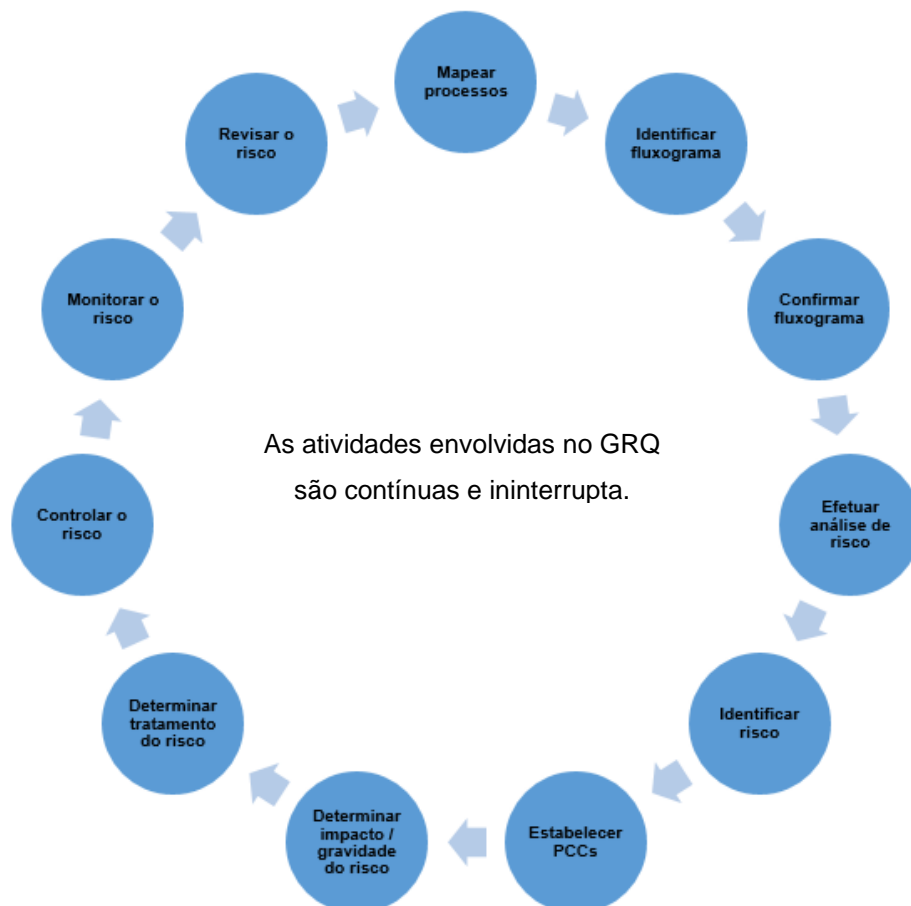


Figura 8: Fluxograma das atividades envolvidas no GRQ (MORETTO; CALIXTO, 2011).

Esta necessidade pode ser observada no DI 6257 - Programa de GRQ de Bio-Manguihos, item 8.4 onde está descrito que deve ser desenvolvido um mecanismo para analisar ou monitorar eventos (BIO-MANGUINHOS, 2013b). No DI 7325 –

Elaboração do relatório de avaliação de riscos, também pode ser observado a importância do monitoramento através do item 8.1.6 o qual descreve que a equipe de trabalho deve definir como os riscos mapeados serão monitorados e a periodicidade com que serão revisados (BIO-MANGUINHOS, 2013f).

O guia Q9 corrobora também a importância e necessidade do monitoramento quando descreve que um sistema de monitoramento eficiente propicia segurança na capacidade contínua dos processos e controles para produzir um produto com a qualidade prevista e de identificação as áreas para melhoramento contínuo (ICH, 2008).

Em consonância ao guia Q9, a ISO (2009) determina que o monitoramento e a análise crítica devam ser planejados como parte do processo de gestão de riscos e envolver a checagem ou vigilância regulares, que podem ser periódicas ou acontecer em resposta a um fato específico. Além disso, o risco residual deve ser documentado e submetido a monitoramento, análise crítica e, quando apropriado, a tratamento adicional.

Ainda de acordo com a ISO (2009), os processos de monitoramento e análise crítica da organização deve abranger todos os aspectos do processo da gestão de riscos com a finalidade de:

- Garantir que os controles sejam eficazes e eficientes no projeto e na operação;
- Obter informações adicionais para melhorar o processo de avaliação dos riscos;
- Analisar os eventos (incluindo os “quase incidentes”), mudanças, tendências, sucessos e fracassos e aprender com eles;
- Detectar mudanças no contexto externo e interno, incluindo alterações nos critérios de risco e no próprio risco, as quais podem requerer revisão dos tratamentos dos riscos e suas prioridades; e
- Identificar os riscos emergentes.

Neste contexto, acompanhando a tendência mundial das organizações em incorporar novos modelos de gestão e serem incentivadas pelas principais agências reguladoras, Bio-Manguinhos tende a incorporar no monitoramento de seus processos produtivos os resultados obtidos no gerenciamento de riscos à qualidade, não só como um atendimento as exigências regulatórias futuras, mas visando o

fortalecimento do SGQ, a melhoria contínua dos processos e produtos, com uma maior proteção à saúde pública.



### 3 JUSTIFICATIVA

Nos últimos 30 anos com a abertura do mercado brasileiro e a redução ou eliminação das barreiras alfandegárias e tributárias, intensificou a concorrência internacional à indústria brasileira. Em consonância a este fato, as indústrias farmacêuticas têm enfrentado muitos desafios, como as pressões da globalização e, principalmente as exigências de conformidade elevadas devido à preocupação quanto à segurança, eficácia e qualidade dos seus produtos. Por se tratar de uma atividade de interesse social, sofre intensa regulamentação por parte do governo, desde a fase do registro do medicamento e licença para a sua comercialização até o estabelecimento e controle de preços.

Como um diferencial estratégico das indústrias neste mercado competitivo, com o objetivo de garantir o cumprimento das exigências de caráter obrigatório para o seu funcionamento, é necessário a associação de sistemas de gerenciamento mais eficientes, e uma das ferramentas disponíveis, é o gerenciamento de riscos, com o estabelecimento dos seus resultados.

Um sistema de gerenciamento de riscos adequado proporciona à organização uma maior compreensão da realidade organizacional, representando um fator essencial para sustentar sua competitividade. Além disso, pode contribuir para melhorar o padrão de saúde pública brasileira e atender as demandas com produtos de qualidade, reforçando a busca pela melhoria contínua do sistema de gestão da qualidade e a garantia de fabricação de produtos em conformidade com requisitos técnicos e regulatórios.

Neste panorama surge à temática desta dissertação, como forma de viabilizar uma metodologia para o monitoramento dos processos produtivos através dos resultados obtidos no gerenciamento de risco à qualidade, e assim alcançar o objetivo estratégico da organização em otimizar a atuação da garantia da qualidade nos processos produtivos, robustecer o GRQ através do monitoramento dos riscos mapeados no processo e unificar os dados do CAPA, Controle de mudanças e RPP (Figura 9). Homogeneizando assim os esforços da organização pela busca em mitigar ou lidar com os seus riscos, para atender à necessidade de seus clientes com produtos de qualidade, eficácia e segurança.

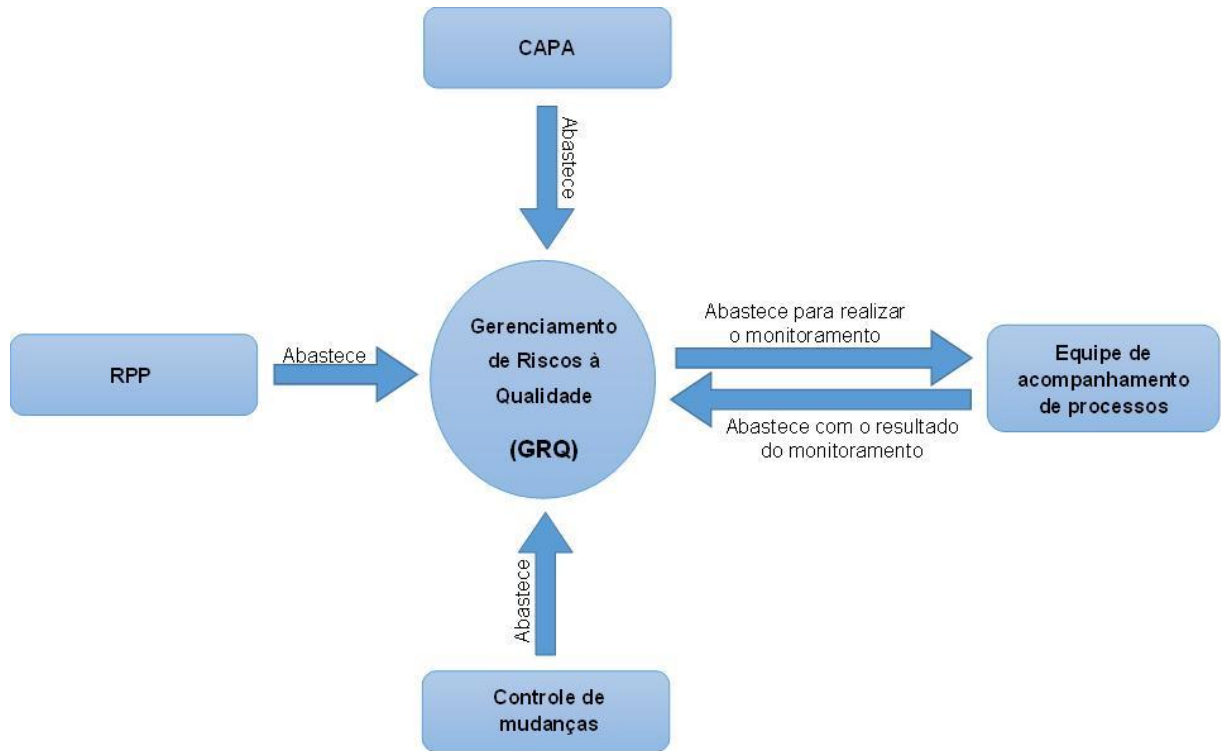


Figura 9: Interfaces do GRQ (Elaborado pelo autor).

## 4 OBJETIVOS

### 4.1 Objetivo Geral

O objetivo geral deste trabalho foi propor uma metodologia para o monitoramento do processo produtivo do IFA da vacina febre amarela através dos resultados obtidos no gerenciamento de risco à qualidade no Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos – Bio-Manguinhos.

### 4.2 Objetivos Específicos

O presente trabalho teve os seguintes objetivos específicos:

- Definir as atividades e as suas frequências para o monitoramento do processo produtivo do IFA da vacina febre amarela;
- Elaborar folhas de verificação contemplando as atividades a serem monitoradas com as devidas frequências;
- Propor melhorias em relação a rastreabilidade nos documentos internos utilizados para o registro do processo produtivo do IFA da vacina febre amarela;
- Otimizar a atuação dos analistas da DIBOP (Garantia da Qualidade) nos processos produtivos de Bio-Manguinhos através da incorporação desta metodologia à sua rotina;
- Prover a utilização do método PDCA para eliminar a causa raiz dos problemas identificados no monitoramento;
- Fornecer ao GRQ robustez e integração as ferramentas da qualidade (CAPA, Controle de mudanças e RPP);
- Colaborar com a difusão da importância do Gerenciamento de Risco à Qualidade e seu monitoramento nos produtos/processos em Bio-Manguinhos.

## 5 METODOLOGIA

A metodologia utilizada para atingir os objetivos propostos nesta dissertação baseia-se em um estudo de caso, que abrange todo o conjunto de procedimentos necessários para fazê-lo. Este conjunto de procedimentos incluíram projetar o estudo, coletar os dados do estudo, analisar os dados e apresentar os relatórios e resultados (YIN, 2011). Além disso, a sua estrutura foi a organização lógica dos instrumentos de pesquisa que serão utilizados para que o pesquisador consiga obter as respostas necessárias à resolução do problema que promoveu a pesquisa (PINTO, 2009).

Este tipo de metodologia permite descrever e analisar situações quando:

- Questões do tipo “COMO” e “POR QUE” precisam ser respondidas;
- O investigador tem pouco controle sobre os eventos;
- O foco do estudo é um fenômeno no tempo presente que precisa ser observado no seu contexto real ou natural.

Sendo assim, quanto maior a necessidade de se entender e explicar as características específicas de um determinado processo, maior será a relevância do estudo de caso (YIN, 2003).

Segundo STAKE (2013), TELLIS (2013) e YIN (2013), em um estudo de caso, além da observação do pesquisador, existem pelo menos seis fontes de coleta de dados: entrevistas, artefatos físicos, arquivos de registros, documentos, observação de participantes e observação direta, de acordo com a figura 10.

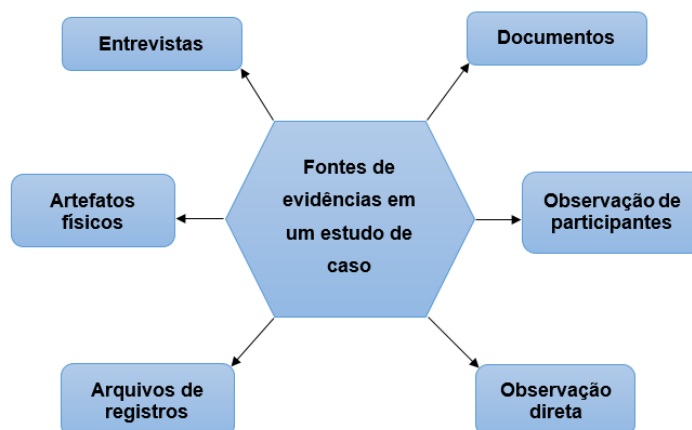


Figura 10: Fontes de evidências na metodologia de estudo de caso (STAKE, 2013; TELLIS, 2013; YIN 2013)

O ideal é que sejam utilizados para coleta de dados métodos múltiplos, ou seja, que os dados sejam obtidos de duas ou mais fontes (POZZEBON; FREITAS, 1998) e como resultado, obtêm-se uma descrição do caso em estudo, que deve ser de forma clara e conter as respostas às questões do estudo (CRESWELL, 2013; POZZEBON; FREITAS, 1998).

## 5.1 Definição do escopo do trabalho

O escopo do trabalho foi inicialmente definido através de reuniões realizadas com o gerente do DEGAQ e a coordenadora do GRQ no sentido de se avaliar criticamente a integração das ferramentas da qualidade ao gerenciamento de riscos. Nestas reuniões, percebeu-se a necessidade de se desenvolver um mecanismo para monitorar os riscos mapeados no GRQ previsto no PGRQ, que até o presente momento não havia sido idealizado.

Para iniciar o trabalho proposto e alcançar os objetivos específicos, primeiramente foi realizada uma pesquisa bibliográfica acerca dos assuntos abordados e foram estudados os fundamentos teóricos do gerenciamento de riscos à qualidade usando como base fundamental o guia ICH (2005), a norma brasileira ABNT (2012) e a ISO (2009).

Além disso, analisou-se detalhadamente a documentação do Programa de Gerenciamento de Riscos à Qualidade - PGRQ (BIO-MANGUINHOS, 2013b) e seus respectivos procedimentos: Utilização da ferramenta FMEA para avaliação de riscos (BIO-MANGUINHOS, 2013i), Elaboração de diagrama de processo para avaliação de riscos à qualidade (BIO-MANGUINHOS, 2013k) e Elaboração do relatório de avaliação de riscos (BIO-MANGUINHOS, 2013f), todos cedidos pela Divisão de Documentação (DIDOC) de Bio-Manguinhos.

Em seguida, reuniões com o gerente do DEGAQ e a coordenadora do GRQ voltaram a ser realizadas com o intuito de se facilitar o entendimento do processo de GRQ e a importância do seu monitoramento nos processos produtivos. Ademais, nestas reuniões foi possível elencar os produtos e seus processos, para posteriormente selecionar qual seria estudado.

Sendo assim, foi analisada toda a documentação proveniente do processo produtivo do IFA da vacina febre amarela, cedidos pela coordenadora do GRQ e pelo gerente do LAFAM. Toda essa análise foi imprescindível para se conhecer profundamente o processo de GRQ e o processo produtivo mapeado para, conseqüentemente, definir de fato o escopo do trabalho.

Desta forma, definiu-se como escopo deste trabalho, o desenvolvimento de uma metodologia para o monitoramento do processo produtivo do IFA da vacina febre amarela através dos resultados obtidos no gerenciamento de riscos à qualidade, como forma de robustecer à qualidade dos produtos/processos e contribuir para a melhoria contínua em Bio-Manguinhos.

## 5.2 Definição do método de pesquisa

Uma pesquisa científica tem como objetivo principal, unificar a teoria com a prática, através de técnicas que possibilitam os propósitos de estudo, desde a idéia inicial até a sua concretização. É necessária uma descrição formal dos métodos e técnicas a serem utilizados para se definir o método de pesquisa, e esta deve conter indicação das conexões e a leitura operacional que o pesquisador fez do quadro teórico e de seus objetivos de estudo (MINAYO; DESLANDES; GOMES, 2012).

De acordo com o objetivo geral desse trabalho, a metodologia utilizada para desenvolvimento da dissertação é de natureza aplicada, por ser uma pesquisa de interesse prático, buscando resultados que poderão ser aplicados e utilizados imediatamente na solução de problemas referentes ao monitoramento dos processos produtivos de Bio-Manguinhos através dos resultados obtidos no GRQ.

## 5.3 Pesquisa bibliográfica e documental

A pesquisa bibliográfica é realizada em material publicado, como: livros, revistas, jornais e artigos científicos. Em outras palavras, quando aplicada, abrange toda a bibliografia já tornada pública sobre o tema de estudo. É de fundamental

importância para qualquer tipo de pesquisa e tem como objetivo propiciar o conhecimento em relação ao assunto pesquisado (COSTA; COSTA, 2011).

Já a pesquisa documental, é realizada em documentos oficiais, como: normas, leis, resoluções e instruções normativas, portarias, guias e compêndios oficiais ou qualquer documentação oficial do gênero. Esta pesquisa é de fundamental importância para complementar à pesquisa bibliográfica, servindo como guia dos aspectos legais e normativos que gerem o processo industrial farmacêutico (COSTA; COSTA, 2011).

Esta pesquisa teve como primeira etapa a pesquisa bibliográfica, que foram utilizados livros, artigos científicos, dissertações, teses e demais materiais publicados em bases científicas como Scielo, Lilacs, Bireme, entre outras. Como segunda etapa, foi realizada a pesquisa documental onde foram utilizadas normas, resoluções, guias e documentos internos da organização, como: programas, procedimentos documentados, relatórios, planilhas eletrônicas, planos de ação, protocolos e registros. Ambas etapas tiveram como objetivos iniciais a busca do referencial teórico normativo para a exposição de conceitos que a fundamentaram: a importância do monitoramento dos processos produtivos através dos resultados obtidos no gerenciamento de risco à qualidade, bem como a evolução das agências reguladoras, os aspectos normativos e regulatórios referentes à gestão de riscos à qualidade em uma indústria farmacêutica, os Guias ICH (2005) e ICH (2008) e o incremento pela busca da melhoria contínua que serviram como base de aprofundamento do tema, etapas estas que compuseram a dissertação.

A pesquisa bibliográfica e documental perdurou ao longo de todo o processo de desenvolvimento desta dissertação e foi considerada a análise e visões diferenciadas dos diversos autores sobre o tema abordado.

#### 5.4 Coleta de dados

O estudo de caso tem por objetivo básico o profundo entendimento de um fenômeno e para tal, é necessário além da sua observação, consultar uma base de dados robusta e abrangente que permita checar e confirmar as informações obtidas.

No caso deste trabalho, além da proposta da metodologia, foi elegido estudar o mapeamento de riscos do processo produtivo do IFA da vacina febre amarela que foi concluído em 2013 pela equipe de Gerenciamento de Riscos à Qualidade.

Desta forma, este estudo de caso foi realizado tendo como base a análise de dados dos seguintes documentos internos de Bio-Manguinhos que foram apresentados detalhadamente no capítulo 2:

- Fluxograma do processo produtivo do IFA da vacina febre amarela (Figura 6).
- Relatório de avaliação de riscos do IFA da vacina febre amarela (BIO-MANGUINHOS, 2013a).
- Planilhas de avaliação de riscos (Apêndice A, B e C).
- Plano de ação de controle de riscos (Apêndice D, E e F)

Esta etapa da metodologia foi realizada simultaneamente com as etapas de pesquisa bibliográfica e documental, com o intuito de levantar informações em atendimento aos objetivos propostos. Ao fim desse trabalho propor uma metodologia para o monitoramento dos processos produtivos através dos resultados obtidos no gerenciamento de risco à qualidade de Bio-Manguinhos.

## 5.5 Desenvolvimento da metodologia

O desenvolvimento da metodologia foi dividido em 5 etapas:

- Etapa 1 – Compreensão do processo produtivo:

Todas as atividades do processo produtivo do IFA da vacina febre amarela foram acompanhados in loco, a fim de obter uma visão mais clara, bem como conhecer a sequência e o encadeamento das atividades.

- Etapa 2 – Verificação do relatório de GRQ do processo produtivo:

Foi realizada a verificação do relatório de gerenciamento de riscos à qualidade do processo produtivo, bem como a planilha de avaliação de riscos do FMEA (Apêndice A, B e C) e o plano de ação de controle de riscos (Apêndice D, E e F).



Esta etapa teve como finalidade conhecer os modos de falhas existentes no processo e, conseqüentemente, identificar as ações de controle de riscos sugeridas e recomendadas.

- Etapa 3 – Levantamento das ações de controle de riscos do processo produtivo:

Foi realizado um levantamento através de gráfico com o percentual de todas as ações sugeridas e recomendadas que estavam implementadas, canceladas ou em andamento (Apêndice D, E e F).

Esta etapa teve como objetivo identificar a necessidade de desenvolver critérios para o monitoramento não só das ações de controle concluídas, mas também para as ações de controle mapeadas no processo que ainda não foram implementadas e as canceladas, bem como para os modos de falha em que não houveram ações sugeridas e recomendadas tendo como intuito o monitoramento da efetividade do controle existente.

- Etapa 4 – Critérios para o monitoramento:

Na tabela 6 pode ser observada as definições dos critérios para o monitoramento do processo produtivo do IFA da vacina febre amarela obtidos no gerenciamento de risco à qualidade, e para estas tomou-se como base os dados dos apêndices A, B, C, D, E e F.

<b>AÇÃO DE CONTROLE DE RISCO</b>	<b>CRITÉRIO PARA O MONITORAMENTO</b>
IMPLEMENTADA	Será realizado o monitoramento da ação de controle de risco
CANCELADA	Será realizado o monitoramento do controle existente
EM ANDAMENTO	Será realizado o monitoramento do controle existente
NÃO HÁ	Será realizado o monitoramento do controle existente

Tabela 6: Critérios para o monitoramento das atividades do processo produtivo (Elaborado pelo autor).

No caso do modo de falha não haver controle existente definido, o monitoramento desta atividade será do próprio modo de falha.

- - Etapa 5 – Frequência dos monitoramentos:

As frequências dos monitoramentos das atividades foram definidas juntamente com o gerente do DEGAQ e a coordenadora do GRQ.

Na Tabela 7 estão atribuídas as frequências de monitoramento em relação ao nível do modo de falha obtidos no gerenciamento de risco à qualidade do processo produtivo do IFA da vacina febre amarela, tomando-se como base os dados dos apêndices A, B e C.

CRITÉRIOS	FREQUÊNCIAS
Modo de falha de nível BAIXO	Quinzenalmente (uma vez a cada 15 dias que ocorrer a atividade do processo)
Modo de falha de nível MÉDIO	Semanalmente (uma vez a cada 7 dias que ocorrer a atividade do processo)
Modo de falha de nível ALTO	Diariamente (todas as vezes que ocorrer a atividade do processo)

Tabela 7: Frequência dos monitoramentos das atividades do processo produtivo (Elaborado pelo autor).

## 5.6 Definição das ferramentas

### 5.6.1 Folha de verificação

Visando alcançar o segundo objetivo específico deste trabalho, decidiu-se aplicar a folha de verificação, por ser uma ferramenta que transforma “opinião” em “fatos”, facilita a organização do processo de coleta e registro de dados, possuindo a função de garantir que as melhorias alcançadas após a aplicação das demais ferramentas não deixem de ser foco de atenção da organização, assim evitando a reincidência de problemas (CORRÊA; CORRÊA, 2008).

Resumidamente, são formulários nos quais os itens a serem examinados já estão impressos de modo que os dados sejam coletados de forma fácil e concisa, além disso, é uma ferramenta muito utilizada para responder à pergunta “Com que frequência certos eventos acontecem?”

Desta forma, a folha de verificação foi selecionada com o objetivo de facilitar a coleta de dados das atividades do processo produtivo a serem monitoradas e as suas respectivas frequências de monitoramento, que serão apresentadas no capítulo 6 - resultados e discussão.

### 5.6.2 PDCA

Os problemas podem ser definidos como anomalias indesejáveis nos processos produtivos. Eles são prejudiciais a qualquer ambiente de trabalho, pois oneram em grandes prejuízos para as empresas. Neste sentido, é fundamental que após a sua identificação, estes sejam analisados, com o intuito de propor ações corretivas que eliminem a sua reincidência (MARIANI, 2005).

Neste sentido, a metodologia proposta neste trabalho é destinada a auxiliar na solução de problemas e tomada de decisões, sendo um meio dinâmico e eficaz para se atingir as metas, sejam elas estratégicas, departamentais ou até mesmo em células individuais. Se aplicado corretamente pode trazer vantagens exorbitantes de qualidade, produtividade e de custos para a empresa (MARIANI, 2005).

Visando analisar os dados obtidos no monitoramento do processo produtivo do IFA da vacina febre amarela através das folhas de verificação e propor soluções para eliminar as causas raiz dos problemas, optou-se em sugerir a utilização do método PDCA por ter como sua principal característica a melhoria dos resultados do processo.

## 5.7 Proposição de melhoria nos documentos internos do processo produtivo

Foram avaliados os seguintes documentos internos utilizados para o registro do processo produtivo do IFA da vacina febre amarela:

- Protocolo de recebimento, conferência e estocagem de caixas com ovos SPF (BIO-MANGUINHOS, 2013m).
- Protocolo de incubação pré e pós inoculação (BIO-MANGUINHOS, 2014a).

- Protocolo de inoculação e coleta dos ovos SPF embrionados (BIO-MANGUINHOS, 2014b).
- Protocolo de trituração, centrifugação, estabilização, congelamento e armazenamento da suspensão viral (BIO-MANGUINHOS, 2014c).

As propostas de melhoria nos protocolos acima citados foram realizadas com base na planilha de avaliação de riscos (Apêndice A, B e C), a fim de intensificar a rastreabilidade dos registros do processo e identificar a necessidade de incluir informações para evidenciar a execução das atividades implementadas após a conclusão do gerenciamento de risco à qualidade deste processo.

## 6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Neste capítulo serão apresentados os resultados encontrados a partir do estudo de caso para o atendimento do objetivo geral e específicos desta dissertação.

### 6.1 Fluxograma do processo produtivo do IFA

Os fluxogramas forneceram uma visão detalhada do processo e aumentaram a compreensão de como o processo ocorre, sendo assim, proporcionando um melhor entendimento de todas as etapas do processo de produção do IFA da vacina febre amarela. Foi utilizado o fluxograma do respectivo processo graficamente com a sequência das etapas produtivas, possibilitando a identificação dos passos repetitivos, gargalos e ineficiências no processo (MCDERMOTT; MINULAK; BEAUREGARD, 2008). Quando usados com uma ferramenta de análise de risco, como o FMEA, os fluxogramas aumentam o entendimento da equipe sobre determinado processo, o que por sua vez facilita identificar possíveis falhas, efeitos e soluções (MCDERMOTT; MINULAK; BEAUREGARD, 2008; TAGUE, 2005).

Vale ressaltar que precedido a compreensão e avaliação do fluxograma do processo, este foi conferido através de um acompanhamento *in loco* do processo de produção do IFA da vacina febre amarela, onde todas as etapas do fluxograma foram analisadas afim de serem validadas. Ademais, as diferentes equipes técnicas tiveram a oportunidade de contribuir para a melhoria contínua do mesmo, de forma que os fluxogramas com as suas etapas representassem a realidade do processo, com isso futuramente pode ser utilizado na rotina de produção como parte da documentação de registro. Contudo, todo o fluxograma definido para um processo deve ser revisto periodicamente para se ter certeza de que é mantido atualizado (MCDERMOTT; MINULAK; BEAUREGARD, 2008).

Desta forma, segue fluxograma das etapas observadas no acompanhamento *in loco* do processo (Figura 11):

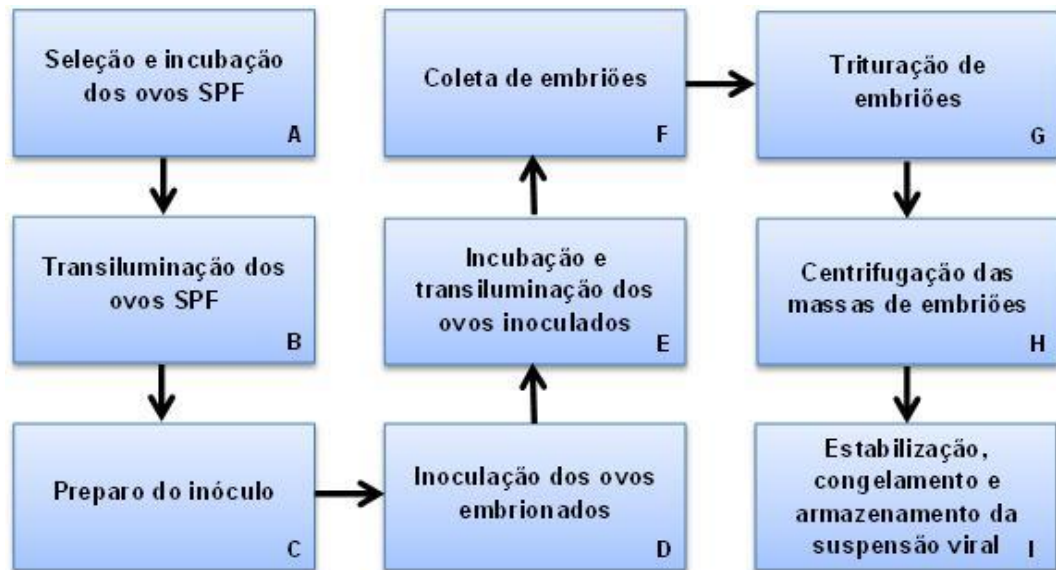


Figura 11: Fluxograma das etapas observadas no acompanhamento *in loco* do processo (Elaborado pelo autor).

## 6.2 Planilha de avaliação de riscos do FMEA

Posteriormente a compreensão e avaliação do processo produtivo e seu respectivo fluxograma, foi observada detalhadamente todas as informações registradas na planilha de avaliação de riscos do FMEA (Apêndice A, B e C):

- Os modos de falhas identificados para cada atividade;
- Os efeitos e causas potenciais encontrados;
- Os controles existentes;
- As avaliações das condições atuais através das escalas qualitativas de 5 níveis de classificação previamente definidas para severidade, ocorrência, detectabilidade e a matriz de critérios de risco, com os respectivos riscos potenciais (RP) e o nº de prioridade de risco (NPR);
- As ações de controle de riscos proposta e
- A estimativa de redução dos riscos após a implementação das ações de controle propostas, com os respectivos riscos residuais (RR) e o nº de prioridade de ação (NPA).

Observou-se que na SEOVO, foram identificados um total de 15 atividades no processo que foram submetidas à avaliação de riscos. Dentre estas 15 atividades,

foram identificados 24 modos de falha, sendo 1 modo de falha de nível médio e 23 modos de falha de nível baixo. Dos 23 modos de falha de nível baixo de risco, 6 tiveram ação recomendada e 17 não houveram a necessidade de ação.

Na SEPVI, foram identificados um total de 18 atividades no processo que foram submetidas à avaliação de riscos. Dentre estas 18 atividades, 4 atividades não foram identificados modos de falha, sendo assim, das 14 atividades restantes, foram identificados 28 modos de falha, sendo 7 modos de falha de nível médio e 21 modos de falha de nível baixo. Dos 21 modos de falha de nível baixo de risco, 8 tiveram ação recomendada, 11 não houveram a necessidade de ação e 2 tiveram ação sugerida devido ao valor de RP superior a 10.

Na SEFAM, foram identificados um total de 13 atividades no processo que foram submetidas à avaliação de riscos. Dentre estas 13 atividades, 1 atividade não foi identificado modos de falha, sendo assim, das 12 atividades restantes, foram identificados 17 modos de falha, sendo 4 modos de falha de nível médio e 13 modos de falha de nível baixo. Dos 13 modos de falha de nível baixo de risco, 4 tiveram ação recomendada, 8 não houveram a necessidade de ação e 1 teve ação sugerida devido ao valor de RP superior a 10.

Concluiu-se que na avaliação de riscos do processo produtivo do IFA da vacina febre amarela foram identificados um total de 46 atividades no processo que foram submetidas à avaliação de riscos. Dentre estas 46 atividades, 5 atividades não foram identificados modos de falha, sendo assim, das 41 atividades restantes, foram identificados 69 modos de falha, sendo 12 modo de falha de nível médio e 57 modos de falha de nível baixo. Dos 57 modos de falha de nível baixo de risco, 18 tiveram ação recomendada, 3 tiveram ação sugerida devido ao valor de RP superior a 10 e 36 não houveram a necessidade de ação.

Desta forma, nenhum modo de falha de nível alto foi identificado no processo, e a maior percentagem das falhas identificadas encontram-se em nível baixo. Na Figura 12, pode-se observar a percentagem dos níveis dos modos de falha identificados através da avaliação de riscos do processo produtivo do IFA da vacina febre amarela.

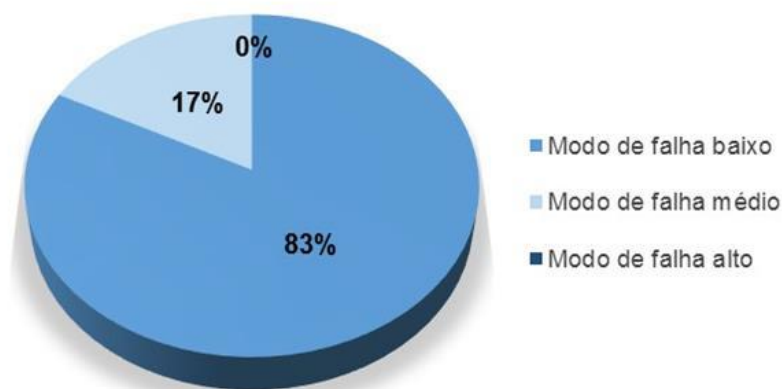


Figura 12: Percentual dos níveis dos modos de falha identificados na avaliação de riscos do processo produtivo do IFA da vacina febre amarela.

### 6.3 Plano de ação de controle de riscos

Finalizando a compreensão documental do GRQ, foi verificada a planilha de plano de ação de controle de riscos (Apêndice D, E e F), com os respectivos responsáveis pela implementação, os prazos estabelecidos, os status da ação e o seu desdobramento, quando houver a necessidade.

Observou-se que na SEOVO, foram sugeridas ou recomendadas 9 ações de controle e seus desdobramentos. Das 9 ações de controle e seus desdobramentos, 5 estão concluídas, 3 foram canceladas e 1 estava em andamento.

Na SEPVI, foram sugeridas ou recomendadas 18 ações de controle e seus desdobramentos. Das 18 ações de controle e seus desdobramentos, 5 estão concluídas, 10 foram canceladas e 3 estavam em andamento.

Na SEFAM, foram sugeridas ou recomendadas 6 ações de controle e seus desdobramentos. Das 6 ações de controle e seus desdobramentos, 3 estão concluídas, 1 foi cancelada e 2 estavam em andamento.

Desta forma, para o processo produtivo do IFA da vacina febre amarela, foram sugeridas ou recomendadas o total de 33 ações de controle e seus desdobramentos. Das 33 ações de controle e seus desdobramentos, 13 estão concluídas, 14 foram canceladas e 6 estavam em andamento.



Na figura 13, pode-se observar o percentual das ações de controle e seus desdobramentos que foram concluídas, canceladas e as que estavam em andamento.

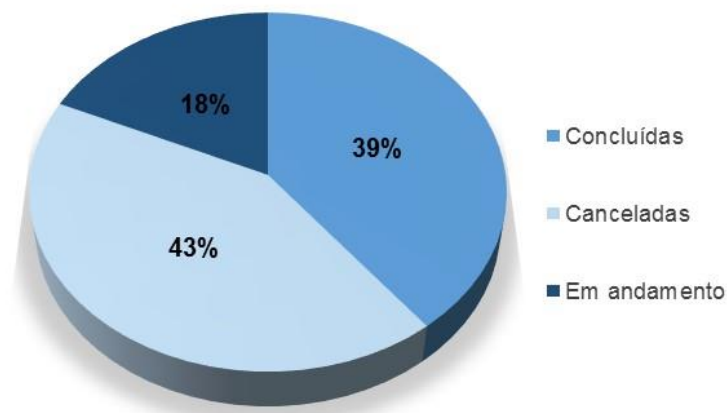


Figura 13: Percentual das ações de controle e seus desdobramentos que foram concluídas, canceladas e as que estavam em andamento.

Após o levantamento do percentual das ações de controle concluídas, canceladas e as que estavam em andamento, foi possível evidenciar a necessidade de desenvolver critérios para o monitoramento das ações que estavam em andamento e as que foram canceladas, visto que esta quantidade representa um valor significativo de 61% em relação às ações concluídas.

#### 6.4 Monitoramento das atividades do processo produtivo do IFA da vacina febre amarela

Serão discutidas a seguir as definições das atividades com suas respectivas frequências para o monitoramento do processo produtivo, a elaboração das folhas de verificação a serem utilizadas para a realização do monitoramento e coleta de dados destes, bem como as proposições de melhorias nos documentos internos como forma de intensificar a rastreabilidade dos registros do processo e identificar a necessidade de incluir informações para evidenciar a execução das atividades implementadas após a conclusão do gerenciamento de risco à qualidade deste processo.

Anteriormente as definições de monitoramento e sugestões de melhoria da documentação interna, foram avaliados os documentos internos utilizados para o

registro do processo produtivo do IFA da vacina febre amarela, com o intuito de verificar a veracidade das informações, bem como a viabilidade das propostas de melhoria.

#### 6.4.1 Etapa A – Seleção e incubação de ovos SPF:

A etapa de seleção e incubação de ovos SPF é constituída por 8 atividades que foram submetidas à avaliação de riscos. Dentre estas 8 atividades, foram identificados 12 modos de falha, sendo 1 modo de falha de nível médio e 11 modos de falha de nível baixo. Dos 11 modos de falha de nível baixo de risco, 4 tiveram recomendações sugeridas e 7 não houveram a necessidade de ação.

A folha de verificação para o monitoramento das atividades desta etapa pode ser observada na Figura 14, e nesta serão registrados os monitoramentos realizados no processo produtivo.

##### Atividade de recebimento dos ovos:

Para esta atividade foi identificado 1 modo de falha (descarregamento inadequado) com ação recomendada para o controle do risco implementada, que é a execução do descarregamento dos ovos serem realizados pelos operadores do almoxarifado ao invés de ser pelos operadores do SEOVO, sendo assim, por ser um modo de falha de nível baixo, o monitoramento desta atividade deverá ser quinzenal. Este monitoramento contempla se o descarregamento foi realizado pelos operadores do almoxarifado e se houve quebra de ovos durante o descarregamento, se sim, qual foi a quantidade de ovos quebrados.

Como proposição de melhoria no protocolo (DI 1535) de registro desta atividade, foi sugerida a inclusão da assinatura do operador do almoxarifado a ser realizada no término do descarregamento e um campo para o operador do almoxarifado relatar se foi encontrado ovos quebrados durante o descarregamento.

#### Atividade de inspeção da caixa:

Para esta atividade foi identificado 1 modo de falha (não visualização da embalagem danificada) com ação recomendada para o controle do risco implementada, que é a execução do descarregamento dos ovos serem realizados pelos operadores do almoxarifado ao invés de ser pelos operadores do SEOVO, sendo assim, por ser um modo de falha de nível baixo, o monitoramento desta atividade deverá ser quinzenal. Este monitoramento contempla se o descarregamento foi realizado pelos operadores do almoxarifado e se foi identificada alguma embalagem danificada causando menor rendimento durante o descarregamento, se sim, qual foi a quantidade de embalagem danificada.

Como proposição de melhoria no protocolo (DI 1535) de registro desta atividade, foi sugerida conforme a atividade anterior, a inclusão da assinatura do operador do almoxarifado a ser realizada no término do descarregamento e um *check list* padronizando a descrição dos aspectos a serem inspecionados nas embalagens para o preenchimento do operador do almoxarifado.

#### Atividade de assepsia das caixas com álcool 70%:

Para esta atividade foi identificado 1 modo de falha (limpeza inadequada), o qual não houve a necessidade de ação, porém o controle existente é a verificação da assepsia das caixas pelos operadores, sendo assim, por ser um modo de falha de nível baixo, o monitoramento desta atividade deverá ser quinzenal. Este monitoramento contempla se os operadores realizaram a verificação da assepsia das caixas antes do seu uso.

Como proposição de melhoria no protocolo (DI 1535) de registro desta atividade, foi sugerida a inclusão do registro da assepsia das caixas.

### Atividade de armazenar as caixas em sala refrigerada:

Para esta atividade foi identificado 1 modo de falha (temperatura inadequada) que foi desmembrado em três ações para o controle do risco, sendo 2 ações sugeridas e 1 recomendada.

A primeira ação sugerida foi implementada, tendo como ação para o controle do risco a verificação da temperatura da sala durante a noite, sendo realizada pelo plantonista da COPREST, nos dias em que a sala estiver com ovo, sendo assim, por ser um modo de falha de nível médio, o monitoramento desta atividade deverá ser semanal. Este monitoramento contempla se os plantonistas da COPREST verificaram e registraram a temperatura da sala nas noites em que haviam ovos estocados e se o termômetro disponível na sala estava calibrado.

A segunda ação recomendada estava em andamento e o seu controle existente é a verificação da temperatura pelos operadores através de termômetro disponível na sala, sendo assim, por ser um modo de falha de nível médio, o monitoramento desta atividade deverá ser semanal. Este monitoramento contempla se os operadores do SEOVO verificaram a temperatura da sala nos dias em que haviam ovos estocados e se o termômetro disponível na sala estava calibrado.

A terceira ação sugerida foi implementada, tendo como ação para o controle do risco a realização de um estudo para definir a temperatura de refrigeração mínima e máxima adequada da sala, tendo como resultado do estudo a faixa entre 10 à 23°C, sendo assim, por ser um modo de falha de nível médio, o monitoramento desta atividade deverá ser semanal. Este monitoramento contempla se as temperaturas registradas nas planilhas dos plantonistas da COPREST e dos operadores do SEOVO, estavam dentro da faixa especificada (10 à 23°C).

Como proposição de melhoria no protocolo (DI 1535) de registro desta atividade, foi sugerida a inclusão da temperatura da sala a ser registrada pelo operador do SEOVO no ato da estocagem, além das verificações de temperaturas já realizadas rotineiramente para suprir a ausência do sistema supervisor.

Atividade de retirar os suportes com ovos da caixa de papelão:

Para esta atividade foi identificado 1 modo de falha (descarregamento inadequado) o qual não houve a necessidade de ação e não há controle existente definido, ou seja, o monitoramento desta atividade será do próprio modo de falha que é o descarregamento inadequado acarretando quebra de ovos, sendo assim, por ser um modo de falha de nível baixo, o monitoramento desta atividade deverá ser quinzenal. Este monitoramento contempla se no descarregamento dos suportes com ovos da caixa de papelão pelos operadores do SEOVO houve quebra de ovos, se sim, qual a quantidade de ovos quebrados.

Como proposição de melhoria no protocolo (DI 1535) de registro desta atividade, foi sugerida a inclusão do registro de quebra de ovos com a sua respectiva quantidade.

Atividade de transferir os ovos para suporte plástico com a câmara de ar voltada para cima:

Para esta atividade foram identificados 2 modos de falha, os quais não houveram a necessidade de ação.

Para o primeiro modo de falha (posição inadequada do ovo) não houve a necessidade de ação e o seu controle existente é a ovoscopia, sendo assim, por ser um modo de falha de nível baixo, o monitoramento desta atividade deverá ser quinzenal. Este monitoramento contempla se na ovoscopia foi identificado ovos sem o desenvolvimento embrionário devido a sua posição inadequada no suporte.

Para o segundo modo de falha (não integridade do ovo) não houve a necessidade de ação e o seu controle existente é visual pelo operador, sendo assim, por ser um modo de falha de nível baixo, o monitoramento desta atividade deverá ser quinzenal. Este monitoramento contempla se os operadores do SEOVO estavam realizando a verificação dos ovos quanto à sua integridade.

Como proposição de melhoria no protocolo (DI 1535) de registro desta atividade, foi sugerida a inclusão de um duplo *check* quanto a posição adequada dos ovos no suporte e a sua integridade.

#### Atividade de retirar amostras para o controle de qualidade:

Para esta atividade foi identificado 1 modo de falha (identificação incorreta dos ovos) que foi desmembrado em três ações para o controle do risco, sendo as 3 ações recomendadas e canceladas.

As ações recomendadas para o controle do risco foram canceladas e os seus controles existentes são: o duplo *check* realizado por mais de um operador e a verificação ao chegar no DEQUA, sendo assim, por ser um modo de falha de nível baixo, o monitoramento desta atividade deverá ser quinzenal. Este monitoramento contempla se o operador do SEOVO realizou o duplo *check* da identificação da amostra e se a identificação das amostras contempla 0 ou 9 dias de incubação e o número do registro do ovo para cada plantel.

Como proposição de melhoria no protocolo (DI 1535) de registro desta atividade, foi sugerida a inclusão de um campo para o preenchimento de todas as informações que foram inseridas no ovo antes de enviar ao DEQUA e a assinatura do operador do SEOVO responsável pela realização do duplo *check* da identificação da amostra.

#### Atividade de incubar os ovos por 9 dias:

Para esta atividade foram identificados 4 modos de falha, os quais 1 teve ação recomendada e implementada e 3 não houveram a necessidade de ação.

Para o primeiro modo de falha (falha no equipamento) não houve a necessidade de ação e os seus controles existentes são: a qualificação do equipamento, a manutenção preventiva e o equipamento estar ligado no sistema supervisório, sendo assim, por ser um modo de falha de nível baixo, o monitoramento desta atividade deverá ser quinzenal. Este monitoramento contempla se a qualificação da incubadora estava dentro do prazo de validade, se o cronograma de manutenção preventiva da incubadora estava sendo cumprido e se a incubadora estava ligada no sistema supervisório.

Para o segundo modo de falha (não acionamento do sistema supervisório) não houve a necessidade de ação e não há controle existente definido, ou seja, o monitoramento desta atividade será do próprio modo de falha que é não acionamento

do sistema supervisório acarretando a ausência do registro de temperatura da incubadora, sendo assim, por ser um modo de falha de nível baixo, o monitoramento desta atividade deverá ser quinzenal. Este monitoramento contempla se o operador do SEOVO acionou o sistema supervisório no início da incubação.

Para o terceiro modo de falha (não acionamento do sistema de viragem) sua ação recomendada para o controle do risco foi implementada, que foi a inclusão de um *check list* no protocolo de registro desta atividade para o acionamento do sistema de viragem, sendo assim, por ser um modo de falha de nível baixo, o monitoramento desta atividade deverá ser quinzenal. Este monitoramento contempla se o operador do SEOVO acionou o sistema de viragem no início da incubação e registrou no protocolo.

Para o quarto modo de falha (temperatura inadequada) não houve a necessidade de ação e o seu controle existente é a verificação da temperatura pelo termômetro da incubadora, sendo assim, por ser um modo de falha de nível baixo, o monitoramento desta atividade deverá ser quinzenal. Este monitoramento contempla se a temperatura do termômetro da incubadora estava de acordo com a registrada no sistema supervisório e se o termômetro da incubadora estava calibrado.

Como proposição de melhoria no protocolo (DI 3311) de registro desta atividade, foi sugerida a inclusão da temperatura da incubadora no início da incubação e anexar a carta gráfica emitida pelo sistema supervisório ao protocolo.

FOLHA DE VERIFICAÇÃO																																					
Processo produtivo do insumo farmacêutico ativo (IFA) da vacina febre amarela - Seção de Ovoscopia - SEOVO																																					
Etapa A - Seleção e incubação de ovos SPF			Mês/Ano: _____ / _____																																		
			Responda "S" para sim ou "N" para não																																		
Atividades	Monitoramento	Frequência	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31				
1	Recebimento dos ovos	O descarregamento foi realizado pelos operadores do almoxarifado?	Quinzenal																																		
		Houve quebra de ovos durante o descarregamento? Se sim, qual foi a quantidade? _____																																			
2	Inspeção das caixas	O descarregamento foi realizado pelos operadores do almoxarifado?	Quinzenal																																		
		Foi identificada alguma embalagem danificada causando menor rendimento durante o descarregamento? Se sim, qual foi a quantidade? _____																																			
3	Assepsia das caixas com álcool 70%	Os operadores realizaram a verificação da assepsia das caixas antes do seu uso?	Quinzenal																																		
4	Armazenar as caixas em sala refrigerada	Os plantonistas da COPREST verificaram e registraram a temperatura da sala nas noites em que haviam ovos estocados?	Semanal																																		
		Os operadores do SEOVO verificaram e registraram a temperatura da sala nos dias em que haviam ovos estocados?																																			
		O termômetro disponível na sala estava calibrado?																																			
		As temperaturas registradas nas planilhas dos plantonistas da COPREST e dos operadores do SEOVO estavam dentro da faixa especificada (10 à 23°C)?																																			
5	Retirar os suportes com ovos da caixa de papelão	No descarregamento dos suportes com ovos da caixa de papelão pelos operadores do SEOVO houve quebra de ovos? Se sim, qual foi a quantidade? _____	Quinzenal																																		
6	Transferir os ovos para o suporte plástico com câmara de ar voltada para cima	Na ovoscopia foi identificado ovos sem o desenvolvimento embrionário devido a sua posição inadequada no suporte?	Quinzenal																																		
		Os operadores do SEOVO estavam realizando a verificação dos ovos quanto à sua integridade?																																			
7	Retirar amostras para controle de qualidade	O operador do SEOVO realizou o duplo check da identificação da amostra?	Quinzenal																																		
		A identificação da amostra contemplava 0 ou 9 dias de incubação e o número do registro do ovo para cada plantel?																																			
8	Incubar os ovos por 9 dias	A qualificação da incubadora estava dentro do prazo de validade?	Quinzenal																																		
		O cronograma de manutenção preventiva da incubadora estava sendo cumprido?																																			
		A incubadora estava ligada no sistema supervisorio?																																			
		O operador do SEOVO acionou o sistema supervisorio no inicio da incubação?																																			
		O operador do SEOVO acionou o sistema de viragem no inicio da incubação e registrou no protocolo?																																			
		A temperatura do termômetro da incubadora estava de acordo com a registrada no sistema supervisorio?																																			
		O termômetro da incubadora estava calibrado?																																			
Observação:																																					

Figura 14: Folha de verificação para o monitoramento das atividades da etapa A – Seleção e incubação de ovos SPF (elaborado pelo autor).



#### 6.4.2 Etapa B – Transiluminação de ovos SPF

A etapa de transiluminação de ovos SPF é constituída por 5 atividades que foram submetidas à avaliação de riscos. Dentre estas 5 atividades, foram identificados 7 modos de falha, sendo os 7 modos de falha de nível baixo. Dos 7 modos de falha de nível baixo de risco, 2 tiveram recomendações sugeridas e 5 não houveram a necessidade de ação.

A folha de verificação para o monitoramento das atividades desta etapa pode ser observada na Figura 15, e nesta serão registrados os monitoramentos realizados no processo produtivo.

##### Atividade de realizar a transiluminação dos ovos:

Para esta atividade foram identificados 2 modos de falha, os quais não houveram a necessidade de ação.

Para o primeiro modo de falha (falha no equipamento) não houve a necessidade de ação e o seu controle existente é a aquisição de um equipamento extra, sendo assim, por ser um modo de falha de nível baixo, o monitoramento desta atividade deverá ser quinzenal. Este monitoramento contempla se havia equipamento disponível para utilização no caso de problemas no ovoscópio.

Para o segundo modo de falha (passagem de ovos não férteis para a etapa seguinte) não houve a necessidade de ação e o seu controle existente é a realização da segunda transiluminação, sendo assim, por ser um modo de falha de nível baixo, o monitoramento desta atividade deverá ser quinzenal. Este monitoramento contempla se os operadores do SEOVO realizaram a segunda transiluminação antes de enviar os ovos para a inoculação.

Como proposição de melhoria no protocolo (DI 3311) de registro desta atividade, foi sugerida a inclusão do registro da segunda transiluminação realizada por outro operador do SEOVO.

#### Atividade de retirar amostras para o controle de qualidade:

Para esta atividade foi identificado 1 modo de falha (identificação incorreta dos ovos) que foi desmembrado em três ações para o controle do risco, sendo as 3 ações recomendadas e canceladas.

As ações recomendadas para o controle do risco foram canceladas e os seus controles existentes são: o duplo *check* realizado por mais de um operador e a verificação ao chegar no DEQUA, sendo assim, por ser um modo de falha de nível baixo, o monitoramento desta atividade deverá ser quinzenal. Este monitoramento contempla se o operador do SEOVO realizou o duplo *check* da identificação da amostra e se a identificação das amostras contemplava 0 ou 9 dias de incubação e o número do registro do ovo para cada plantel.

Como proposição de melhoria no protocolo (DI 1535) de registro desta atividade, foi sugerida a inclusão de um campo para o preenchimento de todas as informações que foram inseridas no ovo antes de enviar ao DEQUA e a assinatura do operador do SEOVO responsável pela realização do duplo *check* da identificação da amostra.

#### Atividade de armazenar na incubadora pós-inoculação:

Para esta atividade foram identificados 2 modos de falha, os quais não houveram a necessidade de ação.

Para o primeiro modo de falha (falha no equipamento) não houve a necessidade de ação e os seus controles existentes são: a qualificação do equipamento, a manutenção preventiva e o equipamento estar ligado no sistema supervisório, sendo assim, por ser um modo de falha de nível baixo, o monitoramento desta atividade deverá ser quinzenal. Este monitoramento contempla se a qualificação da incubadora estava dentro do prazo de validade, se o cronograma de manutenção preventiva da incubadora estava sendo cumprido e se a incubadora estava ligada no sistema supervisório.

Para o segundo modo de falha (temperatura inadequada) não houve a necessidade de ação e o seu controle existente é a verificação da temperatura pelo termômetro da incubadora, sendo assim, por ser um modo de falha de nível baixo, o

monitoramento desta atividade deverá ser quinzenal. Este monitoramento contempla se a temperatura do termômetro da incubadora está de acordo com a registrada no sistema supervisor e se o termômetro da incubadora está calibrado.

Como proposição de melhoria no protocolo (DI 3311) de registro desta atividade, foi sugerida a inclusão da temperatura da incubadora no início da incubação.

#### Atividade de preparar os ovos para a inoculação:

Para esta atividade foi identificado 1 modo de falha (carrear particulado para a sala limpa) com sua ação recomendada para o controle do risco implementada, que é a limpeza dos ovos com álcool 70% antes de entrar na sala limpa, sendo assim, por ser um modo de falha de nível baixo, o monitoramento desta atividade deverá ser quinzenal. Este monitoramento contempla se os operadores do SEOVO realizaram a limpeza dos ovos com álcool 70% antes de entrar na sala limpa para serem inoculados

Como proposição de melhoria no protocolo (DI 3311) de registro desta atividade, foi sugerida a inclusão do registro da limpeza dos ovos com álcool 70%.

#### Atividade de desinfetar com tintura de iodo:

Para esta atividade foi identificado 1 modo de falha (não desinfetar o ovo) o qual não houve a necessidade de ação e o seu controle existente é a verificação da desinfecção do ovo por mais um operador do SEOVO, sendo assim, por ser um modo de falha de nível baixo, o monitoramento desta atividade deverá ser quinzenal. Este monitoramento contempla se havia um operador do SEOVO realizando um duplo *check* da desinfecção dos ovos e se foi descartado ovos por não estarem desinfetados, se sim, qual foi a quantidade de ovos descartados.

Como proposição de melhoria no protocolo (DI 3311) de registro desta atividade, foi sugerida a inclusão do registro do quantitativo dos ovos descartados por não estarem desinfetados pelos operadores do SEPVI.

FOLHA DE VERIFICAÇÃO																																		
Processo produtivo do insumo farmacêutico ativo (IFA) da vacina febre amarela - Seção de Ovoscopia - SEOVO																																		
Etapa B - Transiluminação de ovos SPF			Mês/Ano: _____ / _____																															
			Responda "S" para sim ou "N" para não																															
Atividades	Monitoramento	Frequência	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	
1	Realizar transiluminação	Havia equipamento disponível para utilização no caso de problemas no ovoscópio?	Quinzenal																															
		Os operadores do SEOVO realizaram a segunda transiluminação antes de enviar os ovos para a inoculação?																																
2	Retirar amostras para controle de qualidade	O operador do SEOVO realizou o duplo check da identificação da amostra?	Quinzenal																															
		A identificação da amostra contemplava 0 ou 9 dias de incubação e o número do registro do ovo para cada plantel?																																
3	Armazenar na incubadora pós-inoculação	A qualificação da incubadora estava dentro do prazo de validade?	Quinzenal																															
		O cronograma de manutenção preventiva da incubadora estava sendo cumprido?																																
		A incubadora estava ligada no sistema supervisorio?																																
		A temperatura do termômetro da incubadora estava de acordo com a registrada no sistema supervisorio?																																
4	Preparar os ovos para inoculação	Os operadores do SEOVO realizaram a limpeza dos ovos com álcool 70% antes de entrar na sala limpa para serem inoculados?	Quinzenal																															
		O termômetro da incubadora estava calibrado?																																
5	Desinfetar com tintura de iodo	Havia um operador do SEOVO para realizar o duplo check da desinfecção do ovo?	Quinzenal																															
		Foi descartado ovos por não estarem desinfetados? Se sim, qual foi a quantidade? _____																																
Observação:																																		

Figura 15: Folha de verificação para o monitoramento das atividades da etapa B – transiluminação de ovos SPF (elaborado pelo autor).

#### 6.4.3 Etapa C – Preparo de inóculo

A etapa de preparo de inóculo é constituída por 4 atividades que foram submetidas à avaliação de riscos. Dentre estas 4 atividades, foram identificados 7 modos de falha, sendo 3 modos de falha de nível médio e 4 modos de falha de nível baixo. O modo de falha de nível médio de risco estava situado no intervalo fechado de NPR de 16 a 45, sendo assim, a ação sugerida para este modo de falha é adequação da atividade através de ajustes na rotina ou nos procedimentos existentes. Dos 4 modos de falha de nível baixo de risco, 1 tiveram recomendação sugerida e 3 não houveram a necessidade de ação.

A folha de verificação para o monitoramento das atividades desta etapa pode ser observada na Figura 16, e nesta serão registrados os monitoramentos realizados no processo produtivo.

#### Atividade de reconstituir adicionando WFI (1:50):

Para esta atividade foram identificados 2 modos de falha, os quais 1 teve ação sugerida e cancelada e 1 foi desmembrado em 2 ações recomendadas e que estavam em andamento.

Para o primeiro modo de falha (volume inadequado do vírus semente e do diluente) sua ação para o controle do risco foi cancelada e os controles existentes são: seringa graduada, acompanhamento pelo operador de apoio e verificação do material antes do processo, sendo assim, por ser um modo de falha de nível médio, o monitoramento desta atividade deverá ser semanal. Este monitoramento contempla se estava sendo usada a seringa graduada na reconstituição do vírus semente, se o operador de apoio do SEPVI estava realizando o acompanhamento do cálculo e da reconstituição do vírus semente e se o material utilizado na reconstituição do vírus semente foi verificado antes de iniciar o processo.

Para o segundo modo de falha (temperatura inadequada do constituinte) foram desmembradas duas ações sugeridas que estavam em andamento e os seus controles existentes são: material extra, verificação do operador em relação a quantidade de gelo e teste de potência, sendo assim, por ser um modo de falha de nível baixo, o monitoramento desta atividade deverá ser quinzenal. Este monitoramento contempla se havia material extra disponível caso ocorra qualquer eventualidade, se o frasco do reconstituente estava emergido em banho de gelo e se o resultado do teste de potência emitido pelo controle de qualidade estava satisfatório.

Como proposição de melhoria no protocolo (DI 1545) de registro desta atividade, foi sugerida a inclusão do registro de conferência do quantitativo de frascos de vírus semente e de diluentes retirados para inocular os ovos.

#### Atividade de separar amostras:

Para esta atividade foi identificado 1 modo de falha (contaminação da amostra) o qual não houve a necessidade de ação e os seus controles existentes são: a verificação da esterilidade do inóculo e a certificação dos materiais, sendo assim, por ser um modo de falha de nível baixo, o monitoramento desta atividade deverá ser quinzenal. Este monitoramento contempla se o resultado do teste de esterilidade do

inóculo emitido pelo controle de qualidade deste lote monitorado estava satisfatório e se os materiais utilizados para amostragem possuíam certificado de aprovação.

Como proposição de melhoria no protocolo (DI 1545) de registro desta atividade, foi sugerida a inclusão de um *check list* para verificação dos certificados dos materiais utilizados na amostragem e anexar o laudo do controle de qualidade com o resultado do teste de esterilidade do inóculo ao protocolo.

#### Atividade de preparar as seringas:

Para esta atividade foram identificados 3 modos de falha, os quais 2 tiveram ação sugerida e cancelada e 1 não houve a necessidade de ação.

Para o primeiro modo de falha (montagem inadequada da seringa) não houve a necessidade de ação e os seus controles existentes são: visual do operador, sendo assim, por ser um modo de falha de nível baixo, o monitoramento desta atividade deverá ser quinzenal. Este monitoramento contempla se o operador realizou inspeção visual da seringa para verificar a ausência de ar antes de utilizá-la na atividade.

Para o segundo modo de falha (tempo inadequado até a inoculação) sua ação sugerida para o controle do risco foi cancelada e o seu controle existente é o controle de tempo pelo operador e o teste de potência do controle de qualidade, sendo assim, por ser um modo de falha de nível médio, o monitoramento desta atividade deverá ser semanal. Este monitoramento contempla se o operador de apoio estava controlando o tempo para utilização do inóculo e se o resultado do teste de potência emitido pelo controle de qualidade estava satisfatório.

Para o terceiro modo de falha (temperatura inadequada do reconstituente) sua ação sugerida para o controle do risco foi cancelada e o seu controle existente é a imersão do inóculo em banho de gelo, sendo assim, por ser um modo de falha de nível médio, o monitoramento desta atividade deverá ser semanal. Este monitoramento contempla se o operador estava mantendo o inóculo em banho de gelo até a sua utilização.

Como proposição de melhoria no protocolo (DI 1545) de registro desta atividade, foi sugerida a inclusão de um *check list* para a imersão das seringas em banho de gelo e um campo para o preenchimento dos horários de início e término da sua utilização na inoculação dos ovos.

### Atividade de separar amostras:

Para esta atividade foi identificado 1 modo de falha (contaminação da amostra) o qual não houve a necessidade de ação e os seus controles existentes são: a verificação da esterilidade do inóculo e a certificação dos materiais, sendo assim, por ser um modo de falha de nível baixo, o monitoramento desta atividade deverá ser quinzenal. Este monitoramento contempla se o resultado do teste de esterilidade do inóculo emitido pelo controle de qualidade deste lote monitorado estava satisfatório e se os materiais utilizados para amostragem possuem certificado de aprovação.

Como proposição de melhoria no protocolo (DI 1545) de registro desta atividade, foi sugerida a inclusão de um *check list* para verificação dos certificados dos materiais utilizados na amostragem e anexar o laudo do controle de qualidade com o resultado do teste de esterilidade do inóculo ao protocolo.

FOLHA DE VERIFICAÇÃO																																		
Processo produtivo do insumo farmacêutico ativo (IFA) da vacina febre amarela - Seção de Produção de Vírus - SEPVI																																		
Etapa C - Preparo do inóculo			Mês/Ano: _____ / _____																															
			Responda "S" para sim ou "N" para não																															
Atividades	Monitoramento	Frequência	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	
1	Reconstituir adicionando WFI (1.50)	Estava sendo usada a seringa graduada na reconstituição do vírus semente?																																
		O operador de apoio do SEPVI estava realizando o acompanhamento do cálculo e da reconstituição do vírus semente?																																
	O material utilizado na reconstituição do vírus semente foi verificado antes de iniciar o processo?																																	
	Havia material extra disponível caso ocorra qualquer eventualidade? O frasco do reconstituinte estava emergido em banho de gelo? O resultado do teste de potência emitido pelo controle de qualidade estava satisfatório?	Quinzenal																																
2	Separar amostras	O resultado do teste de esterilidade do inóculo emitido pelo controle de qualidade estava satisfatório?																																
		Os materiais utilizados para amostragem possuíam certificado de aprovação?	Quinzenal																															
3	Preparar as seringas	O operador realizou inspeção visual da seringa para verificar a ausência de ar antes de utilizá-la na atividade?	Semanal																															
		O operador de apoio estava controlando o tempo para utilização do inóculo?																																
		O resultado do teste de potência emitido pelo controle de qualidade estava satisfatório? O operador estava mantendo o inóculo em banho de gelo até a sua utilização?	Quinzenal																															
4	Separar amostras	O resultado do teste de esterilidade do inóculo emitido pelo controle de qualidade deste lote monitorado estava satisfatório?																																
		Os materiais utilizados para amostragem possuem certificado de aprovação?	Quinzenal																															
Observação:																																		

Figura 16: Folha de verificação para o monitoramento das atividades da etapa C – preparo do inóculo (elaborado pelo autor).

#### 6.4.4 Etapa D – Inoculação dos ovos embrionados

A etapa de inoculação dos ovos embrionados é constituída por 6 atividades que foram submetidas à avaliação de riscos. Dentre estas 6 atividades, 2 atividades não foram identificados modos de falha, sendo assim, das 4 atividades restantes, foram identificados 10 modos de falha, sendo 1 modo de falha de nível médio e 9 modos de falha de nível baixo. O modo de falha de nível médio de risco estava situado no intervalo fechado de NPR de 16 a 45, sendo assim, a ação sugerida para este modo de falha é adequação da atividade através de ajustes na rotina ou nos procedimentos existentes. Dos 9 modos de falha de nível baixo de risco, 5 tiveram recomendação sugerida e 4 não houveram a necessidade de ação.

A folha de verificação para o monitoramento das atividades desta etapa pode ser observada na Figura 17, e nesta serão registrados os monitoramentos realizados no processo produtivo.

##### Atividade de carbonizar a casca do ovo no centro:

Para esta atividade foram identificados 2 modos de falha, os quais 1 teve ação recomendada e cancelada e 1 não houve a necessidade de ação.

Para o primeiro modo de falha (problema no equipamento - maçarico) sua ação recomendada para o controle do risco foi cancelada e o seu controle existente é visual pelo operador e equipamento extra, sendo assim, por ser um modo de falha de nível baixo, o monitoramento desta atividade deverá ser quinzenal. Este monitoramento contempla se foi enviado para a próxima etapa (perfuração com estilete) ovos com ausência de carbonização e se havia equipamento disponível para utilização no caso de problemas no maçarico.

Para o segundo modo de falha (queima fora do ponto central) não houve a necessidade de ação e os seus controles existentes são: visual do operador e ovoscopia, sendo assim, por ser um modo de falha de nível baixo, o monitoramento desta atividade deverá ser quinzenal. Este monitoramento contempla se na ovoscopia foi detectada carbonização do ovo fora do ponto central causando perda do embrião.



Como proposição de melhoria no protocolo (DI 1545) de registro desta atividade, foi sugerida a inclusão do quantitativo de perda de ovos devido a problemas ocorridos no maçarico.

#### Atividade de perfurar a casca com estilete estéril:

Para esta atividade foram identificados 2 modos de falha (força inadequada sobre o ovo e estilete não amolado), os quais não houveram a necessidade de ação e os seus controles existentes são: visual do operador e estilete extra, sendo assim, por ser um modo de falha de nível baixo, o monitoramento desta atividade deverá ser quinzenal. Este monitoramento contempla se durante a perfuração houve perda de ovos devido ao estilete não está amolado.

Como proposição de melhoria no protocolo (DI 1545) de registro desta atividade, foi sugerida a inclusão do quantitativo de perda de ovos devido ao fato estilete não estar amolado.

#### Atividade de inocular os ovos:

Para esta atividade foram identificados 5 modos de falha, os quais 5 tiveram a mesma ação sugerida e cancelada (automatizar o sistema de inoculação), e desses 5 modos de falha, 2 tiveram a mesma ação recomendada e implementada (sanitização dos ovos).

Para o primeiro e quinto modo de falha (inoculação fora do ângulo e inocular fora do ponto central) foi recomendada e implementada para o controle do risco a mesma ação, que é a sanitização dos ovos, sendo assim, por ser um modo de falha de nível baixo, o monitoramento desta atividade deverá ser quinzenal. Este monitoramento contempla se o operador estava realizando a sanitização dos ovos com álcool 70% antes da inoculação.

Para o segundo, terceiro e quarto modo de falha (volume inadequado, não exercer a força adequada na injeção e não introduzir toda a agulha) foi sugerida e cancelada para o controle do risco a mesma ação e os seus controles existentes são: a ovoscopia e a utilização de 1 seringa para inocular 16 ovos, sendo assim, por ser

um modo de falha de nível médio, o monitoramento desta atividade deverá ser semanal. Este monitoramento contempla se na ovoscopia foi detectada perda de embrião devido a inoculação incorreta e se o operador utilizou o volume de uma seringa para inocular 16 ovos.

Como proposição de melhoria no protocolo (DI 1545) de registro desta atividade, foi sugerida a inclusão do registro do operador responsável pela sanitização dos ovos com álcool 70%, o lote do álcool 70% usado na sanitização e o horário de início e término.

#### Atividade de selar os ovos com cola fenolada:

Para esta atividade foi identificado 1 modo de falha (adição de cola inadequada) o qual não houve a necessidade de ação e o seu controle existente é visual do operador, sendo assim, por ser um modo de falha de nível baixo, o monitoramento desta atividade deverá ser quinzenal. Este monitoramento contempla se houve perda de ovos devido a excesso ou carência de cola fenolada.

Como proposição de melhoria no protocolo (DI 1545) de registro desta atividade, foi sugerida a inclusão do quantitativo de perda de ovos devido a excesso ou carência de cola fenolada.

#### Atividade de organizar nos suportes da incubadora:

Para esta atividade não foi identificado modo de falha e nem proposição de melhoria no protocolo (DI 3311) de registro desta atividade.

#### Atividade de enviar para SEOVO:

Para esta atividade não foi identificado modo de falha e nem proposição de melhoria nos protocolos (DI 3311 e 1545) de registro desta atividade.

FOLHA DE VERIFICAÇÃO																																	
Processo produtivo do insumo farmacêutico ativo (IFA) da vacina febre amarela - Seção de Produção de Vírus - SEPVI																																	
Etapa D - Inoculação dos ovos embrionados			Mês/Ano: _____/_____/_____																														
			Responda "S" para sim ou "N" para não																														
Atividades	Monitoramento	Frequência	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31
1	Carbonizar a casca do ovo no centro	Foi enviado para a próxima etapa (perfuração com estilete) ovos com ausência de carbonização?																															
		Havia equipamento disponível para utilização no caso de problemas no maçarico?																															
		Na ovoscopia foi detectada carbonização do ovo fora do ponto central causando perda do embrião?																															
2	Perfurar a casca com estilete estéril	Durante a perfuração houve perda de ovos devido ao estilete não está amolado?																															
3	Inocular os ovos	O operador estava realizando a sanitização dos ovos com álcool 70% antes da inoculação?																															
		Na ovoscopia foi detectada perda de embrião devido a inoculação incorreta?																															
		O operador utilizou o volume de uma seringa para inocular 16 ovos?																															
4	Selar os ovos com cola fenolada	Houve perda de ovos devido a excesso ou carência de cola fenolada?																															
5	Organizar nos suportes da incubadora	Não foi encontrado modo de falha	N/A																														
6	Enviar para o SEOVO	Não foi encontrado modo de falha	N/A																														
Observação:																																	

Figura 17: Folha de verificação para o monitoramento das atividades da etapa D – inoculação dos ovos embrionados (elaborado pelo autor).

#### 6.4.5 Etapa E – Incubação e transiluminação dos ovos inoculados

A etapa de incubação e transiluminação dos ovos inoculados é constituída por 2 atividades que foram submetidas à avaliação de riscos. Dentre estas 2 atividades, foram identificados 5 modos de falha, sendo todos os 5 modos de falha de nível baixo e os 5 não houveram a necessidade de ação.

A folha de verificação para o monitoramento das atividades desta etapa pode ser observada na Figura 18, e nesta serão registrados os monitoramentos realizados no processo produtivo.

#### Atividade de incubar por 3 dias:

Para esta atividade foram identificados 3 modos de falha, os quais não houveram a necessidade de ação.

Para o primeiro modo de falha (falha no equipamento) não houve a necessidade de ação e os seus controles existentes são: a qualificação do equipamento e a manutenção preventiva e o equipamento estar ligado no sistema supervisorio, sendo assim, por ser um modo de falha de nível baixo, o monitoramento desta atividade deverá ser quinzenal. Este monitoramento contempla se a qualificação da incubadora estava dentro do prazo de validade, se o cronograma de manutenção preventiva da incubadora estava sendo cumprido e se o equipamento estava ligado no sistema supervisorio.

Para o segundo modo de falha (temperatura inadequada) não houve a necessidade de ação e o seu controle existente é a verificação da temperatura pelo termômetro da incubadora, sendo assim, por ser um modo de falha de nível baixo, o monitoramento desta atividade deverá ser quinzenal. Este monitoramento contempla se a temperatura do termômetro da incubadora estava de acordo com a registrada no sistema supervisorio e se o termômetro da incubadora estava calibrado.

Para o terceiro modo de falha (colocar a bandeja na incubadora errada) não houve a necessidade de ação e o seu controle existente é a programação da produção que somente permite que uma incubadora vazia fique ligada, sendo assim, por ser um modo de falha de nível baixo, o monitoramento desta atividade deverá ser quinzenal. Este monitoramento contempla se havia somente uma incubadora vazia ligada aguardando a incubação dos ovos inoculados.

Como proposição de melhoria no protocolo (DI 3311) de registro desta atividade, foi sugerida a inclusão da temperatura da incubadora no início da incubação e anexar a carta gráfica emitida pelo sistema supervisorio ao protocolo.

#### Atividade de realizar a transiluminação pós-inoculação:

Para esta atividade foram identificados 2 modos de falha, os quais não houveram a necessidade de ação.

Para o primeiro modo de falha (falha no equipamento) não houve a necessidade de ação e o seu controle existente é a aquisição de um equipamento extra, sendo assim, por ser um modo de falha de nível baixo, o monitoramento desta atividade deverá ser quinzenal. Este monitoramento contempla se havia equipamento disponível para utilização no caso de problemas no ovoscopio.

Para o segundo modo de falha (passagem de ovos não férteis para a etapa seguinte) não houve a necessidade de ação e o seu controle existente é a realização da segunda transiluminação, sendo assim, por ser um modo de falha de nível baixo, o monitoramento desta atividade deverá ser quinzenal. Este monitoramento contempla se os operadores do SEOVO realizam a segunda transiluminação antes de enviar os ovos para a coleta.

Como proposição de melhoria no protocolo (DI 3311) de registro desta atividade, foi sugerida a inclusão da segunda transiluminação realizada por outro operador do SEOVO.

FOLHA DE VERIFICAÇÃO																																		
Processo produtivo do insumo farmacêutico ativo (IFA) da vacina febre amarela Seção de Ovoscopia - SEOVO																																		
Etapa E - Incubação e transiluminação dos ovos inoculados			Mês/Ano: _____ / _____																															
			Responda "S" para sim ou "N" para não																															
Atividades	Monitoramento	Frequência	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	
1	Incubar por 3 dias	A qualificação da incubadora estava dentro do prazo de validade?																																
		O cronograma de manutenção preventiva da incubadora estava sendo cumprido?																																
		A incubadora estava ligada no sistema supervisorio?																																
2	Realizar a transiluminação pós-inoculação	O termômetro da incubadora estava calibrado?																																
		Havia somente uma incubadora vazia ligada aguardando a incubação dos ovos inoculados?																																
		Havia equipamento disponível para utilização no caso de problemas no ovoscopia?																																
		Os operadores do SEOVO realizam a segunda transiluminação antes de enviar os ovos para a coleta?																																
Observação:																																		

Figura 18: Folha de verificação para o monitoramento das atividades da etapa E – incubação e transiluminação dos ovos inoculados (elaborado pelo autor).

#### 6.4.6 Etapa F – Coleta de embriões

A etapa de coleta de embriões é constituída por 8 atividades que foram submetidas à avaliação de riscos. Dentre estas 8 atividades, 2 atividades não foram identificados modos de falha, sendo assim, das 6 atividades restantes, foram identificados 11 modos de falha, sendo 3 modos de falha de nível médio e 8 modos de falha de nível baixo. O modo de falha de nível médio de risco estava situado no intervalo fechado de NPR de 16 a 45, sendo assim, a ação sugerida para este modo de falha é adequação da atividade através de ajustes na rotina ou nos procedimentos

existentes. Dos 8 modos de falha de nível baixo de risco, 2 tiveram recomendação sugerida, 2 tiveram ação sugerida devido ao valor de RP superior a 10 e 4 não houveram a necessidade de ação.

A folha de verificação para o monitoramento das atividades desta etapa pode ser observada na Figura 19, e nesta serão registrados os monitoramentos realizados no processo produtivo.

#### Atividade de carbonizar a calota superior:

Para esta atividade foram identificados 3 modos de falha, os quais 2 tiveram ações recomendadas e canceladas e 1 não houve a necessidade de ação.

Para o primeiro modo de falha (problema no equipamento - maçarico) sua ação recomendada para o controle do risco foi cancelada e os seus controles existentes são: visual pelo operador e equipamento extra, sendo assim, por ser um modo de falha de nível baixo, o monitoramento desta atividade deverá ser quinzenal. Este monitoramento contempla se estava sendo enviado para a próxima etapa (levantar a calota) ovos com ausência de carbonização e se havia equipamento disponível para utilização no caso de problemas no maçarico.

Para o segundo modo de falha (falha no abastecimento de combustível e comburente do maçarico) não houve a necessidade de ação e o seu controle existente é cilindro (bala) de gás extra e manômetro, sendo assim, por ser um modo de falha de nível baixo, o monitoramento desta atividade deverá ser quinzenal. Este monitoramento contempla se havia cilindro (bala) de gás extra para utilização no caso de quantidade insuficiente de gás e se o manômetro do cilindro (bala) estava calibrado.

Para o terceiro modo de falha (queima inadequada) sua ação recomendada para o controle do risco foi cancelada e o seu controle existente é visual do operador, sendo assim, por ser um modo de falha de nível baixo, o monitoramento desta atividade deverá ser quinzenal. Este monitoramento contempla se houve perda de embrião na etapa de levantar a calota devido a carbonização inadequada.

Como proposição de melhoria no protocolo (DI 1545) de registro desta atividade, foi sugerida a inclusão do quantitativo de perda de ovos devido a problemas ocorridos no maçarico.

#### Atividade de levantar a calota superior:

Para esta atividade foi identificado 1 modo de falha (manipulação inadequada da espátula) com ação sugerida para o controle de risco cancelada e o seu controle existente é o teste de esterilidade, sendo assim, por ser um modo de falha de nível médio, o monitoramento desta atividade deverá ser semanal. Este monitoramento contempla se o resultado do teste de esterilidade emitido pelo controle de qualidade estava satisfatório.

Como proposição de melhoria no protocolo (DI 1545) de registro desta atividade, foi sugerido anexar o laudo do controle de qualidade com o resultado do teste de esterilidade ao protocolo.

#### Atividade de coletar o embrião com pinça:

Para esta atividade foram identificados 3 modos de falha, os quais 2 tiveram ações devido ao valor de RP superior a 10 e canceladas e 1 não houve a necessidade de ação.

Para o primeiro modo de falha (não retirar o embrião sozinho) sua ação sugerida para o controle do risco foi cancelada e os seus controles existentes são: visual pelo operador e a realização de dosagem de ovobumina, sendo assim, por ser um modo de falha de nível médio, o monitoramento desta atividade deverá ser semanal. Este monitoramento contempla se houve descarte de embriões devido a presença de gema e membrana no mesmo e se o resultado do teste de dosagem de ovobumina emitido pelo controle de qualidade estava satisfatório.

Para o segundo modo de falha (encostar o embrião em alguma superfície contaminando o mesmo) não houve a necessidade de ação e o seu controle existente é o teste de esterilidade, sendo assim, por ser um modo de falha de nível baixo, o monitoramento desta atividade deverá ser mensal. Este monitoramento contempla se o resultado do teste de esterilidade emitido pelo controle de qualidade estava satisfatório.

Para o terceiro modo de falha (“cortar” o embrião na hora de retirá-lo do ovo) sua ação sugerida para o controle do risco foi implementada, que é o controle da temperatura dos ovos durante o transporte, sendo assim, por ser um modo de falha

de nível médio, o monitoramento desta atividade deverá ser semanal. Este monitoramento contempla se as temperaturas registradas pelo equipamento TempTale® e emitida em carta gráfica estavam dentro da faixa especificada (10 à 23°C).

Como proposição de melhoria no protocolo (DI 1545 e 1535) de registro desta atividade, foi sugerida a inclusão do quantitativo de perda do embrião devido a presença de gema e membrana, anexar o laudo do controle de qualidade com o resultado do teste de esterilidade e de ovobumina ao protocolo (DI 1545) e as cartas gráficas do TempTale® ao protocolo (DI 1535).

#### Atividade de colocar o embrião no copo de trituração com água destilada:

Para esta atividade foram identificados 2 modos de falha, os quais 1 teve ação sugerida e implementada e 1 não houve a necessidade de ação.

Para o primeiro modo de falha (encostar o embrião em alguma superfície contaminando o mesmo) não houve a necessidade de ação e o seu controle existente é o teste de esterilidade, sendo assim, por ser um modo de falha de nível baixo, o monitoramento desta atividade deverá ser quinzenal. Este monitoramento contempla se o resultado do teste de esterilidade emitido pelo controle de qualidade estava satisfatório.

Para o segundo modo de falha (contaminação do embrião pela água) sua ação sugerida para o controle do risco foi implementada, que é a implantação do sistema de água próprio do LAFAM, sendo assim, por ser um modo de falha de nível médio, o monitoramento desta atividade deverá ser semanal. Este monitoramento contempla se os resultados das análises da água (físico-química, microbiológica e endotoxina) emitidos pelo controle de qualidade estavam aprovadas.

Como proposição de melhoria no protocolo (DI 1545) de registro desta atividade, foi sugerida a inclusão dos resultados das análises da água utilizada na coleta dos embriões e anexar os laudos das análises da água (físico-química, microbiológica e de endotoxina) emitidos pelo controle de qualidade ao protocolo.



Atividade de enviar o copo de trituração para sala de centrifuga:

Para esta atividade não foi identificado modo de falha e nem proposição de melhoria no protocolo (DI 1545) de registro desta atividade.

Atividade de fazer assepsia do copo com álcool 70%:

Para esta atividade foi identificado 1 modo de falha (assepsia inadequada) o qual não houve a necessidade de ação e o seu controle existente é a o monitoramento ambiental, sendo assim, por ser um modo de falha de nível baixo, o monitoramento desta atividade deverá ser quinzenal. Este monitoramento contempla se o resultado do monitoramento ambiental do processo (contato, partículas viáveis e não viáveis) estavam satisfatórios.

Como proposição de melhoria no protocolo (DI 1545) de registro desta atividade, foi sugerida a inclusão do registro do operador responsável pela assepsia do copo com álcool 70%, o lote do álcool 70% usado na assepsia e o horário de início e término.

Atividade de verter o material triturado para um frasco centrífuga:

Para esta atividade foi identificado 1 modo de falha (manipulação inadequada de forma a contaminar a polpa embriônica) com ação sugerida para o controle do risco implementada, que é a validação do processo utilizando o mesmo copo para triturar e centrifugar, sendo assim, por ser um modo de falha de nível médio, o monitoramento desta atividade deverá ser semanal. Este monitoramento contempla se o operador estava utilizando o mesmo copo para triturar e centrifugar a polpa embriônica.

Não foi identificada proposição de melhoria no protocolo (DI 1545) de registro desta atividade.

Atividade de enviar para a sala de centrifuga:

Para esta atividade não foi identificado modo de falha e nem proposição de melhoria no protocolo (DI 1545) de registro desta atividade.

FOLHA DE VERIFICAÇÃO																																				
Processo produtivo do insumo farmacêutico ativo (IFA) da vacina febre amarela - Seção de Produção de Vírus - SEPVI																																				
Etapa F - Coleta de embriões			Mês/Ano: _____/_____/_____																																	
			Responda "S" para sim ou "N" para não																																	
Atividades	Monitoramento	Frequência	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31			
1	Carbonizar a calota superior	Estava sendo enviado para a próxima etapa (levantar a calota) ovos com ausência de carbonização?	Quinzenal																																	
		Havia equipamento disponível para utilização no caso de problemas no maçarico?																																		
		Havia cilindro (bala) de gás extra para utilização no caso de quantidade insuficiente de gás?																																		
		O manômetro do cilindro (bala) estava calibrado?																																		
	Houve perda de embrião na etapa de levantar a calota devido a carbonização inadequada?																																			
2	Levantar a calota superior expondo o embrião	O resultado do teste de esterilidade emitido pelo controle de qualidade estava satisfatório?	Semanal																																	
3	Coletar o embrião com pinça	Houve descarte de embriões devido a presença de gema e membrana no mesmo?	Semanal																																	
		O resultado do teste de dosagem de ovobumina emitido pelo controle de qualidade estava satisfatório?	Quinzenal																																	
		As temperaturas registradas pelo equipamento TempTale® e emitida em carta gráfica estavam dentro da faixa especificada (10 à 23°C)?	Semanal																																	
4	Colocar embrião no copo de trituração com água destilada	O resultado do teste de esterilidade emitido pelo controle de qualidade estava satisfatório?	Semanal																																	
		Os resultados das análises da água (físico-química, microbiológica e endotoxina) emitidos pelo controle de qualidade estavam aprovadas?																																		
5	Enviar o copo de trituração para sala de centrifuga	Não foi encontrado modo de falha	N/A																																	
6	Fazer assepsia do copo com álcool 70%	O resultado do monitoramento ambiental do processo (contato, partículas viáveis e não viáveis) estavam satisfatórios?	Quinzenal																																	
7	Verter o material triturado para um frasco de centrifuga	O operador estava utilizando o mesmo copo para triturar e centrifugar a polpa embrionica?	Semanal																																	
8	Enviar para sala de centrifuga	Não foi encontrado modo de falha	N/A																																	
Observação:																																				

Figura 19: Folha de verificação para o monitoramento das atividades da etapa F – coleta de embriões (elaborado pelo autor).

#### 6.4.7 Etapa G – Trituração dos embriões

A etapa de trituração dos embriões é constituída por 1 atividade que foi submetida à avaliação de riscos. Nesta atividade, foram identificados 3 modos de

falha, sendo todos os 3 modos de falha de nível baixo. Dos 3 modos de falha de nível baixo de risco, 2 tiveram recomendação sugerida e 1 não houve a necessidade de ação.

A folha de verificação para o monitoramento das atividades desta etapa pode ser observada na Figura 20, e nesta serão registrados os monitoramentos realizados no processo produtivo.

#### Atividade de triturar os embriões:

Para esta atividade foram identificados 3 modos de falha, os quais 2 tiveram ação recomendada e implementada e 1 não houve a necessidade de ação.

Para o primeiro modo de falha (vazamento do copo triturador) não houve a necessidade de ação e o seu controle existente é a verificação do copo triturador antes do processo, sendo assim, por ser um modo de falha de nível baixo, o monitoramento desta atividade deverá ser quinzenal. Este monitoramento contempla se o operador realizou a verificação do copo triturador para evitar que haja vazamento e se durante o processo houve vazamento no copo triturador.

Para o segundo modo de falha (faca do triturador não amolada) sua ação recomendada para o controle de risco foi implementada, que é a definição de controle preventivo para amolar a faca do triturador, sendo assim, por ser um modo de falha de nível baixo, o monitoramento desta atividade deverá ser quinzenal. Este monitoramento contempla se o controle preventivo para amolar a faca do triturador estava sendo respeitado de acordo com o planejado.

Para o terceiro modo de falha (congelar o embrião) sua ação recomendada para o controle de risco foi implementada, que é a aquisição de um termômetro e validação do processo com o uso do termômetro, sendo assim, por ser um modo de falha de nível baixo, o monitoramento desta atividade deverá ser quinzenal. Este monitoramento contempla se estava sendo utilizado o termômetro no banho durante a trituração para evitar o congelamento do embrião e se o banho durante a trituração estava dentro da faixa especificada (-20 à -40°C).

Como proposição de melhoria no protocolo (DI 1552) de registro desta atividade, foi sugerida a inclusão de um *check list* para a verificação do copo triturador quanto ao vazamento e o registro da temperatura do banho durante a trituração.

FOLHA DE VERIFICAÇÃO																																			
Processo produtivo do insumo farmacêutico ativo (IFA) da vacina febre amarela - Seção de Formulação Febre Amarela - SEFAM																																			
Etapa G - Trituração dos embriões			Mês/Ano: _____ / _____																																
			Responda "S" para sim ou "N" para não																																
Atividades	Monitoramento	Frequência	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31		
1 Triturar os embriões	O operador realizou a verificação do copo triturador para evitar que haja vazamento?	Quinzenal																																	
	Durante o processo houve vazamento no copo triturador?																																		
	O controle preventivo para amolar a faca do triturador estava sendo respeitado de acordo com o planejado?																																		
	Estava sendo utilizado o termômetro no banho durante a trituração para evitar o congelamento do embrião?																																		
	O banho durante a trituração estava dentro da faixa especificada (-20 à -40°C)?																																		
Observação:																																			

Figura 20: Folha de verificação para o monitoramento das atividades da etapa G – trituração dos embriões (elaborado pelo autor).

#### 6.4.8 Etapa H – Centrifugação da massa de embriões

A etapa de centrifugação da massa de embriões é constituída por 2 atividades que foram submetidas à avaliação de riscos. Dentre estas 2 atividades, foram identificados 3 modos de falha, sendo todos os 3 modos de falha de nível baixo. Dos 3 modos de falha de nível baixo de risco, 1 teve ação sugerida devido ao valor de RP superior a 10 e 2 não houveram a necessidade de ação.

A folha de verificação para o monitoramento das atividades desta etapa pode ser observada na Figura 12, e nesta serão registrados os monitoramentos realizados no processo produtivo.

##### Atividade de centrifugar o material em centrífuga refrigerada:

Para esta atividade foram identificados 2 modos de falha, os quais não houveram a necessidade de ação.

Para o primeiro modo de falha (temperatura fora da faixa) não houve a necessidade de ação e o seu controle existente é o termômetro da centrífuga, sendo assim, por ser um modo de falha de nível baixo, o monitoramento desta atividade deverá ser quinzenal. Este monitoramento contempla se o termômetro da centrífuga

estava calibrado e se durante a centrifugação a temperatura estava dentro da faixa especificada (4 à 8°C).

Para o segundo modo de falha (falha no equipamento) não houve a necessidade de ação e os seus controles existentes são: a qualificação e manutenção preventiva da centrífuga e equipamento extra, sendo assim, por ser um modo de falha de nível baixo, o monitoramento desta atividade deverá ser quinzenal. Este monitoramento contempla se a qualificação da centrífuga estava dentro da validade, se o cronograma de manutenção preventiva da centrífuga estava sendo cumprido e se havia equipamento disponível para utilização no caso de problemas na centrífuga.

Como proposição de melhoria no protocolo (DI 1552) de registro desta atividade, foi sugerida a inclusão do registro da temperatura durante a centrifugação.

#### Atividade de armazenar os frascos em geladeira até a aspiração:

Para esta atividade foi identificado 1 modo de falha (armazenar junto de outros materiais) com ação sugerida para o controle do risco cancelada e não há controle existente definido ou seja, o monitoramento desta atividade será do próprio modo de falha que é o armazenamento com outros materiais acarretando contato com outras soluções, sendo assim, por ser um modo de falha de nível médio, o monitoramento desta atividade deverá ser semanal. Este monitoramento contempla se os frascos com material centrifugado estavam identificados e segregados em espaço identificado dentro da geladeira.

Não foi identificada proposição de melhoria no protocolo (DI 1552) de registro desta atividade.

FOLHA DE VERIFICAÇÃO																																			
Processo produtivo do insumo farmacêutico ativo (IFA) da vacina febre amarela - Seção de Formulação Febre Amarela - SEFAM																																			
Etapa H - Centrifugação da massa de embriões			Mês/Ano: _____ / _____																																
			Responda "S" para sim ou "N" para não																																
Atividades	Monitoramento	Frequência	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31		
1	Centrifugar o material em centrífuga refrigerada	Quinzenal	O termômetro da centrífuga estava calibrado?																																
			Durante a centrifugação a temperatura estava dentro da faixa especificada (4 à 8°C)?																																
			A qualificação da centrífuga estava dentro da validade?																																
			O cronograma de manutenção preventiva da centrífuga estava sendo cumprido?																																
			Havia equipamento disponível para utilização no caso de problemas na centrífuga?																																
2	Armazenar os frascos em geladeira até a aspiração	Semanal																																	
Observação:																																			

Figura 21: Folha de verificação para o monitoramento das atividades da etapa H – centrifugação da massa de embriões (elaborado pelo autor).

#### 6.4.9 Etapa I – Estabilização, congelamento e armazenamento da suspensão viral

A etapa de estabilização, congelamento e armazenamento da suspensão viral é constituída por 10 atividades que foram submetidas à avaliação de riscos. Dentre estas 10 atividades, 1 atividade não foi identificado modo de falha, sendo assim, das 9 atividades restantes, foram identificados 11 modos de falha, sendo 4 modos de falha de nível médio e 7 modos de falha de nível baixo. O modo de falha de nível médio de risco estava situado no intervalo fechado de NPR de 16 a 45, sendo assim, a ação sugerida para este modo de falha é adequação da atividade através de ajustes na rotina ou nos procedimentos existentes. Dos 7 modos de falha de nível baixo de risco, 2 tiveram ação recomendada e 5 não houveram necessidade de ação.

A folha de verificação para o monitoramento das atividades desta etapa pode ser observada na Figura 22, e nesta serão registrados os monitoramentos realizados no processo produtivo.

#### Atividade de fazer assepsia dos frascos:

Para esta atividade foi identificado 1 modo de falha (assepsia inadequada) o qual não houve a necessidade de ação e os seus controles existentes são: o

treinamento do operador e a realização de mais de uma assepsia, sendo assim, por ser um modo de falha de nível baixo, o monitoramento desta atividade deverá ser quinzenal. Este monitoramento contempla se foi realizada a assepsia do frasco com álcool 70% antes e após a caixa de passagem.

Como proposição de melhoria no protocolo (DI 1552) de registro desta atividade, foi sugerida a inclusão do registro da limpeza dos ovos com álcool 70%.

#### Atividade de enviar para a área limpa:

Para esta atividade foi identificado 1 modo de falha (enviar para a área limpa) o qual não houve a necessidade de ação e o seu controle existente é o treinamento do operador, sendo assim, por ser um modo de falha de nível baixo, o monitoramento desta atividade deverá ser quinzenal. Este monitoramento contempla se ocorreu ressuspensão do precipitado sendo necessário centrifugar o frasco novamente.

Não foi identificada proposição de melhoria no protocolo (DI 1552) de registro desta atividade.

#### Atividade de aspirar a suspensão viral:

Para esta atividade foram identificados 3 modos de falha, os quais 1 teve o risco aceito e 2 não houveram a necessidade de ação.

Para o primeiro modo de falha (aspirar o sedimento) não houve a necessidade de ação e o seu controle existente é visual do operador, sendo assim, por ser um modo de falha de nível baixo, o monitoramento desta atividade deverá ser quinzenal. Este monitoramento contempla se foi observado algum imprevisto durante a aspiração do sobrenadante.

Para o segundo modo de falha (manuseio inadequado das ponteiras) o risco foi aceito devido ao processo ocorrer em sistema fechado, não sendo sugerida nenhuma ação, sendo assim, por ser um modo de falha de nível médio, o monitoramento desta atividade deverá ser semanal. Este monitoramento contempla se houve perda de frasco devido ao manuseio inadequado das ponteiras.

Para o terceiro modo de falha (falha na bomba) não houve a necessidade de ação e os seus controles existentes são: equipamento extra e troca de filtro, sendo assim, por ser um modo de falha de nível baixo, o monitoramento desta atividade deverá ser quinzenal. Este monitoramento contempla se havia equipamento disponível para utilização no caso de problemas na bomba e se o filtro foi trocado antes de iniciar a aspiração.

Como proposição de melhoria no protocolo (DI 1552) de registro desta atividade, foi sugerida a inclusão de um *check list* para verificação da troca do filtro antes do início da aspiração.

#### Atividade de verificar o volume da suspensão viral:

Para esta atividade foi identificado 1 modo de falha (medição incorreta) com ação sugerida para o controle de risco em andamento e os seus controles existentes são: o treinamento do operador e utilização de régua validada, sendo assim, por ser um modo de falha de nível médio, o monitoramento desta atividade deverá ser semanal. Este monitoramento contempla se ocorreu adição inadequada do estabilizador devido a medição incorreta da suspensão viral.

Não foi identificada proposição de melhoria no protocolo (DI 1552) de registro desta atividade.

#### Atividade de adicionar o estabilizador:

Para esta atividade foi identificado apenas 1 modo de falha (medição incorreta) tendo sua ação sugerida para o controle de risco em andamento e os seus controles existentes são: o treinamento do operador e utilização de pipeta graduada, sendo assim, por ser um modo de falha de nível médio, o monitoramento desta atividade deverá ser quinzenal. Este monitoramento contempla se ocorreu adição inadequada do estabilizador devido a medição incorreta da pipeta graduada.

Não foi identificada proposição de melhoria no protocolo (DI 1552) de registro desta atividade.



#### Atividade de congelar a suspensão viral estabilizada:

Para esta atividade foi identificado 1 modo de falha (congelamento inadequado) o qual não houve a necessidade de ação e o seu controle existente é o contrato de fornecimento de gelo, sendo assim, por ser um modo de falha de nível baixo, o monitoramento desta atividade deverá ser quinzenal. Este monitoramento contempla se havia gelo seco suficiente para o congelamento da suspensão viral.

Como proposição de melhoria no protocolo (DI 1552) de registro desta atividade, foi sugerida a inclusão de um *check list* para verificação de gelo seco antes de iniciar a atividade.

#### Atividade de retirar amostras:

Para esta atividade foi identificado 1 modo de falha (manipulação inadequada da pipeta) o risco foi aceito devido ao processo ocorrer em sistema fechado, não sendo sugerida nenhuma ação, sendo assim, por ser um modo de falha de nível médio, o monitoramento desta atividade deverá ser semanal. Este monitoramento contempla se o operador do SEFAM efetuou a troca de pipeta por amostragem realizada.

Não foi identificada proposição de melhoria no protocolo (DI 1552) de registro desta atividade.

#### Atividade de armazenar em quarentena até resultado do CQ:

Para esta atividade foi identificado 1 modo de falha (falha no equipamento) tendo sua ação sugerida para o controle de risco em andamento e os seus controles existentes são: o freezer com controle contínuo e sensor de alarme e freezer reserva dedicado, sendo assim, por ser um modo de falha de nível baixo, o monitoramento desta atividade deverá ser quinzenal. Este monitoramento contempla se havia equipamento reserva disponível para utilização no caso de problemas no freezer e se o controle contínuo e o sensor de alarme do freezer estão funcionando.

Não foi identificada proposição de melhoria no protocolo (DI 1552) de registro desta atividade.

Atividade de transferir para freezer de suspensão aprovada:

Para esta atividade não foi identificado modo de falha.

Não foi identificada proposição de melhoria no protocolo (DI 1552) de registro desta atividade.

Atividade de armazenar até a formulação:

Para esta atividade foi identificado 1 modo de falha (falha no equipamento) com ação sugerida para o controle de risco em andamento e o seu controle existente é o freezer com controle contínuo e sensor de alarme e freezer reserva dedicado, sendo assim, por ser um modo de falha de nível baixo, o monitoramento desta atividade deverá ser quinzenal. Este monitoramento contempla se o controle contínuo e o sensor de alarme do freezer estavam funcionando e se havia equipamento reserva disponível para utilização no caso de problemas no freezer.

Não foi identificada proposição de melhoria no protocolo (DI 1552) de registro desta atividade.

FOLHA DE VERIFICAÇÃO																																			
Processo produtivo do insumo farmacêutico ativo (IFA) da vacina febre amarela - Seção de Formulação Febre Amarela - SEFAM																																			
Etapa I - Estabilização, congelamento e armazenamento da suspensão viral			Mês/Ano: _____/_____/_____																																
Atividades	Monitoramento	Frequência	Responda "S" para sim ou "N" para não																																
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31		
1	Fazer assepsia dos frascos	Foi realizada a assepsia do frasco com álcool 70% antes e após a caixa de passagem?	Quinzenal																																
2	Enviar para área limpa	Ocorreu ressuspensão do precipitado sendo necessário centrifugar o frasco novamente?	Quinzenal																																
3	Aspirar a suspensão viral	Houve perda de frasco devido ao manuseio inadequado das ponteiros?	Semanal																																
		Foi observado algum imprevisto durante a aspiração do sobrenadante?	Quinzenal																																
		Havia equipamento disponível para utilização no caso de problemas na bomba? O filtro foi trocado antes de iniciar a aspiração?																																	
4	Verificar o volume da suspensão	Ocorreu adição inadequada do estabilizador devido a medição incorreta da suspensão viral?	Semanal																																
5	Adicionar o estabilizador	Ocorreu adição inadequada do estabilizador devido a medição incorreta da pipeta graduada?	Semanal																																
6	Congelar a suspensão viral estabilizada	Havia gelo seco suficiente para o congelamento da suspensão viral?	Quinzenal																																
7	Retirar amostras	O operador do SEFAM efetuou a troca de pipeta por amostragem realizada?	Semanal																																
8	Armazenar em quarentena até o resultado do controle químico	O controle contínuo e o sensor de alarme do freezer estão funcionando?	Quinzenal																																
		Havia equipamento reserva disponível para utilização no caso de problemas no freezer?																																	
9	Transferir para freezer de suspensão aprovada	Não foi encontrado modo de falha	N/A																																
10	Armazenar até a formulação	O controle contínuo e o sensor de alarme do freezer estavam funcionando?	Quinzenal																																
		Havia equipamento reserva disponível para utilização no caso de problemas no freezer?																																	
Observação:																																			

Figura 22: Folha de verificação para o monitoramento das atividades da etapa I – estabilização, congelamento e armazenamento da suspensão viral (elaborado pelo autor).

Após finalizar os resultados e discussão, foi possível desenvolver um fluxograma representativo abrangendo as etapas de desenvolvimento da metodologia para o monitoramento dos processos produtivos, que pode ser observada na figura 23.

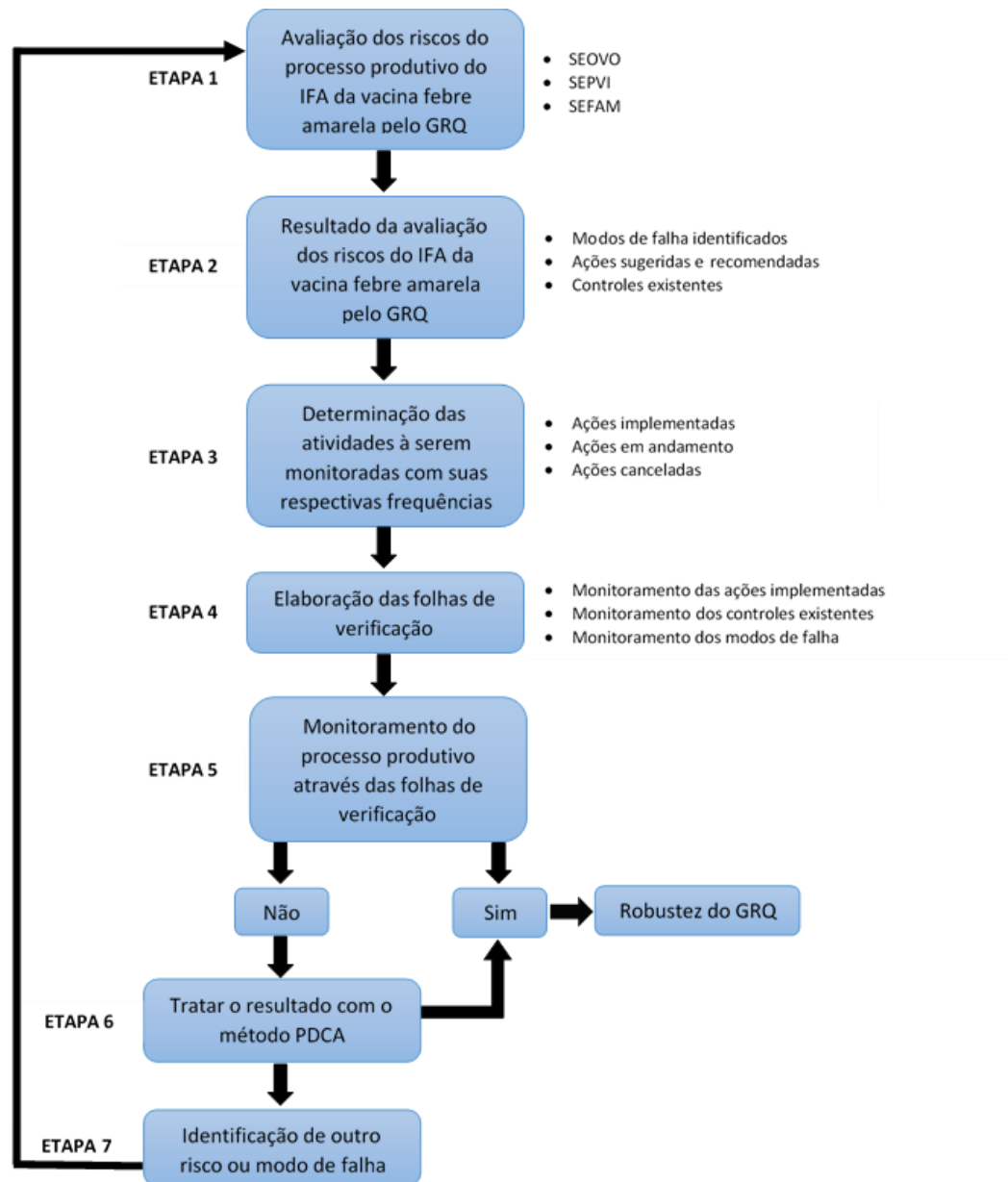


Figura 23: Fluxograma representativo das etapas de desenvolvimento da metodologia para o monitoramento dos processos produtivos.

## 7 CONCLUSÃO

A utilização da folha de verificação para o monitoramento do processo produtivo do IFA da vacina febre amarela, demonstrou ser bastante útil na medida em que se tem a necessidade de saber “com que frequência certos eventos acontecem”, para obter dados factíveis da efetividade dos controles existentes e das ações implementadas para controlar os riscos dos modos de falhas identificados neste processo. Além disso, esta ferramenta possibilita que diferentes colaboradores monitorem a mesma atividade no mesmo intervalo de frequência definido, já que é um formulário impresso em que os dados a serem coletados estão descritos de forma fácil e concisa, o que demonstra que a folha de verificação pode ser aplicada no monitoramento de processos produtivos, desde que estes estejam com a sua avaliação de riscos concluída.

Acredita-se que os monitoramentos propostos na folha de verificação sejam capazes de identificar caso os controles existentes sejam suficientes e eficazes para reduzir os riscos potenciais e se as ações implementadas foram suficientes para reduzir os riscos a níveis aceitáveis ou se, pelo contrário, geraram novos riscos ao processo ou até mesmo um novo modo de falha, o que permitirá agir de forma proativa evitando não conformidade antes que estas ocorram.

Sendo assim, entende-se que o monitoramento será fundamental para revisar rotineiramente a avaliação de riscos realizada e facilitará a atuação da garantia da qualidade nos processos produtivos visto que, de forma prospectiva, os riscos inerentes ao processo serão monitorados através dos controles existentes e das ações implementadas, antes mesmo que a avaliação dos riscos destes sejam revisadas pela equipe do gerenciamento de risco à qualidade, visando o melhoramento contínuo do processo, já que novos conhecimentos e maior experiência são adquiridos ao longo do tempo. Contudo, somente após notificação ao GRQ é que haverá a avaliação da necessidade de gerar uma revisão do mapeamento dos riscos antes do período de 2 anos.

Acrescido ao monitoramento, foram sugeridas propostas de melhoria nos documentos internos (protocolos) usados para o registro do processo produtivo, tendo como principal objetivo a intensificação da rastreabilidade e a evidência das atividades registradas.

Os resultados dos monitoramentos a serem realizados, servirão como base para investigações detalhadas com as partes envolvidas e estes resultados poderão ser tratados através do PDCA, que é um método gerencial utilizado para controle e melhoria dos processos de forma a garantir o alcance de metas estabelecidas. Além disso, para que se tenha robustez e integração do GRQ as ferramentas da qualidade, é necessário que estes resultados sejam consolidados com os de controle de mudanças, CAPA e RPP antes que a revisão ocorra. Lembrando que após a revisão da avaliação de riscos do processo, se houver mudança, será necessário revisar as folhas de verificação juntamente com as frequências.

Portanto conclui-se que, para que a metodologia proposta seja implementada e bem sucedida é necessário que se tenha a contribuição dos analistas da DIBOP com experiência no processo produtivo, que possam além de monitorá-lo, avaliar criticamente as folhas de verificação e as atividades a serem monitoradas. Desta forma, o monitoramento através das folhas de verificação tende a obter êxito e poderá ser aplicado em outros processos produtivos.

Logo, os objetivos específicos propostos para este trabalho foram alcançados, pois além de definir as atividades com as frequências a serem monitoradas e a ferramenta a ser utilizada, realizou-se a promoção de melhoria na atuação da Garantia da Qualidade, integrou-se as ferramentas da qualidade ao GRQ, sugeriu melhorias na rastreabilidade dos documentos internos usados para o registro dos processos e propôs a utilização do método PDCA para eliminar a causa raiz dos problemas identificados através do monitoramento.

Por fim, este trabalho cumpre seus objetivos ao difundir a importância do gerenciamento de riscos à qualidade em Bio-Manguinhos, demonstrando que, mesmo que o processo produtivo tenha a sua avaliação de risco realizada, é importante que este seja monitorado para a verificação da efetividade dos controles existentes e das ações implementadas.

Visando o melhoramento contínuo do processo produtivo do IFA da vacina febre amarela, sugere-se que sejam realizados estudos futuros para a revisão das folhas de verificação com o objetivo de propor novos monitoramentos e/ou novas ferramentas, ampliando o escopo da metodologia, que venha a abranger efetivamente todas as etapas críticas do processo e que esta possa ser implementada em outros processos produtivos de Bio-Manguinhos que já tenham a sua avaliação de riscos concluída.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANVISA. Home Page da Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Disponível em: [http:// www.anvisa.gov.br](http://www.anvisa.gov.br). Acesso em: Outubro 2013.

ARAGÃO, H. B. **Report upon some researches on Yellow Fever**. Mem. Inst. Oswaldo Cruz, Supl. nº 2, p. 25-46; 1928.

ARANGO, J. I. **Regulación, políticas y medicamentos esenciales**. In: Lobo, F.; Velásquez, G. (Org.). Los medicamentos ante las nuevas realidades economicas, Madrid: Editorial Civitas, 1997. (Espanhol).

AHOY, C. K. Process mapping. Facilities News. Disponível em: [http://www.fpm.iastate.edu/worldclass/process\\_mapping.asp](http://www.fpm.iastate.edu/worldclass/process_mapping.asp). Acesso em: Novembro 2013.

ABNT. Associação Brasileira de Normas Técnicas. **ABNT NBR ISO/IEC 31010 – Gestão de riscos – Técnicas para o processo de avaliação de riscos**. Rio de Janeiro: ABNT, 2012. 96p.

ABNT. Associação Brasileira de Normas Técnicas. **ABNT NBR ISO 9001 – Sistemas de Gestão da Qualidade – Requisitos**. Rio de Janeiro: ABNT, 2008. 28p.

ABNT. Associação Brasileira de Normas Técnicas. **ABNT NBR ISO 9000 – sistemas de gestão da qualidade – fundamentos e vocabulários**. Rio de Janeiro: 2005. 29p.

BARBOSA, A. P. R. **A formação de competências para inovar através de processos de transferência de tecnologia**: um estudo de caso. 2009. 222 f. Tese (Doutorado em tecnologia de Processos Químicos e Bioquímicos) – Escola de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro. 2009.

BARROS, J. A. C. Políticas farmacêuticas: a serviço dos interesses da saúde? Disponível em: [http://www.healthyskepticism.org/global/books/Políticas Farmacêuticas](http://www.healthyskepticism.org/global/books/Políticas_Farmacêuticas). Acesso em: Dezembro 2013.

BASSI, E. **Empresas locais e globalização**: guias de oportunidades estratégicas para o dirigente nacional. 1. ed. São Paulo: Cultura, 2000.

BAUER, J. E.; DUFFY, G. L.; WESTCOTT, R. T. **The quality improvement handbook**. 2. ed. EUA: ASQ, 2006.

BELART, M. V. **Gerenciamento de riscos à qualidade aplicado à gestão de materiais**: Uma proposta para implementação em Bio-Manguinhos. 2009. 47 f. Monografia (Especialista em Gestão Industrial de Imunobiológicos) – Escola Politécnica, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro. 2009.

BENEDETTI, R. C. **Contribuição dos sistemas da qualidade**: proposta de modelo de gestão da qualidade para Bio-Manguinhos/Fiocruz. 2008. 131 f. Dissertação (Mestrado em Modalidade Profissional em Saúde Pública) – Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro. 2008.

BICA, N. A. **Desenvolvimento da cepa 17D e requisitos para produção da vacina contra a febre amarela**. Cinquentenário da Introdução da cepa17D no Brasil, p. 155-167, 1988.

BIO-MANGUINHOS, Departamento de Garantia da Qualidade – DEGAQ. **Documento Interno – Protocolo de incubação pré e pós inoculação (DI 3311)**. Abril 2014a. Revisão 08.

BIO-MANGUINHOS, Departamento de Garantia da Qualidade – DEGAQ. **Documento Interno – Protocolo de inoculação e coleta dos ovos SPF embrionados (DI 1545)**. Julho 2014b. Revisão 21.

BIO-MANGUINHOS, Departamento de Garantia da Qualidade – DEGAQ. **Documento Interno – Protocolo de trituração, centrifugação, estabilização, congelamento e armazenamento da suspensão viral (DI 1542)**. Junho 2014c. Revisão 09.

BIO-MANGUINHOS, Departamento de Garantia da Qualidade – DEGAQ. **Documento Interno – Relatório de avaliação de riscos (DI 6257-A). Avaliação de Riscos: GRQAR00400**. Outubro 2013a. Revisão 00.

BIO-MANGUINHOS, Departamento de Garantia da Qualidade – DEGAQ. **Documento Interno – Programa de gerenciamento de riscos à qualidade – PGRQ (DI 6257)**. Outubro 2013b. Revisão 02.

BIO-MANGUINHOS, Departamento da Garantia da Qualidade – DEGAQ. **Manual do Sistema de Gestão da Qualidade de Bio-Manguinhos (DI 0008)**. Outubro 2013c. Revisão 07.



BIO-MANGUINHOS. Home Page do Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos Bio-Manguinhos. Disponível em: <http://www.bio.ficruz.br>. Acesso em: Setembro 2013d.

BIO-MANGUINHOS. Home Page do Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos Bio-Manguinhos. Disponível em: <http://www.bio.ficruz.br/index.php/home/quem-somos>. Acesso em: Junho 2013e.

BIO-MANGUINHOS, Departamento de Garantia da Qualidade – DEGAQ.  
**Documento Interno – Elaboração do relatório de avaliação de riscos (DI 7325).**  
Maio 2013f. Revisão 01.

BIO-MANGUINHOS, Departamento de Garantia da Qualidade – DEGAQ.  
**Documento Interno – Plano de ação de controle de riscos (DI 6208-F).**  
**Avaliação de Riscos: GRQAR00400-PA01.** Maio 2013g. Revisão 00.

BIO-MANGUINHOS, Departamento de Garantia da Qualidade – DEGAQ.  
**Documento Interno – Plano de ação de controle de riscos (DI 6208-A).**  
**Avaliação de Riscos: GRQAR00400.** Maio 2013h. Revisão 00.

BIO-MANGUINHOS, Departamento de Garantia da Qualidade – DEGAQ.  
**Documento Interno – Utilização da ferramenta FMEA para avaliação de riscos (DI 6208).**  
Maio 2013i. Revisão 01.

BIO-MANGUINHOS, Departamento de Garantia da Qualidade – DEGAQ.  
**Documento Interno – Elaboração de diagrama de processo para avaliação de riscos à qualidade (DI 6453 – ANEXO 2).** **Avaliação de Riscos: GRQAR00400.**  
Março 2013j. Revisão 01.

BIO-MANGUINHOS, Departamento de Garantia da Qualidade – DEGAQ.  
**Documento Interno – Elaboração de diagrama de processo para avaliação de riscos à qualidade (DI 6453).** Março 2013k. Revisão 01.

BIO-MANGUINHOS, Laboratório de Metrologia e Validação. **Documento Interno – Manual de Gestão da Qualidade (DI LAMEV 009).** Janeiro 2013l. Revisão 08.

BIO-MANGUINHOS, Departamento de Garantia da Qualidade – DEGAQ.  
**Documento Interno – Protocolo de recebimento, conferência e estocagem de caixas com ovos SPF (DI 1535).** Março 2013m. Revisão 12.

BRANDÃO, H. P.; GUIMARÃES, T. A. **Gestão de competências e gestão de desempenho: tecnologia distintas ou instrumentos de um mesmo construto?**. Revista de Administração de Empresas, São Paulo, v. 41, n. 1, p.8-15, 2001.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº 17, de 16 de abril de 2010. **Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos**. Brasília, DF; 2010a.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº 55, de 16 de dezembro de 2010. **Dispõe sobre o registro de produtos biológicos novos e produtos biológicos e dá outras providências**. Brasília, DF; 2010b.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº 49, de 22 de setembro de 2011. **Dispõe sobre a realização de alterações e inclusões pós-registro, suspensão e reativação de fabricação e cancelamentos de registro de produtos biológicos e dá outras providências**. Brasília, DF; 2011.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº 134, de 13 de julho de 2001. **Dispõe sobre cumprimento das diretrizes estabelecidas no regulamento técnico das Boas Práticas para Fabricação de Medicamentos**. Brasília, DF; 2001.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Portaria nº 3.916, de 30 de outubro de 1998. **Aprova a Política Nacional de Medicamentos**. Brasília, DF; 1998a.

BRASIL. Secretaria de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde. Portaria nº 802, de 08 de outubro de 1998. **Institui o Sistema de Controle de Fiscalização em toda a cadeia dos produtos farmacêuticos**. Brasília, DF; 1998b.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº 210, de 04 de agosto de 2003. **Dispõe sobre cumprimento das diretrizes estabelecidas no regulamento técnico das Boas Práticas para Fabricação**. Brasília, DF; 2003.

BREYFOGLE, F. W. Implementing six sigma: smarter solution using statistical methods. 2. ed. John Wiley & Sons: Jersey, 2003.

BUREAU VERITAS. **Ferramentas da qualidade**. 2. ed. Rio de Janeiro, 2012.

CAMPOS, V. F. **TQS: controle da qualidade total (no estilo japonês)**. 3ª ed. Belo Horizonte: Fundação Christiano Ottoni, 1992.

CAMPOS, V. F. **Gerenciamento da rotina do trabalho do dia-a-dia**. 8ª ed. Minas Gerais: INDG tecnologia e serviços Ltda, 2004.

CARPINETTI, L. C. R. **Gestão de qualidade - conceitos e técnicas**. São Paulo: Atlas, 2010.

CARVALHO, M. M.; PALADINI, E. P. "**Gestão da Qualidade: Teoria e Casos**". Rio de Janeiro: Elsevier, 2005.

CARVALHO, R. **Controle estatístico do processo de produção da suspensão viral da vacina contra febre amarela fabricada por Bio-Manguinhos/Fiocruz**. 2005. 82 f. Dissertação (Mestrado em Modalidade Profissional em Tecnologia de Imunobiológicos) – Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos Bio-Manguinhos, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro. 2005.

COLENGHI, V. M. **O & M e qualidade total: uma integração perfeita**. 3ª ed. Uberetaba: Ed. V.M., 2007.

CORDEIRO, J. V. B. M. **Reflexões sobre a Gestão da Qualidade Total: fim de mais um modismo ou incorporação do conceito por meio de novas ferramentas de gestão?**. Revista da FAE, Curitiba, v. 7, n. 1, p.19-33, 2004.

CORRÊA, C. A.; CORRÊA, H. L. **Administração de Produção e Operações: Manufatura e Serviços: uma abordagem estratégica**. 3ª ed. São Paulo: Atlas, 2008.

COSTA, A. P. P. **Contabilidade Gerencial: Um estudo sobre a contribuição do Balanced Scorecard**. 2001. Dissertação (Mestrado em Economia, Administração e Contabilidade) – Departamento de Contabilidade e Atuária, Universidade de São Paulo, São Paulo. 2001.

COSTA, M. A. F.; COSTA, M. F. B. **Projeto de Pesquisa: Entenda e Faça**. Rio de Janeiro: Vozes, 2011.

CRESWELL, J. W. **Qualitative inquiry and research design: Choosing among five approaches**. 3ª ed. California: Sage Publications; 2013.

CROSBY, P. B. **Quality is free: the art of making quality certain**. New York: New American Library, 1979.

DEMING, W. E. **Quality, productivity and competitive position**. Boston: MIT Press, 1982.

FEIGEBaum, A. V. **Controle da qualidade total: gestão e sistemas**. São Paulo: Makron-Books, 1994.

FERREIRA, V. C. P. et al. **Modelos de Gestão**. Rio de Janeiro: FGV, 2009.

FIGUEIREDO, J. R. M. **Identificação de indicadores estratégicos de desempenho a partir do BSC**. 2002. 158 f. Dissertação (Mestrado em Engenharia de Produção) – Programa de Pós-Graduação em Engenharia de Produção, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis. 2002.

GARVIN, D. A. **Gerenciando a qualidade: a visão estratégica e competitiva**. Rio de Janeiro: Qualitymark, 2002.

GRIFFITH, E. Risk management programs for the pharmaceutical industry. Disponível em: <http://www.fujitsu.com/downloads/SVC/fc/wp/pharma-risk-mgmt.pdf>. Acesso em: Dezembro de 2013.

HERMANSON, D. R.; HERMANSON, H. M. **The 'Balanced Scorecard' as a board tool**. Corporate Board, v. 18, n. 102, p. 17, jan./fev. 1997.

ICH. International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH. **Q9 Quality Risk Management**. January 2005. 19p.

ICH. International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH. **Q10 Pharmaceutical Quality System**. June 2008. 17p.

ICH. Official web site for International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. Disponível em: <http://www.ich.org>. Acesso em: Outubro 2013.

IEC. International Electrotechnical Commission. **IEC 60812 Analysis techniques for system reliability procedure for failure mode and effect analysis (FMEA)**. Geneva, 2006. 93p.

ISO. International Organization for Standardization. **ISO 31000-Risk management - principles and guidelines**. Switerland, 2009. 32 p.

ISO. International Organization for Standardization. **ISO/IEC Guide 51, Safety aspects - Guidelines for their inclusion in standards**.2. ed. Switerland, 1999. 10 p.

ISHIKAWA, K. **How to operate QC circles activities**. Tokio: JUSE, 1985.

JURAN, J. M.; GRAYNA, F. M. Junior. **Quality planning and analysis**. New York: McGraw-Hill, 1980.

LIMA, R. A. **Como a relação entre clientes e fornecedores internos à organização pode contribuir para a garantia da qualidade: o caso de uma empresa automobilística**. Ouro Preto: UFOP, 2006.

LOYD, W.; THEILER, M.; RICCI, N. I. **Modification of the virulence of yellow fever virus by cultivation in tissues in vitro**. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, v. XXIX, n. 5, p. 481-529; 1936.

MARIANI, C. A. **Método PDCA e ferramentas da qualidade no gerenciamento de processos industriais: um estudo de caso**. Revista de Administração e Inovação, São Paulo, v. 2, n. 2, p.110-126, 2005.

MARTINS, R. A.; NETO, P. L. O. C. **Indicadores de desempenho para a gestão pela qualidade total: uma proposta de sistematização**. Gestão & Produção, v. 5, n. 3, p. 298-311, 1998.

MARSHAL, I. J. et al. **Gestão da Qualidade**. 10 ed. Rio de Janeiro: Fundação Getúlio Vargas, 2010.

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

MELLO, C. H. P. et al. **ISO 9001:2000 Sistema de Gestão da Qualidade para Operações de Produção e Serviços**. 1. ed. São Paulo: Atlas, 2009.

MINAYO, M. C. S.; DESLANDES, S. F.; GOMES, R. **Pesquisa Social: Teoria, método e criatividade**. 31. ed. Rio de Janeiro: Vozes, 2012.

MORETTO, Lauro D.; CALIXTO, Jair. **“Diretrizes para o Gerenciamento de Riscos nos Processos da Indústria Farmacêutica”**. 13. ed. São Paulo: Sindusfarma, 2011.

PAIXÃO, J. C.; CARDOSO, C.; LOURENÇO, M. A. **Indicadores de desempenho em serviços de documentação, informação e arquivos: uma experiência**. Revista do Tribunal de Contas, n. 44, p. 631-707, 2005.

OLIVEIRA, O. J. **Gestão da qualidade – tópicos avançados**. São Paulo: Thomson: Cengage Learning Editores, 2003.

PALADINI, E. P. **Gestão estratégica da qualidade - princípios, métodos e processos**. 2. ed. São Paulo: Atlas, 2009.

PARIS, W. S. **Metodologia para identificação de causa raiz e solução de problemas complexo em processos industriais**: um estudo de caso. 2003. 111 f. Dissertação (Mestrado em Engenharia Mecânica) – Programa de pós-graduação em engenharia mecânica, Universidade Federal do Paraná, Curitiba. 2003.

PINTO, D. A. S. **Sistemas de Gestão da Qualidade na Indústria Farmacêutica: uma análise da compatibilidade entre modelos de referência RDC 210/2003, ISO 9001, ICH Q10 e Modelo de Excelência da Gestão**. 2009. Dissertação (Mestrado em Modalidade Profissional em Tecnologia de Imunobiológicos) – Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos Bio-Manguinhos, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro. 2009.

PORTER, M. E. **Estratégia competitiva: técnicas para análise de indústrias e da concorrência**. 9. ed. Rio de Janeiro: Campus, 1991.

POZZEBON, M.; FREITAS, H. M. R. **Pela aplicabilidade - com um maior rigor científico dos estudos de caso em sistemas de informação**. Revista Adm. Contemp., v. 2, n. 2, 1998.

PQG. A Guide to Supply Chain Risk Management for Suppliers to the Pharmaceutical, Medical Device and Allied Industries – Second Draft for Consultation. Disponível em:  
<http://www.pqg.org/publications/riskmanagement/index.php>. Acesso em: Julho 2013.

ROSSATO, I. F. **Uma Metodologia Para a Análise e Solução de Problemas**. 1996. Dissertação (Mestrado em Engenharia de Produção) Universidade Federal de Santa Catarina, Santa Catarina. 1996.

ROTH, A. L. **Métodos e ferramentas da qualidade**. 2004. Monografia (Especialista em Gestão da Qualidade) Faculdade Integrada de Taquara, Taquara. 2004.

SHEWHART, W. A. **The economic controlo f quality manufactured product**. Milwaukee: ASQC, 1981.

SINK, D. S.; TUTTLE, T. C. Planejamento e medição para a performance. Rio de Janeiro: Qualitymark, 1993.

SOUZA, J. D. **Gerenciamento de risco à qualidade no processo produtivo da vacina meningocócica Ac (polissacarídica) de Bio-Manguinhos/Fiocruz**. 2011. 00 f. Dissertação (Mestrado em Modalidade Profissional em Tecnologia de Imunobiológicos) – Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos Bio-Manguinhos, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro. 2011.

SLACK, N.; CHAMBERS, S.; JOHNSTON, R. **Administração da produção**. São Paulo: Atlas, 2002.

STAKE, R.E. The art of case study research. Disponível em:  
<http://books.google.com.br/books?id=ApGdBx76b9kC&printsec=frontcover>. Acesso em: Novembro 2013.

STOKES, A.; BAUER J. H.; HUDSON N. P. **Transmission of yellow fever to macacus rhesus preliminar note**. JAMA, v. 90, n. 4, p. 253-254; 1928.

TAGUE, N. R. **The Quality Toolbox**. 2. ed. Milwaukee: Quality Press; 2005.

TÉBOUL, J. **Gerenciando a dinâmica da qualidade**. Rio de Janeiro: Qualitymark, 1991.

TELLIS, W. Introduction to case study. Disponível em: [http://  
http://www.novaedu/ssss/QR/QR3-2/tellis1.html](http://http://www.novaedu/ssss/QR/QR3-2/tellis1.html). Acesso em: Outubro de 2013.

THEILER, M.; SMITH, H. H. **The effect of prolonged cultivation in vitro for human immunization.** J.Exp. Med., v. 65, p. 767-786, 1937.

WERKEMA, M. C. C. **Ferramentas estatísticas básicas para o gerenciamento de processos.** 1. ed. Minas Gerais: Fundação Christiano Ottoni, 1995.

WHO. World Health Organization. Water quality monitoring: A practical guide to the design and implementation of freshwater quality studies and monitoring programmes [online]. Disponível em: [http://www.who.int/water\\_sanitation\\_health/resources/wqmonitor/en/index.html](http://www.who.int/water_sanitation_health/resources/wqmonitor/en/index.html). Acesso em: Agosto 2013.

YIN, R.K. **Case study research: design and methods.** 3. ed. Thousand Oaks, CA: Sage, 2003.

YIN, R. K. Case study research: design and methods. Disponível em: <http://books.google.com.br/books?id=k0WrN3rBzsC&pg=PR14&dq=yin+RK+methods&lr=>. Acesso em: Novembro de 2013.

Yin, R. K. **Applications of case study research.** Thousand Oaks, CA: Sage, 2011.



## APÊNDICES

## Apêndice A: Planilha de avaliação de riscos (SEOVO) (BIO-MANGUINHOS, 2013g) (continua)

Atividade / Componente / Parâmetro	Modo de Falha	Efeito Potencial	Causa Potencial	Controles Existentes	Cond. Atuais					Ação	Estimativa de Redução de Risco						
					Severidade	Ocorrência	Deteção	RP	NPR		Severidade	Ocorrência	Deteção	RR	NPA		
<b>A - Seleção e incubação de ovos SPF</b>																	
1	Recebimento dos ovos	Descarregamento inadequado	Quebra dos ovos	Conduta inadequada do operador no descarregamento	Não se aplica	3	1	1	3	3	Verificar a possibilidade do descarregamento ser feito pelo almoxarifado (recomendação)	-	-	-	0	0	
2	Inspeção das caixas	Não visualização da embalagem danificada	Menor rendimento	Erro operacional	Verificado por operadores	2	2	1	4	4	Verificar a possibilidade do descarregamento ser feito pelo almoxarifado (recomendação)	-	-	-	0	0	
3	Assepsia das caixas com álcool 70%	Limpeza inadequada	Levar particulado para área controlada (possibilidade de afetar a qualidade)	Erro operacional	Verificado por operadores	4	2	1	8	8	Não aplicável	-	-	-	0	0	
4	Armazenar as caixas em sala refrigerada	Temperatura inadequada	Temperatura maior, desenvolvimento embrionário	Problema no sistema de ar	Temperatura controlada por termômetro Temperatura verificada por operador	5	2	3	10	30	Plantonista da COPREST verificar a temperatura da sala pela noite, nos dias em que a sala tenha ovos. Ligar a sala no sistema supervisorio (recomendação) Realizar estudo para estabelecer faixa de temperatura adequada (máximo e mínimo).	5	2	1	10	10	
5	Retirar os suportes com ovos da caixa de papelão	Descarregamento inadequado	Quebra dos ovos	Erro operacional	Não se aplica	3	2	1	6	6	Não aplicável	-	-	-	0	0	
6	Transferir os ovos para suporte plástico com a câmara de ar voltada para cima	Posição inadequada do ovo	Não teria desenvolvimento embrionário	Erro operacional	Formato do ovo	Ovoscopia	2	2	3	4	12	Não aplicável	-	-	-	0	0
		Não integridade do ovo	Perda do ovo	Transporte inadequado	Visual pelo operador			2	2	1	4	4	Não aplicável	-	-	-	0
7	Retirar amostras para controle da qualidade	Identificação incorreta dos ovos	Perda da rastreabilidade	Erro do operador	Verificação por mais de um operador Verificação ao chegar ao DEQUA	2	1	2	2	4	Elaborar um documento de solicitação de análise para os ovos (recomendação) Aprimoramento do sistema CQ (não é possível incluir todas as informações referentes aos ovos) (recomendação) A amostragem ser feita pelo SEAMO. (seguir a rotina do lote interno para matéria prima) (recomendação)	-	-	-	0	0	

## Apêndice A: Planilha de avaliação de riscos (SEOVO) (BIO-MANGUINHOS, 2013g) (continuação)

Atividade / Componente / Parâmetro	Modo de Falha	Efeito Potencial	Causa Potencial	Controles Existentes	Cond. Atuais					Ação	Estimativa de Redução de Risco				
					Severidade	Ocorrência	Deteção	RP	NPR		Severidade	Ocorrência	Deteção	RR	NPA
<b>A - Seleção e incubação de ovos SPF</b>															
8 Incubar os ovos por 9 dias	Falha no equipamento	Perda do lote	Problema mecânico e elétrico	Equipamento qualificado Manutenção preventiva Equipamento ligado ao supervisor	5	2	1	10	10	Não aplicável	-	-	-	0	0
	Não acionamento do sistema supervisor	Não teria o registro da temperatura das incubadoras	Erro operacional	Não aplicável	3	1	3	3	9	Não aplicável	-	-	-	0	0
	Não acionamento do sistema de viragem	Perda do lote	Erro operacional	Contador de viragem	5	1	2	5	10	Adicionar no protocolo uma observação do sistema de viragem das incubadoras (check) (recomendação)	-	-	-	0	0
	Temperatura inadequada	Afeta o desenvolvimento embrionário	Falha no equipamento	Verificação da temperatura pelo termômetro do equipamento Equipamento ligado ao supervisor	3	2	1	6	6	Não aplicável	-	-	-	0	0
<b>B - Transiluminação de ovos SPF</b>															
1 Realizar transiluminação dos ovos	Falha no equipamento	Atraso no processo	Problema elétrico	Equipamento extra Aquisição de mais um equipamento	1	2	1	2	2	Não aplicável	-	-	-	0	0
	Passagem de ovos não-férteis para a etapa seguinte	Perda do ovo	Erro do operador	Segunda transiluminação	1	1	2	1	2	Não aplicável	-	-	-	0	0
2 Retirar amostras para controle da qualidade	Identificação incorreta dos ovos	Perda da rastreabilidade	Erro do operador	Verificação por mais de um operador Verificação ao chegar ao DEQUA	2	1	2	2	4	Elaborar um documento de solicitação de análise para os ovos (recomendação) Aprimoramento do sistema CQ (não é possível incluir todas as informações referentes aos ovos) (recomendação) A amostragem ser feita pelo SEAMO. (seguir a rotina do lote interno para matéria prima) (recomendação)	-	-	-	0	0
3 Armazenar na incubadora pós-inoculação	Falha no equipamento	Perda do lote	Problema mecânico e elétrico	Equipamento qualificado Manutenção preventiva	5	1	2	5	10	Não aplicável	-	-	-	0	0
	Temperatura inadequada	Afeta o desenvolvimento embrionário	Falha no equipamento	Verificação da temperatura pelo termômetro do equipamento Equipamento ligado ao supervisor	3	3	1	9	9	Não aplicável	-	-	-	0	0

## Apêndice A: Planilha de avaliação de riscos (SEOVO) (BIO-MANGUINHOS, 2013g) (conclusão)

Atividade / Componente / Parâmetro	Modo de Falha	Efeito Potencial	Causa Potencial	Controles Existentes	Cond. Atuais					Ação	Estimativa de Redução de Risco						
					Severidade	Ocorrência	Deteção	RP	NPR		Severidade	Ocorrência	Deteção	RR	NPA		
<b>B - Transiluminação de ovos SPF</b>																	
4	Preparar os ovos para inoculação	Carrear particulado para sala limpa	Possibilidade de contaminação	Ovos sujos	Não aplicável	4	1	3	4	12	Limpeza dos ovos antes de entrar em sala limpa (recomendação)	-	-	-	0	0	
5	Desinfetar com tintura de iodo	Não desinfetar o ovo	Atraso no processo	Erro do operador	Verificação por mais de um operador Operador da próxima etapa descarta o ovo.	1	1	1	1	1	Não aplicável	-	-	-	0	0	
<b>E - Incubação e transiluminação dos ovos inoculados</b>																	
1	Incubar por 3 dias	Falha no equipamento	Perda do lote	Problema mecânico e elétrico	Equipamento qualificado Manutenção preventiva	5	1	2	5	10	Não aplicável	-	-	-	0	0	
		Temperatura inadequada	Afeta o desenvolvimento embrionário	Falha no equipamento	Verificação da temperatura pelo termômetro do equipamento Equipamento ligado ao supervisor	3	3	1	9	9	Não aplicável	-	-	-	0	0	
		Colocar a bandeja na incubadora errada	Perda dos ovos da bandeja	Erro do operador	O procedimento é feito de forma programada, de modo que haverá apenas uma incubadora vazia ligada	1	2	1	2	2	Não aplicável						
2	Realizar a transiluminação pós-inoculação	Falha no equipamento	Atraso no processo	Problema elétrico	Equipamento extra Aquisição de mais um equipamento	1	2	1	2	2	Não aplicável	-	-	-	0	0	
		Passagem de ovos não-férteis para a etapa seguinte	Perda do ovo	Erro do operador	Segunda transiluminação	1	1	2	1	2	Não aplicável	-	-	-	0	0	

## Apêndice B: Planilha de avaliação de riscos (SEPVI) (BIO-MANGUINHOS, 2013g) (continua)

Atividade / Componente / Parâmetro	Modo de Falha	Efeito Potencial	Causa Potencial	Controles Existentes	Cond. Atuais					Ação	Estimativa de Redução de Risco				
					Severidade	Ocorrência	Deteção	RP	NPR		Severidade	Ocorrência	Deteção	RR	NPA
<b>C - Preparo do inóculo</b>															
1 Reconstituir adicionando WFI (1:50)	Volume inadequado (do vírus semente e do diluente)	Volume maior, perda do embrião Volume menor, perda de potência	Erro no cálculo Volume inadequado do diluente	Seringa graduada Acompanhamento pelo apoio Verificação do material antes do processo	4	2	3	8	24	Acrescentar no protocolo o cálculo do vírus semente X diluente	4	2	2	8	16
	Temperatura inadequada (do reconstituente)	Perda de potência	Atraso do processo (próxima etapa)	Material extra Verificação do operador em relação a quantidade de gelo Teste de potência	4	1	3	4	12	Adicionar um controle de temperatura Realizar estudo para verificar a temperatura média que o gelox mantém, e determinar uma faixa adequada para monitoramento. (recomendação)	-	-	-	0	0
2 Separar amostras	Contaminação da amostra	Perda do lote	Manipulação inadequada Material inadequado	Avaliação da esterilidade do inóculo Materiais certificados	5	1	3	5	15	Não aplicável	-	-	-	0	0
3 Preparar as seringas	Montagem inadequada da seringa	Entrada de ar na seringa junto com o inóculo, prejudicando o volume total (neste caso é descartado)	Manipulação inadequada da seringa	Visual pelo operador	1	3	1	3	3	Não aplicável	-	-	-	0	0
	Tempo inadequado até a inoculação	Perda do inóculo	Atraso do processo (ex.: falta de material, gás)	Controle de tempo pelo operador Teste de potência pelo CQ	2	3	3	6	18	Realizar estudo para verificar o tempo adequado em que o inóculo pode ficar reconstituído. Utilizar um marcador de tempo	2	2	1	4	4
	Temperatura inadequada (do reconstituente)	Perda da potência	Atraso do processo (próxima etapa)	Material extra Verificação do operador em relação a quantidade de gelo Sincronia com o tempo	4	2	3	8	24	Realizar estudo para verificar a temperatura adequada em que o inóculo deve ficar. Ver com o LAMEV uma forma de verificação da temperatura das seringas	4	2	1	8	8
4 Separar amostras	Contaminação da amostra	Perda do lote	Manipulação inadequada Material inadequado	Avaliação da esterilidade do inóculo Materiais certificados	5	1	2	5	10	Não aplicável	-	-	-	0	0
<b>D - Inoculação dos ovos embrionados</b>															
1 Carbonizar a casca do ovo no centro	Problema no equipamento (maçarico)	Perda de ovos	Erro do operador Falta de abastecimento Problema mecânico	Visual pelo operador Equipamento extra	2	3	1	6	6	Verificar possibilidade de realizar a carbonização dos ovos a laser (recomendação)	-	-	-	0	0
	Queima fora do ponto central	Perda de embriões	Erro operacional	Visual pelo operador Ovosopia	2	3	2	6	12	Não aplicável	-	-	-	0	0

## Apêndice B: Planilha de avaliação de riscos – SEPVI (BIO-MANGUINHOS, 2013g) (continuação)

Atividade / Componente / Parâmetro	Modo de Falha	Efeito Potencial	Causa Potencial	Controles Existentes	Cond. Atuais				Ação	Estimativa de Redução de Risco													
					Severidade	Ocorrência	Deteção	RP		NPR	Severidade	Ocorrência	Deteção	RR	NPA								
<b>D - Inoculação dos ovos embrionados</b>																							
2	Perfurar a casca com estilete estéril	Força inadequada sobre o ovo	Perda do ovo	Estilete não amolado Erro do operador	Visual pelo operador Estilete extra	2	3	1	6	6	Não aplicável	-	-	-	0	0							
		Estilete não amolado	Perda do ovo	Estilete não amolado	Visual pelo operador Estilete extra	2	3	1	6	6	Não aplicável	-	-	-	0	0							
3	Inocular os ovos	Inoculação fora do ângulo	Perda de embriões	Erro do operador	Ovoscopia	3	2	2	6	12	Automatizar o sistema de inoculação Sanitização dos ovos (recomendação)	-	-	-	0	0							
		Volume inadequado	Perda de potência (volume menor) Perda do embrião (volume maior)	Erro do operador	Ovoscopia Volume médio da seringa (uma seringa inocula 16 ovos, então quando o operador tiver inoculado 8 ovos a seringa tem que estar pela metade)	4	2	3	8	24	Automatizar o sistema de inoculação	4	1	3	4	12							
		Não exercer a força adequada na injeção	Perda de embriões	Erro do operador	Treinamento do operador Ovoscopia	3	2	2	6	12	Automatizar o sistema de inoculação (recomendação)	-	-	-	0	0							
		Não introduzir toda a agulha	Perda de embriões	Erro do operador	Treinamento do operador Ovoscopia	3	2	2	6	12	Automatizar o sistema de inoculação (recomendação)	-	-	-	0	0							
		Inocular fora do ponto central	Perda de embriões	Erro do operador	Treinamento do operador Ovoscopia	3	2	2	6	12	Sanitização dos ovos (recomendação) Automatizar o sistema de inoculação (recomendação)	-	-	-	0	0							
4	Selar os ovos com cola fenolada	Adição de cola inadequada (mais e menos)	Perda do ovo	Erro do operador Viscosidade da cola	Visual pelo operador	2	2	2	4	8	Não aplicável	-	-	-	0	0							
5	Organizar nos suportes da incubadora	NÃO FOI ENCONTRADO MODO DE FALHA NESTA ATIVIDADE				-	-	-	0	0		-	-	-	0	0							
6	Enviar para SEOVO	NÃO FOI ENCONTRADO MODO DE FALHA NESTA ATIVIDADE				-	-	-	0	0		-	-	-	0	0							
<b>F - Coleta de embriões</b>																							
1	Carbonizar a calota superior	Falha do maçarico	Atraso da operação	Problema mecânico	Equipamento extra	1	2	1	2	2	Verificar possibilidade de realizar a queima a laser (recomendação)	-	-	-	0	0							
		Falha no abastecimento de combustível e comburente do maçarico	Atraso da operação	Quantidade insuficiente de gases no cilindro para o processo Abastecimento	Bala de gás extra Manômetro	1	2	1	2	2	Não aplicável	-	-	-	0	0							
		Queima inadequada	Perda de embrião	Erro do operador Falha no equipamento	Visual pelo operador Treinamento do operador	2	2	1	4	4	Verificar possibilidade de realizar a queima a laser (recomendação)	-	-	-	0	0							

## Apêndice B: Planilha de avaliação de riscos – SEPVI (BIO-MANGUINHOS, 2013g) (conclusão)

Atividade / Componente / Parâmetro	Modo de Falha	Efeito Potencial	Causa Potencial	Controles Existentes	Cond. Atuais				Ação	Estimativa de Redução de Risco							
					Severidade	Ocorrência	Deteção	RP		NPR	Severidade	Ocorrência	Deteção	RR	NPA		
<b>F - Coleta de embriões</b>																	
2	Levantar a calota superior expondo o embrião	Manipulação inadequada da espátula	Contaminação do lote	Erro do operador	Teste de esterilidade	5	2	3	10	30	Automatizar o sistema de abertura de ovos	5	1	3	5	15	
3	Coletar o embrião com pinça	Não retirar o embrião sozinho (ex: junto com a gema)	Elevação da ovumina, possibilidade de perda do lote	Erro do operador	Treinamento do operador Controle visual Realização de dosagem da ovumina	5	3	1	15	15	Avaliar a possibilidade de realizar lavagem dos embriões Realizar estudo para verificar a influência dos resíduos (tudo o que não for embrião) sobre o produto final	5	2	1	10	10	
		Encostar o embrião em alguma superfície contaminando o mesmo	Possibilidade de perda do lote	Erro do operador	Supervisão Controle de esterilidade Treinamento do operador	5	2	1	10	10	Não aplicável				0	0	
		"Cortar" o embrião na hora de retirá-lo do ovo	Possibilidade de redução do rendimento	Embrião com tamanho pequeno	Treinamento do operador	4	3	1	12	12	Verificar a possibilidade de controlar a temperatura dos ovos durante o transporte Verificar se o transporte é validado	4	2	1	8	8	
4	Colocar o embrião no copo de trituração com água destilada	Encostar o embrião em alguma superfície contaminando o mesmo	Possibilidade de perda do lote	Erro do operador	Supervisão Controle de esterilidade Treinamento do operador	5	2	1	10	10	Não aplicável				0	0	
		Contaminação do embrião pela água	Perda do lote	Água contaminada Erro do operador	Esterilidade do frasco	5	3	3	15	45	Implantação do sistema de água próprio do LAFAM	5	1	3	5	15	
5	Enviar o copo de trituração para sala de centrifuga	NÃO FOI ENCONTRADO MODO DE FALHA NESTA ATIVIDADE								0	0					0	0
6	Fazer assepsia do copo com álcool 70%	Assepsia inadequada	Carrear particulado para a área que está o produto	Erro do operador Condições ambientais	Monitoramento ambiental	4	1	3	4	12	Não aplicável					0	0
7	Verter o material triturado para um frasco de centrifuga	Manipulação inadequada de forma a contaminar a polpa embriônica	Perda do frasco	Erro do operador	Monitoramento ambiental (controle dos parâmetros da sala e do fluxo) Treinamento do operador	4	2	3	8	24	Validação do processo utilizando o mesmo copo para triturar e centrifugar (com esta ação a atividade de troca de copos não irá mais existir)					0	0
8	Enviar para sala de centrifuga	NÃO FOI ENCONTRADO MODO DE FALHA NESTA ATIVIDADE								0	0					0	0

## Apêndice C: Planilha de avaliação de riscos (SEFAM) (BIO-MANGUINHOS, 2013g) (continua)

Atividade / Componente / Parâmetro	Modo de Falha	Efeito Potencial	Causa Potencial	Controles Existentes	Cond. Atuais					Ação	Estimativa de Redução de Risco												
					Severidade	Ocorrência	Deteção	RP	NPR		Severidade	Ocorrência	Deteção	RR	NPA								
<b>G - Trituração dos embriões</b>																							
1 Triturar os embriões	Vazamento do copo triturador	Descartar o copo Perda do rendimento	Problema no anel do copo Operador não ter fechado de forma certa Copo trincado	Verificação do copo antes do processo Treinamento do operador	4	2	1	8	8	Não aplicável	-	-	-	0	0								
	Faca do triturador não amolado	Maior tempo de trituração Trituração inadequada	Desgaste da faca	Visual	4	2	1	8	8	Definir controle preventivo para amolador a faca do triturador (recomendação)	-	-	-	0	0								
	Congelar o embrião	Atraso do processo	Banho acima da temperatura Triturar por muito tempo	Visual pelo operador Contagem do tempo por relógio Treinamento do operador	3	2	1	6	6	Validação do processo pelo LAMEV Compra de um termômetro (recomendação)	-	-	-	0	0								
<b>H - Centrifugação da massa de embriões</b>																							
1 Centrifugar o material em centrifuga refrigerada	Temperatura fora da faixa	Possibilidade de afetar a potência	Falha no equipamento	Termômetro da centrifuga	4	2	1	8	8	Não aplicável	-	-	-	0	0								
	Falha no equipamento	Atraso da centrifugação	Problema mecânico ou elétrico	Equipamento validado Equipamento sofre manutenção preventiva Equipamento extra	2	2	1	4	4	Não aplicável	-	-	-	0	0								
2 Armazenar os frascos em geladeira até a aspiração	Armazenar junto de outros materiais	Contato com outras soluções	Falta de geladeira dedicada	Não aplicável	3	4	1	12	12	Geladeira dedicada para armazenar o material centrifugado	1	1	1	1	1								
<b>I - Estabilização, congelamento e armazenamento da suspensão viral</b>																							
1 Fazer assepsia dos frascos	Assepsia inadequada	Possibilidade de contaminação do	Erro do operador Solução fora do especificado	Treinamento do operador Feito mais de uma assepsia	4	1	3	4	12	Não aplicável	-	-	-	0	0								
2 Enviar para área limpa	Manipulação inadequada (ressuspender a suspensão celular)	Atraso do processo (centrifugar nov	Erro do operador	Treinamento do operador	2	2	1	4	4	Não aplicável	-	-	-	0	0								
3 Aspirar a suspensão viral	Aspirar o sedimento	Atraso no processo de formulação (filtração lenta)	Erro do operador	Visual pelo operador	2	2	3	4	12	Não aplicável	-	-	-	0	0								
	Manuseio inadequado das ponteiras	Perda do frasco	Erro do operador	Treinamento do operador	4	2	3	8	24	Resolveu-se aceitar o risco por ser feito em um sistema fechado e por ser supervisionado	-	-	-	0	0								
	Falha na bomba	Atraso do processo	Problema mecânico ou elétrico	Equipamento extra Troca do filtro	2	2	1	4	4	Não aplicável	-	-	-	0	0								

## Apêndice C: Planilha de avaliação de riscos (SEFAM) (BIO-MANGUINHOS, 2013g) (conclusão)

Atividade / Componente / Parâmetro	Modo de Falha	Efeito Potencial	Causa Potencial	Controles Existentes	Cond. Atuais				Ação	Estimativa de Redução de Risco							
					Severidade	Ocorrência	Deteção	RP		NPR	Severidade	Ocorrência	Deteção	RR	NPA		
<b>I - Estabilização, congelamento e armazenamento da suspensão viral</b>																	
4	Verificar o volume da suspensão viral	Medição incorreta	Adição inadequada do estabilizador (possibilidade de afetar a qualidade)	Erro do operador	Régua validada Treinamento do operador	4	2	3	8	24	Realizar estudo para fazer a medição por peso (em balança) ao invés de régua	4	2	1	8	8	
5	Adicionar o estabilizador	Medição incorreta	Adição inadequada do estabilizador (possibilidade de afetar a qualidade)	Erro do operador	Treinamento do operador Pipeta graduada	4	2	3	8	24	Realizar estudo para fazer a adição por peso (em balança) ao invés de régua	4	2	1	8	8	
6	Congelar a suspensão viral estabilizada	Congelamento inadequado	Possibilidade de afetar a qualidade	Falta de gelo seco Falta de álcool	Contrato de fornecimento de gelo	4	2	1	8	8	Não aplicável	-	-	-	0	0	
7	Retirar amostras	Manipulação inadequada da pipeta	Contaminar a amostra dando um resultado falso	Erro do operador	Treinamento do operador Troca de pipeta por amostragem	4	2	3	8	24	Resolveu-se aceitar o risco por ser feito em um sistema fechado e por ser supervisionado	-	-	-	0	0	
8	Armazenar em quarentena até resultado do CQ	Falha no equipamento	Possibilidade de afetar a qualidade	Falha mecânica ou elétrica	Freezer dedicado reserva Controle contínuo, com alarme, pelo equipamento	4	2	1	8	8	Ligar o freezer no sistema superfísor	-	-	-	0	0	
9	Transferir para freezer de suspensão aprovada	NÃO FOI ENCONTRADO MODO DE FALHA NESTA ATIVIDADE								0	0		-	-	-	0	0
10	Armazenar até a formulação	Falha no equipamento	Possibilidade de afetar a qualidade	Falha mecânica ou elétrica	Freezer dedicado reserva Controle contínuo, com alarme, pelo equipamento	4	2	1	8	8	Ligar o freezer no sistema superfísor	-	-	-	0	0	



## Apêndice D: Plano de ação de controle de riscos – SEOVO (BIO-MANGUINHOS, 2013h) (continua)

Nº AÇÃO	ITEM AR	AÇÃO	RESPONSÁVEL/ UO	DESDOBRAMENTO DA AÇÃO	PRAZO	QUANDO		STATUS	AÇÃO SUBSEQUENTE PREVISTA	COMENTÁRIOS
						PREVISTO	REALIZADO			
1	1A - 2A	Verificar a possibilidade do descarregamento ser feito pelo almoarifado (recomendação)	DIMOA	---	Curto	jan/13	jan/13	Concluído	---	O descarregamento do caminhão na porta do LAFAM é feito pela DIMOA, e a entrada das caixas de ovos no LAFAM é feita pela SEOVO
2	4A	Plantonista da COPREST verificar a temperatura da sala pela noite, nos dias em que a sala tenha ovos.	DEPEM		Médio	mai/13	mai/13	Concluído		As temperaturas já estão sendo tomadas pela equipe da Coprest todos os dias, independente do recebimento e estocagem de ovos.
		Ligar a sala no sistema supervisorio (recomendação)	DEPEM		Médio	2014				Previsão para 2014 após adequação da área.
		Realizar estudo para estabelecer faixa de temperatura adequada da sala de refrigeração (máximo e mínimo).	SEOVO	Revisão do DI	Curto	jan/13	jan/13	Concluído	---	DI 0346
3	7A - 2B	Elaborar um documento de solicitação de análise para os ovos (recomendação)	SEOVO	---	---	---	---	Cancelado	---	Os documentos de solicitação de análise são gerados diretamente no sistema CQ.
		Aprimoramento do sistema CQ (não é possível incluir todas as informações referentes aos ovos) (recomendação)	DEGAQ					Cancelado		No sistema atual não é possível colocar mais informações.
		A amostragem ser feita pelo SEAMO (seguir a rotina do lote interno para matéria prima).	DEQUA		Curto	jun/13		Cancelado	1- PCP e DIMOA realizarão a entrada no sistema para gerar lote interno assim que os ovos derem entrada em Bio-manguinhos. 2- SEAMO fará uma liberação do lote interno do ovo via análise documental do certificado de análise e este ok deve ser realizado antes da incubação dos ovos (início do processo) – previsão de implementação oficial 11/14 – SEAMO está alinhando com compras a forma de o certificado de análise chegar antes dos ovos. 3- SEBIO, SEOVO e SECEP farão uma DI de codificação de ovos para que seja usado o lote interno como guia de envio a SEBIO as amostras de ovos de 0 dias e 9 dias e alinharemos com a SEDOC a nova forma de codificação do lote interno de ovos no sistema CQ (melhoria na rastreabilidade) – 10/14 – como teremos que alinhar 4 UOs diferentes até colocar em prática precisaremos de um período de experiência para implementação 4- O resultados destes testes de SEBIO deverão ser anexados a documentação do lote do processo do SEOVO/SECEP e deverão constar como critério para liberação da documentação da produção para a garantia – 11/14 – esta etapa só. pode ocorrer após a implementação da anterior	O SEAMO não realizará as amostragens por causa da logística em relação a abrir as caixas. Continuaremos realizando a amostragem, no entanto, ficou claro nas ultimas reuniões que o ovo é matéria prima.

## Apêndice D: Plano de ação de controle de riscos – SEOVO (BIO-MANGUINHOS, 2013h) (conclusão)

Nº AÇÃO	ITEM AR	AÇÃO	RESPONSÁVEL/ UO	DESDOBRAMENTO DA AÇÃO	PRAZO	QUANDO		STATUS	AÇÃO SUBSEQUENTE PREVISTA	COMENTÁRIOS
						PREVISTO	REALIZADO			
4	8A	Adicionar no protocolo uma observação do sistema de viragem das incubadoras (check) (recomendação)	SEOVO	Revisão do DI	Curto	jan/13	abr/13	Concluído	---	---
5	4B	Limpeza dos ovos antes de entrar em sala limpa (recomendação)	SEOVO	Realizar estudo para determinar a melhor forma de limpeza.	Curto	jun/13	dez/13	Concluído	---	Foi escolhido para limpeza o álcool 70.
7	2E2	Realizar análise do álcool	DEQUA	---	---	---	---	Cancelado	---	Existe o DI2022 que padroniza a forma adequada do preparo. É feito pelo SEFAM, teste nos filtros utilizados para a esterilização por filtração.
8	3E2	Realizar análise da tintura de iodo	DEQUA	---	---	---	---	Cancelado	---	Existe o DI0150 que padroniza a forma adequada do preparo.

## Apêndice E: Plano de ação de controle de riscos – SEPVI (BIO-MANGUINHOS, 2013h) (continua)

Nº AÇÃO	ITEM AR	AÇÃO	RESPONSÁVEL/ UO	DESDOBRAMENTO DA AÇÃO	PRAZO	QUANDO		STATUS	AÇÃO SUBSEQUENTE PREVISTA	COMENTÁRIOS
						PREVISTO	REALIZADO			
1	1C	Acrescentar no protocolo o cálculo do vírus semente X diluente	SEPVI	Revisar DI	---	---	---	Cancelado	---	Chefia do DEVIR solicitou a retirada do cálculo do protocolo, pois a informação já consta do procedimento e os operadores estão treinados no mesmo.
		Adicionar um controle de temperatura (recomendação)	SEPVI / LAMEV	Aquisição de um termômetro	Curto	jan/13		Iniciado	---	Como não houve interesse de dar continuidade ao estudo, foi sugerido transferir a questão ao chefe de laboratório.
		Realizar estudo para verificar a temperatura média que o gelox mantém, e determinar uma faixa adequada para monitoramento. (recomendação)	SEPVI	Realizar o monitoramento com um termômetro, para que se tenha dados para o estudo.	Curto	jul/13		Iniciado	Estabelecer faixa de temperatura	Como não houve interesse de dar continuidade ao estudo, foi sugerido transferir a questão ao chefe de laboratório.
			LAMEV / SEPVI	Estabelecer faixa de temperatura				Iniciado		Como não houve interesse de dar continuidade ao estudo, foi sugerido transferir a questão ao chefe de laboratório.
2	3C	Realizar estudo para verificar o tempo adequado em que o inóculo pode ficar reconstituído	DEQUA					Cancelado		As seringas são preparadas para uso imediato.
		Utilizar um marcador de tempo	SEPVI	---	---	---	---	Cancelado	---	As seringas são preparadas para uso imediato.
		Ver com o LAMEV uma forma de verificação da temperatura das seringas	LAMEV / SEPVI	---	---	---	---	Cancelado	---	As seringas são preparadas para uso imediato.
		Realizar estudo para verificar a temperatura adequada em que o inóculo deve ficar.	DEQUA					Cancelado		As seringas são preparadas para uso imediato.
3	1D - 1F	Verificar possibilidade de realizar a carbonização dos ovos a laser (recomendação)	SEPVI	Realizar testes	---	---	---	Cancelado		Fornecedor não tem mais interesse.
4	3D	Automatizar o sistema de inoculação	SEPVI		---	---	---	Cancelado		Diretor afirmou que na planta atual não é viável.
		Sanitização dos ovos (recomendação)	SEOVO	Realizar estudo para verificar a melhor forma de sanitização	Curto	jun/13	dez/13	Concluído		Foi escolhido para limpeza o álcool 70.
5	2F	Automatizar o sistema de abertura de ovos	SEPVI	---	---	---	---	Cancelado	---	Fornecedor não tem mais interesse.

## Apêndice E: Plano de ação de controle de riscos – SEPVI (BIO-MANGUINHOS, 2013h) (continuação)

Nº AÇÃO	ITEM AR	AÇÃO	RESPONSÁVEL/ UO	DESDOBRAMENTO DA AÇÃO	PRAZO	QUANDO		STATUS	AÇÃO SUBSEQUENTE PREVISTA	COMENTÁRIOS
						PREVISTO	REALIZADO			
6	3F	Avaliar a possibilidade de realizar lavagem dos embriões	SEPVI	---	---	---	---	Cancelado	---	Pode causar contaminação por inserir mais uma manipulação ao processo.
		Realizar estudo para verificar a influência dos resíduos (tudo o que não for embrião) sobre o produto final	DEQUA	---	---	---	---	Cancelado	---	A ação de lavagem dos embriões foi cancelada, logo não há necessidade deste estudo já que o processo não poderá ser feito.
		Verificar a possibilidade de controlar a temperatura dos ovos durante o transporte	SEOVO							Ainda não foi verificado
		Verificar se o transporte é validado	SEOVO							Ainda não foi verificado
7	4F - 4F1	Implantação do sistema de água próprio do LAFAM	DEPEM		Longo	set/13		Iniciado	Previsão SAI006 - Terceira Fase: 20/12/2014 SAP006 - Terceira Fase: 29/01/2015	SAI006 - Primeira Fase: 23/11/13 a 06/12/13 - Segunda Fase: 07/12/13 a 20/12/13  SAP006 - Primeira Fase: 02/01/14 a 16/01/14 - Segunda Fase: 16/01/14 a 29/01/14
8	7F	Validação do processo utilizando o mesmo copo para triturar e centrifugar (recomendação)	LAMEV / SEPVI	Avaliar os copos utilizando meio de cultura	Curto	fev/13	mai/13	Concluído	---	---
				Validar o processo utilizando o copo	Curto	abr/13	mai/13	Concluído	---	Vai começar a utilizar a partir de junho de 2013
9	1F1	Realizar análise da água utilizada	DEQUA	---	---	---	---	Cancelado	---	Foi feito um estudo de holding time pelo LAMEV onde prova que a água utilizada se conserva por 7 dias. E, todos os frascos são analisados, contendo a água, são analisados pelo DEQUA
10	2F1	Realizar análise do álcool	DEQUA	Realizar análise de concentração do álcool	---	---	---	Cancelado	---	Existe o DI2022 que padroniza a forma adequada do preparo. É feito pelo SEFAM, teste nos filtros utilizados para a esterilização por filtração.
11	3F1	Check list das soluções que vão ser utilizados no processo	SEPVI	Revisar DI 1545	Curto	fev/13	jul/14	Concluído		

## Apêndice E: Plano de ação de controle de riscos – SEPVI (BIO-MANGUINHOS, 2013h) (conclusão)

Nº AÇÃO	ITEM AR	AÇÃO	RESPONSÁVEL/ UO	DESDOBRAMENTO DA AÇÃO	PRAZO	QUANDO		STATUS	AÇÃO SUBSEQUENTE PREVISTA	COMENTÁRIOS
						PREVISTO	REALIZADO			
12	5F1	Avaliar a validade da cola fenolada	DEQUA		Curto			Iniciado		Conforme o DEQUA, Estes estudos ainda não foram realizados em Bio-Manguinhos. Está sendo avaliada a possibilidade da realização destes teste consultando as farmacopeias. Prioridade para estudos para a ANVISA.
		Realizar a análise da cola	DEQUA	Verificar se a quantidade de fenol (10%) utilizada na cola é suficiente	Curto			Iniciado		Idem acima
13	2F2	Exigir materiais com certificado de qualidade	SEPCM	Avaliar quais materiais podem sofrer a ação	Curto	jun/13	jan/14	Concluído		
		Verificar se os materiais tem certificado de esterilidade	SEPCM		Curto	jun/13	jan/14	Concluído		

## Apêndice F: Plano de ação de controle de riscos – SEFAM (BIO-MANGUINHOS, 2013h)

Nº AÇÃO	ITEM AR	AÇÃO	RESPONSÁVEL/ UO	DESDOBRAMENTO DA AÇÃO	PRAZO	QUANDO		STATUS	AÇÃO SUBSEQUENTE PREVISTA	COMENTÁRIOS
						PREVISTO	REALIZADO			
1	1G	Definir controle preventivo para amolar a faca do triturador (recomendação)	SEPM					Concluído		Tarefa do SELPM, já realizado.
		Validação do processo pelo LAMEV	LAMEV		Curto	abr/13	fev/14	Concluído	---	
		Compra de um termômetro para a etapa de trituração (recomendação)	SEFAM	Adquirir o termômetro	Curto	jan/13	jan/13	Concluído	Validar o processo utilizando o termômetro	
2	2H	Geladeira dedicada para armazenar o material centrifugado (recomendação)	SEFAM	---	---	---	---	Cancelado		Ação não pertinente devido a sala não possuir espaço para mais uma geladeira, e por não ter demanda suficiente para tal. Quando há necessidade de armazenar o produto, estes ficam em espaço identificado na geladeira existente na área.
3	4I - 5I	Realizar estudo para fazer a medição por peso (em balança) ao invés de régua	SEFAM		Médio	2014		Iniciado		Pedido no POM 2014, com previsão para chegar em setembro.
4	8I - 10I	Ligar o freezer no sistema supervisorio	DEPEM		Curto	dez/13		Iniciado		Em andamento, DEPEM vendo contrato. Sem prazo.
5	4I2	Realizar análise do álcool	DEQUA	Realizar análise de concentração do álcool	---	---	---	Cancelado	---	Existe o DI2022 que padroniza a forma adequada do preparo. É feito pelo SEFAM, teste nos filtros utilizados para a esterilização por filtração.
6	5I2	Verificar com o fornecedor, de gelo, a entrega do material em melhores condições	SEPCM	Verificar a possibilidade de adicionar a ação no novo contrato	Curto	---	---	Cancelado	Objeto de alteração para o próximo contrato	A ação não pode ser contemplada no contrato atual. Ficando para ser adicionado na renovação.
			SEPCM	Verificar a possibilidade do descarregamento ser feito diretamente no LAFAM, com acompanhamento de um responsável do almoxarifado	Curto		out/13	Concluído		A entrega esta sendo feita pelo fornecedor direto no laboratório com acompanhamento de uma pessoa do almoxarifado.
7	2I2	Exigir materiais com certificado de qualidade	SEPCM	Avaliar quais materiais podem sofrer a ação	Curto					Foi solicitado ao DELOG
		Verificar se os materiais tem certificado de esterilidade	SEPCM							Foi solicitado ao DELOG