

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM VIGILÂNCIA SANITÁRIA
INSTITUTO NACIONAL DE CONTROLE DE QUALIDADE EM SAÚDE
FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ

Gisele Cotias Netto Penco

**GERENCIAMENTO DE RISCOS ASSOCIADOS A UM SISTEMA DE
GERAÇÃO, ARMAZENAMENTO E DISTRIBUIÇÃO DE ÁGUA PARA
INJETÁVEIS DE UM INSTITUTO PRODUTOR DE IMUNOBIOLOGICOS**

Rio de Janeiro

2020

Gisele Cotias Netto Penco

**GERENCIAMENTO DE RISCOS ASSOCIADOS A UM SISTEMA DE
GERAÇÃO, ARMAZENAMENTO E DISTRIBUIÇÃO DE ÁGUA PARA
INJETÁVEIS DE UM INSTITUTO PRODUTOR DE IMUNOBIOLOGICOS**

Dissertação apresentada ao curso de Mestrado Profissional do Programa de Pós-Graduação em Vigilância Sanitária, do Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, da Fundação Oswaldo Cruz, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Vigilância Sanitária.

Orientadora: Dra. Maria Helena S. V. Bôas

Rio de Janeiro

2020

Catálogo na Fonte

Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde

Biblioteca

Penco, Gisele Cotias Netto

Gerenciamento de riscos associados a um sistema de geração, armazenamento e distribuição de água para injetáveis de um instituto produtor de imunobiológicos. / Gisele Cotias Netto Penco. - Rio de Janeiro: INCQS/FIOCRUZ, 2020. 204f. : il. ; tab.

Dissertação (Mestrado Profissional em Vigilância Sanitária) - Programa de Pós-Graduação em Vigilância Sanitária, Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2020.

Orientadora: Maria Helena Simões Villas Boas.

1. Água na indústria farmacêutica. 2. Gestão de risco. 3. Riscos à qualidade. I. Título.

Risk management associated with a system of generation, storage and distribution of water for injections of an immunobiological producing institute

"O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001."

"This study was financed in part by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Finance Code 001."

Gisele Cotias Netto Penco

**GERENCIAMENTO DE RISCOS ASSOCIADOS A UM SISTEMA DE
GERAÇÃO, ARMAZENAMENTO E DISTRIBUIÇÃO DE ÁGUA PARA
INJETÁVEIS DE UM INSTITUTO PRODUTOR DE IMUNOBIOLOGICOS**

Dissertação apresentada ao curso de Mestrado Profissional do Programa de Pós-Graduação em Vigilância Sanitária, do Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, da Fundação Oswaldo Cruz, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Vigilância Sanitária.

Aprovado em 26 / 06 / 2020

BANCA EXAMINADORA

Paola Cardarelli Leite (Doutora)

Fundação Oswaldo Cruz

Verônica Viana Vieira (Doutora)

Fundação Oswaldo Cruz

José Nelson dos Santos Silva Couceiro (Doutor)

Universidade Federal do Rio de Janeiro

ORIENTADORA

Maria Helena Simões Villas Bôas (Doutora)

Fundação Oswaldo Cruz

Dedico este trabalho a minha pátria, que tanto necessita de uma nação melhor.

AGRADECIMENTO

A Deus, pela oportunidade de vida.

Aos meus filhos, Pan, Slash, Billy, Victória e Maya, pelo amor incondicional.

A minha família, pelo apoio e incentivo aos estudos.

Meu marido, pela felicidade de vida.

Dr.^a Maria Helena, que mesmo em condições especiais, me recebeu e orientou de forma carinhosa.

Dr.^a Irene Alonso, mesmo depois da aposentadoria, permaneceu me ajudando no presente trabalho.

Aos amigos da EPJJ, pela distração necessária.

Aos professores do mestrado do INCQS, pelos ensinamentos.

RESUMO

O processo de geração, armazenamento e distribuição de água para injetáveis requer uma série de cuidados que devem ser tomados de modo a evitar riscos à qualidade. Os possíveis perigos para a água estão em todas as etapas, da obtenção até a distribuição. Fontes de danos, como por exemplo a temperatura da água e pressão do sistema, estão presentes em todo ciclo de vida da água. Esses perigos precisam ser identificados e tratados para que se tenha a obtenção e manutenção de uma água com a qualidade requerida. O processo sistemático de gerenciamento de riscos mostra ser uma ferramenta adequada para alcançar este alvo. Desta forma, o presente estudo de caso tem o objetivo geral de propor uma metodologia de gerenciamento de riscos para o sistema de geração, armazenamento e distribuição de água para injetáveis de um Instituto produtor de imunobiológicos, visando a identificação e controle dos possíveis riscos à qualidade. O trabalho iniciou com o desenvolvimento de uma ferramenta de gestão de riscos focada em atender as necessidades do presente estudo de caso e as expectativas dos Órgãos Reguladores. Com o auxílio de uma equipe multidisciplinar, foi realizada a técnica de *Brainstorming* para apoiar na aplicação da ferramenta desenvolvida. A ferramenta básica de construção de um fluxograma também foi utilizada para melhor guiar as identificações de riscos. Desta forma, os possíveis riscos foram identificados, analisados e classificados, bem como mitigados quando necessário. Com a aplicação das ações de redução de riscos estipuladas, é esperado que o sistema de geração, armazenamento e distribuição de água para injetáveis do Instituto produtor de imunobiológicos fique sob controle, sem apresentar riscos que impactem negativamente à qualidade da água.

Palavras-chave: Água na indústria farmacêutica. Gestão de riscos. Riscos à qualidade.

ABSTRACT

The process of generating, storing and distributing water for injections requires a series of precautions that must be taken to avoid quality hazards. The possible dangers to water are at all stages from procurement to distribution. Sources of damage, such as water temperature and system pressure, are present throughout the water life cycle. These hazards need to be identified and addressed in order to obtain and maintain the required quality water. The systematic risk management process proves to be an appropriate tool to achieve this target. Thus, the present case study has the general objective of proposing a risk management methodology for the injectable water generation, storage and distribution system of an immunobiological producer Institute, aiming at the identification and control of possible quality risks. The work began with the development of a risk management tool focused on meeting the needs of this case study and the expectations of the Regulators. With the help of a multidisciplinary team, the Brainstorming technique was performed to support the application of the developed tool. The basic flowchart building tool was also used to better guide risk identifications. Thus, possible risks were identified, analyzed and classified, as well as mitigated when necessary. With the application of the stipulated risk reduction actions, it is expected that the injectable water generation, storage and distribution system of the immunobiological production Institute will be under control, without presenting risks that negatively impact water quality.

Key-words: Water in the pharmaceutical industry. Risk management. Quality Risks.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	Princípio, estrutura e processo de uma gestão de riscos.....	23
Figura 2	Modelo de Gerenciamento de Riscos.....	24
Figura 3	Planilha FMEA.....	28
Figura 4	Fluxo esquemático do Sistema de Geração, Armazenamento e Distribuição de água para injetáveis do Instituto produtor de Imunobiológicos.....	31
Figura 5	Pré-tratamento da água purificada.....	32
Figura 6	Abrandadores.....	33
Figura 7	OSMOTRON - SEPTRON EDI.....	33
Figura 8	Tanque de água purificada.....	34
Figura 9	Destilador múltiplos efeitos.....	35
Figura 10	Sistema de armazenamento e distribuição de WFI.....	36
Figura 11	Controlador Lógico Programável – CLP.....	38
Figura 12	Ponto de alimentação.....	38
Figura 13	Ponto pós destilação.....	38
Figura 14	Finalidade de cada ponto de uso.....	39
Figura 15	Pontos de uso de WFI do Instituto produtor de imunobiológico.....	40
Figura 16	Planilha de Avaliação de Riscos.....	49
Figura 17	Descritivo funcional da Planilha de Avaliação de Riscos.....	50
Figura 18	Escala de severidade.....	51
Figura 19	Escala de probabilidade de ocorrência.....	51
Figura 20	Categoria e nível do risco.....	52
Figura 21	Fluxograma da geração da água para injetáveis.....	54
Figura 22	Primeiro destilador da CTA.....	55
Figura 23	Fluxograma da etapa de armazenamento da WFI.....	58
Figura 24	Fluxograma da etapa de distribuição da WFI.....	61
Figura 25	Rede de distribuição de WFI.....	61
Figura 26	Fluxograma da etapa de manutenção da Central de Tratamento de Água.....	65
Figura 27	Tubulação dos destiladores.....	66
Figura 28	Fluxograma da etapa de sanitização do sistema de água WFI.....	68
Figura 29	Fluxograma da etapa de monitoramento <i>off-line</i> da CTA.....	71
Figura 30	Ponto de monitoramento de recebimento de PW.....	73

Figura 31	Tanque de armazenamento de WFI.....	73
Figura 32	Frequência dos níveis de riscos por item avaliado da CTA.....	75
Figura 33	Frequência dos níveis de riscos dos itens extras.....	75

LISTA DE TABELA

Tabela 1	Resultado total para os anos de 2017 e 2018.....	73
----------	--	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABNT	Associação Brasileira de Normas Técnicas
Anvisa	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AP	Água Purificada
API	Água para injetáveis
BPF	Boas Práticas de Fabricação
CEDAE	Companhia Estadual de Águas e Esgotos
CLP	Controlador Lógico Programável
CONAMA	Conselho Nacional do Meio Ambiente
CQ	Controle de Qualidade
CTA	Central de Tratamento de Água
FIOCRUZ	Fundação Oswaldo Cruz
FMEA	<i>Failure Mode and Effects Analysis</i>
FMECA	<i>Failure Mode, Effects and Criticality Analysis</i>
FTA	<i>Fault Tree Analysis</i>
GRQ	Gerenciamento de Riscos à Qualidade
HACCP	<i>Hazard Analysis and Critical Control Point</i>
ICH	<i>International Conference on Harmonization</i>
IEC	<i>International Electrotechnical Commission</i>
IHM	Interface Homem Máquina
IN	Instrução Normativa
INCQS	Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde
IPI	Instituto Produtor de Imunobiológicos
ISO	<i>International Organization for Standardization</i>
NBR	Norma Brasileira
OMS	Organização Mundial de Saúde
PBP	Procedimento em Boas Práticas
PHA	<i>Preliminary Hazard Analysis</i>
PNI	Programa Nacional de Imunização
PW	Purified Water
QD	Qualificação Desempenho
QI	Qualificação a Instalação
QO	Qualificação Operação

QP	Qualificação de Projeto
RBP	Registro em Boas Práticas
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
TOC	Carbono Orgânico Total
UFC	Unidades Formadoras de Colônias
WFI	<i>Water for Injection</i>

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
1.1 Água para uso farmacêutico	16
1.1.1 Água potável.....	16
1.1.2 Água purificada	17
1.1.3 Água ultrapurificada	18
1.1.4 Água para injetáveis	18
1.2 Sistema de geração, armazenamento e distribuição de água para uso farmacêutico.	19
1.3 Regulação da água para uso farmacêutico.....	20
1.4 Gerenciamento de riscos à qualidade	21
1.4.1 Avaliação de riscos	24
1.4.1.1 Identificação dos riscos	24
1.4.1.2 Análise dos riscos	25
1.4.1.3 Classificação dos riscos	25
1.4.2 Controle dos riscos	25
1.4.3 Revisão dos riscos	26
1.4.4 Comunicação dos riscos	26
1.5 Ferramentas de avaliação de riscos	26
1.5.1 FMEA	27
1.5.2 FTA.....	28
1.5.3 HACCP.....	29
1.5.4 PHA	29
1.5.5 Brainstorming.....	30
1.6 Instituto produtor de imunobiológicos	30
1.6.1 Central de tratamento de água do IPI	31
1.6.1.1 Geração, armazenamento e distribuição de água purificada do instituto produtor de imunobiológicos	31
1.6.1.2 Geração, armazenamento e distribuição de água para injetáveis do instituto produtor de imunobiológicos.....	34
1.7 Justificativa	41
2 OBJETIVO	42
2.1 Objetivo geral.....	42
2.2 Objetivos específicos.....	42
3 METODOLOGIA.....	43
3.1 Realização da pesquisa bibliográfica	43
3.2 Verificação das exigências regulatórias para o sistema de água e definição dos requisitos para estruturação da avaliação de riscos.....	43

3.3 Avaliação da documentação do sistema de água de um instituto produtor de imunobiológicos	44
3.4 Avaliação da área técnica do sistema de água	45
3.5 Desenvolvimento de um modelo de ferramenta para o gerenciamento de riscos do sistema de água	45
3.6 Gerenciamento de riscos à qualidade	46
4 RESULTADO E DISCUSSÕES.....	48
4.1 Desenvolvimento de um modelo de ferramenta para p gerenciamento de riscos do sistema de água	48
4.2 Gerenciamento de riscos à qualidade	53
4.2.1 Geração de água para injetáveis	53
4.2.2 Armazenamento de água para injetáveis	58
4.2.3 Distribuição de água para injetáveis	60
4.2.4 Manutenção preventiva.....	65
4.2.5 Sanitização do sistema de armazenamento e <i>loop</i>	68
4.2.6 Monitoramento <i>off-line</i> (coleta e testes de CQ)	70
4.2.7 Visão geral do gerenciamento de riscos do sistema de água.....	75
5 DESCRIÇÃO DO PRODUTO TECNOLÓGICO ESPERADO.....	77
6 CONCLUSÕES.....	78
REFERÊNCIAS	80
APÊNDICE A.....	84

1 INTRODUÇÃO

A água é o elemento mais abundante e essencial para a vida de todas as espécies, ela constitui cerca de 71% da superfície do planeta Terra e cerca de 70% do corpo humano (ANDRADE, 2014, RODRIGUES, 2005). Além disso, a necessidade humana pela água não está relacionada somente às suas funções vitais, mas também é extremamente importante para o desenvolvimento econômico de um país.

No Brasil, os maiores consumos de água estão nas atividades agropecuárias e industriais, que utilizam, respectivamente, cerca de 60% e 27% da reserva de água doce do país (HELLER; DE PÁDUA, 2006).

Dentre as atividades industriais podemos citar a indústria farmacêutica, onde a água é o principal insumo utilizado, perpassando diferentes etapas de um processo produtivo, a saber: lavagem dos materiais e das instalações; preparo de meios e soluções; produção de insumo farmacêutico ativo; geração de energia nas utilidades; formulação de medicamentos; entre outros.

Cada etapa produtiva exige um grau específico de pureza da água, que deve ser estabelecido de acordo com a necessidade do uso fim. Neste contexto, podemos citar a água como excipiente na preparação de um medicamento de uso parenteral, a qual deve ser altamente pura, atendendo a todos os requisitos químicos especificados para uma água para injetáveis (API ou WFI, do inglês *water for injection*), e ainda o controle de endotoxina, de partículas e da esterilidade (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

Deste modo, é de suma importância projetar, construir e utilizar um sistema de geração, armazenamento e distribuição de água adequado para a utilização em medicamentos injetáveis, visando assim a segurança da saúde populacional (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2012).

Atualmente existem diferentes tipos de tecnologias que fazem o tratamento adequado para a geração de água com qualidade específica. Equipamentos como destiladores e processadores de osmose reversa e de ultrafiltração, podem ser utilizados de forma isolada ou, como é mais comum, o uso da combinação dessas diferentes tecnologias para alcançar a pureza da água desejada (ANVISA, 2013).

Sendo assim, as agências reguladoras estabelecem diretrizes mínimas necessárias para que se tenha a produção de uma água com a qualidade desejada. Uma das abordagens sugeridas para uma melhor tomada de decisão no que tange a qualidade do produto é a avaliação de riscos (BRASIL, 2019a, ANVISA, 2013, WORLD HEALTH

ORGANIZATION, 2011, THE EUROPEAN AGENCY FOR THE EVALUATION OF MEDICINAL PRODUCTS, 2002).

É possível afirmar que a avaliação de riscos agrega maior conhecimento e, por consequência, maior controle para evitar danos indesejados. Desta forma, ter um sistema de gerenciamento de riscos implementado é de suma importância na fabricação de produtos com qualidade (ICH, 2005).

Um gerenciamento de riscos tem o objetivo de identificar, analisar e controlar perigos que possam vir a causar algum tipo de dano (ABNT, 2018). Para ajudar a estruturar de forma organizada esta avaliação, existem diferentes ferramentas de gerenciamento de riscos, como por exemplo o *Failure Mode and Effects Analysis* (FMEA), o *Preliminary Hazard Analysis* (PHA) e o *Hazard Analysis and Critical Control Point* (HACCP) (ABNT, 2012).

Neste contexto, vale a pena citar Bio-Manguinhos, um instituto produtor de imunobiológicos (IPI) que além de contemplar em seu portfólio a produção de vacinas, biofármacos e reativos para diagnóstico, atua também nas áreas da pesquisa, inovação e desenvolvimento tecnológico (BIO-MANGUINHOS, 2018). Este Instituto tem parceria com o Programa Nacional de Imunização (PNI), que tem como propósito a diminuição/erradicação de doenças por meios da vacinação, o que corrobora com a promoção da saúde pública (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013).

Nas diferentes atividades realizadas por um IPI, a água é utilizada na composição de vacinas e no preparo de reagentes para testes de qualidade, entre outros. Sendo assim, a água é um elemento crítico, um fator de risco para a qualidade das atividades do IPI.

Devido a tal fato, um IPI possui seu sistema próprio de geração, armazenamento e distribuição de água, podendo assim melhor controlar sua qualidade. O sistema é dotado de diferentes tecnologias que fazem a purificação da água, até que alcance o nível de qualidade/pureza desejada (BIO-MANGUINHOS, 2017).

1.1 Água para uso farmacêutico

A seguir, citaremos os diferentes tipos de água utilizados na indústria farmacêutica.

1.1.1 Água potável

A água potável é aquela recebida da concessionária ou por outra fonte (FLEURY, 2014). Para a indústria farmacêutica, a água potável é o ponto de partida para o tratamento de purificação para os demais tipos de água (COSTA, 2014, FREITAS, 2013).

A companhia estadual realiza a captação, tratamento, adução e distribuição das redes de água. A estação é projetada para realizar o tratamento primário e secundário com o intuito de promover a remoção das substâncias poluentes, para evitar riscos para o meio ambiente e para a população (CEDAE, 2018a).

A água potável, antes de ser distribuída, passa por todas as análises preconizadas pela Portaria nº 2.914, de 12 de dezembro de 2011 do Ministério da Saúde (MS) e pela Resolução do Conselho Nacional do Meio Ambiente (CONAMA) nº 357, de 17 de março de 2005, atendendo, portanto, aos padrões de potabilidade da água destinada ao consumo humano e aos critérios de qualidade das águas superficiais (CEDAE, 2018b).

A qualidade da água potável é de grande relevância para as demais etapas de purificação da água, pois o tipo de pré-tratamento será definido de acordo com as características da água de entrada (FLEURY, 2014).

1.1.2 Água purificada

Antes de se iniciar o processo de purificação da água, é necessário um pré-tratamento para a retirada de elementos indesejados, que pode ser através do uso de um filtro de carvão ativado ou da adição de produtos químicos. Após o pré-tratamento, a água passa por uma série de outros tratamentos que fazem a exclusão de impurezas físico-químicas, biológicas e microbiológicas, de modo a obter uma água com a pureza especificada em compêndios oficiais (ANVISA, 2013, FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

Para tal, uma sequência lógica de combinação de sistemas de purificação deve ser estabelecida, tais como: múltipla destilação, troca iônica, osmose reversa, eletrodeionização, ultrafiltração e outros (ISPE, 2011). A tecnologia adotada deve atender aos requisitos estabelecidos na Instrução Normativa (IN) nº 47, de 21 de agosto de 2019, que dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação (BPF) complementares às atividades de qualificação e validação, para que se tenha a geração, armazenamento e distribuição adequada da água (BRASIL, 2019c).

Segundo a Farmacopeia Brasileira, as especificações da água purificada são minimamente ter condutividade de 0,1 a 1,3 $\mu\text{S}/\text{cm}$ a 25°C e nível de Carbono Orgânico Total (TOC) $< 0,50 \text{ mg/L}$, nível de endotoxinas $< 0,25 \text{ UI de endotoxina/mL}$ e contagem total de bactérias $< 100 \text{ Unidades Formadoras de Colônias (UFC)/mL}$ (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010). Vale ressaltar que para os casos de exportação, as especificações deverão seguir a farmacopeia local.

A água purificada pode ser empregada em formas farmacêuticas não parenterais, lavagem de materiais, ensaios laboratoriais, entre outros, desde que não haja recomendação de pureza superior (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

1.1.3 Água ultrapurificada

A aplicabilidade da água ultrapurificada está presente nas atividades mais exigentes, como em determinados métodos de análises que requeiram mínima interferência e máxima exatidão e precisão (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

A água ultrapurificada deve ser utilizada no momento em que é produzida ou no mesmo dia que é coletada, e deve atender aos requisitos de condutividade entre 0,055 a 0,1 $\mu\text{S}/\text{cm}$ a $25^\circ\text{C} \pm 0,5^\circ\text{C}$, nível de TOC $< 0,05 \text{ mg/L}$, nível de endotoxina $< 0,03 \text{ UI}$ de endotoxina/mL e contagem total de bactéria $< 1 \text{ UFC}/100\text{mL}$ (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

A tecnologia empregada para obtenção da água ultrapurificada requer a combinação de diferentes métodos, como osmose reversa, ultrafiltração e deionização (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2012).

1.1.4 Água para injetáveis

A tecnologia de primeira escolha para obtenção da API é a destilação, por ser uma tecnologia mais robusta que trabalha com altas temperaturas, inviabilizando assim o desenvolvimento microbiano. Os equipamentos utilizados para a obtenção da API necessitam de robustez quanto à operação e ao desempenho, uma vez que essa água é altamente crítica para a saúde do paciente (ANVISA, 2013).

De caráter estéril, a água para injetáveis é normalmente utilizada como excipiente na formulação de produtos parenterais, como vacinas, biofármacos e outros produtos que requeiram controle de endotoxinas e que não são submetidos a etapas posteriores para eliminação de impurezas. Sendo assim, além de atender aos requisitos físico-químicos preconizados para água purificada, deve apresentar um perfil microbiológico com contagem total de bactérias $< 10 \text{ UFC}/100\text{mL}$, e valor máximo de 0,25 UI de endotoxinas/mL para particulados e endotoxinas bacterianas (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010, USP, 2017).

O sistema de geração, armazenamento e distribuição de água para injetáveis deve ser validado e apropriado, evitando assim a formação de microrganismos e endotoxinas. A

composição do sistema é outro fator relevante, uma vez que as especificações ofertadas nos compêndios oficiais precisam ser seguidas e mantidas por todo ciclo de vida da água no sistema (ANVISA, 2013).

1.2 Sistema de geração, armazenamento e distribuição de água para uso farmacêutico

A água é um elemento que tem grande susceptibilidade para agregar compostos diversos e para sofrer recontaminação, devido sua estrutura química que tem grande facilidade em formar ligações de hidrogênio, sendo assim um excelente meio para carrear contaminantes e substâncias indesejáveis (ANVISA, 2013, FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

Por este fato, a Organização Mundial de Saúde (OMS) destaca que um sistema de geração, armazenamento e distribuição de água para uso farmacêutico deve ser projetado, construído e utilizado, de modo a evitar riscos à qualidade, devendo ser tomada uma série de cuidados para tal (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2012).

A tecnologia escolhida para a purificação da água deve estar de acordo com a especificação da qualidade da água desejada, o rendimento ou a eficiência do sistema de purificação, a qualidade da água de alimentação e as alterações sazonais, e a confiabilidade e robustez dos equipamentos de tratamento de água em funcionamento (BRASIL, 2019b).

O sistema de armazenamento e distribuição de água também é parte crítica do sistema, devendo seguir critérios específicos para evitar a recontaminação da água. A composição do material deve ser inerte, que dificulte aderência de resíduos, formação de biofilme e a corrosão pelos agentes sanitizantes (ANVISA, 2013, BRASIL, 2019b).

Outro requisito importante para a manutenção da qualidade da água, é sua temperatura. Pois quando o sistema é mantido aquecido entre 65 a 80°C, pode ser considerado autossanitizante, precisando de agentes químicos somente durante as paradas de fábrica ou em casos de contaminação pontual no sistema (ANVISA, 2013).

O sistema de armazenamento e distribuição deve ser submetido periodicamente a um monitoramento em linha e em laboratório, com ensaios físico-químicos e microbiológicos, para evidenciar que a especificação apropriada da água esteja sendo alcançada e mantida (FREITAS, 2013, FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010). O monitoramento deve contemplar os pontos de uso e pontos específicos de amostragem, como o tanque de armazenamento e o anel de circulação.

Os resultados obtidos no monitoramento da qualidade da água devem ser revisados periodicamente quanto as mudanças realizadas, desempenho do sistema, confiabilidade, tendência de qualidade, falhas, investigações, resultados fora de especificação, alterações na instalação, atualização da documentação e livros de registros, para avaliar o comportamento do sistema e com isso evidenciar a robustez ou, para estabelecer ações cabíveis para reestabelecer as condições adequadas para a geração, armazenamento e distribuição adequada da água com qualidade desejada (BRASIL, 2019a; BRASIL, 2019b; BRASIL, 2019c).

Vale também destacar que a qualificação do sistema é um item de grande relevância, e obrigatório, que prova que o sistema funciona de forma correta e realmente leva aos resultados esperados. Para tal, a qualificação deve ser contemplada quanto a instalação (QI), operação (QO) e desempenho (QD). Para sistemas novos ou modificados, a etapa de qualificação de projeto (QP) também deve ser considerada. (BRASIL, 2019c, ANVISA, 2013, FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010)

A QI irá avaliar se o equipamento, a infraestrutura, os instrumentos de medição, utilidades e áreas de fabricação, estão devidamente instalados de acordo com as especificações estabelecidas. A QO irá verificar se o sistema opera conforme previsto em todas as faixas operacionais consideradas. A avaliação da QD tem como objetivo comprovar a confiabilidade e robustez do sistema, em operação durante um período prolongado (BRASIL, 2019c, ANVISA, 2013).

1.3 Regulação da água para uso farmacêutico

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) dispõe da Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 301, de 21 de agosto de 2019, que tange sobre as diretrizes gerais das BPF de Medicamentos, abordando de uma forma genérica sobre a qualificação do sistema de água, a sanitização e o seu monitoramento. Em consonância com a RDC nº 301/2019, podemos citar duas IN que abordam o mesmo tema, IN nº 35, de 21 de agosto de 2019 e nº 47/2019. Esses três documentos regulatórios contemplam as exigências gerais para o sistema de água, especificações de qualidade da água, métodos de purificação da água, sistemas de purificação, armazenamento e distribuição de água, considerações operacionais, manutenção do sistema de água, e a revisão do sistema (BRASIL, 2019a; BRASIL, 2019b; BRASIL, 2019c).

Além da RDC nº 301/2019 e suas IN, a Farmacopeia Brasileira 5ª edição, volume 1, dispõe de normas e especificações da água para uso farmacêutico, locado no capítulo de

Procedimentos Estatísticos Aplicáveis aos Ensaio Biológicos. Nela, são abordados assuntos como tipo de água, sistema de purificação de água e as tecnologias, distribuição, sanitização, armazenamento, validação e monitoramento da água (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

Em 2013, a Anvisa publicou o Guia de Qualidade para Sistemas de Purificação de Água para Uso Farmacêutico, que tem por objetivo descrever os requisitos para o sistema de produção de água e atualizar a regulação quanto à tendência mundial. As diretrizes elucidadas no guia visam a busca pela melhoria contínua do sistema, com o intuito de diminuir riscos à qualidade, à segurança e à eficácia dos medicamentos consumidos pela população (ANVISA, 2013).

1.4 Gerenciamento de riscos à qualidade

Os documentos regulatórios RDC nº 301/2019, IN nº 47/2019 e IN nº 35/2019 explanam sobre a necessidade de uma abordagem de gerenciamento de riscos, orientada primeiramente à diminuição dos riscos inerentes a qualquer produção farmacêutica, os quais podem ser detectados não somente pela realização de ensaios nos produtos terminados, mas também pelo auxílio na tomada de decisão quanto a qualificação, monitoria e tratativa de desvios e mudanças (BRASIL, 2019a; BRASIL, 2019b, BRASIL, 2019c). Não limitando somente as normas brasileiras, as agências reguladoras de diferentes países também sugerem uma abordagem de risco para uma produção com qualidade desejada (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2011, THE EUROPEAN AGENCY FOR THE EVALUATION OF MEDICINAL PRODUCTS, 2002).

Segundo a norma ABNT NBR ISO 31000:2018, o gerenciamento de riscos é iterativo e auxilia as organizações no estabelecimento de estratégias, no alcance de objetivos e na tomada de decisões fundamentais. Portanto, o gerenciamento de riscos deve ser usado ao longo de todas as atividades da organização, trazendo assim melhorias para o sistema de gestão (ABNT, 2018). A **figura 1** ilustra os elementos para uma gestão de risco eficaz.

Os princípios básicos para um gerenciamento de riscos eficaz abrangem diferentes elementos, como a integralidade, necessitando que todas as atividades da organização sejam baseadas em risco; uma abordagem estruturada e abrangente para resultados consistentes e comparáveis; estrutura e processo personalizado para atender aos objetivos específicos da organização; inclusão de multidisciplinaridade, abrangendo diferentes conhecimentos; a dinâmica de poder abranger diferentes situações que podem ocorrer na organização; por

contemplar dados históricos e atuais, melhora a informação disponível; leva em consideração fatores humanos e culturais; e atua com melhoria contínua por meio de aprendizado e experiência (ABNT, 2018).

A Alta Direção é responsável por personalizar e implementar a interação, concepção, implementação, avaliação e melhoria do gerenciamento de riscos na organização, devendo elaborar um plano com os recursos necessários para a implementação da gestão de riscos e delegação de responsabilidade, e assim, propiciando o alinhamento com os objetivos, estratégias e cultura da organização (ABNT, 2018).

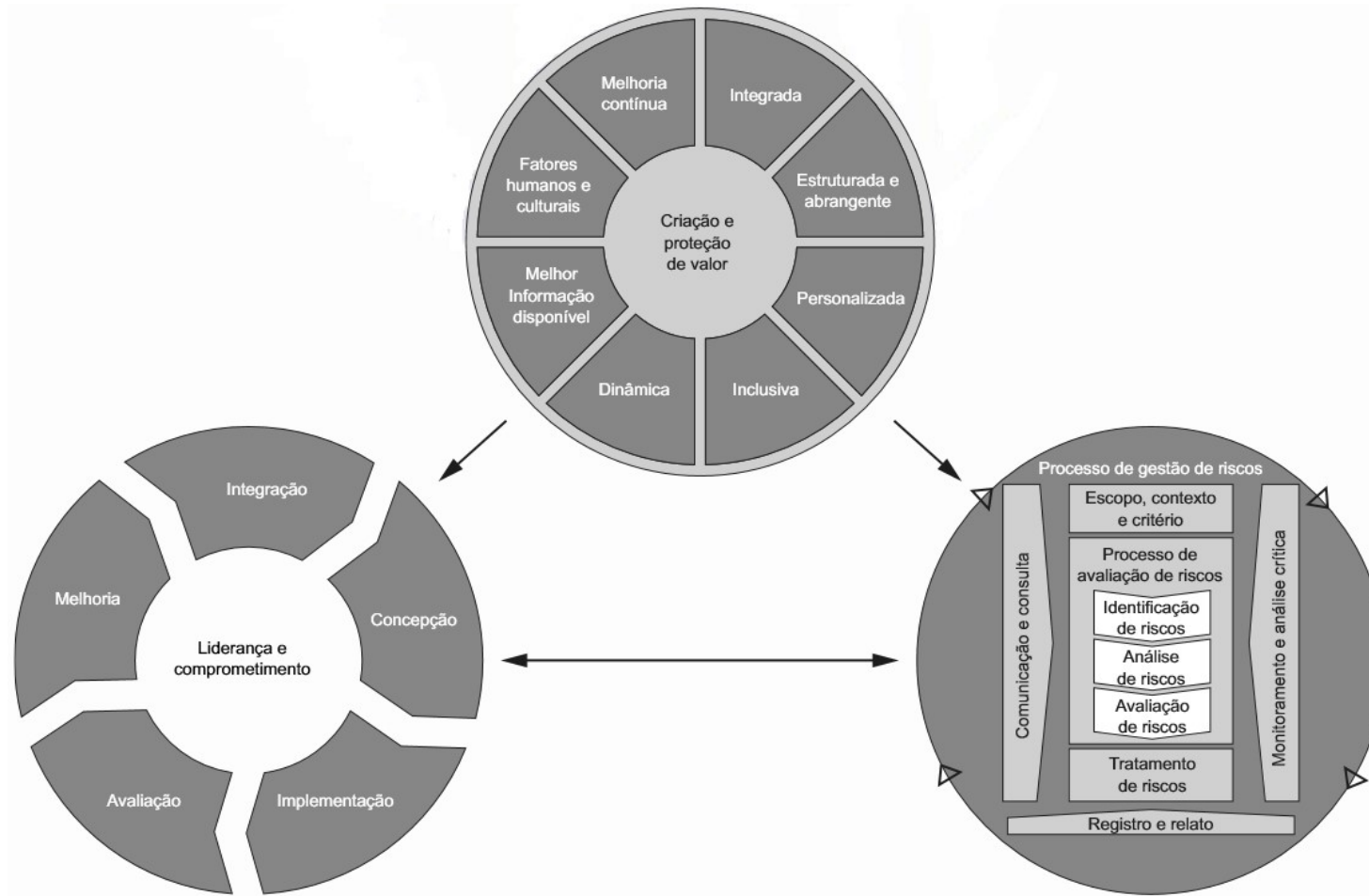
O processo de gerenciamento de riscos consiste na aplicação sistemática de avaliação, comunicação e revisão de riscos, podendo ser aplicada nos níveis estratégicos, operacionais, de programas ou de projetos.

Na indústria farmacêutica, o marco no reconhecimento do gerenciamento de riscos como uma prática do sistema da qualidade aconteceu em 2005, com a publicação do *Harmonised Tripartite Guideline, Quality Risk Management* (ICH Q9). O ICH Q9 é um guia para as indústrias farmacêuticas que orienta sobre as diretrizes de gerenciamento de riscos, para todo o ciclo de vida de um fármaco, e sobre a utilização das principais ferramentas que podem ser usadas nos processos de avaliação de riscos (ICH, 2005).

O modelo trazido pelo ICH Q9, presente na **figura 2**, ilustra as etapas do ciclo do gerenciamento de riscos à qualidade.

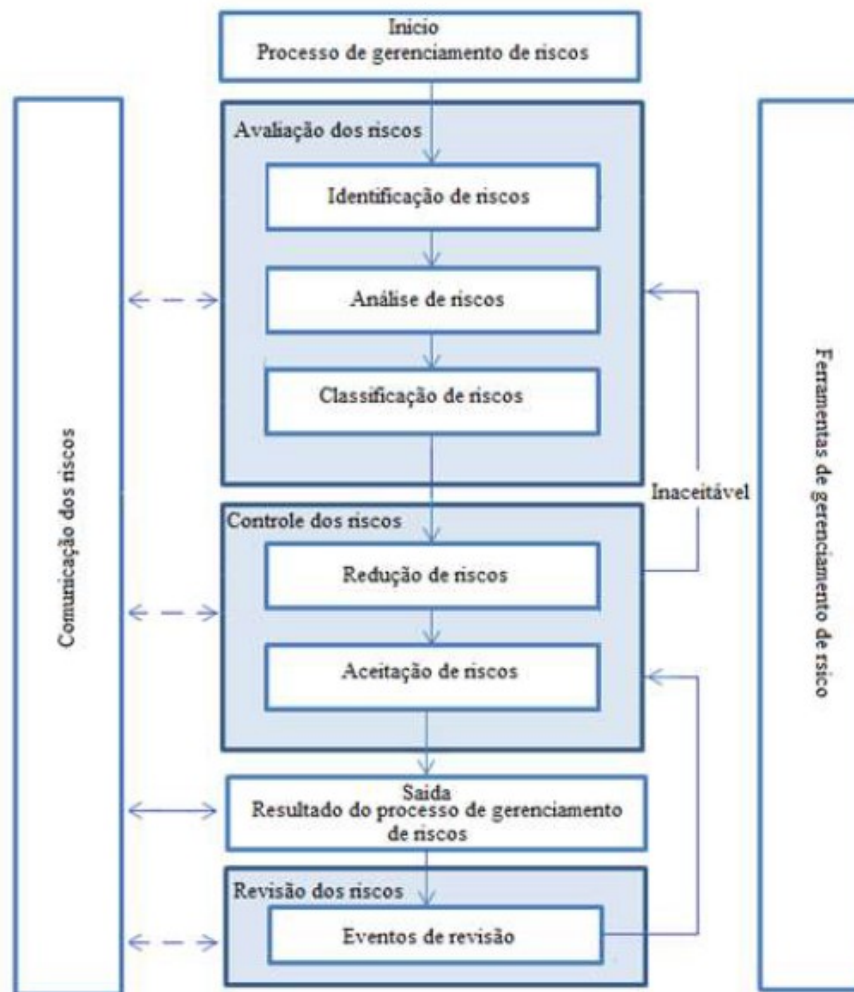
O processo de gerenciamento de riscos deve ser iniciado com o levantamento de informações acerca do objeto de estudo, e a definição da equipe multidisciplinar que contribuirá com informações específicas do objeto em avaliação (MENDES, 2017). O processo sistemático incide em avaliação dos riscos, controle dos riscos, revisão e comunicação dos riscos.

Figura 1: Princípio, estrutura e processo de uma gestão de riscos.



Fonte: ABNT, 2018.

Figura 2: Modelo de Gerenciamento de Riscos.



Fonte: ICH, 2005

1.4.1 Avaliação de riscos

A avaliação dos riscos contempla três sub etapas: identificação, análise e classificação de riscos.

1.4.1.1 Identificação dos riscos

A identificação é o levantamento dos dados que possam servir como perigo, fonte potencial de dano, podendo incluir dados históricos, análise teórica, opinião de especialistas, desvios de produção, entre outros (MENDES, 2017, MAHONY, 2011).

A identificação dos riscos aborda questões como:

- O que pode dar errado?
- Quais as possíveis consequências?
- Por quais causas?

Estas fornecerão base para as demais etapas do processo de gerenciamento de riscos.

1.4.1.2 Análise dos riscos

Após a identificação, é feita a análise do risco, que é a estimativa do risco associado aos perigos identificados. Nesta etapa, é necessário já estar estabelecida a ferramenta adequada, pois dependendo da escolha podem ser utilizados diferentes índices de análise, como severidade, ocorrência e a detecção (MAHONY, 2011, ICH, 2005).

A análise pode ser efetuada de forma qualitativa ou quantitativa, de acordo com a disponibilidade de dados históricos, ou fazendo uso de valor estimado com base no parecer de especialistas (ICH, 2005).

1.4.1.3 Classificação dos riscos

A classificação do risco compara o risco identificado e analisado com base em critérios de risco definidos. Normalmente, a classificação é definida em nível baixo de risco, nível médio e nível alto de risco, que vão apoiar na tomada de decisão (ICH, 2005, ABNT, 2012).

A classificação irá auxiliar quanto a aceitar o risco, considerar opções de tratamento de riscos, realizar análises adicionais para melhor compreender o risco, manter os controles existentes, e considerar os objetivos (ABNT, 2018).

1.4.2 Controle dos riscos

O controle dos riscos visa encaixar todos os perigos identificados em um nível de risco aceitável. Sendo assim necessário estabelecer ações para redução do risco a um nível aceitável, ou aceitação direta de um risco, sem impacto ao objeto de estudo (ABNT, 2012).

Vale destacar que o esforço para o controle do risco deve ser proporcional ao nível do risco, sendo necessário grande esforço para riscos de nível alto e esforço menor para riscos de nível baixo (ICH, 2005).

1.4.3 Revisão dos riscos

Um mecanismo de revisão e monitoramento dos riscos deve ser estabelecido como parte de um gerenciamento à qualidade e à eficácia do trabalho realizado. Convém que o monitoramento seja feito de forma periódica, a fim de verificar o comportamento dos riscos mapeados, identificar um risco não mapeado, contemplar mudanças e monitorar a eficácia das ações mitigatórias estabelecidas (ABNT, 2012; ABNT, 2018, ICH, 2005).

1.4.4 Comunicação dos riscos

A comunicação dos riscos deve ocorrer ao longo de todo gerenciamento de riscos, deve perpassar por todas as etapas do trabalho, com a finalidade de compartilhar informações sobre os riscos, entre os tomadores de decisão e outros. Esta atividade deve ser documentada.

A comunicação visa melhorar as atividades de gerenciamento de riscos, fornecer informações para a tomada de decisão, comunicar atividades e resultados de gestão de risco em toda organização e auxiliar na interação com todas as partes interessadas (ABNT, 2018).

1.5 Ferramentas para avaliação de riscos

Ao longo dos anos, o gerenciamento de riscos tem sido feito de forma informal, como por exemplo compilado de informações ou até mesmo uma simples reunião explanatória. Com o objetivo de documentar e auxiliar na identificação e tratativa de possíveis riscos, foram estabelecidas técnicas para o processo de gerenciamento de riscos.

Para realizar o gerenciamento de riscos, a indústria farmacêutica conta com uma gama de ferramentas. As técnicas podem ser conduzidas em vários graus de profundidade que vão das mais básicas, como o fluxograma, até as de maior complexidade, como a metodologia FMEA (MORETTO; CALIXTO, 2011b). A escolha da ferramenta adequada irá depender da complexidade exigida pelo objeto de estudo, o esforço demandado deve ser proporcional ao grau de risco envolvido (ABNT, 2012).

Algumas das principais ferramentas destacadas pelo guia sobre gerenciamento de riscos na indústria farmacêutica, ICH Q9, são:

- *Failure Mode Effects Analysis* (FMEA);
- *Failure Mode, Effects and Criticality Analysis* (FMECA);
- *Fault Tree Analysis* (FTA);

- *Hazard Analysis and Critical Points* (HACCP);
- *Preliminary Hazard Analysis* (PHA);
- *Brainstorming*.

É importante destacar que essas ferramentas não são de uso exclusivo para uma determinada atividade, sendo passível, então, de adaptações para melhor atender ao objeto de estudo. A utilização de mais de uma ferramenta também é possível, para se alcançar um nível mais robusto de gerenciamento (ICH, 2005).

1.5.1 FMEA

Segundo Oliveira, Aivab e Almeida o objetivo da ferramenta FMEA é definir, identificar e eliminar falhas potenciais, antes que aconteçam (OLIVEIRA; AIVAB; ALMEIDA, 2010). O FMEA identifica todos os modos de falha potenciais das várias partes de um sistema, estabelece os efeitos que estas falhas podem ter no sistema, os mecanismos de falhas, e como evitar as falhas e/ou mitigar os efeitos das falhas no sistema (IEC, 2006, ICH, 2005).

O FMEA pode ser utilizado em diferentes aplicações como projetos, sistemas, processos, serviços, entre outros, desde que se tenha informações suficientes sobre o elemento estudado, nas formas em que cada elemento pode falhar (ABNT, 2012).

A saída/resultados do FMEA são informações relevantes sobre as possíveis falhas, podendo ser usada como base para projeto ou análise posterior ou para orientar a implantação de recursos, para melhoria do objeto de estudo (ABNT, 2018).

O documento IEC 60812 de 2006 traz uma planilha simplificada da ferramenta FMEA, como exemplo (**Figura 3**).

Esta planilha deve ser preenchida por uma equipe multidisciplinar, partindo da identificação de itens/assuntos que possam ser razoavelmente previstos de acontecer algum risco. Em seguida, a equipe deve estabelecer possíveis maneiras do item falhar (“Modo de falha”), suas causas (“Causa possível”), consequências potenciais (“Efeito local” e “Efeito final”), bem como os métodos para detectar a falha e os controles para evitar que a falha aconteça (IEC, 2006).

Figura 3: Planilha FMEA.

Item final:			Item:					Feito por:			
Período de funcionamento:			Revisão:					Data:			
Item	Descrição e função	Modo de falha	Código do modo de falha	Causa possível	Efeito local	Efeito final	Método de detecção	Controle contra falha	Severidade	Probabilidade de ocorrência	Observações

Fonte: Traduzido do IEC, 2006.

Após toda a etapa de identificação dos riscos, ocorre a análise, conforme explicado no **item 1.4.1.2**. A escala dos níveis de severidade, ocorrência e detecção deve ser de acordo com a necessidade do estudo, quanto mais crítico e maior a possibilidade de risco, maior deverá ser a escala. Para um caso simples, por exemplo, riscos a um teste de CQ, em que somente há possibilidade de contaminação ou não contaminação, pode ser utilizada uma escala de dois níveis de risco. Já um processo produtivo de um medicamento estéril, requer uma escala maior, por exemplo, de cinco níveis.

A multiplicação dos três índices (severidade, ocorrência e detecção) irá definir o Número de Prioridade do Risco, que através de uma matriz de risco, irá classificar em nível alto, médio ou baixo risco. Esta classificação implicará em tomada de decisão mitigatória ou aceitação do risco (IEC, 2006).

1.5.2 FTA

Esta ferramenta baseia-se em um processo lógico e dedutivo, para identificar e analisar os fatores causais de um determinado evento. Os resultados são expostos de forma gráfica no formato de uma árvore, aonde cada nível da árvore representa uma falha (ICH, 2005).

A árvore de falhas pode ser utilizada em projetos, operações ou até mesmo em uma falha pontual, para demonstrar eventos diferentes que se uniram para causar uma falha (ABNT, 2012). Outra usabilidade relevante é a investigação de desvios e reclamações, possibilitando a identificação e tratativa da causa raiz do devido problema (ICH, 2005).

A saída do FTA é uma representação visual de fácil entendimento sobre as possíveis causas de um determinado evento, mostrando os caminhos de interação, onde diferentes eventos simultâneos devem ocorrer (ABNT, 2012).

1.5.3 HACCP

A HACCP é uma ferramenta sistemática, preventiva e proativa determinada a analisar, avaliar e controlar riscos adversos ao objeto de estudo (ICH, 2005). A HACCP tem por objetivo a implementação de controles ao longo do processo, agindo de forma preventiva, ao invés de se ter somente um controle final do produto (ABNT, 2012)

A ferramenta busca identificar medidas preventivas para cada etapa do processo, determinar os pontos críticos de controle, estabelecer limites críticos, estabelecer um monitoramento para os pontos críticos e estabelecer ação corretiva para os pontos que não estão sob controle (ICH, 2005).

Seu resultado é um processo controlado ao longo do seu ciclo, e um gerenciamento que facilita o monitoramento de pontos críticos do objeto de estudo (ICH, 2005).

1.5.4 PHA

A ferramenta PHA, normalmente, é utilizada em processos iniciais, que não possuem muitas informações, por isso o nome *Preliminary Hazard Analysis* (em português: Análise Preliminar de Perigo). Seu objetivo é a identificação de uma fonte potencial de dano, em uma determinada atividade, sistema ou instalação (ABNT, 2012).

Segundo o Guia ICH Q9, a PHA consiste em 4 princípios:

- 1) Identificação de uma fonte de risco;
- 2) Avaliação qualitativa de um dano;
- 3) Ranqueamento do perigo baseado na combinação da severidade versus probabilidade de ocorrência; e
- 4) Mitigação do risco.

Por ser uma ferramenta que trabalha com dados preliminares, ela não contempla o conhecimento adquirido, não gerando informações detalhadas dos riscos (ABNT, 2012).

1.5.5 *Brainstorming*

Esta técnica pode ser utilizada de maneira formal ou informal. Normalmente, a maneira informal é exatamente uma “tempestade de ideias”, um grupo multidisciplinar expõe seus conhecimentos, por meio de debates sem regras e sem grandes restrições, apenas uma enxurrada de ideias a respeito de um determinado assunto. Já o *Brainstorming* formal é

composto por um facilitador que prepara instruções e estímulos para o pensamento, bem como regras para cada objetivo previamente definido (ABNT, 2012).

Nas duas modalidades da técnica, há um grande envolvimento da equipe multidisciplinar, o que proporciona uma maior identificação de riscos em tempo mais reduzido. Mas, por não ser uma ferramenta estruturada, esta técnica, se utilizada de forma isolada, pode não contemplar todos os possíveis riscos (ABNT, 2012).

1.6 Instituto produtor de imunobiológicos

O IPI em estudo, tem a missão de contribuir com a melhoria dos padrões de saúde pública, por meios de pesquisa, inovação, desenvolvimento tecnológico e produção de imunobiológicos, ofertando assim produtos de interesse epidemiológico, biomédico e sanitário (IPI, 2018a). O seu portfólio é responsável por atender a demanda do MS e a outros 70 países pela OMS. Sendo, assim, um Instituto de grande relevância para a manutenção e promoção da saúde pública (MENDES, 2017).

Sua atuação nos campos da pesquisa e desenvolvimento tecnológico atendem ao desafio da diversidade brasileira na área da saúde, contemplando a coexistência de antigas doenças com o surgimento de novas, a constante evolução populacional e as mudanças demográficas do país (IPI, 2018a). Por estas questões, esse Instituto é pioneiro no desenvolvimento de imunobiológicos de alta tecnologia que atuam no combate a graves doenças, o que evidencia seu comprometimento com o aprimoramento da ciência, para segurança da saúde pública, em mais de 40 anos (BENEDETTI, 2008).

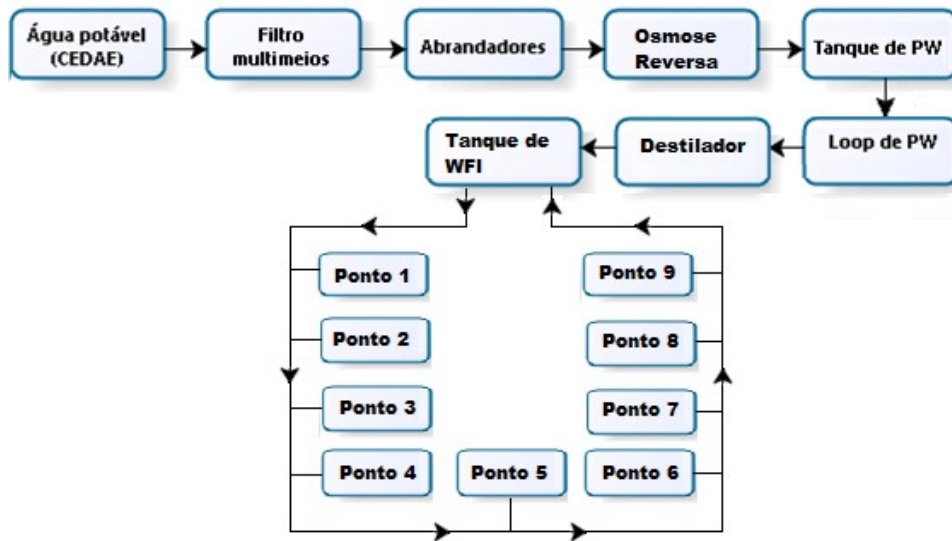
Em relação ao seu portfólio, o Instituto visa a excelência, estar sempre se atualizando quanto as tendências tecnológicas e normativas, o que corrobora também para a manutenção da detenção da certificação em BPF, assim como para a certificação de qualificação de seus laboratórios (IPI, 2018a). Estas certificações ratificam o compromisso do Instituto em entregar produtos de qualidade, seguros para consumo da população.

1.6.1 Central de Tratamento de Água do IPI

O Instituto em estudo, possui um sistema próprio de geração, armazenamento e distribuição de água, também chamado de Central de Tratamento de Água (CTA), que supre as necessidades da produção de imunobiológicos e as demandas do ramo da pesquisa e do desenvolvimento (IPI, 2017).

Esta CTA tem a capacidade de gerar água purificada (AP ou PW) e água para injetáveis (API ou WFI), através das tecnologias de osmose reversa e destilação (IPI, 2017). Além do tratamento por uso dessas tecnologias, a água passa por uma série de subetapas, ao longo do seu processo de purificação, como pode ser observado na **figura 4**.

Figura 4: Fluxo esquemático do Sistema de Geração, Armazenamento e Distribuição de água para injetáveis do Instituto produtor de Imunobiológicos.



CEDAE – Companhia Estadual de Águas e Esgoto

PW – Purified water

WFI – Water for injection

Fonte: Adaptado do IPI, 2018c.

1.6.1.1 Geração, armazenamento e distribuição de água purificada do Instituto produtor de Imunobiológicos.

A produção da água purificada inicia com o recebimento da água potável pela CEDAE, que sofrerá um pré-tratamento com filtro multimeios e abrandadores, antes de seguir para a purificação, via tecnologia de osmose reversa. O filtro multimeios (**Figura 5**) é composto por zeólito, que irá fazer a remoção de sólidos, ferro dissolvido, cloro e odor contido na água, para minimizar possíveis obstruções e/ou incrustações, nas demais etapas de purificação da água (IPI, 2018b, MARQUES *et al.*, 2018).

Figura 5: Pré-tratamento da água purificada.



Fonte: Elaborado pela autora, 2018.

Após a passagem pelo filtro, a água segue para dois abrandadores em série (**Figura 6**) que irão remover a dureza da água, através da retirada de sais, principalmente magnésio e cálcio, evitando assim a precipitação desses sais no sistema. O abrandador primário tem a função de realizar o abrandamento inicial da água, retirando a maior parte dos sais. O abrandador secundário faz o polimento dessa água já tratada, corroborando para um abrandamento eficaz. Ao sair dos abrandadores, a água passa por duas unidades de microfiltração, de 10 e 5 micra, respectivamente, para remoção de possíveis impurezas/partículas. Ao final do processo de pré-tratamento, a água segue para a etapa de geração da água purificada (IPI, 2018b, MORETTO, 2011a).

Nesta etapa, a água tratada alimenta o gerador de água purificada, que é composto por um sistema de osmose passo simples, com eletrodeionização conjugada (OSMOTRON - SEPTRON EDI, **Figura 7**), que tem a capacidade produtiva de 1.000 L/hora (IPI, 2018c). A tecnologia de osmose passo simples consiste em uma única passagem da água, previamente tratada, através de suas membranas, que sob pressão, vão separar a solução concentrada da solução diluída, isto é, o rejeito contendo contaminantes da água purificada. A solução diluída (água purificada) segue para a eletrodeionização, que irá fazer mais uma purificação da água, através da separação de compostos ionizáveis ou iônicos (MORETTO, 2011a).

Figura 6: Abrandadores.



Fonte: Elaborado pela autora, 2018.

Figura 7: OSMOTRON - SEPTRON EDI.



Fonte: Elaborado pela autora, 2018.

Para finalizar o processo de geração da água purificada, é feita a inserção de gás ozônio no sistema, para que haja a oxidação e desinfecção da água (IPI, 2018d).

A água purificada então gerada, alimenta a rede de distribuição formada por um tanque de 2.000 L (**Figura 8**), com pressão atmosférica e um sistema de recirculação e sanitização denominado *loop*. O sistema é dotado de um *skid* de distribuição de água purificada, que é constituído por: uma bomba centrífuga; um trocador de calor, para manter a água purificada a 15°C; um sistema de gerador de ozônio, para a conservação da concentração de ozônio no tanque de armazenamento; e lâmpadas ultravioleta, para conversão do ozônio e distribuição da água purificada, dentro dos padrões físico-químicos e microbiológicos preconizados pela farmacopeia (IPI, 2017).

Figura 8: Tanque de água purificada.



Fonte: Elaborado pela autora, 2018.

O monitoramento do sistema de geração e armazenamento de água purificada do IPI, contempla (IPI, 2018e):

- Vazão de produção dos abrandadores: se estiver abaixo do especificado, é feita uma avaliação nas unidades de microfiltração, para verificar se estão com ar ou saturados;
- Dureza dos abrandadores primário e secundário: caso apresentem dureza, deve ser iniciada uma regeneração no respectivo abrandador;
- Registro em *log-book*, em caso de toda e qualquer intervenção no sistema;
- Controle físico-químico e microbiológico da água.

1.6.1.2 Geração, armazenamento e distribuição de água para injetáveis do Instituto produtor de Imunobiológicos

Após o processo de purificação, a água irá alimentar o sistema de geração da água para injetáveis (WFI), que é compreendido por um destilador múltiplo efeito de 4 colunas, um condensador de vapor puro, e um tanque com capacidade de armazenamento para 2.000 L de WFI (**Figura 9**) (IPI, 2017).

Figura 9: Destilador múltiplos efeitos.



Fonte: Elaborado pela autora, 2018.

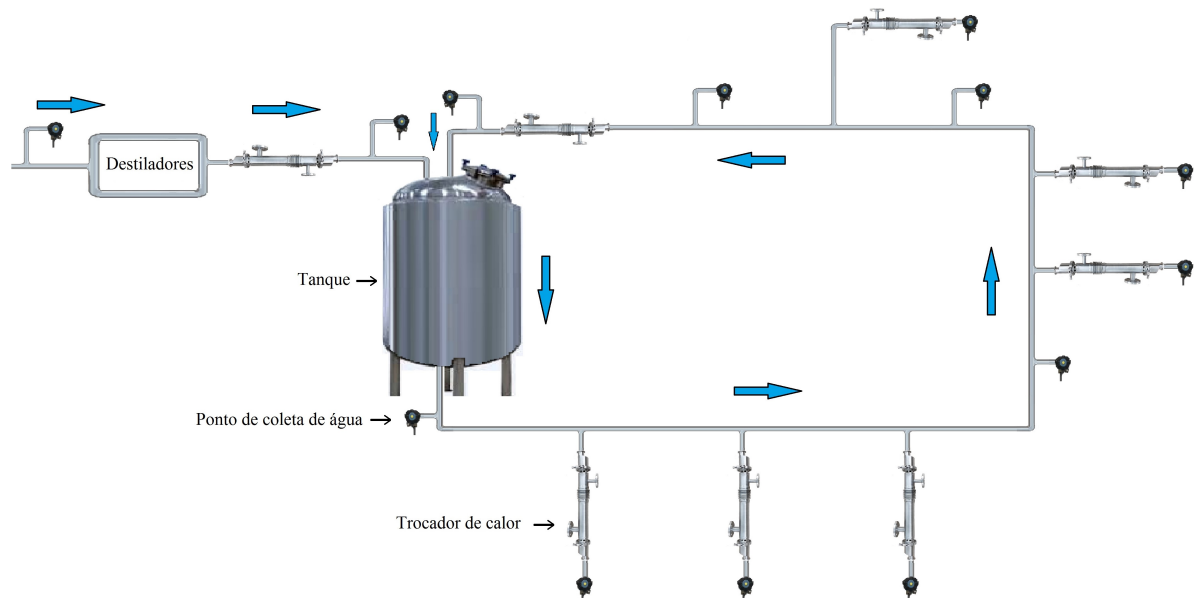
O princípio da tecnologia de destilação incide na separação de compostos através das mudanças de fase da água, isto é, a água é aquecida até sua evaporação e, em seguida, o vapor é condensado. Essas duas mudanças de estado (evaporação e condensação) fazem a separação da água dos contaminantes químicos e de microrganismos e seus componentes, uma vez que possuem ponto de ebulição maiores que da água (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010; MORETTO, 2011a).

Partindo então deste método, podemos dizer que o sistema de geração de água para injetáveis do IPI em estudo possui uma avançada técnica de controle de evaporação rápida da água, juntamente com outros processos mecânicos, proporcionando uma purificação mais confiável e eficiente (IPI, 2018f). O mecanismo deste sistema consiste em injetar a água recebida (PW) no evaporador da primeira coluna, que rapidamente é convertida em vapor. O vapor gerado desce em altíssima velocidade até a base da coluna, onde faz uma volta de 180°, para separar o vapor puro das impurezas. Nesta volta, uma grande quantidade de água e impurezas são lançadas ao fundo/base da coluna de destilação, e somente uma pequena quantidade de vapor puro sobe até um sistema helicoidal, para a última etapa de purificação. O sistema helicoidal faz com que o vapor puro gire em velocidade suficiente, para separar/remover qualquer resquício de impureza, que são direcionadas, através de canaletas, até a base da coluna de destilação, e então descartadas. O vapor puro então gerado, sobe ao topo da coluna, é retirado e segue até o trocador de calor, onde é convertido em água a uma temperatura de 80°C e segue até o tanque de armazenamento (IPI, 2017, IPI, 2018f, IPI, 2018c)

Toda água condensada na base da primeira coluna irá alimentar a segunda coluna de destilação, que passará pelos mesmos processos da primeira coluna. Este fluxo irá se repetir para a terceira e quarta colunas (IPI, 2018f).

O sistema de armazenamento da WFI é composto por um tanque de inox 316L, bomba de alta pressão, trocador de calor, sensores de condutividade e temperatura, e analisador de TOC em linha. Este sistema se mantém em *loop*, com circulação contínua da WFI recebida pelos destiladores e da própria WFI já circulada no sistema (IPI, 2017). De forma ilustrativa, o sistema funciona como demonstrado na **figura 10**.

Figura 10: Sistema de armazenamento e distribuição de WFI.



Fonte: Elaborado pela autora, 2019.

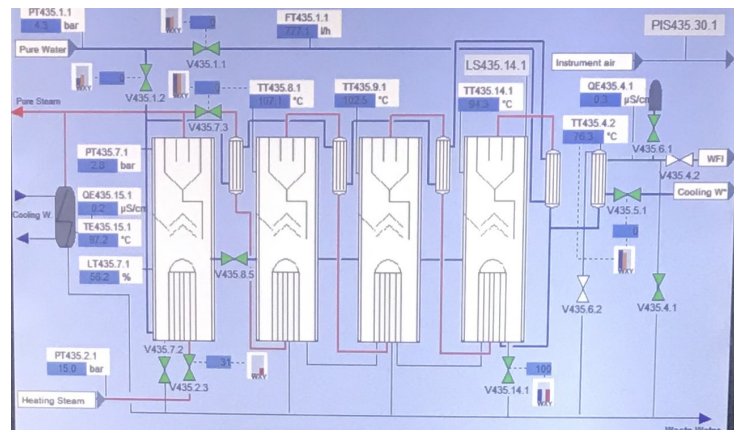
O processo de armazenamento se inicia com a chegada da WFI, produzida pelos destiladores ou pela recirculação, entrando no tanque através de sistema *spray-ball*, que faz a distribuição da água, de forma a manter 100% da calota superior do tanque em constante enxague, para evitar uma possível formação de biocarga. Outra forma de prevenir a proliferação microbiana é o controle da temperatura da água armazenada, que, através da camisa do tanque, fica mantida a 80°C. O monitoramento desta temperatura é feito por sensores fixos, possibilitando o monitoramento contínuo da água armazenada. O tanque também é dotado de sensores que fazem a leitura do nível de WFI, e sempre que a capacidade do tanque alcança 70%, os destiladores voltam a operar e só desarmam quando o tanque alcança 95% de sua capacidade. Desta forma, existe sempre um volume adequado de WFI para atender a demanda do Instituto (IPI, 2017, IPI, 2018f).

E como dito anteriormente, o sistema de água trabalha em *loop*, então, a WFI armazenada no tanque irá seguir por uma rede de distribuição e, o que não for utilizado retornará para o tanque. Esta rede de distribuição também pode ser chamada de “anel”. A circulação da água é feita de forma turbulenta, através de pressão, para evitar a formação e fixação de biocarga na rede. E antes da entrada no tanque, isto é, no retorno do *loop*, a água passa por um trocador de calor, para manter a temperatura da água dentro da faixa desejada ($>85^{\circ}\text{C}$ e $<95^{\circ}\text{C}$) (IPI, 2018f).

Todo o sistema é controlado por meio de um Controlador Lógico Programável (CLP), que contém as informações dos parâmetros funcionais e dos alarmes configurados (**Figura 11**). Através do painel, também é possível realizar ajustes no sistema, alterar a pressão e temperatura, entre outras funções relacionadas ao desempenho do sistema (IPI, 2018g).

Além da leitura dos parâmetros em linha, o sistema possui dois pontos de monitoramento *off-line*, aonde há a coleta de água de forma manual para realização de testes físico-químicos (condutividade e TOC) e microbiológicos (contagem de bactérias heterotróficas, coliformes totais e endotoxinas) em laboratório (IPI, 2018h). O ponto de alimentação do sistema, que fica localizado na entrada da água para os destiladores, tem como finalidade o monitoramento das condições da água de alimentação (**Figura 12**). E o ponto de pós destilação, localizado na saída dos destiladores, monitora as condições da água assim que seja produzida (**Figura 13**).

Figura 11: Controlador Lógico Programável – CLP.



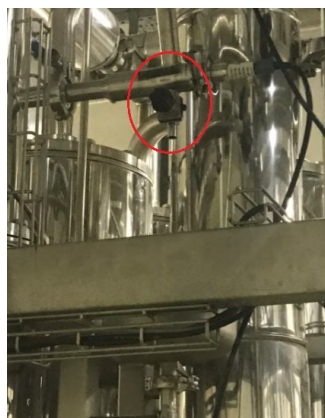
Fonte: Elaborado pela autora, 2018.

Figura 12: Ponto de alimentação.



Fonte: Elaborado pela autora, 2018.

Figura 13: Ponto pós destilação.



Fonte: Elaborado pela autora, 2018.

O sistema de distribuição leva a água gerada para as áreas de produção de imunobiológicos e de pesquisa e desenvolvimento, através do anel, onde será utilizada em seus processos específicos. Este anel possui nove pontos de uso, isto é, nove saídas de água da rede de distribuição. Desses nove pontos, seis possuem trocador de calor na saída da água, para atender a temperatura exigida em cada processo (IPI, 2017). Para melhor explanação, o a **figura 14** aponta a utilização de cada ponto.

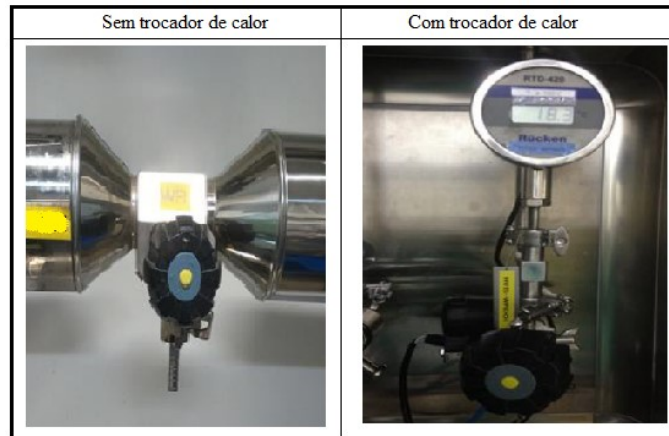
De forma geral, cada ponto de uso possui uma torneira contendo uma válvula mecânica que se destina a regular o fluxo de água, seja para utilização em processo ou para a realização da amostragem do monitoramento físico-químico e microbiológico da água (IPI, 2018h). A **figura 15** explicita dois pontos de uso da WFI, um com trocador de calor na saída e outro sem trocador.

Figura 14: Finalidade de cada ponto de uso.

Ponto de uso	Área de uso	Finalidade de uso	Observação
1	Pesquisa e Desenvolvimento	Bancada de análise	Trocador de calor na saída
2	Pesquisa e Desenvolvimento	Purificação	Trocador de calor na saída
3	Pesquisa e Desenvolvimento	Conjugação	Trocador de calor na saída
4	Produção de Imunobiológicos	Lavadora de frasco	-
5	Pesquisa e Desenvolvimento	Autoclave	Trocador de calor na saída
6	Pesquisa e Desenvolvimento	Lavagem de material	Trocador de calor na saída
7	Produção de Imunobiológicos	Lavagem de material	-
8	Pesquisa e Desenvolvimento	Fermentação	Trocador de calor na saída
9	Pesquisa e Desenvolvimento	Lavagem de material	-

Fonte: Elaborado pela autora, 2019.

Figura 15: Pontos de uso de WFI do Instituto produtor de imunobiológico.



Fonte: Adaptação do IPI, 2018h.

Para realização da amostragem do monitoramento da água em laboratório, são necessárias três amostragens de cada ponto: duas amostragens para o controle físico-químico, que se destinam, uma para determinação de TOC e outra para determinação de condutividade; e uma amostra para o controle microbiológico. Primeiro é feita a amostragem para o controle físico-químico, pois o álcool utilizado na sanitização do ponto pode interferir na análise de TOC. O processo se inicia com a abertura da torneira por um período de 5 min, essa drenagem é necessária para remover qualquer possível particulado que possa estar alojado na saída do ponto de água. Após os 5 min, a torneira é ajustada para que fique em fluxo baixo e contínuo, evitando assim a formação de bolhas no frasco coletor. Cada frasco de análise é rinsado três vezes, antes da coleta em si, e só depois completado, fechado e enviado para o laboratório de CQ. Esse processo é feito para os dois frascos de controle físico-químico. A amostragem microbiológica segue o mesmo processo, porém com o diferencial de antes da drenagem do sistema, o primeiro passo é a rinsagem da saída de água com o álcool etílico a 70%. O álcool etílico irá eliminar os possíveis contaminantes microbiológicos da saída de água (IPI, 2018h, IPI, 2018e).

Após a coleta, as amostras seguem para análise pelo CQ. E conforme o resultado da qualidade da água, ela é aprovada e pode seguir para uso ou, reprovada e o sistema passa pelo procedimento de sanitização e nova amostragem é feita (IPI, 2018h).

1.7 Justificativa

Atualmente os órgãos reguladores têm cobrado esforços da indústria farmacêutica no sentido de mitigar riscos em todas as etapas do processo produtivo, de forma a garantir a qualidade e a eficácia dos medicamentos que serão consumidos pela população.

Deste modo, o uso da água em um IPI é de extrema relevância, já que é usada em diferentes etapas do processo, como: lavagem de materiais, sanitização das instalações, e até mesmo como insumo de medicamentos. Sendo assim, a água deve ser produzida e mantida dentro dos padrões específicos de qualidade, para que seja possível fabricar um medicamento adequado, sem que esse medicamento traga riscos à saúde da população.

É evidente a importância de se administrar e controlar riscos, visando à sua redução, em benefício da saúde pública e segurança do paciente. Desta forma, a utilização de uma metodologia de avaliação de riscos, associada a um sistema de geração, armazenamento e distribuição de água para injetáveis, irá auxiliar na mitigação dos possíveis riscos do sistema, corroborando para a fabricação de produtos de qualidade.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Este trabalho teve por objetivo geral, realizar um gerenciamento de riscos à qualidade para o sistema de geração, armazenamento e distribuição de água para injetáveis de um IPI, visando a identificação e controle dos possíveis riscos à qualidade, assim, atendendo também às exigências dos órgãos reguladores, Anvisa e OMS.

2.2 Objetivos específicos

- ✓ Definir um modelo de ferramenta de avaliação de risco que melhor atenda a necessidade do sistema de tratamento de água para injetáveis;
- ✓ Identificar, analisar e classificar os possíveis perigos à qualidade da água;
- ✓ Propor um plano de ação mitigatória para controle dos riscos.

3 METODOLOGIA

3.1 Realização da pesquisa bibliográfica

Inicialmente, o presente trabalho foi estruturado, através de pesquisas e levantamentos das publicações nacionais e internacionais utilizando-se dos seguintes indicadores de busca: Sistema de água; Tratamento de água; Água na indústria farmacêutica; Água para uso injetável; Riscos; Gestão de riscos; Riscos à qualidade. As pesquisas foram realizadas nos seguintes bancos de dados oficiais: nacionais - sítio eletrônico do Palácio do Planalto, Senado Federal, Anvisa, no período de 2002 a 2018; internacionais - *Food and Drug Administration* (FDA), *The European Agency for the Evaluation of Medical Products* (EMA), *Pharmaceutical and Medical Device Agency* (PMDA), *EU Agency for Evaluation of Medicinal Products*, *European Department for the Quality of Medicines* (EP). A base Medline foi acessada, gratuitamente, por meio da plataforma PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>). Com relação à base Scopus e *Web of Science*, foi utilizada a interface do Portal Capes, disponível na página do portal (www.capes.gov.br). A consulta a Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) foi realizada via Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Essas bases de dados foram selecionadas para busca, em função de serem amplas e específicas para o tema em questão, com o intuito de alcançar o maior número possível de publicações existentes na área.

Critérios de inclusão: todos os instrumentos legais e regulatórios não normativos (guias, manuais, cartilhas orientativas etc) referentes aos temas propostos de 2002 até 2019.

Critérios de exclusão: instrumentos legais estaduais e municipais.

A busca contemplou também artigos, jornais, revistas, dissertações, teses, normas, guias e livros de caráter científico que agregaram maior conhecimento sobre sistema de tratamento de água para uso farmacêutico, e sobre gerenciamento de riscos.

3.2 Verificação das exigências regulatórias para o sistema de água e definição dos requisitos para estruturação da avaliação de riscos

Tendo em vista que a produção de medicamentos biológicos é regulada pela Anvisa e pela OMS, foram verificados detalhadamente as normas e guias, referentes ao tema de estudo, publicados por essas instituições referentes ao tema de estudo.

A Anvisa dispõe, principalmente, de três materiais sobre a água para uso farmacêutico, a RDC n° 301/2019, a IN n° 47/2019 e o Guia de Qualidade para Sistemas de Purificação de Água para Uso Farmacêutico. Esses materiais abordam os requisitos necessários para obtenção de uma água com qualidade adequada, sendo assim de grande relevância para este trabalho.

O guia publicado pela OMS, *WHO Good Manufacturing Practices: Water for pharmaceutical use*, também é um documento referente à produção de água para uso farmacêutico, que foi atualizado em 2012 e publicado na Série de Relatórios Técnicos n° 970.

Estas normas e guias serviram, principalmente, como base para identificação de possíveis perigos do sistema de tratamento de água em estudo.

3.3 Avaliação da documentação do sistema de água de um Instituto produtor de Imunobiológicos

Em busca do conhecimento específico sobre o sistema de geração, armazenamento e distribuição de água para injetáveis foram estudados os seguintes documentos do IPI responsável por produção de imunobiológicos:

- Manual de instrução do sistema de geração, armazenamento e distribuição de águas para injetáveis;
- Memorial descritivo das áreas do IPI;
- Catálogo de Microrganismos Encontrados no Monitoramento *off-line* dos Sistemas de Águas do Instituto;
- Programa de Monitoramento de Água do Instituto;
- Relatório de Qualificação: Relatório de qualificação de instalação do destilador; Relatório de qualificação de instalação do tanque de armazenamento e distribuição de água para injetáveis; Relatório de qualificação de operação do destilador; Relatório de qualificação de operação do tanque de armazenamento e distribuição de água para injetáveis; Relatório de qualificação de desempenho do sistema de geração, armazenamento e distribuição de água para injetáveis;
- Protocolo: Qualificação do desempenho do sistema de geração, armazenamento e distribuição de água purificada e para injetáveis; Qualificação de instalação do destilador; Qualificação de instalação do tanque de armazenamento e distribuição de água para injetáveis; Qualificação de operação do destilador; Qualificação de operação do tanque de armazenamento e distribuição de água para injetáveis;

- Procedimento em Boas Práticas (PBP): Instrução de operação do sistema de armazenamento e distribuição de água para injetáveis; Operação do destilador; Operação do gerador de água para injetáveis; Sanitização do tanque e *loop* do sistema de água para injetáveis; Coleta de Água Potável, PW e WFI de Todos os Pontos de Uso;
- Registro em Boas Práticas (RBP): Planilha monitoramento do destilador; Planilha de monitoramento do tanque de armazenamento de água para injetáveis.
- Relatório de acompanhamento dos sistemas de água (2017 e 2018);
- Revisão periódica do monitoramento de água (2017 e 2018);
- Resultados do CQ, verificados diretamente no sistema informatizado;

Estes documentos geraram informações que alimentaram a planilha de avaliação de riscos (conforme aplicabilidade do **item 3.6**), se encaixando em categorias como fonte de risco, dano, causa potencial, controle existente, probabilidade de ocorrência, entre outros.

3.4 Avaliação da área técnica do sistema de água

A proposta da visita *in loco* foi propiciar um contato direto com a estrutura física do sistema de geração, armazenamento e distribuição de água para injetáveis do IPI, propiciando a concretização e detalhamento de cada etapa do sistema que foi estudado nos documentos específicos.

Foram visitadas as áreas aonde ficam os equipamentos responsáveis pela geração e armazenamento da água, bem como as áreas aonde está localizado o ponto de uso da WFI. O procedimento de coleta de alguns pontos também foi acompanhado, com o intuito de identificar falhas na operação da atividade.

Essas visitas também propiciaram a identificação de possíveis fontes de riscos para a qualidade da água, riscos que a documentação, por si só, não permitiu identificação.

3.5 Desenvolvimento de um modelo de ferramenta para o gerenciamento de riscos do sistema de água

Foi realizado um estudo quanto aos fundamentos teóricos das principais ferramentas utilizadas na indústria farmacêutica, disponíveis na norma ABNT NBR ISO 31010 *Risk management — Risk assessment techniques* e ICH Q9 – *Quality Risk Management*, para estabelecer a que melhor propiciaria a identificação, avaliação e tratativa dos riscos do sistema de geração, armazenamento e distribuição em estudo.

Por questão de melhor aplicabilidade para este estudo, ficou definida a utilização de escalas de cinco níveis para a etapa de análise dos riscos (severidade e ocorrência). Os critérios para cada nível, podem ser observados no **capítulo 4** desta dissertação.

3.6 Gerenciamento de riscos à qualidade

Para esta fase do estudo, primeiramente, foram identificados especialistas de diferentes áreas que detém o conhecimento específico sobre o sistema de geração, armazenamento e distribuição de água para injetáveis do IPI. Em seguida, para melhor aproveitamento dos especialistas, foi feita uma breve apresentação sobre os conceitos de gerenciamento de riscos à qualidade, nivelando assim o conhecimento entre os participantes.

De forma a organizar e facilitar a identificação dos riscos pelos especialistas, foi elaborado um fluxograma, com as atividades de cada etapa do processo de geração, armazenamento e distribuição de água para injetáveis. Este fluxograma foi conferido pela equipe multidisciplinar e validado na visitação à área técnica.

As atividades estabelecidas no fluxograma serviram como base para o processo de avaliação dos riscos do sistema de água. Esta avaliação consistiu na aplicação da ferramenta elaborada anteriormente, que objetiva identificar, analisar, classificar e controlar os possíveis riscos à qualidade da água para injetáveis. Para tal avaliação, foram feitas reuniões periódicas com a equipe multidisciplinar.

A identificação das possíveis fontes de riscos foi feita através da expertise dos especialistas e do conhecimento adquirido conforme **itens 3.1, 3.2, 3.3 e 3.4**. Para análise dos riscos, a equipe multidisciplinar debateu, para estabelecer o nível mais adequado dentro da escala de severidade, a ocorrência foi constituída, através dos dados históricos retirados dos documentos específicos do sistema, conforme **item 3.3**, e através de uma estimativa qualitativa baseada no conhecimento científico da equipe. A classificação dos riscos foi determinada de acordo com os critérios da matriz de riscos da ferramenta elaborada (**item 3.5**).

Depois de realizadas as etapas de avaliação de riscos, foi executada a fase de controle, que teve como objetivo reduzir e/ou aceitar os riscos. Para tal, a equipe multidisciplinar decidiu, em conjunto, a ação mitigatória mais adequada.

A redução dos riscos consistiu em atenuar os mesmos até um nível aceitável para o IPI, através de ações que atuaram na severidade ou na probabilidade de ocorrência do problema. Ações para melhoria da detecção dos riscos também foram consideradas. O esforço

despendido no controle dos riscos foi proporcional à importância desses riscos, riscos de nível alto demandaram ações mitigatórias mais robustas do que riscos de nível médio. Também foi necessário analisar o custo-benefício, para a tomada de decisão da ação mitigatória adequada, para que não houvesse impacto na produção dos imunobiológicos.

A aceitação dos riscos significou uma decisão formal, pela equipe multidisciplinar, de admissão dos riscos que se encontraram dentro do nível tolerável, riscos classificados como de nível baixo. Para alguns riscos aceitos, foram definidas recomendações de cunho preventivo, visando a melhoria contínua para a qualidade da água gerada.

De forma a obter um único documento de gerenciamento de riscos à qualidade, optou-se por unificar o plano de ação mitigatória para controle dos riscos, com a parte de identificação, análise e classificação, facilitando assim a visualização de todo o raciocínio que levou ao dado risco.

4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Neste capítulo serão apresentados os resultados que puderam ser obtidos através da pesquisa bibliográfica acerca do tema Gerenciamento de Riscos, das exigências regulatórias para fins de qualidade da produção de água na indústria farmacêutica, das documentações técnicas e visitação à Central de Tratamento de Água para Injetáveis do IPI, e do conhecimento específico da equipe multidisciplinar.

4.1 Desenvolvimento de um modelo de ferramenta para o gerenciamento de riscos do sistema de água

O estudo das normas ABNT NBR ISO 31010 e ICH Q9 acabou por indicar três ferramentas como as mais adequadas para a realização do gerenciamento de riscos à qualidade do sistema de geração, armazenamento e distribuição de água para injetáveis: *Preliminary Hazard Analysis* (PHA, Análise Preliminar de Perigo); *Failure Mode Effects Analysis* (FMEA, Análise de Modo e Efeito de Falha); e *Brainstorming*.

A FMEA é de fato uma das mais utilizadas pelo próprio IPI em estudo, a sua escolha facilitaria a introdução do produto tecnológico, desta presente dissertação, em sua rotina. Porém, esta ferramenta possui a limitação de gerenciar somente situações falhas, um ato falho, algo que na rotina acontece de forma certa e em algum momento falhou. Já a ferramenta PHA, gerencia perigos, isto é, qualquer fonte potencial de dano, sendo algo mais amplo, tudo o que possa gerar impacto ao produto. Mas sua limitação é não contemplar o conhecimento adquirido, ela não faz uso de dados históricos para pontuar a avaliação. Sendo assim, optou-se pela montagem de uma ferramenta que contemplasse a etapa de identificação de perigos de forma ampla e uma análise baseada em dados históricos.

A ferramenta desenvolvida auxiliou a coordenar, a facilitar e melhorar a tomada de decisão baseada na ciência, no que se refere ao risco, e cumpriu com todos os requisitos estabelecidos no ICH Q9, com um processo sistemático de avaliação (identificação, análise e classificação), controle, comunicação dos riscos e revisão dos riscos à qualidade (ICH, 2005). Na **figura 16** está ilustrada a Planilha de Avaliação de Riscos elaborada.

Martins, Fonseca e Lemes (2016) também combinaram ferramentas de gerenciamento de riscos e destacaram a relevância para que seus elementos fossem estudados com maior profundidade.

O descritivo funcional de cada coluna da Planilha de Avaliação de Riscos, elaborada para propiciar a utilização da ferramenta está descrito no **figura 17**.

Figura 17: Descritivo funcional da Planilha de Avaliação de Riscos.

Item avaliado	Parâmetro que sofrerá a avaliação de riscos
Perigo potencial	Fonte de risco, elemento que individualmente ou combinado tem o potencial intrínseco para dar origem ao risco
Efeito potencial	Resultado quando a fonte de risco afeta o objetivo (produto)
Severidade	Medida do possível impacto/consequência
Causa potencial	Motivo pelo qual se dá origem a fonte de risco
Ocorrência	Frequência que a fonte de risco ocorre
Controle existente	Para evitar o perigo: medida para evitar que a fonte de risco aconteça; Para evitar o efeito: caso o perigo aconteça, medida para evitar que o efeito.
Detecção	Capacidade de descobrir ou determinar a existência, presença, ou o fato de um perigo.
Categoria do risco	Multiplicação entre severidade e ocorrência
Nível do risco	Nível do risco avaliado
Plano de ação	Ação: Medida para minimizar o risco; Recomendação: Medida para promover a melhoria contínua, quando aplicável; Área responsável: Responsável pela execução da ação de mitigação ou recomendação; Data prevista: Data estimada para a execução da ação/recomendação.
Observação	Observações, justificativas ou notas gerais, quando aplicável.

Fonte: Elaborado pela autora, 2019.

Para os critérios de severidade e ocorrência foram estabelecidas escalas de cinco níveis, conforme os **figuras 18 e 19**. As escolhas dos índices foram baseadas/adaptadas do documento ferramenta FMEA do IPI (IPI, 2019a). Para a escala de severidade, os critérios foram adaptados para atender a demanda específica do sistema de água em estudo. A escala de probabilidade de ocorrência não sofreu alteração, segue conforme documento do IPI.

Figura 18: Escala de severidade.

Índice de severidade	CrITÉrios de avaliaÇão
1	Não afeta o sistema. Não afeta a qualidade da água.
2	Afeta o sistema, com retomada imediata do funcionamento. Não afeta a qualidade da água.
3	Afeta o sistema, com possibilidade de reversão em curto período. Afeta a qualidade da água mas sem sair da faixa de especificação.
4	Afeta o sistema com demora na retomada. Afeta a qualidade da água com possibilidade de reversão.
5	Parada do sistema sem previsão de retomada. Afeta a qualidade da água.

Fonte: Adaptado do IPI, 2019a.

Figura 19: Escala de probabilidade de ocorrência.

Índice de ocorrência	Probabilidade de ocorrência	Taxa de ocorrência (%)
1	Pouco provável	$\leq 1\%$
2	Baixa	$> 1\% \text{ a } \leq 10\%$
3	Moderada	$> 10\% \text{ a } \leq 50\%$
4	Alta	$> 50\% \text{ a } \leq 80\%$
5	Muito alta	$> 80\%$

Fonte: IPI, 2019a.

Detalhando a função dos critérios do estudo, o item severidade circunda à obtenção de uma água de qualidade, englobando a aquisição da água para utilização do IPI, envolvendo parâmetros do sistema da CTA, e a qualidade físico-química e microbiológica da água em si. Para os critérios de ocorrência, seguem duas formas de avaliação: quantitativa, expressa na coluna de taxa de ocorrência; e qualitativa, expressa na coluna probabilidade de ocorrência. De acordo com o perigo identificado, devem ser estabelecidos índice quantitativo, quando houver dado histórico e índice qualitativo, quando não houver.

Conforme explanado anteriormente, a categoria do risco consiste em um número gerado pela multiplicação dos critérios de severidade e ocorrência. O resultado desta multiplicação dá origem ao nível de risco, que pode ser classificado como de nível alto, médio ou baixo (**Figura 20**).

Figura 20: Categoria e nível do risco.

Categoria do risco	Nível de risco
13 - 25	Alto
9 - 12	Médio
1 - 8	Baixo

Fonte: Elaborado pela autora, 2019.

De acordo com o nível do risco, deve existir a tomada de decisão de redução do risco ou aceitação. Os riscos classificados como de nível baixo, não necessitam de ação mitigatória, porém é indicada uma recomendação como forma de melhoria, quando pertinente. Para os riscos classificados como de nível médio e alto, ações mitigatórias devem ser estabelecidas com o intuito de levar o risco a um nível aceitável, risco baixo. Os riscos de nível alto devem ser tratados prioritariamente e demandar ações mitigatórias mais robustas.

O preenchimento da Planilha de Avaliação de Riscos contou com a utilização da ferramenta *Brainstorming* pela equipe multidisciplinar (a equipe multidisciplinar foi estabelecida, conforme explanado no **item 3.6**). Através das diferentes opiniões e expertise da equipe, foi possível identificar e avaliar os possíveis perigos para a qualidade da água gerada, armazenada e distribuída. Com o conhecimento da equipe, também foi possível classificar os riscos e propor as ações mitigatórias.

A Planilha de Avaliação de Riscos, com os dados do estudo, consta como APÊNDICE A.

Segundo Toledo e Amaral (2017), a ferramenta FMEA objetiva avaliar e mitigar riscos de cada falha ocorrida. Wincek (2011), apontou que o PHA utiliza a técnica de identificação de perigos de forma antecipada. Em estudo com a ISO 31010, pôde ser observado que ambas as ferramentas buscam identificar a causa e a detecção do problema, bem como estimar a severidade do dano e a probabilidade do fato. Sendo assim, para maior benefício do presente trabalho, a mescla das ferramentas se mostrou a melhor opção para que fosse contemplada uma maior gama de riscos à qualidade da água.

Barreto e Meiriño (2016) abordaram a eficiência da utilização de mais de uma ferramenta de avaliação de riscos, para evitar a negligência de variáveis fundamentais. E o

Guia ICH Q9 também faz o apontamento da boa prática da adaptação e utilização de mais de uma ferramenta, para que o objetivo do GRQ seja alcançado da melhor forma.

4.2 Gerenciamento de riscos à qualidade

A seguir, será explanado o consolidado dos dados que foram obtidos através da aplicação da Planilha de Avaliação de Riscos no sistema de geração, armazenamento e distribuição de água para injetáveis do IPI. Tal consolidado consta nos **itens 4.2.1, 4.2.2 e 4.2.3**.

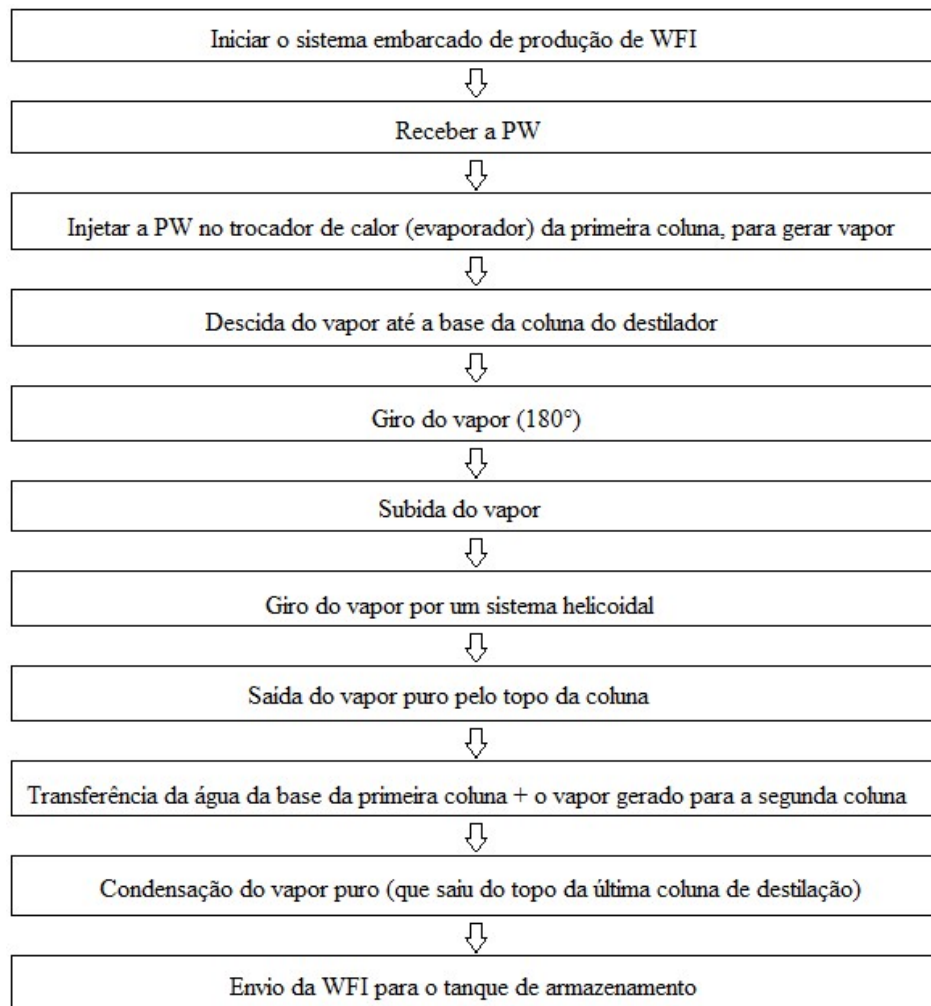
Vale destacar que durante as reuniões de avaliação de riscos foi percebida a necessidade de expandir a avaliação para os itens de manutenção preventiva, sanitização do sistema de armazenamento e *loop* e monitoramento *off-line*, uma vez que as ocorrências dos perigos também abrangiam estes temas. Sendo assim, esses tópicos foram explanados nos **itens 4.2.4, 4.2.5 e 4.2.6**.

4.2.1 Geração de água para injetáveis

O sistema de geração da água para injetáveis do IPI é baseado na tecnologia de destilação multi efeitos, composta por quatro colunas que são comandadas através de um controlador Interface Homem Máquina (IHM). A execução do equipamento é realizada por operadores devidamente treinados que fazem a seleção da função desejada, podendo ser: enchimento das colunas; aquecimento; lavagem; produção de WFI; controle de qualidade; e resfriamento. Outra função dos operadores, é a realização do monitoramento periódico dos parâmetros do sistema, que são informados através do *display* do IHM. Os demais detalhes operacionais do equipamento constam no **item 1.6.1.2** deste presente trabalho.

Diante do conhecimento adquirido sobre o funcionamento do sistema de água, foi elaborado um fluxograma contendo as etapas do processo de geração da WFI (**Figura 21**). Este, foi utilizado como ponto de partida para que pudessem ser melhor identificados os possíveis perigos desta etapa da produção da água. Cada item do fluxograma foi então inserido na coluna “Item avaliado”, na Planilha de Avaliação de Riscos, e, posteriormente, foram avaliados seus riscos.

Figura 21: Fluxograma da geração da água para injetáveis.



WFI – *Water for injection*

PW – *Purified water*

Fonte: Elaborado pela autora, 2019.

Segundo Belart (2009), esta estratégia de mapeamento do processo facilita a visualização de possíveis perigos, apoiando esta etapa do GRQ para que problemas não passem despercebidos.

Iniciando o preenchimento da Planilha de Avaliação de Riscos, primeiramente foram identificados todos os possíveis perigos, para cada etapa identificada na fase de geração da WFI, computando um total de 23 perigos. Para identificar estes perigos, foram realizadas perguntas ao grupo multidisciplinar, como: “o que pode causar um dano à qualidade da água ou do sistema? “; “o que não pode acontecer? “; “qual o maior erro nesta etapa? “. E, de acordo com o conhecimento específico da equipe multidisciplinar, as possíveis respostas foram inseridas na coluna “Perigo potencial” da Planilha de Avaliação de Riscos, como por exemplo a temperatura inadequada da água, a pressão insuficiente do sistema, entre outros.

Stersi (2019), através da técnica de *brainstorming*, também estimulou os participantes a identificar os possíveis riscos, pensando em como cada atividade/item do processo poderia dar errado. Outra fonte utilizada por Stersi para identificação dos perigos, foi a documentação com os dados existentes da empresa (STERSI, 2019).

Partindo da mesma estratégia, foram verificados os documentos de Revisão Periódica do Monitoramento de Água, que continham dados dos desvios da CTA de WFI. Podemos citar um exemplo retirado deste documento “Selecionar a função errada”, este perigo pôde ser evidenciado no documento e durante a visita *in loco*.

Também durante a visita à CTA, foi observado um amassado no topo da coluna de destilação (**Figura 22**), sendo também inserido na Planilha de Avaliação de Riscos como um possível perigo. Este, não oferece dano durante o funcionamento do destilador, devido à alta temperatura de funcionamento do processo, mas quando há parada do mesmo, quando o tanque de armazenamento da WFI alcança seu nível de água adequado, existe a possibilidade de proliferação microbiana na área, uma vez que não se tem uma superfície lisa/sem entrâncias.

Figura 22: Primeiro destilador da CTA.



Fonte: Elaborado pela autora, 2019.

Após a etapa de identificação dos perigos foi realizada a análise, que consistiu em estabelecer o efeito, a severidade, causa, ocorrência, controles e a detecção para cada perigo identificado.

Conforme descrito na **figura 17** do **item 4.1**, o efeito é o dano causado ao objeto de estudo. Sendo assim, os efeitos mapeados foram relacionados ao impacto à qualidade da água e o bom funcionamento da CTA, uma vez que se o dano for ao equipamento não haverá

produção de água. Diante do exposto, os efeitos potenciais expressos na Planilha de Avaliação de Riscos foram, na maior parte, a impossibilidade de geração da WFI ou a geração de uma WFI com qualidade indesejada.

Para o critério de severidade, estabelecido na **figura 18** do **item 4.1**, a pontuação atribuída foi sempre relacionada ao impacto/dano. Então, quando o impacto à qualidade da água ou à CTA foi alto, atribuiu-se índice cinco de severidade. Esta questão é de suma importância para a aplicação correta de uma análise de riscos, a severidade sempre tem que estar relacionada ao impacto (ZIMMERMANN; HENTSCHEL, 2011). Um exemplo que podemos citar do presente trabalho, foi o caso do amassado no destilador, ao que foi atribuído índice de severidade cinco, devido ao perigo de propiciar o desenvolvimento microbiano na área, gerando uma água com qualidade indesejada.

Um caso diferente, foi o perigo de resfriamento insuficiente do vapor puro da última coluna (item 21 da Planilha de Avaliação de Riscos), que teve como efeito a não condensação do vapor, impossibilitando a leitura de TOC. Este efeito não representa impacto à qualidade da água, somente uma indisponibilidade temporária, rápida, do sistema da CTA, por isso foi atribuído índice de severidade dois.

A etapa de definição da causa potencial também foi baseada na expertise do grupo multidisciplinar, que, de acordo com o conhecimento específico dos colaboradores e baseado no fundamento do motivo pelo qual o perigo acontece, foi possível identificar a causa de cada perigo mapeado.

Ainda trazendo como exemplo o caso do amassado no destilador, a causa potencial pôde ser identificada através da experiência vivida pelo operador de manutenção, que durante suas atividades, acidentalmente, causou o abalroamento no destilador.

A ocorrência dos fatos foi estipulada de forma quantitativa e qualitativa, conforme mencionado no **item 4.1**. Esta abordagem permitiu maior zelo ao objeto de estudo, possibilitando a abrangência dos riscos existentes (que contenham dados históricos) ou não.

Os controles existentes contemplaram as duas formas de se manter os riscos sob domínio, isto é, evitando o perigo e/ou evitando o dano. Essa abordagem foi possível devido ao alto grau de conhecimento da equipe multidisciplinar, que detém sabedoria de todo o ciclo produtivo da água, perpassando o recebimento da água potável até a distribuição e monitoria da água para injetáveis.

Um exemplo é o item de recebimento da água de alimentação (item 5 da Planilha), neste caso, foi identificado, também, o perigo do recebimento de uma PW com a concentração de cloro acima do estabelecido na qualificação. Como controle para evitar que este perigo

aconteça, os especialistas informaram que o equipamento detém um sistema automatizado para controle de cloro na água, durante a fase de geração da PW. E caso esta água de alimentação chegue com o cloro acima do especificado, o controle para evitar o dano ao equipamento (efeito) será o descarte da água antes do uso, antes do início da geração da WFI.

A forma de perceber o risco (detecção) foi estabelecida a partir do estudo dos documentos da CTA, como por exemplo o Manual de Instrução, o Relatório de Qualificação e o Relatório de Acompanhamento da CTA, e também foram contempladas as expertises dos especialistas. Sensores de temperatura, sensores de vazão e até mesmo a percepção pela visão do operador são alguns exemplos das formas de detecção identificadas para a etapa de geração da WFI.

Para finalizar a fase de avaliação, os perigos foram classificados, isto é, multiplicou-se a severidade com a ocorrência estipulada, dando origem à Categoria do Risco. Esta, foi comparada na **figura 20**, para que fosse verificado em qual nível o risco foi classificado, sendo alto, médio ou baixo.

Dos 23 riscos identificados na etapa de geração da WFI, 22 foram classificados como de nível baixo de risco, não necessitando de ação mitigatória, conforme definido no **item 4.1**. Mas vale destacar o perigo 1 da Planilha, “Ao acessar o sistema embarcado, desprogramar os parâmetros dos destiladores”, que mesmo categorizado como de nível baixo de risco, foi sugerida uma recomendação como forma de melhoria: Inserir um módulo de segurança para inserção de senha, em caso de alteração dos parâmetros do sistema.

Já o perigo do amassado no destilador (item 17), foi categorizado como de nível alto, este fato se deu, principalmente, devido ao índice três de ocorrência que foi atribuído porque um destilador apresenta uma região amassada no topo da coluna, o que corresponde a 25%. Para mitigar este risco, foi estabelecida a ação de realização de manutenção corretiva para retirada do amassado, eliminando assim este risco.

A forma de mitigação faz parte do controle dos riscos, visando a melhoria e a segurança durante a etapa de geração da água para injetáveis.

Vale destacar, que todo o presente processo de GRQ foi feito em conjunto com a equipe multidisciplinar, incluindo o mapeamento do processo (fluxograma).

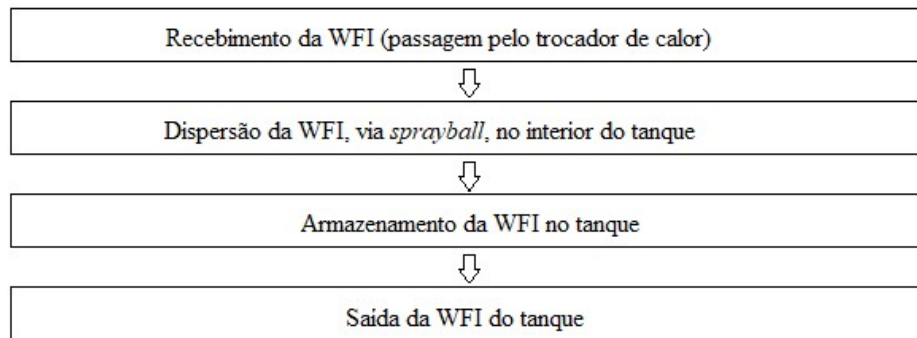
De uma forma geral, o trabalho de GRQ demandou grande tempo nas etapas de identificação de causas e controles existentes. Este exaustivo trabalho também foi evidenciado por Stersi (2019), que mesmo com toda expertise da equipe multidisciplinar, essas etapas são mais trabalhosas.

4.2.2 Armazenamento da água para injetáveis

A etapa de armazenamento da água consiste no recebimento da WFI advinda dos destiladores, que são armazenadas e mantidas no tanque em condições apropriadas para que não haja proliferação microbiana. A operacionalização do tanque é feita por colaboradores da engenharia, que são treinados para selecionar as operações do sistema de água e verificar e registrar os parâmetros do monitoramento *on-line*.

Da mesma forma que para a etapa de geração da WFI (**item 4.2.1**), foi elaborado e validado, juntamente com a equipe multidisciplinar, um fluxograma para melhor explicitar as etapas que incidem sobre o armazenamento da água para injetáveis (**Figura 23**). O mesmo, também foi utilizado como ponto de partida, para a avaliação e controle dos riscos desta etapa.

Figura 23: Fluxograma da etapa de armazenamento da WFI.



WFI – *Water for injection*

Fonte: Elaborado pela autora, 2019.

Os itens do fluxograma foram inseridos na coluna “Item Avaliado” na Planilha de Avaliação de Riscos, e a partir destes, foi possível, juntamente com a equipe multidisciplinar, a identificação de 19 perigos. Estes, foram sendo registrados na coluna “Perigo Potencial”, conforme foi ocorrendo o *Brainstorming*, a respeito das possíveis fontes de danos.

Vale destacar que durante as reuniões para identificação dos perigos, também foram consultados os documentos pertinentes, a respeito do equipamento e do monitoramento da qualidade da água.

Os perigos identificados foram analisados (estabelecido: efeito, severidade, causa, ocorrência, controles, detecção e classificação) e categorizados em nível baixo, médio ou nível alto de risco conforme a mesma metodologia utilizada na etapa explicitada no **item**

5.2.1. Sendo que, como resultado da etapa de armazenamento, 17 riscos foram classificados como de nível baixo, um como de nível médio e um como de alto de risco.

Na etapa de armazenamento, o principal dano identificado foi a recontaminação da água, que pode ter como fator de causa raiz diferentes problemas como uma falha na válvula, erro operacional, falha nos sensores, entre outros. A maior parte dos riscos desta etapa foram classificados em nível baixo, como por exemplo o perigo de uma alta pressão no tanque. Este perigo pode danificar o *Vent Filter*, propiciando a contaminação da água. As possíveis causas identificadas foram a falha na válvula de segurança, o entupimento do *Vent* e a vazão de água acima do especificado. Diante deste cenário, a severidade estipulada foi cinco, já que o pior caso, recontaminação da água, foi observado como efeito. Mas este foi um risco classificado como de nível baixo, e isso se deu pelo fato da ocorrência ter sido estipulada como pouco provável (índice um) – a multiplicação da severidade com a ocorrência gerou um risco baixo (categoria cinco de risco).

Pôde ser observado no item “Dispersão da WFI, via *sprayball*, no interior do tanque” a particularidade de não possuir modo de detecção para o perigo “A água não perpassar por toda calota do tanque”. Uma vez que não tem como detectar, como estimar a ocorrência? Em comum acordo com a equipe multidisciplinar, optou-se por analisar os desvios existentes: nenhum desvio apresentou como causa raiz este perigo, e todos os desvios tratados solucionaram o problema específico, reestabelecendo a qualidade desejada da água. Sendo assim, concluiu-se que, até o presente momento, não houve ocorrência para o perigo da água não perpassar por toda calota do tanque, estimando então a ocorrência em um (pouco provável).

Outros riscos relevantes, mas também classificados como de nível baixo devido à baixa ocorrência, foram: Receber a WFI com pressão abaixo do especificado; Entrada de ar contaminado no tanque; Parâmetro de condutividade, TOC e temperatura ficarem fora da faixa de especificação, entre outros.

Apenas um risco de nível médio foi identificado, a saber:

- Vazamento no tanque: Baseado na experiência dos operadores, foi observado que existe um desgaste das borrachas que ficam dentro das válvulas. Isso acontece devido à alta temperatura do sistema que acaba por degradar a borracha, possibilitando a passagem da água pela válvula. Para este risco foi estabelecida a ação mitigatória, para a equipe da engenharia, de definir quais válvulas são mais críticas para que elas sejam trocadas de forma periódica, durante a manutenção anual, uma vez que na atual situação as válvulas são trocadas somente quando apresentam vazamento.

Durante a visita *in loco*, foi observado na Planilha de Registro de Alarme do Equipamento (tanque de WFI) uma grande quantidade de anotações de disparos dos alarmes de monitoramento *on-line*, sinalizando que a qualidade da água estava fora da faixa de especificação. Para estes casos, no campo de observação consta a realização de um novo *Start* do sistema de alarmes, reestabelecendo assim a conformidade dos dados da qualidade da água. Devido a este fato, foi mapeado o perigo de transmissão errada do valor real dos parâmetros de monitoramento *on-line*, e com a alta frequência com que aparece nos registros, foi taxado com ocorrência cinco. Pensando no pior caso como efeito, o dano maior seria a distribuição de uma água inadequada, tendo uma transmissão conforme dos parâmetros do monitoramento *on-line*. Seguindo este raciocínio, foi atribuído índice de severidade cinco, dando origem a um risco de nível alto. A ação mitigatória estabelecida foi a realização da troca dos transmissores e inclusão de teste, dos mesmos, durante qualificação periódica.

De uma forma geral, a etapa de armazenamento da WFI apresentou 19 perigos, mas a grande parte detém de controles eficientes para garantir uma baixa incidência dos fatos. Outro fator relevante para destacar são os mecanismos de identificação dos parâmetros críticos de controle da qualidade da água, são diferentes sensores que em conjunto captam os dados e depois fazem a média para apresentar o valor. Um exemplo que pode ser citado é o sensor de temperatura. O fato de ter diferentes pontos de monitoramento – diferentes sensores posicionados em diferentes locais – corroboram para uma medição mais eficiente, diminuindo assim o risco de se ter um resultado falso.

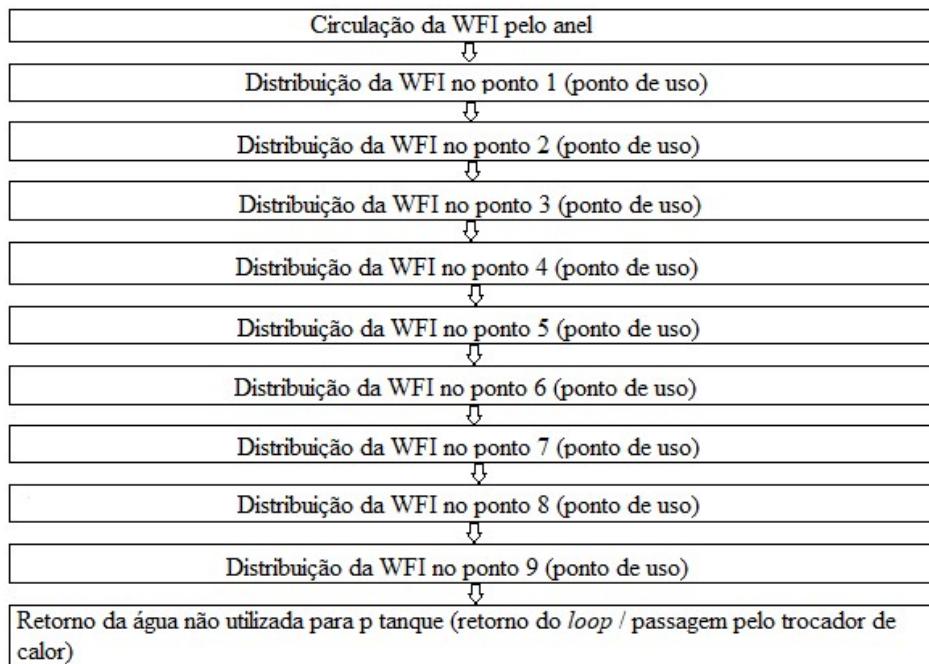
4.2.3 Distribuição da água para injetáveis

A rede de distribuição consiste no percurso da WFI pelo *loop* com os seus devidos pontos de uso. Conforme mencionado no **item 1.6.1.2**, existem nove pontos de uso da água, cada um destinado a um tipo de atividade.

De forma a melhor pontuar a rede de distribuição de WFI, e para melhor identificar os possíveis riscos envolvidos nesta etapa, foi elaborado o seguinte fluxograma (**Figura 24**).

Vale destacar que a distribuição de água para injetáveis deve ser realizada com anel de circulação contínua, para evitar que se tenha um “ponto-morto” que possa gerar contaminação do sistema. Outro cuidado relevante é o funcionamento contínuo e turbulento da água no sistema, corroborando para que não haja a formação de microrganismos (ANVISA, 2013, BRASIL, 2019a).

Figura 24: Fluxograma da etapa de distribuição da WFI.



WFI – *Water for injection*

Fonte: Elaborado pela autora, 2019.

De uma forma geral, a circulação da WFI por todo anel/*loop* apresentou três perigos, sendo dois classificados como de nível baixo de risco e um de nível médio de risco. O de nível médio difere dos outros dois riscos devido a probabilidade estipulada, como de índice dois. Isto porque durante a visita a rede de distribuição foi possível verificar pontos da tubulação com ausência/degradação do envoltório de proteção térmica, conforme comprovação da **figura 25**. Para mitigar este risco, foi proposta a ação de realizar o reparo no isolamento das tubulações da rede de distribuição.

Figura 25: Rede de distribuição de WFI.



Fonte: Elaborado pela autora, 2019.

Vale ressaltar, que todo o sistema de distribuição precisa ter um isolamento adequado para manter a temperatura de circulação. Conforme mencionado no **item 1.6.1.2**, a água que circula no anel passa por apenas um trocador de calor, que fica no retorno do *loop*. Então, é essencial que todo o sistema esteja em perfeitas condições de isolamento, para que a temperatura da água se mantenha dentro da especificação correta, evitando assim a recontaminação (IPI, 2018f, IPI, 2019b)

Os riscos dos pontos de uso foram gerenciados de forma separada, devido particularidades explicitadas a seguir:

- Distribuição da WFI no ponto 1: Este ponto é de responsabilidade da equipe de Pesquisa e Desenvolvimento, que faz uso da WFI para realização de análises de bancada. Sendo assim, este ponto contém um trocador de calor na saída da água, para que essa água alcance a temperatura desejada para os testes. Para este ponto de uso, foram identificados seis perigos, sendo dois de nível baixo de risco e quatro de nível alto de risco. Nenhuma recomendação foi proposta para os riscos de nível baixo. Os riscos classificados como de nível alto, são provenientes do não englobamento deste ponto, durante a qualificação do sistema de água. Diante disso, não existem diretrizes da qualidade para se realizar a sanitização, monitoramento *off-line* e drenagem do ponto, o que pode vir a gerar o uso de uma água inadequada e até mesmo a possibilidade de contaminar o *loop*, por desprendimento de biocarga no anel de circulação. Para mitigar estes riscos, foram estabelecidas as ações de contemplar este ponto em uma nova qualificação, e o desenvolvimento de diretrizes para a usabilidade correta (diretriz para o monitoramento *off-line* e sanitização, e o treinamento dos operadores que fazem uso do ponto);
- Distribuição da WFI nos pontos 2, 3, 5, 6 e 8: Estes pontos apresentaram os mesmos riscos porque detêm das mesmas características. Todos os pontos são de responsabilidade da equipe de Pesquisa e Desenvolvimento, que, por hora, não está fazendo uso, devido aos ambientes (salas de processos) estarem em obra. Assim como o ponto 1, estes também não foram contemplados durante a qualificação do sistema de água, que conforme dito anteriormente, acarreta a não sanitização do ponto e a não realização do monitoramento *off-line*, podendo assim facilitar o desenvolvimento de biocarga na área. Igualmente, as ações mitigatórias foram a qualificação do sistema englobando todos os pontos, e a elaboração das diretrizes de monitoramento e sanitização. Estes pontos possuem trocadores de calor ainda não qualificados na saída da água, mas por não estarem sendo utilizados, não representam dano, por isso foi

estipulado índice um de severidade. Este risco foi classificado como de nível baixo, mas como forma de recomendação, foi sugerida a qualificação dos trocadores de calor com as temperaturas de maior usabilidade, pela equipe de Pesquisa e Desenvolvimento;

- Distribuição da WFI no ponto 9: Este ponto possui os mesmos riscos dos pontos mencionados anteriormente, com exceção do risco para o trocador de calor, uma vez que esta saída não possui este equipamento. Sendo assim, foram identificados três perigos de nível alto que tiveram como ação mitigatória a qualificação do sistema contemplando este ponto, e a elaboração de diretrizes de monitoramento e sanitização;
- Distribuição da WFI no ponto 4: O uso deste ponto é destinado ao processo produtivo de imunobiológicos, mais específico, para o processo de lavagem de frascos de vacinas. Este ponto fica acoplado diretamente no equipamento IMA (lavadora de frascos), que possui um sistema automático para realizar as manobras de drenagem e sanitização, antes da utilização da água para o processo. O equipamento também possui um sensor próprio que faz a leitura da temperatura da água de chegada. Para o monitoramento *off-line*, mesmo o ponto estando ligado diretamente no equipamento, existe uma saída, de fácil acesso, onde é possível realizar a amostragem. Então para este item da planilha de avaliação de riscos, foram identificados dois perigos, a temperatura ficar fora da faixa de especificação e um possível problema na válvula. Ambos os perigos foram classificados como de nível baixo, devido à baixa probabilidade de ocorrência estipulada, e nenhuma recomendação foi sugerida.
- Distribuição da WFI no ponto 7: De responsabilidade da equipe de Produção de Imunobiológicos, este ponto tem uso no processo de lavagem de materiais para a produção de vacinas. Por ser um ponto similar ao ponto 4, apresentou os mesmos dois perigos, de problema na válvula e temperatura fora do esperado, ambos também classificados como de nível baixo devido ao histórico existente. Porém, um perigo a mais foi identificado, o de ter uma mangueira acoplada ao ponto. Esta mangueira pode propiciar o desenvolvimento microbiano na área, que caso haja uma retroação da água ao abrir a válvula, esta biocarga pode ser lançada no sistema de água, contaminando assim todo o sistema de distribuição e armazenamento. Para este perigo foi atribuído índice de severidade cinco e probabilidade de ocorrência cinco, já que a mangueira fica acoplada de forma fixa, dando origem a um risco de nível alto. A ação mitigatória estabelecida foi a introdução da mangueira, devidamente limpa e autoclavada, somente no momento da utilização do ponto.

Esses pontos de distribuição que não estão em uso, se tornam um “ponto morto” dentro do sistema de água, propiciando assim a contaminação que pode ser arrastada para o *loop*, contaminando toda a água.

Segundo o documento interno de qualificação da CTA do IPI, todos os pontos de uso do sistema e retorno da rede de distribuição ao tanque de armazenamento precisam ser contemplados durante todo o processo de qualificação do equipamento (IPI, 2019b). Essa abordagem corrobora com os apontamentos do Guia de Qualidade para Sistemas de Purificação de Água para Uso Farmacêutico (ANVISA, 2013).

No Relatório de Qualificação da presente CTA, há a explanação de todos os pontos de distribuição e também as devidas justificativas da não contemplação dos pontos fora de uso nos testes de qualificação. Mesmo com a justificativa, a qualificação não cumpriu com os requisitos apontados pelo Guia da Anvisa, não podendo assim a CTA ser taxada como Qualificada.

O item “Retorno da água não utilizada” apresentou cinco perigos, sendo quatro classificados como de nível baixo de risco e um de nível médio de risco. Para os riscos de nível baixo, nenhuma recomendação foi sugerida. O de nível médio apresentou o mesmo perigo identificado para a circulação da água no *loop*, que foi a água ficar fora da faixa de temperatura especificada, devido ao isolamento térmico inadequado das tubulações. A ação mitigatória foi a realização do reparo pela equipe da engenharia.

Contemplado todos os riscos avaliados para a etapa de distribuição da água para injetáveis, foram identificados um total de 11 atividades que deram origem a 42 perigos. Desses, 17 foram classificados como de nível baixo de risco, dois de nível médio de risco e 23 de nível alto de risco.

O sistema de distribuição de WFI deve receber o mesmo nível de cuidado do que a etapa de geração. Rodrigues (2014) também ressaltou a relevância desta etapa, destacando a probabilidade de deterioração da qualidade da água já tratada. Garantir que a água chegue com a devida qualidade até o ponto de uso é de suma importância.

4.2.4 Manutenção preventiva

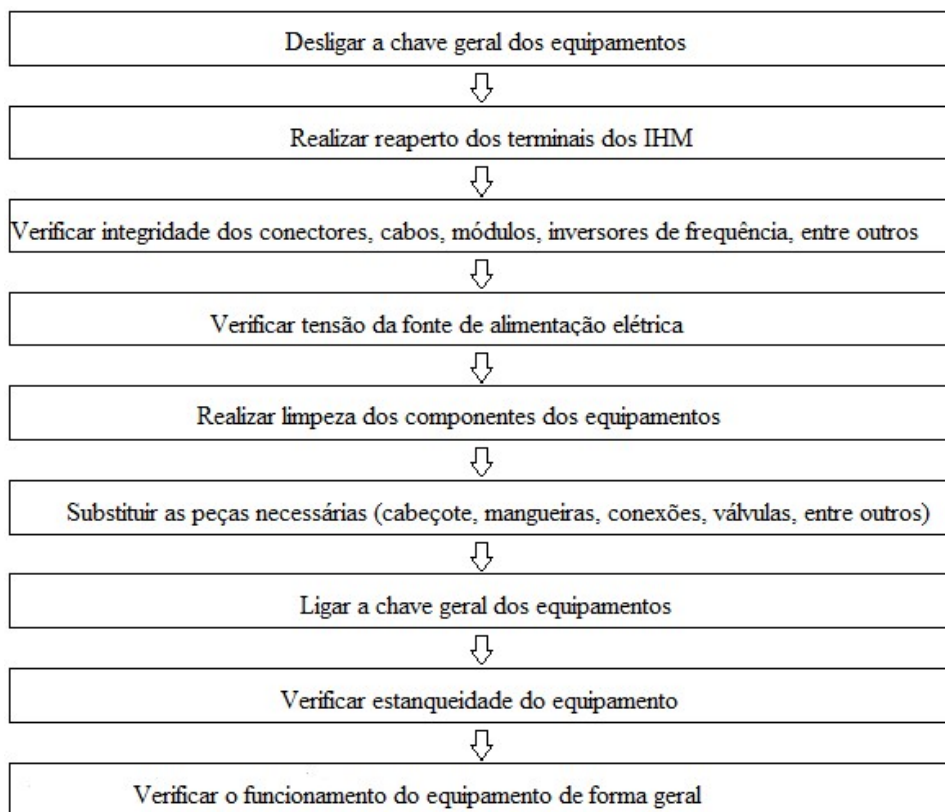
Conforme mencionado no **item 4.2**, durante a etapa de avaliação de riscos do sistema de geração, armazenamento e distribuição de água para injetáveis do IPI, verificou-se a reincidência em riscos que envolvem, também, a manutenção do sistema. Sendo assim, foi

decidido abranger na avaliação o procedimento de manutenção já estabelecido, não contemplando a escolha/compra do tipo de materiais/peças.

A manutenção preventiva do sistema de geração, armazenamento e distribuição de água para injetáveis do IPI, é realizado de forma semestral por operadores da equipe de engenharia. Mesmo esta atividade sendo prevista na Programação de Produção, os operadores verificam com os usuários se a atividade de manutenção não irá impactar na ausência do suprimento durante o período produtivo. Obtendo parecer favorável, a manutenção segue com suas verificações e trocas de peças.

De forma objetiva, a atividade de manutenção preventiva apresenta as etapas explanadas no fluxograma (**Figura 26**) a seguir, também utilizado como porta de entrada para a identificação e tratativa dos riscos da atividade.

Figura 26: Fluxograma da etapa de manutenção da Central de Tratamento de Água.



IHM = Interface Homem Máquina.

Fonte: Elaborado pela autora, 2019.

De uma forma geral, o gerenciamento dos riscos para a atividade de manutenção preventiva apresentou um total de nove atividades que deram origem a 18 perigos. Desses, 17 foram classificados como nível baixo de risco e um de nível médio de risco.

As diferentes fontes de perigos identificadas resultam como impacto, desde a parada temporária do sistema até um dano ao equipamento, podendo o sistema se restabelecer em tempo curto ou uma parada sem tempo previsto de retomada. Sendo assim, foram estabelecidos índices de severidade entre três e cinco, de acordo com a gravidade do dano.

A ocorrência foi estabelecida através da observação da atividade na área, dados históricos extraídos da Revisão Periódica do Monitoramento da Água, e através da expertise da equipe multidisciplinar. Vale destacar que durante a observação da atividade de manutenção *in loco*, pôde ser evidenciado a experiência e a fluidez que o trabalho foi realizado pelos operadores da engenharia, o que corrobora para a taxa de ocorrência baixa dos riscos.

Visando a melhoria contínua do sistema, foram identificadas quatro recomendações: estabelecer quais peças são críticas para que haja um acompanhamento, durante a troca pela equipe de qualificação de equipamentos; criar um *checklist*, baseado em risco, dos principais pontos de verificação da estanqueidade do sistema de água; criar um *checklist*, baseado em risco, dos principais parâmetros que devem ser verificados ao final da manutenção; e verificação do *status* de qualificação do equipamento, após manutenção.

Para o perigo da impossibilidade de troca de peça devido ao tempo reduzido de parada de produção para manutenção, foi estimado índice de ocorrência três, devido ao fato de apresentar evidência na área (**Figura 27**) e de ser relatado pelos operadores da engenharia que não se trata de um caso tão raro assim. Este risco foi classificado como de nível médio e a ação mitigatória proposta foi a realização de uma avaliação prévia do sistema, para melhor planejar o tempo de manutenção.

Figura 27: Tubulação dos destiladores.



Fonte: Elaborado pela autora, 2019.

A NCR (2006) explana a importância da manutenção adequada do sistema de água para conservação da sua qualidade. Uma manutenção inadequada pode gerar a perda da integridade do sistema, contaminando toda a água. E isto diz respeito também a qualidade da peça/material instalada no momento da manutenção.

Os cuidados com os materiais que entram em contato direto com a água para uso farmacêutico devem seguir requisitos básicos para evitar a contaminação da água, suportar determinados métodos de sanitização, e não gerar agentes químicos residuais. O material deve ser compatível com a temperatura e as substâncias químicas utilizadas, resistente à corrosão, de fácil soldagem e deve ser composto de materiais adequados que possam ser considerados como elementos sanitários, como o aço inox 316L (baixo teor de carbono) e o fluoreto de polivinilideno (PVD). Outros requisitos para o sistema são os desenhos de flanges ou juntas, que devem atender a critérios higiênicos ou sanitários, não apresentar vazamento e ter acabamento interno liso, visando mitigar a proliferação microbiana no sistema. Todas as informações referentes aos componentes do sistema precisam estar documentadas, para questões de rastreabilidade e cumprimento das BPF (ANVISA, 2013).

Durante as reuniões de GRQ para a etapa de manutenção, foi explanado a dificuldade de se ter em estoque algumas peças/materiais, isso porque são de alto valor e frágeis demais para serem armazenadas por um tempo indeterminado, pois só seriam utilizadas em caso de quebra da peça em uso. O fato de não ter a peça em estoque, poderia acarretar em longa parada do sistema, já que é uma peça que leva tempo para ser fabricada. Esta demora levaria o IPI a ter prejuízo com a parada da produção e possível perda na área da Pesquisa e Desenvolvimento.

4.2.5 Sanitização do sistema de armazenamento e *loop*

Da mesma forma que a etapa de manutenção (**item 4.2.4**), este item é um adicional ao gerenciamento de riscos à qualidade da CTA em estudo. A relevância de inserir esta etapa à presente avaliação se deu devido ao fato do procedimento de sanitização ser realizado todos os dias, se tornando uma rotina que pode interferir na qualidade da água produzida.

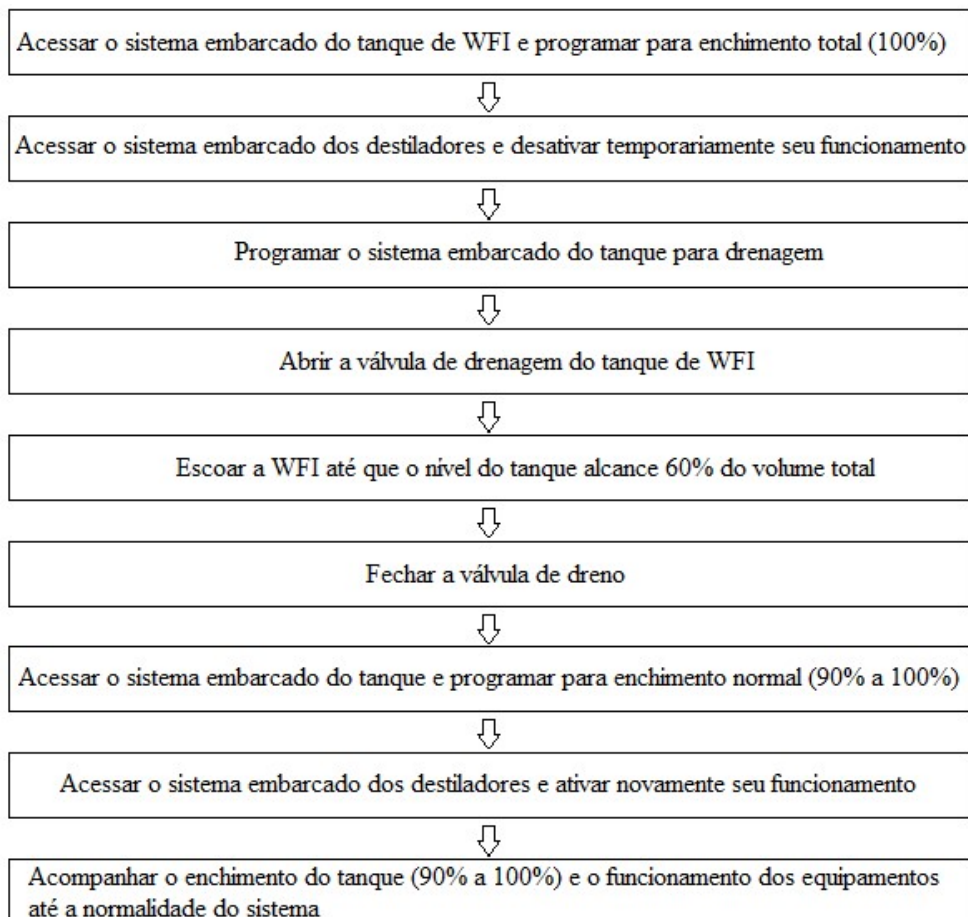
A sanitização do sistema de armazenamento e distribuição de água para injetáveis foi estabelecida de acordo com parâmetros informados pelo fabricante, como a pressão e a temperatura da água, por exemplo. Esses parâmetros atendem as especificações exigidas pelos órgãos reguladores e passaram nos testes de qualificação do sistema de água, o que reforça a eficácia do procedimento estabelecido para a sanitização.

Para a realização do procedimento de sanitização, é necessário o envolvimento das seguintes áreas:

- Operadores da contratada: Realizam o procedimento de sanitização do sistema, e mantêm as condições adequadas de limpeza do piso técnico, bem como a integridade do equipamento;
- Operadores da engenharia: Orientar e fiscalizar o procedimento de sanitização executado pela contratada.

Basicamente, todo o procedimento é realizado pelo operador da contratada durante o turno da noite. De forma a explicar o procedimento de sanitização, foi elaborado um fluxograma (**Figura 28**), utilizado também como porta de entrada para a identificação e tratativa dos riscos da atividade.

Figura 28: Fluxograma da etapa de sanitização do sistema de água WFI.



WFI – *Water for injection*

Fonte: Elaborado pela autora, 2019.

No que tange a aplicação da ferramenta de gerenciamento de riscos, 24 perigos foram identificados e avaliados. Todos foram classificados como nível baixo de risco não necessitado de ação mitigatória.

De forma geral, um erro no procedimento de sanitização pode ter como efeito a obtenção de uma WFI fora da faixa de especificação, podendo ser causada por um erro operacional, falha do sistema embarcado, problema mecânico do equipamento, entre outros, conforme explicitado na planilha de avaliação de riscos. Caso ocorra, existe a possibilidade de nova sanitização do sistema, uma vez que há o monitoramento da água após a sanitização. Por este motivo foi atribuído índice de severidade quatro, onde existe o impacto a qualidade do produto com possibilidade de reversão.

A ocorrência atribuída foi baseada nos dados históricos compilados na Revisão Periódica do Monitoramento da Água, nos anos de 2017 e 2018. Levando em consideração a experiência dos operadores, os registros das atividades escritas no *log-book*, e o acompanhamento do procedimento *in loco*.

Um exemplo de ocorrência alta (índice quatro) foi o fato de um operador acessar o sistema embarcado com o *login* de outro operador. Segundo a engenharia, isto se dá pelo fato de não ter espaço suficiente no sistema embarcado, para poder ter um *login* para cada operador, o sistema é limitado a poucos usuários. Em relação a qualidade da água, este fato não traz impacto, somente fere os princípios da integridade de dados de sistemas computadorizados, não gerando assim risco ao objeto do presente trabalho.

Vale destacar que durante o acompanhamento da atividade *in loco*, também foi possível observar:

- Não houve a fiscalização do operador de engenharia durante a atividade de sanitização;
- A conduta do operador da contratada demonstrou pouca experiência no manuseio do sistema embarcado dos destiladores, tanque e *loop*;
- Existem vários registros de sanitizações sequenciais, antes mesmo da coleta da água para monitoramento periódico. Que foi explicado pelo operador da contratada que a necessidade ocorre devido ao fato de que parâmetros do monitoramento *on-line* tenham ficado fora da faixa de especificação, após primeira sanitização.

Por se manter a uma temperatura elevada (>85°C e <95°C), o sistema de água é considerado autossanitizante. Mesmo assim, sanitizações com água superaquecida são necessárias para manter o sistema livre de possíveis biofilmes. Conforme explanado

anteriormente, a atividade de sanitização e a periodicidade da mesma, foram validados e atendem aos requisitos de qualidade para WFI (ANVISA, 2013).

4.2.6 Monitoramento *off-line* (coleta e testes de CQ)

Finalizando as necessidades das inserções de etapas extras ao presente trabalho, a inclusão do tema monitoramento *off-line* se fez necessário devido ao histórico de desvios desta etapa, durante a rotina da CTA. Portanto, para maior robustez deste gerenciamento de riscos, e para melhor compreensão dos motivos dos desvios, foi decidido pelo grupo multidisciplinar contemplar esta etapa.

O monitoramento tem como finalidade a verificação da qualidade da água produzida por meio de medições efetuadas, conforme planejamento e método definido, de forma a fornecer provas do desempenho do sistema. Com base nas especificações da farmacopeia, preconizadas pela Anvisa, OMS e MS do Brasil, além de guias e documentos normativos, o IPI estabeleceu diretrizes para o processo de monitoramento da água para injetáveis.

O programa de monitoramento da água engloba diferentes áreas, com diferentes funções:

- Operadores da engenharia: Realizam as coletas dos pontos de água localizados no piso técnico e monitoram os dados do monitoramento *on-line*;
- Operadores da produção: Realizam as coletas dos pontos de água localizados nas áreas produtivas;
- Controle de Qualidade: Recebem e analisam as amostras microbiológicas e físico-químicas, e promovem o treinamento prático dos operadores de coleta;
- Garantia da Qualidade: Promovem o treinamento teórico dos operadores de coleta, e elaboram relatórios das revisões periódicas do monitoramento da água.

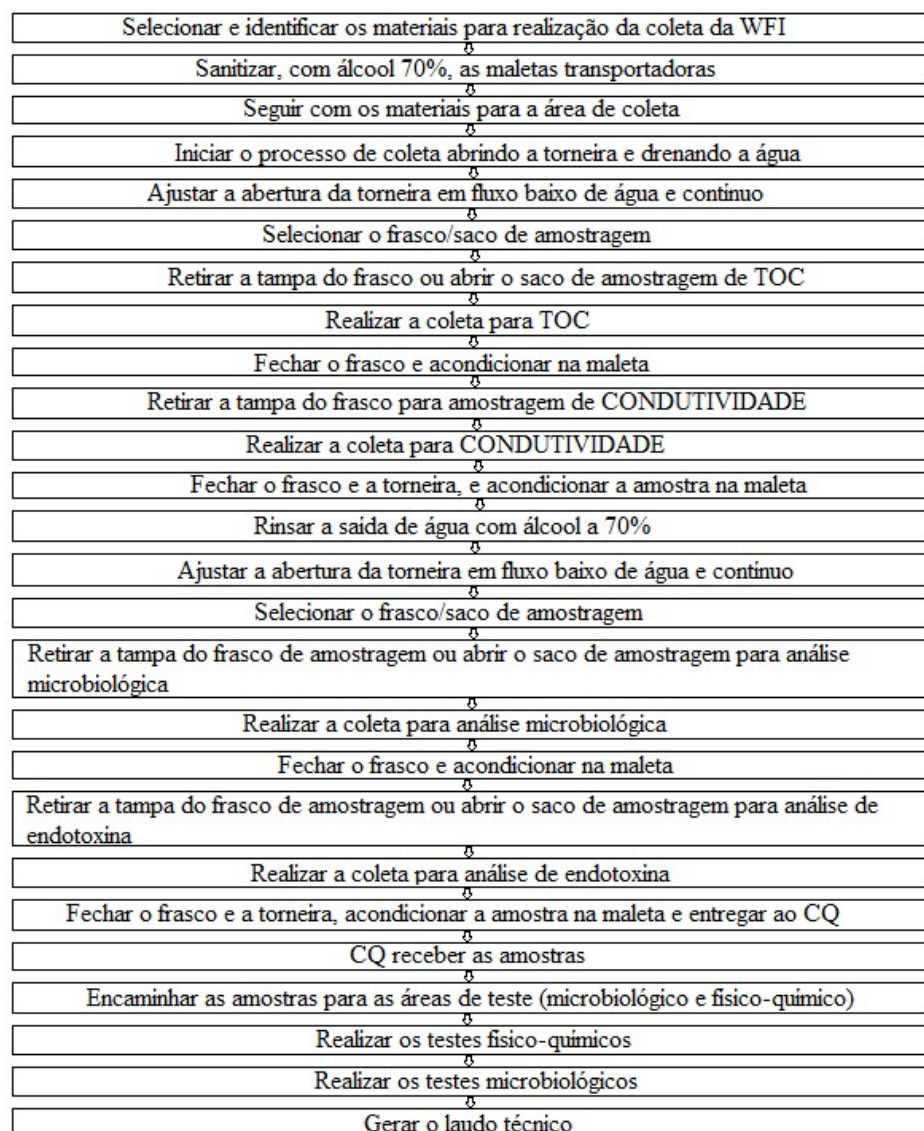
O processo de coleta da WFI é realizado de forma diária pelos operadores de engenharia e produção, e encaminhados para o CQ para realização dos testes específicos. De forma a explicar melhor este processo, foi elaborado o seguinte fluxograma (**Figura 29**), utilizado também para a identificação dos riscos da etapa de monitoramento *off-line*.

No que tange a aplicação da ferramenta de gerenciamento de riscos, 86 perigos foram identificados e avaliados. Que, por se tratar de uma atividade basicamente operacional, a maioria das causas identificadas foram a mão-de-obra, o erro de execução da atividade.

Analisando as fontes de riscos do monitoramento *off-line*, de forma geral, obtivemos como efeito a geração de um resultado não real pelo teste de CQ, uma vez que a amostra pode

ficar fora da faixa de especificação, por um erro no momento da manipulação. Este fato não representaria a realidade da qualidade da água produzida, e sim um erro operacional durante a amostragem. Sendo assim, quando há um resultado fora da faixa de especificação, o IPI tem como medida preventiva a realização de uma nova amostragem para a reanálise da água, garantindo assim que o resultado obtido de fato seja representativo da qualidade da água produzida. Por este motivo foi atribuído índice de severidade quatro, onde existe o impacto a qualidade do produto com possibilidade de reversão.

Figura 29: Fluxograma da etapa de monitoramento *off-line* da CTA.



WFI = Água para injetáveis;

TOC = Carbono Orgânico Total;

CQ = Controle de Qualidade.

Fonte: Elaborado pela autora, 2019.

Os dados utilizados para a atribuição do índice de ocorrência foram baseados no histórico dos resultados dos pontos que sofrem monitoramento: Ponto 4 da área produtiva (lavadora de frasco); ponto 7 da área produtiva (lavagem de material); chegada no destilador (piso técnico); saída do destilador (piso técnico); saída do tanque de armazenamento (piso técnico); e retorno do *loop* (piso técnico). Os resultados dos testes de CQ compilados nos relatórios de Revisão Periódica do Monitoramento da Água, nos anos de 2017 e 2018 (**Tabela 1**), demonstraram que de fato o sistema apresenta um desempenho satisfatório. No total das amostras realizadas nos dois anos (6.348), apenas sete resultados deram não conforme. Isto é, cerca de 0,11% de ocorrência fora da faixa de especificação.

Tabela 1: Resultado total para os anos de 2017 e 2018.

	Endotoxinas	Bactérias Heterotróficas	TOC	Condutividade	TOTAL
Total	1.585	1.584	1.591	1.588	6.348
Reprovado	0	1	6	0	7

TOC - Carbono Orgânico Total

Fonte: IPI, 2018c.

Mas vale ressaltar que esses resultados não explicitam quando há reanálise. Portanto, para contemplar a probabilidade de ocorrência dos perigos que possam ter gerado momentaneamente um resultado falso, esta avaliação levou em consideração a expertise da equipe multidisciplinar.

Um perigo que se destacou na avaliação dos riscos do monitoramento *off-line* foi “Condições ambientais inadequadas da área de coleta”. Acontece que foi observado durante a visita técnica na área, que existem diferentes elementos que podem gerar contaminantes/particulados para as amostras. Como pode ser observado nas **figuras 30 e 31**.

Para este perigo foi atribuído índice de severidade cinco, uma vez que pode contaminar a amostra e uma nova amostragem não mitigaria o perigo. A taxa de ocorrência foi estabelecida através do cálculo de porcentagem de área total de pontos monitorados (seis pontos) pelos pontos de áreas inadequadas (três pontos), gerando um valor de 50% para as áreas inadequadas, enquadrando assim a taxa de ocorrência no índice três do **figura 19**.

Figura 30: Ponto de monitoramento de recebimento de PW.



Fonte: Elaborado pela autora, 2019.

Figura 31: Tanque de armazenamento de WFI.



Fonte: Elaborado pela autora, 2019.

O nível do risco (NR) é dado pela multiplicação da severidade pela ocorrência, que para todos os perigos identificados na etapa de monitoramento *off-line*, exceto o perigo das condições ambientais da área de coleta, se encaixaram como nível baixo de risco, ficando na categoria entre um e oito. Já o perigo das condições ambientais inadequadas a categoria do risco foi de 15, sendo classificado como nível alto de risco.

No total, foram identificadas 26 atividades que deram origem a 86 perigos. Destes, 83 foram classificados como nível baixo de risco e dois como nível alto de risco. Nenhum risco de nível médio foi identificado.

De uma forma geral, os riscos para a realização no monitoramento *off-line* estão relacionados ao erro humano, não executando a atividade de forma a seguir o padrão estabelecido em documento, tempo de entrega da amostragem realizada, entre outros. Mas vale destacar também que durante o acompanhamento da amostragem, foi possível verificar que é uma atividade que requer experiência, pois é um trabalho metuculoso.

O ponto de amostragem acompanhado foi o da entrada de água para os destiladores. Neste ponto foi possível observar a posição não ergonômica que o operador fica para realizar a amostragem, que além de propiciar uma amostragem inadequada, pode também trazer danos ao operador. Outra observação foi o acesso perigoso ao ponto, que para alcançar a válvula é preciso cautela, para não se queimar em meio a várias tubulações.

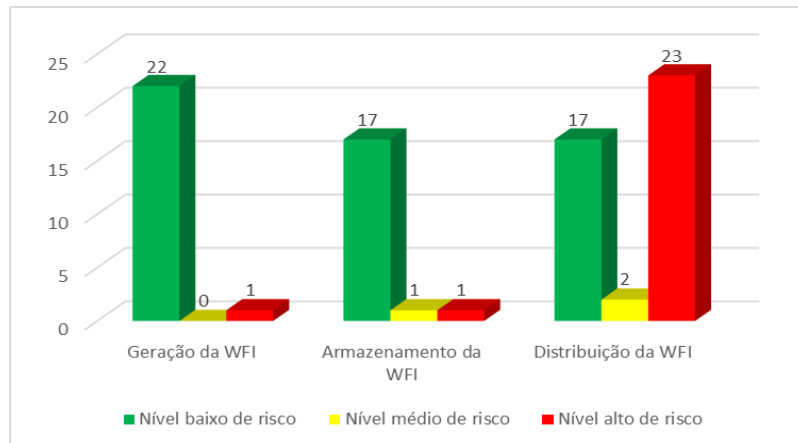
Sendo assim, a etapa de monitoramento *off-line* merece atenção não só à qualidade da água, mas também à saúde do operador.

4.2.7 Visão geral do gerenciamento de riscos do sistema de água

Assim como para a dissertação de Ribeiro (2016), não foi possível a identificação de muitas referências a respeito do tema de estudo, neste caso, os riscos à qualidade ao sistema de geração, armazenamento e distribuição de água para injetáveis. Mas foi possível utilizar e comparar com trabalhos de outras naturezas, como por exemplo a do próprio Ribeiro, que trata da gestão de riscos à qualidade de uma linha de inspeção de embalagem. São equipamentos com funções diferentes, mas em determinados pontos apresentaram riscos similares, como a falha dos sensores (RIBEIRO, 2016).

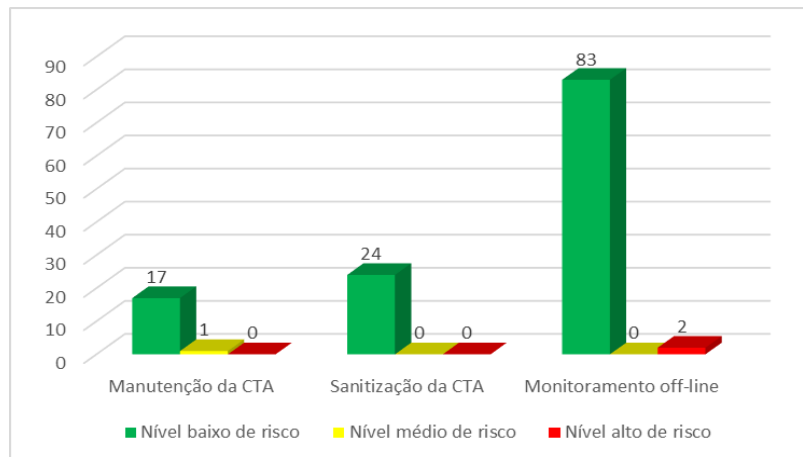
O gerenciamento dos riscos do sistema de geração, armazenamento e distribuição de água para injetáveis do IPI apresentou, de forma unificada, 56 riscos de nível baixo, três de nível médio e 25 de nível alto. Os itens extras avaliados apresentaram um quantitativo de dois como de risco de nível alto, um de nível médio e 124 de risco de nível baixo. Através das **figuras 32 e 33** é possível visualizar melhor os dados citados de forma separada.

Figura 32: Frequência dos níveis de riscos por item avaliado da CTA.



Fonte: Elaborado pela autora, 2019.

Figura 33: Frequência dos níveis de riscos dos itens extras.



Fonte: Elaborado pela autora, 2019.

5 DESCRIÇÃO DO PRODUTO TECNOLÓGICO ESPERADO

Este trabalho pretende gerar um relatório contendo a avaliação dos riscos do sistema de geração, armazenamento e distribuição de água para injetáveis de um Instituto produtor de imunobiológicos, bem como um plano de ação com as melhorias identificadas.

Em relação as perspectivas futuras, espera-se que a metodologia utilizada para o presente trabalho possa ser expandida para as demais CTA do Instituto. Não se limitando a isto, este trabalho também poderá servir como base para o processo de requalificação da CTA, bem como no auxílio dos desdobramentos de possíveis desvios de qualidade do sistema de água.

6 CONCLUSÕES

A pesquisa bibliográfica e a verificação das exigências regulatórias possibilitaram maior conhecimento acerca do tema sobre gerenciamento de riscos, auxiliando com maior confiabilidade na elaboração de uma ferramenta focada em gerenciar os riscos do sistema de geração, armazenamento e distribuição de água para injetáveis.

A ferramenta desenvolvida consistiu no aproveitamento dos requisitos das ferramentas PHA e FMEA. Aproveitando a identificação dos perigos pelo PHA, e a complexa parte de análise, classificação e redução dos riscos da FMEA. Também foi realizada uma melhoria no quesito de detecção, não sendo uma simples pontuação, mas sim uma descrição do elemento de detecção.

A ferramenta desenvolvida permitiu a análise sistemática da central de tratamento de WFI, facilitando o bom andamento e a linha de raciocínio da equipe multidisciplinar durante as reuniões de avaliação e controle dos riscos, promoveu a melhor identificação de importantes lacunas do processo produtivo da WFI, e também facilitou o entendimento da CTA para os colaboradores que tinham um menor conhecimento técnico do equipamento, como por exemplo a equipe de CQ.

A abordagem qualitativa e quantitativa dos riscos identificados possibilitou a abrangência de mais fontes de riscos e um maior zelo ao abranger uma maior gama de possíveis fontes de riscos.

Em auxílio a ferramenta desenvolvida, foi utilizada a técnica de *Brainstorming*, que amparou todo o processo sistemático do GRQ. Esta técnica também foi de grande relevância para a robustez do presente trabalho, devido à grande quantidade de opiniões de colaboradores de diferentes áreas do ramo farmacêutico.

O conjunto da ferramenta específica para a CTA, a análise de forma quantitativa e qualitativa e mais a técnica do *Brainstorming*, garantiram um maior racional científico, possibilitando a identificação e tratativa de uma maior gama de riscos.

O gerenciamento dos riscos à qualidade da CTA em estudo demonstrou que as etapas de geração e armazenamento se encontram com os riscos controlados, exceto três particularidades: amassado no topo da coluna; vazamento no tanque, e transmissão errada do valor real dos parâmetros de monitoramento on-line. Para esses riscos, foram propostas ações mitigatórias, que se cumpridas, farão com que essas etapas fiquem com todos os seus riscos em nível baixo, riscos aceitáveis.

Já a etapa de distribuição, representou grande preocupação para a qualidade da água, uma vez que possui pontos de uso não apreciados na qualificação da CTA. Sendo assim, podemos dizer que existe uma incógnita, quanto ao comportamento da qualidade da água nessas saídas de água (pontos de uso). Da mesma forma que para as etapas de geração e armazenamento, foram propostas ações mitigatórias para que estes ricos fiquem a um nível aceitável.

As etapas extras avaliadas (manutenção, sanitização e monitoramento *off-line*) foram de grande relevância, principalmente, para melhor entendimento dos desvios encontrados pelo IPI. Essas etapas também demonstraram controle das atividades, com exceção do item “impossibilidade de realizar troca da peça devido ao curto tempo de parada de produção” na etapa de manutenção, e as condições ambientais inadequadas da área de coleta para a etapa de monitoramento *off-line*. Com o cumprimento das ações propostas, estas etapas também poderão ficar sob controle.

REFERÊNCIAS

ABNT - ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **NBR ISO/IEC 31000:2018**: Gestão de Riscos – Diretrizes. Rio de Janeiro: ABNT, 2018.

ABNT – ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **NBR ISO/IEC 31010:2012**: Gestão de Riscos – Técnicas Para o Processo de Avaliação de Riscos. Rio de Janeiro: ABNT, 2012.

ANDRADE, B. A. S. **Reuso de efluentes industriais gerados durante a produção de água purificada na Central de Tratamento de Água do Centro Tecnológico de Vacinas de Bio-Manguinhos/Fiocruz**. 2014. 74 f. Dissertação (Mestrado Profissional em Gestão, Pesquisa e Desenvolvimento na Indústria Farmacêutica) - Instituto de Tecnologia em Fármacos, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2014.

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Guia de Qualidade para Sistemas de Purificação de Água para Uso Farmacêutico**. Brasília: Anvisa, 2013.

BARRETO, H.C.; MEIRIÑO M.J. **Aplicação da Técnica de Análise Preliminar de Perigo (APP) suportada pela utilização das técnicas do Diagrama de Bow-Tie e do Diagrama de Causa e Efeito na Avaliação de Riscos de Tarefas**. In: XII Congresso Nacional de Excelência em Gestão & III INOVARSE, 29 e 30 de setembro de 2016. Disponível em: <http://www.inovarse.org/sites/default/files/T16_190_0.pdf>. Acesso em: 21 de nov. 2019.

BELART, M. S. C. V. **Gerenciamento de Riscos à Qualidade Aplicado à Gestão de Materiais: Uma Proposta para Implementação em Bio-Manguinhos**. Monografia de Especialização (Gestão Industrial de Imunobiológicos) – Escola Politécnica da Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2009.

BENEDETTI, R. C. E. **Contribuição dos Sistemas da Qualidade: Proposta de Modelo de Gestão da Qualidade para Bio-Manguinhos**. Dissertação (Mestrado – Modalidade Profissional em Saúde Pública) – Escola Nacional de Saúde Pública Jorge Arouca – ENSP, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2008.

BIO-MANGUINHOS. **Quem somos**. Rio de Janeiro, 2018. Disponível em: <<https://www.bio.fiocruz.br/index.php/br/home/quem-somos>>. Acesso em: 15 set. 2018.

BIO-MANGUINHOS. Relatório de Qualificação de Desempenho de WFI, 2017.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Instrução Normativa - IN nº 35, de 21 de agosto de 2019. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação complementares a Medicamentos Estéreis. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 2019b.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Instrução Normativa - IN nº47, de 21 de agosto de 2019. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação complementares às atividades de qualificação e validação. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 2019c.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 301, de 21 de agosto de 2019. Dispõe sobre as Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 2019a.

CEDAE – COMPANHIA ESTADUAL DE ÁGUAS E ESGOTO DO RIO DE JANEIRO. **Apresentação**. Rio de Janeiro, 2018a. Disponível em <<http://www.cedae.com.br/apresentacao>>. Acesso em: 05 set. 2018.

CEDAE – COMPANHIA ESTADUAL DE ÁGUAS E ESGOTO DO RIO DE JANEIRO. **Qualidade da água**. Rio de Janeiro, 2018b. Disponível em <http://www.cedae.com.br/qualidade_agua>. Acesso em: 05 set. 2018.

COSTA, L. V. **Avaliação da diversidade microbiana presente em sistema gerador de água purificada dedicado à produção de penicilínicos em Farmanguinhos – Fiocruz**. 2010. 90 f. Dissertação (Mestrado Profissional em Gestão, Pesquisa e Desenvolvimento na Indústria Farmacêutica) – Instituto de Tecnologia em Fármacos, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2014.

FARMACOPEIA BRASILEIRA. 5. ed. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2010. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/documents>>. Acesso em: 17 set. 2018.

FLEURY, L. **Águas farmacêuticas**. Revista da Sociedade Brasileira de Controle da Contaminação, n. 72, p. 10-19, 2014.

FREITAS, E. **Avaliação da Qualidade da Água de Uso Farmacêutico Sobre a Consideração da Carga Microbiológica**. 2013. 34 f. Monografia (Especialização em Tecnologias Industriais Farmacêuticas) – Instituto de Tecnologia em Fármacos, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2013.

HELLER, L; PÁDUA, V. L. **Abastecimento de água para consumo humano**. Minas Gerais: Editora UFMG, 2006.

ICH - INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONIZATION. ICH Q-9: Quality Risk Management, Rev.4, 2005.

IEC - INTERNATIONAL ELECTROTECHNICAL COMMISSION. **IEC 60812: Analysis Techniques for System Reliability Procedure for Failure Mode and Effect Analysis (FMEA)**. Genebra, 2006.

IPI – INSTITUTO PRODUTOR DE IMUNOBIOLOGICOS. Geração da Água Purificada, Revisão 08, 2018d.

IPI – INSTITUTO PRODUTOR DE IMUNOBIOLOGICOS. Home Page do Instituto, 2018a. Disponível no site do Instituto. Acesso em: mar. 2019a.

IPI – INSTITUTO PRODUTOR DE IMUNOBIOLOGICOS. Monitoramento dos Pontos de Água na Central de Tratamento de Água para Injetáveis, Revisão 02, 2018h.

IPI – INSTITUTO PRODUTOR DE IMUNOBIOLOGICOS. Operação do CLP, Revisão 04, 2018g.

IPI – INSTITUTO PRODUTOR DE IMUNOBIOLOGICOS. Operação do Destilador, Revisão 02, 2018f.

IPI – INSTITUTO PRODUTOR DE IMUNOBIOLOGICOS. Pré Tratamento da água Purificada, Revisão 03, 2018b.

IPI – INSTITUTO PRODUTOR DE IMUNOBIOLOGICOS. Programa de Monitoramento de Água, Revisão 01, 2018e.

IPI – INSTITUTO PRODUTOR DE IMUNOBIOLOGICOS. Qualificação do Desempenho do Processo de Produção e Distribuição de Água Purificada e Água para Injetáveis, Revisão 02, 2019b.

IPI – INSTITUTO PRODUTOR DE IMUNOBIOLOGICOS. Relatório de Qualificação de Desempenho de WFI, Revisão 08, 2017.

IPI – INSTITUTO PRODUTOR DE IMUNOBIOLOGICOS. Revisão Periódica de Produto, Revisão 00, 2018c.

IPI – INSTITUTO PRODUTOR DE IMUNOBIOLOGICOS. Utilização da Ferramenta FMEA, Revisão 05, 2019a.

ISPE. Baseline Guide: **Water & Steam Systems**, Volume 4, 2011.

MAHONY, O. A. Quality Risk Management – The Pharmaceutical Experience. In: Quality Risk Management. Irlanda, 2011.

MARQUES, C. G. P. et al. **Remoção de ferro e manganês de águas de abastecimento público empregando filtração adsorptiva por carvão ativado e zeólita**. 2018. Disponível em: <<https://www.tratamentodeagua.com.br/artigo/remocao-ferro-manganes-abastecimento-publico/>> . Acesso em: 31 jan. 2019.

MARTINS, P. R. C.; FONSECA, E. L. da; LEMES, E. M. B. **Avaliação dos riscos associados às etapas predecessoras em um processo de produção de injetáveis**. In: SEMINÁRIO ANUAL CIENTÍFICO E TECNOLÓGICO DE BIO-MANGUINHOS, 4., 2016, Rio de Janeiro. Anais... Rio de Janeiro: Bio-Manguinhos, 2016. p. 142-143.

MENDES, C. C. **A Utilização da análise de riscos na definição dos pontos de monitoramento ambiental de áreas limpas: Um estudo de caso em Bio-Manguinhos**. 2017. Dissertação (Dissertação em Gestão, Pesquisa e Desenvolvimento na Indústria Farmacêutica) – Instituto de Tecnologia em Fármacos, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2017.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Programa Nacional de Imunizações, 30 anos**. Série C. Projetos e Programas e Relatórios, Brasília-DF, 2013.

MORETTO, L. D; CALIXTO, J. **Boas Práticas de Fabricação: Guia de autoinspeção na Indústria Farmacêutica**. São Paulo: SINDUSFARMA, v. 8.1, 2011a.

MORETTO, L. D; CALIXTO, J. **Diretrizes para o gerenciamento de riscos nos processos da indústria farmacêutica**. São Paulo: SINDUSFARMA, v. 13, 2011b.

NCR. Drinking Water Distribution Systems: **Assessing and Reducing Risks**. Washington, D.C: The National Academies Press, 2006.

OLIVEIRA, U. R; AIVAB, E. J; ALMEIDA, D. A. Metodologia integrada para mapeamento de falhas: Uma proposta de utilização conjunta do mapeamento de processos com as Técnicas FTA, FMEA e a análise crítica de especialistas. **Produção**, v. 20, n. 1, p.77-91, 2010.

RIBEIRO, André Vinícius Costa. **Gestão de risco à qualidade: uma abordagem prospectiva sobre uma linha de inspeção de integridade na embalagem primária de uma vacina oral**. 2016. 147 f. Dissertação (Mestrado em Tecnologia de Imunobiológicos) - Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2016.

RODRIGUES, A. B. **Avaliação de riscos da qualidade da água de abastecimento de um hospital público regional de urgência e emergência**. 2014. Dissertação (Mestrado em Engenharia Civil e Ambiental) – Universidade Federal de Campina Grande, Campina Grande, 2014.

RODRIGUES, R. S. **As dimensões legais e institucionais de reuso de água no Brasil: Proposta de regulamentação do reuso no Brasil**. 2005. Dissertação (Mestrado em Engenharia) - Escola Politécnica da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2005.

STERSI, M. A. D. **Gestão de riscos à qualidade do produto farmacêutico: uma aplicação da ferramenta FMEA no processo produtivo de antimalárico Artesunato + Mefloquina**. 2019. Dissertação (Mestrado em Gestão, Pesquisa e Desenvolvimento na Indústria Farmacêutica) – Instituto de Tecnologia em Fármacos, Fundação Oswaldo Cruz, 2019.

THE EUROPEAN AGENCY FOR THE EVALUATION OS MEDICINAL PRODUCTS. Note for guidance on quality of water for pharmaceutical use. London, 2002.

TOLEDO, J. C; AMARAL, D. C. FMEA: Análise do Tipo e Efeito de Falha. Espírito Santo: UFScar, 2017. Disponível em: <<http://www.gepeq.dep.ufscar.br/wp-content/arquivos/FMEA-APOSTILA.pdf>>. Acesso em: 21 nov. 2019.

USP – UNITED STATES PHARMACOPEIA (USP Farmacopeia Norte Americana), 41ª Edição, 2017.

WINCEK J. C.; Two safety reviews before formal PHAs (Preliminary Hazard Analysis), Process Safety Progress, **Wiley Online Library**, DOI 10.1002/prs. 10466, 2011.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO Good Manufacturing Practices for Pharmaceutical Products: Main Principles. Annex 3. **WHO Technical Report Series**, n. 961, p. 94-147, 2011.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO Good Manufacturing Practices: Water for Pharmaceutical Use. Annex 2. **WHO Technical Report Series**, n. 970, p. 67-89, 2012.

ZIMMERMANN, H. F.; HENTSCHEL, N. Proposal on How to Conduct a Biopharmaceutical Process Failure Mode and Effect Analysis (FMEA) as a Risk Assessment Tool. **PDA J Pharm Sci Technol.**, v. 65, n. 5. 2011.

APÊNDICE A – PLANILHA DE AVALIAÇÃO DE RISCOS

Item Avaliado	Perigo Potencial	Efeito Potencial	Severidade	Causa Potencial	Ocorrência	Controles Existentes		Detecção	Categoria do risco	Nível do risco	PLANO DE AÇÃO				Observação	
						Para evitar o perigo	Para evitar o efeito				Ação	Recomendação	Área responsável	Data prevista		
GERAÇÃO DA ÁGUA PARA INJETÁVEIS																
1	Iniciar o sistema embarcado de produção de WFI	Ao acessar o sistema embarcado, desprogramar os parâmetros dos destiladores	Geração de uma água de qualidade inadequada	5	Erro operacional por não seguir as diretrizes do procedimento	1	Treinamento periódico dos operadores	Não há	Somente durante investigação, caso ocorra alguma não conformidade no resultado da qualidade da água	5	Baixo	-	Inserir um módulo de segurança para inserção de senha em caso de alteração dos parâmetros do sistema	Engenharia / contratada	dez/20	-

Item Avaliado	Perigo Potencial	Efeito Potencial	Severidade	Causa Potencial	Ocorrência	Controles Existentes		Detecção	Categoria do risco	Nível do risco	PLANO DE AÇÃO				Observação	
						Para evitar o perigo	Para evitar o efeito				Ação	Recomendação	Área responsável	Data prevista		
GERAÇÃO DA ÁGUA PARA INJETÁVEIS																
2	Iniciar o sistema embarcado de produção de WFI	Selecionar a função errada	Não geração da WFI	2	Erro operacional por não seguir as diretrizes do procedimento	2	Treinamento periódico dos operadores	Possibilidade de nova seleção de função no momento da detecção pelo IHM	Acompanhamento do funcionamento pelo display (IHM) do sistema embarcado	4	Baixo	-	-	-	-	<p>O sistema é programado para 6 funções: Enchimento das colunas; aquecimento; lavagem; produção de WFI; controle de qualidade; e resfriamento.</p> <p>Foi atribuído índice de severidade 2 devido ainda não ter começado a produção da água.</p>

Item Avaliado	Perigo Potencial	Efeito Potencial	Severidade	Causa Potencial	Ocorrência	Controles Existentes		Detecção	Categoria do risco	Nível do risco	PLANO DE AÇÃO				Observação	
						Para evitar o perigo	Para evitar o efeito				Ação	Recomendação	Área responsável	Data prevista		
GERAÇÃO DA ÁGUA PARA INJETÁVEIS																
3	Iniciar o sistema embarcado de produção de WFI	Selecionar o sistema embarcado de forma adequada e o mesmo não executar o comando	Geração de uma água de qualidade inadequada ou não funcionamento do sistema	5	Falha no sistema embarcado; Problema mecânico ou elétrico do equipamento	1	Sistema embarcado validado; Manutenção periódica do equipamento.	Mecânico de plantão, caso necessário;	Acompanhamento do funcionamento pelo display (IHM) do sistema embarcado	5	Baixo	-	-	-	-	-
4	Iniciar o sistema embarcado de produção de WFI	Operador acessar o sistema embarcado com o login de outro operador	Perda de rastreabilidade caso necessite de uma investigação por desvio	1	Erro operacional por descumprir as diretrizes de integridade de dados	4	Treinamento periódico dos operadores	Controle de acesso do sistema via log-book	Somente durante investigação, caso ocorra alguma não conformidade no resultado da qualidade da água	4	Baixo	-	-	-	-	-

Item Avaliado	Perigo Potencial	Efeito Potencial	Severidade	Causa Potencial	Ocorrência	Controles Existentes		Detecção	Categoria do risco	Nível do risco	PLANO DE AÇÃO				Observação	
						Para evitar o perigo	Para evitar o efeito				Ação	Recomendação	Área responsável	Data prevista		
GERAÇÃO DA ÁGUA PARA INJETÁVEIS																
5	Receber a PW	Receber uma água com a concentração de cloro acima do estabelecido na qualificação	Possibilidade de danificar o equipamento	5	Falha no tratamento da água no processo anterior (produção da PW)	1	Sistema automatizado para controle de cloro na água, no processo de geração da PW	Monitoramento da água de recebimento, possibilitando o descarte da mesma antes do uso	No teste de Controle de Qualidade (CQ) - Ponto de monitoramento off-line na água de recebimento	5	Baixo	-	-	-	-	-
6	Receber a PW	Receber uma água com os parâmetros microbiológicos fora da faixa de especificação	Alta biocarga no sistema, podendo impactar na qualidade da água gerada	5	Falha no tratamento da água no processo anterior (produção da PW)	1	Controles específicos na etapa de geração da PW	Monitoramento da água de recebimento, possibilitando o descarte da mesma antes do uso	No teste de Controle de Qualidade (CQ) - Ponto de monitoramento off-line na água de recebimento	5	Baixo	-	-	-	-	-

Item Avaliado	Perigo Potencial	Efeito Potencial	Severidade	Causa Potencial	Ocorrência	Controles Existentes		Detecção	Categoria do risco	Nível do risco	PLANO DE AÇÃO				Observação		
						Para evitar o perigo	Para evitar o efeito				Ação	Recomendação	Área responsável	Data prevista			
GERAÇÃO DA ÁGUA PARA INJETÁVEIS																	
7	Receber a PW	Receber uma água com microrganismo resistente a alta temperatura	5	Geração da WFI com o microrganismo resistente	5	Não remoção do microrganismo na etapa de geração da PW	1	Teste de qualidade da PW engloba um vasto catálogo de microrganismos residentes em águas	Monitoramento da água de recebimento, possibilitando o descarte da mesma antes do uso	No teste de Controle de Qualidade (CQ) - Ponto de monitoramento off-line na água de recebimento	5	Baixo	-	-	-	-	O catálogo dos microrganismos encontrados nos Sistemas de águas são um compilado de informações a respeito dos seguintes aspectos: Tipo de microrganismo; Identificação; Coloração Gram; Origem; Número de ocorrências; Laudo de referência; Tipo de Água; Ponto de uso.

Item Avaliado	Perigo Potencial	Efeito Potencial	Severidade	Causa Potencial	Ocorrência	Controles Existentes		Detecção	Categoria do risco	Nível do risco	PLANO DE AÇÃO				Observação	
						Para evitar o perigo	Para evitar o efeito				Ação	Recomendação	Área responsável	Data prevista		
GERAÇÃO DA ÁGUA PARA INJETÁVEIS																
8	Injetar a PW no trocador de calor (evaporador) da primeira coluna, para gerar vapor	Aquecimento insuficiente do evaporador	Baixa geração de vapor, impactando na geração de uma WFI com qualidade	5	Problema mecânico ou elétrico do evaporador;• Descalibração do evaporador.	1	Evaporador calibrado periodicamente; Manutenção preventiva	Mecânico de plantão, caso necessário	Sensor de vazão no último destilador	5	Baixo	-	-	-	-	A baixa geração de vapor irá fazer com que o mesmo não percorra a coluna de destilação na velocidade adequada, não tendo assim uma separação efetiva das impurezas.
9	Injetar a PW no trocador de calor (evaporador) da primeira coluna, para gerar vapor	Não aquecimento do equipamento	Não tem geração de vapor, não gera WFI	5	Problema mecânico ou elétrico	1	Manutenção preventiva	Mecânico de plantão, caso necessário	Sensor de temperatura na coluna	5	Baixo	-	-	-	-	-

Item Avaliado	Perigo Potencial	Efeito Potencial	Severidade	Causa Potencial	Ocorrência	Controles Existentes		Detecção	Categoria do risco	Nível do risco	PLANO DE AÇÃO				Observação	
						Para evitar o perigo	Para evitar o efeito				Ação	Recomendação	Área responsável	Data prevista		
GERAÇÃO DA ÁGUA PARA INJETÁVEIS																
10	Descida do vapor até a base da coluna do destilador	Temperatura da coluna estiver fora da faixa de especificação	Condensação do vapor, não sendo possível gerar a WFI	5	Problema mecânico ou elétrico; Erro operacional ao manusear o sistema embarcado	1	Manutenção preventiva; Treinamento dos operadores	Mecânico de plantão, caso necessário	Sensor de temperatura na coluna	5	Baixo	-	-	-	-	-
11	Descida do vapor até a base da coluna do destilador	Velocidade baixa	O vapor não fará o giro na base da coluna, não conseguindo realizar a separação das impurezas	5	Falta de vapor suficiente; Problema na bomba ejetora.	1	Manutenção preventiva dos equipamentos	Mecânico de plantão, caso necessário	Sensor de pressão na coluna	5	Baixo	-	-	-	-	-

Item Avaliado	Perigo Potencial	Efeito Potencial	Severidade	Causa Potencial	Ocorrência	Controles Existentes		Detecção	Categoria do risco	Nível do risco	PLANO DE AÇÃO				Observação	
						Para evitar o perigo	Para evitar o efeito				Ação	Recomendação	Área responsável	Data prevista		
GERAÇÃO DA ÁGUA PARA INJETÁVEIS																
12	Giro do vapor (180°)	Velocidade baixa	Não haverá separação das impurezas, gerando uma água de qualidade inferior	5	Falta de vapor suficiente; Problema na bomba ejetora.	1	Manutenção preventiva dos equipamentos	Mecânico de plantão, caso necessário	Sensor de pressão na coluna	5	Baixo	-	-	-	-	-
13	Subida do vapor	Temperatura da coluna estiver fora da faixa de especificação	Condensação do vapor, não sendo possível gerar a WFI	5	Problema mecânico ou elétrico; Erro operacional ao manusear o sistema embarcado	1	Manutenção preventiva; Treinamento dos operadores	Mecânico de plantão, caso necessário	Sensor de temperatura na coluna	5	Baixo	-	-	-	-	-

Item Avaliado	Perigo Potencial	Efeito Potencial	Severidade	Causa Potencial	Ocorrência	Controles Existentes		Detecção	Categoria do risco	Nível do risco	PLANO DE AÇÃO				Observação	
						Para evitar o perigo	Para evitar o efeito				Ação	Recomendação	Área responsável	Data prevista		
GERAÇÃO DA ÁGUA PARA INJETÁVEIS																
14	Giro do vapor por um sistema helicoidal	Velocidade baixa	O vapor não fará o giro de forma adequada, não conseguindo realizar a separação das impurezas	5	Falha mecânica/elétrica no sistema helicoidal	1	Manutenção preventiva	Mecânico de plantão, caso necessário	Sensor de pressão na coluna	5	Baixo	-	-	-	-	-
15	Giro do vapor por um sistema helicoidal	Temperatura da coluna estiver fora da faixa de especificação	Condensação do vapor, não sendo possível gerar a WFI	5	Problema mecânico ou elétrico; Erro operacional ao manusear o sistema embarcado	1	Manutenção preventiva; Treinamento dos operadores	Mecânico de plantão, caso necessário	Sensor de temperatura na coluna	5	Baixo	-	-	-	-	-

Item Avaliado	Perigo Potencial	Efeito Potencial	Severidade	Causa Potencial	Ocorrência	Controles Existentes		Detecção	Categoria do risco	Nível do risco	PLANO DE AÇÃO				Observação	
						Para evitar o perigo	Para evitar o efeito				Ação	Recomendação	Área responsável	Data prevista		
GERAÇÃO DA ÁGUA PARA INJETÁVEIS																
16	Saída do vapor puro pelo topo da coluna	Temperatura da coluna estiver fora da faixa de especificação	Condensação do vapor, não sendo possível gerar a WFI	5	Falha no isolamento do destilador	1	Manutenção preventiva	Mecânico de plantão, caso necessário	Sensor de temperatura na coluna	5	Baixo	-	-	-	-	-
17	Saída do vapor puro pelo topo da coluna	Amassado no topo da coluna	Propiciar o desenvolvimento microbiano na área, gerando uma água com qualidade indesejada	5	Acidente durante a manutenção da CTA	3	Não há	Sanitização periódica do sistema	Visível <i>in loco</i>	15	Alto	Realizar manutenção corretiva para retirada do amassado	-	Engenharia	dez/19	Foi atribuído índice 3 de ocorrência porque 1 destilador apresenta o amassado no topo da coluna, o que corresponde a 25%.

Item Avaliado	Perigo Potencial	Efeito Potencial	Severidade	Causa Potencial	Ocorrência	Controles Existentes		Detecção	Categoria do risco	Nível do risco	PLANO DE AÇÃO				Observação	
						Para evitar o perigo	Para evitar o efeito				Ação	Recomendação	Área responsável	Data prevista		
GERAÇÃO DA ÁGUA PARA INJETÁVEIS																
18	Transferência da água da base da primeira coluna + o vapor gerado para a segunda coluna	Isolamento inadequado da tubulação	A água pode chegar a uma temperatura não segura (abaixo de 85°C), propiciando o desenvolvimento microbiano	5	Manutenção indevida	1	Manutenção preventiva	Não há	Visível <i>in loco</i>	5	Baixo	-	-	-	-	-
19	* O processo de destilação (do item 8 até o 18) se repete para as outras 3 colunas.	Os riscos se repetem igualmente para os demais destiladores (do item 8 ao 18)														

Item Avaliado	Perigo Potencial	Efeito Potencial	Severidade	Causa Potencial	Ocorrência	Controles Existentes		Detecção	Categoria do risco	Nível do risco	PLANO DE AÇÃO				Observação	
						Para evitar o perigo	Para evitar o efeito				Ação	Recomendação	Área responsável	Data prevista		
GERAÇÃO DA ÁGUA PARA INJETÁVEIS																
20	Condensação do vapor puro (que saiu do topo da última coluna de destilação)	TOC fora da faixa de especificação	WFI inadequada para uso	5	Falha durante a etapa de destilação	1	Diferentes controles durante a etapa de destilação	Sanitização do sistema	Sensor de TOC na saída da água dos condensadores	5	Baixo	-	-	-	-	-
21	Condensação do vapor puro (que saiu do topo da última coluna de destilação)	Resfriamento insuficiente	Não condensação do vapor, impossibilitando a leitura de TOC	2	Falta de água gelada; Falha no equipamento	1	Manutenção preventiva	Mecânico de plantão, caso necessário	Sensor de temperatura	2	Baixo	-	-	-	-	-

Item Avaliado	Perigo Potencial	Efeito Potencial	Severidade	Causa Potencial	Ocorrência	Controles Existentes		Detecção	Categoria do risco	Nível do risco	PLANO DE AÇÃO				Observação	
						Para evitar o perigo	Para evitar o efeito				Ação	Recomendação	Área responsável	Data prevista		
GERAÇÃO DA ÁGUA PARA INJETÁVEIS																
22	Condensação do vapor puro (que saiu do topo da última coluna de destilação)	Resfriar a mais que o preconizado	Propiciar o desenvolvimento microbiano, gerando uma água de qualidade indesejada	5	Falha no equipamento	1	Manutenção preventiva	Mecânico de plantão, caso necessário	Sensor de temperatura	5	Baixo	-	-	-	-	-
23	Envio da WFI para o tanque de armazenamento	Temperatura inadequada da água	Propiciar o desenvolvimento microbiano, gerando uma água de qualidade indesejada	5	Falha no trocador de calor (etapa anterior); Isolamento inadequada da tubulação.	1	Manutenção preventiva	Mecânico de plantão, caso necessário	Sensor de temperatura do trocador de calor	5	Baixo	-	-	-	-	-
24	Envio da WFI para o tanque de armazenamento	Pressão inadequada	Propiciar o desenvolvimento microbiano, gerando uma água de qualidade indesejada	5	Falha na bomba	1	Manutenção preventiva	Mecânico de plantão, caso necessário	Sensor de pressão	5	Baixo	-	-	-	-	-

Item Avaliado	Perigo Potencial	Efeito Potencial	Severidade	Causa Potencial	Ocorrência	Controles Existentes		Detecção	Categoria do risco	Nível do risco	PLANO DE AÇÃO				Observação	
						Para evitar o perigo	Para evitar o efeito				Ação	Recomendação	Área responsável	Data prevista		
ARMAZENAMENTO DA ÁGUA PARA INJETÁVEIS																
1	Recebimento da WFI (passagem pelo trocador de calor)	Receber uma WFI fora da faixa de especificação de qualidade	Parada do sistema	4	Falha durante a etapa de geração da WFI	1	Controles diversos na etapa de geração da WFI	Leitor de condutividade antes do trocador de calor, que faz a rejeição da água que esteja fora da especificação	Leitor de condutividade; Monitoramento off-line na saída dos destiladores	4	Baixo	-	-	-	-	Existe um leitor de condutividade para a água de chegada. Quando a água fica fora do parâmetro, ela é automaticamente descartada, o sistema alarma e para o funcionamento até que o problema seja sanado.

Item Avaliado	Perigo Potencial	Efeito Potencial	Severidade	Causa Potencial	Ocorrência	Controles Existentes		Detecção	Categoria do risco	Nível do risco	PLANO DE AÇÃO				Observação	
						Para evitar o perigo	Para evitar o efeito				Ação	Recomendação	Área responsável	Data prevista		
ARMAZENAMENTO DA ÁGUA PARA INJETÁVEIS																
2	Recebimento da WFI (passagem pelo trocador de calor)	Sensor de pressão não estar transmitindo o valor real da vazão da água	Gerar problemas na automação, fazendo com que o sistema realize ajustes inadequados, podendo propiciar o desenvolvimento microbiano	5	Falha/dano nos transmissores e/ou sensores; Sensor descalibrado	1	Calibração periódica dos sensores; Manutenção preventiva	Não há	Pode ser detectado pelo operador ao observar o enchimento do tanque; E durante investigação, caso ocorra alguma não conformidade no resultado da qualidade da água	5	Baixo	-	-	-	-	Se a automação diminuir o fluxo de água, pode propiciar o desenvolvimento microbiano.

Item Avaliado	Perigo Potencial	Efeito Potencial	Severidade	Causa Potencial	Ocorrência	Controles Existentes		Detecção	Categoria do risco	Nível do risco	PLANO DE AÇÃO				Observação
						Para evitar o perigo	Para evitar o efeito				Ação	Recomendação	Área responsável	Data prevista	
ARMAZENAMENTO DA ÁGUA PARA INJETÁVEIS															
3	Recebimento da WFI (passagem pelo trocador de calor)	Receber a WFI com pressão abaixo do especificado	5	Falha na bomba centrífuga; Erro operacional ao selecionar o item/atividade do sistema embarcado; Falha na automação.	1	Sistema de automação do fluxo de água; Manutenção preventiva	Mecânico de plantão, caso necessário	Visível pelo IHM; Sistema de alarme	5	Baixo	-	-	-	-	-

Item Avaliado	Perigo Potencial	Efeito Potencial	Severidade	Causa Potencial	Ocorrência	Controles Existentes		Detecção	Categoria do risco	Nível do risco	PLANO DE AÇÃO				Observação	
						Para evitar o perigo	Para evitar o efeito				Ação	Recomendação	Área responsável	Data prevista		
ARMAZENAMENTO DA ÁGUA PARA INJETÁVEIS																
4	Recebimento da WFI (passagem pelo trocador de calor)	Transmissão errada do valor real do parâmetro de temperatura (localizado antes do trocador de calor)	Gerar problemas na automação, fazendo com que o sistema realize ajustes inadequados, podendo propiciar o desenvolvimento microbiano	5	Falha/dano nos transmissores e/ou sensores; •Sensor descalibrado	1	Calibração periódica dos sensores; Manutenção preventiva	Não há	Durante investigação, caso ocorra alguma não conformidade no resultado da qualidade da água	5	Baixo	-	-	-	-	Se a automação diminuir a temperatura da água, pode propiciar o desenvolvimento microbiano.

Item Avaliado	Perigo Potencial	Efeito Potencial	Severidade	Causa Potencial	Ocorrência	Controles Existentes		Detecção	Categoria do risco	Nível do risco	PLANO DE AÇÃO				Observação
						Para evitar o perigo	Para evitar o efeito				Ação	Recomendação	Área responsável	Data prevista	
ARMAZENAMENTO DA ÁGUA PARA INJETÁVEIS															
5	Recebimento da WFI (passagem pelo trocador de calor)	Trocador de calor não ajustar a temperatura da água para a faixa especificada (85°C a 95°C)	5	Falha no sensor de temperatura; Problema mecânico ou/e elétrico do equipamento	1	Calibração periódica dos sensores; Manutenção preventiva	Mecânico de plantão, caso necessário	Visível pelo IHM; Sistema de alarme	5	Baixo	-	-	-	-	Antes da entrada no tanque de armazenamento, a WFI recebida passa por um trocador de calor que irá manter/ajustar a temperatura da água entre 85°C e 95°C.
6	Dispersão da WFI, via sprayball, no interior do tanque	A água não perpassar por toda calota do tanque	5	Pressão baixa da água; Sprayball danificado	1	Sistema de automação do fluxo de água; Qualificação do equipamento	Não há	Não tem como detectar, uma vez que o tanque é fechado e não possui sensor para esta função	5	Baixo	-	-	-	-	Uma vez que não tem como detectar este perigo, a ocorrência foi estimada na avaliação dos desvios tratados. Nenhum desvio apresentou como causa este perigo, e todos os desvios tratados solucionaram o problema específico, reestabelecendo a qualidade desejada da água.

Item Avaliado	Perigo Potencial	Efeito Potencial	Severidade	Causa Potencial	Ocorrência	Controles Existentes		Detecção	Categoria do risco	Nível do risco	PLANO DE AÇÃO				Observação	
						Para evitar o perigo	Para evitar o efeito				Ação	Recomendação	Área responsável	Data prevista		
ARMAZENAMENTO DA ÁGUA PARA INJETÁVEIS																
7	Armazenamento da WFI no tanque	Continuar recebendo WFI dos destiladores mesmo que o tanque já tenha atingido seu nível máximo de capacidade (316L)	5	Transbordo do tanque, podendo contaminar a WFI	1	Sensor do nível do tanque estar danificado; Erro operacional ao selecionar o item/atividade do sistema embarcado.	Sistema de automação do nível de água; Treinamento do operador	Válvula de emergência	Visível ; Sistema de alarme.	5	Baixo	-	-	-	-	-
8	Armazenamento da WFI no tanque	Não receber WFI dos destiladores quando o nível do tanque alcançar 70% da sua capacidade total	1	Não ter WFI suficiente para as áreas de consumo	1	Sensor do nível do tanque estar danificado; Erro operacional ao selecionar o item/atividade do sistema embarcado.	Sistema de automação do nível de água; Treinamento do operador	Não há	Visível pelo IHM; Sistema de alarme	1	Baixo	-	-	-	-	-

Item Avaliado	Perigo Potencial	Efeito Potencial	Severidade	Causa Potencial	Ocorrência	Controles Existentes		Detecção	Categoria do risco	Nível do risco	PLANO DE AÇÃO				Observação	
						Para evitar o perigo	Para evitar o efeito				Ação	Recomendação	Área responsável	Data prevista		
ARMAZENAMENTO DA ÁGUA PARA INJETÁVEIS																
9	Armazenamento da WFI no tanque	Alta pressão no tanque	Danificar o Vent Filter, propiciando a contaminação da água	5	Falha na válvula de segurança; Entupimento do Vent; Vazão de água acima do especificado	1	Válvula de segurança; Troca periódica do Vent; Sistema configurado com a pressão adequada.	Válvula de emergência	Visível pelo IHM; Sistema de alarme	5	Baixo	-	-	-	-	Vent Filter = Esteriliza o ar do ambiente que entra no tanque de WFI para não gerar vácuo.
10	Armazenamento da WFI no tanque	Vazamento no tanque	Contaminação da água	5	Alguma válvula danificada; Erro operacional no ajuste da válvula de dreno da sanitização	2	Manutenção periódica; Treinamento do operador	Mecânico de plantão, caso necessário	Visível pelo operador	10	Médio	Definir quais são as válvulas mais críticas para serem trocadas em todas as manutenções periódicas	-	Engenharia	dez/20	Parte das válvulas são compostas por borrachas, e devido alta temperatura da água a mesma se degrada com certa facilidade.

Item Avaliado	Perigo Potencial	Efeito Potencial	Severidade	Causa Potencial	Ocorrência	Controles Existentes		Detecção	Categoria do risco	Nível do risco	PLANO DE AÇÃO				Observação	
						Para evitar o perigo	Para evitar o efeito				Ação	Recomendação	Área responsável	Data prevista		
ARMAZENAMENTO DA ÁGUA PARA INJETÁVEIS																
11	Armazenamento da WFI no tanque	Entrada de ar contaminado no tanque	Contaminação da água	5	Dano no Vent Filter	1	Troca periódica do Vent	Não há	Somente durante investigação, caso ocorra alguma não conformidade no resultado da qualidade da água	5	Baixo	-	-	-	-	-
12	Armazenamento da WFI no tanque	Parada do funcionamento do IHM	Impossibilidade de verificação das condições operacionais, tendo o operador que parar o fornecimento de água	1	Problema mecânico ou elétrico; Cabo desconectar	2	Manutenção preventiva	Mecânico de plantão, caso necessário	Visível pelo operador	2	Baixo	-	-	-	-	-

Item Avaliado	Perigo Potencial	Efeito Potencial	Severidade	Causa Potencial	Ocorrência	Controles Existentes		Detecção	Categoria do risco	Nível do risco	PLANO DE AÇÃO				Observação	
						Para evitar o perigo	Para evitar o efeito				Ação	Recomendação	Área responsável	Data prevista		
ARMAZENAMENTO DA ÁGUA PARA INJETÁVEIS																
13	Armazenamento da WFI no tanque	Parâmetro de condutividade ficar fora da faixa de especificação	Distribuição de uma água em condições inadequadas de qualidade	5	Falha no leito de condutividade da água de recebimento	1	Manutenção preventiva; Sistema de automação do fluxo de água e temperatura.	Parada da distribuição da água, descarte da água do tanque, sanitização do sistema e novo enchimento do tanque com nova água	Monitoramento a cada 3h	5	Baixo	-	-	-	-	Caso o parâmetro de condutividade esteja fora da faixa de especificação, o sistema irá emitir alarme e o operador de plantão deverá avisar ao usuário e tomar a ação adequada (ajuste do sistema, descarte da água, sanitização do sistema, etc.).

Item Avaliado	Perigo Potencial	Efeito Potencial	Severidade	Causa Potencial	Ocorrência	Controles Existentes		Detecção	Categoria do risco	Nível do risco	PLANO DE AÇÃO				Observação		
						Para evitar o perigo	Para evitar o efeito				Ação	Recomendação	Área responsável	Data prevista			
ARMAZENAMENTO DA ÁGUA PARA INJETÁVEIS																	
14	Armazenamento da WFI no tanque	Parâmetro de temperatura ficar fora da faixa de especificação	5	Propiciar o desenvolvimento microbiano	5	Erro operacional ao selecionar o item/atividade do sistema embarcado; Falha no abastecimento de água quente da camisa do tanque	1	Tanque encamisado; Treinamento do operador	Mecânico de plantão, caso necessário	Monitoramento a cada 3h	5	Baixo	-	-	-	-	Para o funcionamento normal de armazenamento e distribuição, o operador deve selecionar, no sistema embarcado, o item SYSTEM OVERVIEW, seguido de LOOP CONTROL e START LOOP. O sistema embarcado possui outras 11 atividades.

Item Avaliado	Perigo Potencial	Efeito Potencial	Severidade	Causa Potencial	Ocorrência	Controles Existentes		Detecção	Categoria do risco	Nível do risco	PLANO DE AÇÃO				Observação	
						Para evitar o perigo	Para evitar o efeito				Ação	Recomendação	Área responsável	Data prevista		
ARMAZENAMENTO DA ÁGUA PARA INJETÁVEIS																
15	Armazenamento da WFI no tanque	Parâmetro de TOC ficar fora da faixa de especificação	Distribuição de uma água em condições inadequadas de qualidade	5	Vazamento no tanque; Baixo fluxo de água; Temperatura de armazenamento.	1	Manutenção preventiva; Sistema de automação do fluxo de água e temperatura.	Parada da distribuição da água até reestabelecimento dos parâmetros	Monitoramento a cada 3h	5	Baixo	-	-	-	-	Caso o parâmetro de TOC esteja fora da faixa de especificação, o sistema irá emitir alarme e o operador de plantão deverá avisar ao usuário e tomar a ação adequada (ajuste do sistema, descarte da água, sanitização do sistema, etc.).

Item Avaliado	Perigo Potencial	Efeito Potencial	Severidade	Causa Potencial	Ocorrência	Controles Existentes		Detecção	Categoria do risco	Nível do risco	PLANO DE AÇÃO				Observação
						Para evitar o perigo	Para evitar o efeito				Ação	Recomendação	Área responsável	Data prevista	
ARMAZENAMENTO DA ÁGUA PARA INJETÁVEIS															
16	Armazenamento da WFI no tanque	Transmissão errada do valor real dos parâmetros de monitoramento on-line	5	Falha/dano nos transmissores e/ou sensores; Sensores descalibrados	5	Não há	Possibilidade do operador realizar novo start do sistema de alarme, fazendo com que o sistema volte com a leitura real	Detectável ao realizar novo start e o sistema reestabelecer a normalidade	25	Alto	Realizar a troca dos transmissores e incluir teste de qualificação periódica nos mesmos	-	Qualificação de equipamentos	dez/20	Toda vez que o sistema alarma, o operador realiza novo start do sistema de alarmes. Foi observado que na maioria das vezes esse novo start reestabelece o sistema, sendo assim uma falha do transmissor.

Item Avaliado	Perigo Potencial	Efeito Potencial	Severidade	Causa Potencial	Ocorrência	Controles Existentes		Detecção	Categoria do risco	Nível do risco	PLANO DE AÇÃO				Observação
						Para evitar o perigo	Para evitar o efeito				Ação	Recomendação	Área responsável	Data prevista	
ARMAZENAMENTO DA ÁGUA PARA INJETÁVEIS															
17	Saída da WFI do tanque	Parâmetro de vazão ficar fora da faixa de especificação	5	Falha na bomba centrífuga; Erro operacional ao selecionar o item/atividade do sistema embarcado.	1	Sistema de automação do fluxo de água; Manutenção preventiva	Mecânico de plantão, caso necessário	Visível pelo IHM; Sistema de alarme	5	Baixo	-	-	-	-	-
18	Saída da WFI do tanque	Transmissão errada do valor real do parâmetro de vazão	5	Falha/dano nos transmissores e/ou sensores; Sensor descalibrado	1	Calibração periódica dos sensores; Manutenção preventiva	Não há	Durante investigação, caso ocorra alguma não conformidade no resultado da qualidade da água	5	Baixo	-	-	-	-	-

Item Avaliado	Perigo Potencial	Efeito Potencial	Severidade	Causa Potencial	Ocorrência	Controles Existentes		Detecção	Categoria do risco	Nível do risco	PLANO DE AÇÃO				Observação
						Para evitar o perigo	Para evitar o efeito				Ação	Recomendação	Área responsável	Data prevista	
ARMAZENAMENTO DA ÁGUA PARA INJETÁVEIS															
19	Saída da WFI do tanque	Retorno da água para o tanque	5	Dano na válvula de retenção; Falha na bomba centrífuga	1	Manutenção preventiva	Mecânico de plantão, caso necessário	Somente durante investigação, caso ocorra alguma não conformidade no resultado da qualidade da água	5	Baixo	-	-	-	-	-

Item Avaliado	Perigo Potencial	Efeito Potencial	Severidade	Causa Potencial	Ocorrência	Controles Existentes		Detecção	Categoria do risco	Nível do risco	PLANO DE AÇÃO				Observação
						Para evitar o perigo	Para evitar o efeito				Ação	Recomendação	Área responsável	Data prevista	
DISTRIBUIÇÃO DA ÁGUA PARA INJETÁVEIS															
1	Circulação da WFI pelo anel	Pressão fora da faixa de especificação	5	Falha na bomba centrífuga; Erro operacional ao selecionar o item/atividade do sistema embarcado; Falha na automação.	1	Sistema de automação do fluxo de água; Manutenção preventiva	Mecânico de plantão, caso necessário	Visível pelo IHM; Sistema de alarme	5	Baixo	-	-	-	-	-
2	Circulação da WFI pelo anel	Parada do fluxo de água / Não ter um abastecimento contínuo de água	5	Falha no equipamento (CTA); Não ter abastecimento de água pela CEDAE.	1	Manutenção do equipamento	Mecânico de plantão, caso necessário	Visível pelo IHM; Sistema de alarme	5	Baixo	-	-	-	-	-

Item Avaliado	Perigo Potencial	Efeito Potencial	Severidade	Causa Potencial	Ocorrência	Controles Existentes		Detecção	Categoria do risco	Nível do risco	PLANO DE AÇÃO				Observação	
						Para evitar o perigo	Para evitar o efeito				Ação	Recomendação	Área responsável	Data prevista		
DISTRIBUIÇÃO DA ÁGUA PARA INJETÁVEIS																
3	Circulação da WFI pelo anel	Temperatura ficar fora da faixa de especificação	Propiciar o desenvolvimento microbiano	5	Erro operacional ao selecionar o item/atividade do sistema embarcado; Falha durante o armazenamento da WFI; Isolamento das tubulações não estarem adequadas.	2	Isolamento térmico nas tubulações; Treinamento do operador	Mecânico de plantão, caso necessário	Monitoramento a cada 3h	10	Médio	Realizar reparo no isolamento das tubulações	-	Engenharia	dez/19	-
4	Distribuição da WFI no ponto 1 (ponto de uso)	Não avaliação deste ponto durante o processo de qualificação da CTA	Incerteza do comportamento da qualidade da água ao longo do dia neste ponto	5	Falha na qualificação por não ter contemplado este ponto	5	Não há	Não há	Relatório de Qualificação da CTA	25	Alto	Realizar qualificação da CTA contemplando todos os pontos de uso	-	Qualidade	jan/21	No período de qualificação do equipamento, este ponto estava sem uso

Item Avaliado	Perigo Potencial	Efeito Potencial	Severidade	Causa Potencial	Ocorrência	Controles Existentes		Detecção	Categoria do risco	Nível do risco	PLANO DE AÇÃO				Observação		
						Para evitar o perigo	Para evitar o efeito				Ação	Recomendação	Área responsável	Data prevista			
DISTRIBUIÇÃO DA ÁGUA PARA INJETÁVEIS																	
5	Distribuição da WFI no ponto 1 (ponto de uso)	Não sanitizar o ponto	5	Desenvolvimento de biocarga no local, podendo desprender e ir para o loop, contaminando o sistema	5	Devido ao ponto não ser qualificado, o mesmo não passa pelo sistema da qualidade, não tendo assim diretriz para ele	3	Não há	Não há	Não há	15	Alto	Criar diretriz para sanitização do ponto	-	Qualidade	dez/19	-
6	Distribuição da WFI no ponto 1 (ponto de uso)	Não realizar a manobra de drenagem antes do uso	5	Uso de uma água com biocarga	5	Devido ao ponto não ser qualificado, o mesmo não passa pelo sistema da qualidade, não tendo assim treinamento para uso no equipamento	3	Não há	Não há	Não há	15	Alto	Realizar treinamento de instrução de uso para todos os colaboradores da área	-	Qualidade	dez/19	-

Item Avaliado	Perigo Potencial	Efeito Potencial	Severidade	Causa Potencial	Ocorrência	Controles Existentes		Detecção	Categoria do risco	Nível do risco	PLANO DE AÇÃO				Observação	
						Para evitar o perigo	Para evitar o efeito				Ação	Recomendação	Área responsável	Data prevista		
DISTRIBUIÇÃO DA ÁGUA PARA INJETÁVEIS																
7	Distribuição da WFI no ponto 1 (ponto de uso)	Não realizar o monitoramento <i>off-line</i> neste ponto	Possibilidade de uso de uma água inadequada	5	Devido ao ponto não ser qualificado, o mesmo não passa pelo sistema da qualidade, não tendo assim diretriz que obrigue o monitoramento	5	Não há	Não há	Não há teste de Controle de Qualidade para este ponto	25	Alto	Criar diretriz para monitoramento off-line do ponto	-	Qualidade	dez/19	-
8	Distribuição da WFI no ponto 1 (ponto de uso)	Problema na válvula	Propiciar o desenvolvimento microbiano no ponto	5	Desgaste da borracha da válvula; Quebra/desgaste de alguma peça	1	Manutenção preventiva	Mecânico de plantão, caso necessário	Detectável pelo usuário	5	Baixo	-	-	-	-	-

Item Avaliado	Perigo Potencial	Efeito Potencial	Severidade	Causa Potencial	Ocorrência	Controles Existentes		Detecção	Categoria do risco	Nível do risco	PLANO DE AÇÃO				Observação
						Para evitar o perigo	Para evitar o efeito				Ação	Recomendação	Área responsável	Data prevista	
DISTRIBUIÇÃO DA ÁGUA PARA INJETÁVEIS															
9	Distribuição da WFI no ponto 1 (ponto de uso)	Trocador de calor não ajustar a temperatura da água para a faixa especificada pelo usuário	5	Problema mecânico ou elétrico do trocador	1	Manutenção corretiva	Mecânico de plantão, caso necessário	Percepção do usuário; Temperatura ilustrada no display do equipamento	5	Baixo	-	-	-	-	Ao entrar em uso, o trocador de calor foi ajustado para atender as especificações requeridas das atividades da área
10	Distribuição da WFI no ponto 2 (ponto de uso)	Não avaliação deste ponto durante o processo de qualificação da CTA	5	Falha na qualificação por não ter contemplado este ponto	5	Não há	Não há	Relatório de Qualificação da CTA	25	Alto	Realizar qualificação da CTA contemplando todos os pontos de uso	-	Qualidade	jan/21	Atualmente este ponto não é usado, a área encontra-se em obra.

Item Avaliado	Perigo Potencial	Efeito Potencial	Severidade	Causa Potencial	Ocorrência	Controles Existentes		Detecção	Categoria do risco	Nível do risco	PLANO DE AÇÃO				Observação	
						Para evitar o perigo	Para evitar o efeito				Ação	Recomendação	Área responsável	Data prevista		
DISTRIBUIÇÃO DA ÁGUA PARA INJETÁVEIS																
11	Distribuição da WFI no ponto 2 (ponto de uso)	Não sanitizar o ponto	Desenvolvimento de biocarga no local, podendo desprender e ir para o loop, contaminando o sistema	5	Falta de diretriz que obrigue a sanitização	5	Não há	Não há	Não há	25	Alto	Criar diretriz para sanitização do ponto	-	Qualidade	dez/19	-
12	Distribuição da WFI no ponto 2 (ponto de uso)	Não realizar o monitoramento <i>off-line</i> neste ponto	Incerteza do comportamento da qualidade da água neste ponto, podendo ser fonte de contaminação para o sistema	5	Falta de diretriz que obrigue o monitoramento	5	Não há	Não há	Não há teste de Controle de Qualidade para este ponto	25	Alto	Criar diretriz para monitoramento <i>off-line</i> do pontos	-	Qualidade	dez/19	-

Item Avaliado	Perigo Potencial	Efeito Potencial	Severidade	Causa Potencial	Ocorrência	Controles Existentes		Detecção	Categoria do risco	Nível do risco	PLANO DE AÇÃO				Observação	
						Para evitar o perigo	Para evitar o efeito				Ação	Recomendação	Área responsável	Data prevista		
DISTRIBUIÇÃO DA ÁGUA PARA INJETÁVEIS																
13	Distribuição da WFI no ponto 2 (ponto de uso)	Trocador de calor não ajustar a temperatura da água para a faixa requerida	Atualmente, não há impacto porque o ponto não está em uso	1	Problema mecânico ou elétrico do trocador; Falta de parametrização do equipamento	5	Não há	Não há	Temperatura ilustrada no display do equipamento	5	Baixo	-	Qualificar o trocador de calor com as temperaturas de maior usabilidade pela equipe de Pesquisa e Desenvolvimento.	Qualidade	jan/21	Foi atribuído índice de ocorrência 5 porque o trocador de calor ainda não foi qualificado com os parâmetros de usabilidade, portanto ele não irá realizar a troca de temperatura da forma adequada.

Item Avaliado	Perigo Potencial	Efeito Potencial	Severidade	Causa Potencial	Ocorrência	Controles Existentes		Detecção	Categoria do risco	Nível do risco	PLANO DE AÇÃO				Observação	
						Para evitar o perigo	Para evitar o efeito				Ação	Recomendação	Área responsável	Data prevista		
DISTRIBUIÇÃO DA ÁGUA PARA INJETÁVEIS																
14	Distribuição da WFI no ponto 3 (ponto de uso)	Não avaliação deste ponto durante o processo de qualificação da CTA	Incerteza do comportamento da qualidade da água neste ponto, podendo ser fonte de contaminação para o sistema	5	Falha na qualificação por não ter contemplado este ponto	5	Não há	Não há	Relatório de Qualificação da CTA	25	Alto	Realizar qualificação da CTA contemplando todos os pontos de uso	-	Qualidade	jan/21	Atualmente este ponto não é usado, a área encontra-se em obra.
15	Distribuição da WFI no ponto 3 (ponto de uso)	Não sanitizar o ponto	Desenvolvimento de biocarga no local, podendo desprender e ir para o loop, contaminando o sistema	5	Falta de diretriz que obrigue a sanitização	5	Não há	Não há	Não há	25	Alto	Criar diretriz para sanitização do ponto	-	Qualidade	dez/19	-
16	Distribuição da WFI no ponto 3 (ponto de uso)	Não realizar o monitoramento <i>off-line</i> neste ponto	Incerteza do comportamento da qualidade da água neste ponto, podendo ser fonte de contaminação para o sistema	5	Falta de diretriz que obrigue o monitoramento	5	Não há	Não há	Não há teste de Controle de Qualidade para este ponto	25	Alto	Criar diretriz para monitoramento <i>off-line</i> do pontos	-	Qualidade	dez/19	-

Item Avaliado	Perigo Potencial	Efeito Potencial	Severidade	Causa Potencial	Ocorrência	Controles Existentes		Detecção	Categoria do risco	Nível do risco	PLANO DE AÇÃO				Observação	
						Para evitar o perigo	Para evitar o efeito				Ação	Recomendação	Área responsável	Data prevista		
DISTRIBUIÇÃO DA ÁGUA PARA INJETÁVEIS																
17	Distribuição da WFI no ponto 3 (ponto de uso)	Trocador de calor não ajustar a temperatura da água para a faixa requerida	Atualmente, não há impacto porque o ponto não está em uso	1	Problema mecânico ou elétrico do trocador; Falta de parametrização do equipamento	5	Não há	Não há	Temperatura ilustrada no display do equipamento	5	Baixo	-	Qualificar o trocador de calor com as temperaturas de maior usabilidade pela equipe de Pesquisa e Desenvolvimento.	Qualidade	jan/21	Foi atribuído índice de ocorrência 5 porque o trocador de calor ainda não foi qualificado com os parâmetros de usabilidade, portanto ele não irá realizar a troca de temperatura da forma adequada.

Item Avaliado	Perigo Potencial	Efeito Potencial	Severidade	Causa Potencial	Ocorrência	Controles Existentes		Detecção	Categoria do risco	Nível do risco	PLANO DE AÇÃO				Observação		
						Para evitar o perigo	Para evitar o efeito				Ação	Recomendação	Área responsável	Data prevista			
DISTRIBUIÇÃO DA ÁGUA PARA INJETÁVEIS																	
18	Distribuição da WFI no ponto 4 (ponto de uso)	Temperatura ficar fora da faixa de especificação	5	Propiciar o desenvolvimento microbiano no ponto	5	Falha durante o armazenamento da WFI; Isolamento das tubulações não estarem adequadas.	1	Isolamento térmico nas tubulações	Mecânico de plantão, caso necessário	Não detecta no ponto, pois não tem termômetro nesta saída de água	5	Baixo	-	-	-	-	Foi atribuído índice de ocorrência 1 porque o equipamento que se acopla no ponto (lavadora de frascos) faz a leitura da temperatura da água, e não se tem histórico de recebimento de WFI com temperatura inadequada

Item Avaliado	Perigo Potencial	Efeito Potencial	Severidade	Causa Potencial	Ocorrência	Controles Existentes		Detecção	Categoria do risco	Nível do risco	PLANO DE AÇÃO				Observação
						Para evitar o perigo	Para evitar o efeito				Ação	Recomendação	Área responsável	Data prevista	
DISTRIBUIÇÃO DA ÁGUA PARA INJETÁVEIS															
19	Distribuição da WFI no ponto 4 (ponto de uso)	Problema na válvula	5	Desgaste da borracha da válvula; Quebra/desgaste de alguma peça	1	Manutenção preventiva	Mecânico de plantão, caso necessário	Detectável pelo usuário	5	Baixo	-	-	-	-	-
20	Distribuição da WFI no ponto 5 (ponto de uso)	Não avaliação deste ponto durante o processo de qualificação da CTA	5	Falha na qualificação por não ter contemplado este ponto	5	Não há	Não há	Relatório de Qualificação da CTA	25	Alto	Realizar qualificação da CTA contemplando todos os pontos de uso	-	Qualidade	jan/21	Atualmente este ponto não é usado, a área encontra-se em obra.

Item Avaliado	Perigo Potencial	Efeito Potencial	Severidade	Causa Potencial	Ocorrência	Controles Existentes		Detecção	Categoria do risco	Nível do risco	PLANO DE AÇÃO				Observação	
						Para evitar o perigo	Para evitar o efeito				Ação	Recomendação	Área responsável	Data prevista		
DISTRIBUIÇÃO DA ÁGUA PARA INJETÁVEIS																
21	Distribuição da WFI no ponto 5 (ponto de uso)	Não sanitizar o ponto	Desenvolvimento de biocarga no local, podendo desprender e ir para o loop, contaminando o sistema	5	Falta de diretriz que obrigue a sanitização	5	Não há	Não há	Não há	25	Alto	Criar diretriz para sanitização do ponto	-	Qualidade	dez/19	-
22	Distribuição da WFI no ponto 5 (ponto de uso)	Não realizar o monitoramento <i>off-line</i> neste ponto	Incerteza do comportamento da qualidade da água neste ponto, podendo ser fonte de contaminação para o sistema	5	Falta de diretriz que obrigue o monitoramento	5	Não há	Não há	Não há teste de Controle de Qualidade para este ponto	25	Alto	Criar diretriz para monitoramento <i>off-line</i> do pontos	-	Qualidade	dez/19	-

Item Avaliado	Perigo Potencial	Efeito Potencial	Severidade	Causa Potencial	Ocorrência	Controles Existentes		Detecção	Categoria do risco	Nível do risco	PLANO DE AÇÃO				Observação	
						Para evitar o perigo	Para evitar o efeito				Ação	Recomendação	Área responsável	Data prevista		
DISTRIBUIÇÃO DA ÁGUA PARA INJETÁVEIS																
23	Distribuição da WFI no ponto 5 (ponto de uso)	Trocador de calor não ajustar a temperatura da água para a faixa requerida	1	Atualmente, não há impacto porque o ponto não está em uso	5	Problema mecânico ou elétrico do trocador; Falta de parametrização do equipamento	Não há	Não há	Temperatura ilustrada no display do equipamento	5	Baixo	-	Qualificar o trocador de calor com as temperaturas de maior usabilidade pela equipe de Pesquisa e Desenvolvimento.	Qualidade	jan/21	Foi atribuído índice de ocorrência 5 porque o trocador de calor ainda não foi qualificado com os parâmetros de usabilidade, portanto ele não irá realizar a troca de temperatura da forma adequada.
24	Distribuição da WFI no ponto 6 (ponto de uso)	Não avaliação deste ponto durante o processo de qualificação da CTA	5	Incerteza do comportamento da qualidade da água neste ponto, podendo ser fonte de contaminação para o sistema	5	Falha na qualificação por não ter contemplado este ponto	Não há	Não há	Relatório de Qualificação da CTA	25	Alto	Realizar qualificação da CTA contemplando todos os pontos de uso	-	Qualidade	jan/21	Atualmente este ponto não é usado, a área encontra-se em obra.

Item Avaliado	Perigo Potencial	Efeito Potencial	Severidade	Causa Potencial	Ocorrência	Controles Existentes		Detecção	Categoria do risco	Nível do risco	PLANO DE AÇÃO				Observação	
						Para evitar o perigo	Para evitar o efeito				Ação	Recomendação	Área responsável	Data prevista		
DISTRIBUIÇÃO DA ÁGUA PARA INJETÁVEIS																
25	Distribuição da WFI no ponto 6 (ponto de uso)	Não sanitizar o ponto	Desenvolvimento de biocarga no local, podendo desprender e ir para o loop, contaminando o sistema	5	Falta de diretriz que obrigue a sanitização	5	Não há	Não há	Não há	25	Alto	Criar diretriz para sanitização do ponto	-	Qualidade	dez/19	-
26	Distribuição da WFI no ponto 6 (ponto de uso)	Não realizar o monitoramento <i>off-line</i> neste ponto	Incerteza do comportamento da qualidade da água neste ponto, podendo ser fonte de contaminação para o sistema	5	Falta de diretriz que obrigue o monitoramento	5	Não há	Não há	Não há teste de Controle de Qualidade para este ponto	25	Alto	Criar diretriz para monitoramento <i>off-line</i> do pontos	-	Qualidade	dez/19	-

Item Avaliado	Perigo Potencial	Efeito Potencial	Severidade	Causa Potencial	Ocorrência	Controles Existentes		Detecção	Categoria do risco	Nível do risco	PLANO DE AÇÃO				Observação	
						Para evitar o perigo	Para evitar o efeito				Ação	Recomendação	Área responsável	Data prevista		
DISTRIBUIÇÃO DA ÁGUA PARA INJETÁVEIS																
27	Distribuição da WFI no ponto 6 (ponto de uso)	Trocador de calor não ajustar a temperatura da água para a faixa requerida	Atualmente, não há impacto porque o ponto não está em uso	1	Problema mecânico ou elétrico do trocador; Falta de parametrização do equipamento	5	Não há	Não há	Temperatura ilustrada no display do equipamento	5	Baixo	-	Qualificar o trocador de calor com as temperaturas de maior usabilidade pela equipe de Pesquisa e Desenvolvimento.	Qualidade	jan/21	Foi atribuído índice de ocorrência 5 porque o trocador de calor ainda não foi qualificado com os parâmetros de usabilidade, portanto ele não irá realizar a troca de temperatura da forma adequada.

Item Avaliado	Perigo Potencial	Efeito Potencial	Severidade	Causa Potencial	Ocorrência	Controles Existentes		Detecção	Categoria do risco	Nível do risco	PLANO DE AÇÃO				Observação	
						Para evitar o perigo	Para evitar o efeito				Ação	Recomendação	Área responsável	Data prevista		
DISTRIBUIÇÃO DA ÁGUA PARA INJETÁVEIS																
28	Distribuição da WFI no ponto 7 (ponto de uso)	Ter uma mangueira acoplada, de forma fixa, no ponto de uso	Propiciar o desenvolvimento microbiano no ponto	5	Erro operacional	5	Não há	Não há	Observado na visita <i>in loco</i>	25	Alto	Acoplar a mangueira, devidamente limpa e autoclavada, somente no momento do uso do ponto. Ao fim do processo a mangueira deve ser retirada.	-	Produção de imunobiológicos	dez/19	A mangueira é necessária para realizar as manobras de lavagem de materiais.
29	Distribuição da WFI no ponto 7 (ponto de uso)	Temperatura ficar fora da faixa de especificação	Propiciar o desenvolvimento microbiano no ponto	5	Falha durante o armazenamento da WFI; Isolamento das tubulações não estarem adequadas.	1	Isolamento térmico nas tubulações	Mecânico de plantão, caso necessário	Não detecta no ponto, pois não tem termômetro nesta saída de água	5	Baixo	-	-	-	-	-

Item Avaliado	Perigo Potencial	Efeito Potencial	Severidade	Causa Potencial	Ocorrência	Controles Existentes		Detecção	Categoria do risco	Nível do risco	PLANO DE AÇÃO				Observação	
						Para evitar o perigo	Para evitar o efeito				Ação	Recomendação	Área responsável	Data prevista		
DISTRIBUIÇÃO DA ÁGUA PARA INJETÁVEIS																
30	Distribuição da WFI no ponto 7 (ponto de uso)	Problema na válvula	Propiciar o desenvolvimento microbiano no ponto	5	Desgaste da borracha da válvula; Quebra/desgaste de alguma peça	1	Manutenção preventiva	Mecânico de plantão, caso necessário	Detectável pelo usuário	5	Baixo	-	-	-	-	-
31	Distribuição da WFI no ponto 8 (ponto de uso)	Não avaliação deste ponto durante o processo de qualificação da CTA	Incerteza do comportamento da qualidade da água neste ponto, podendo ser fonte de contaminação para o sistema	5	Falha na qualificação por não ter contemplado este ponto	5	Não há	Não há	Relatório de Qualificação da CTA	25	Alto	Realizar qualificação da CTA contemplando todos os pontos de uso	-	Qualidade	jan/21	Atualmente este ponto não é usado, a área encontra-se em obra.

Item Avaliado	Perigo Potencial	Efeito Potencial	Severidade	Causa Potencial	Ocorrência	Controles Existentes		Detecção	Categoria do risco	Nível do risco	PLANO DE AÇÃO				Observação	
						Para evitar o perigo	Para evitar o efeito				Ação	Recomendação	Área responsável	Data prevista		
DISTRIBUIÇÃO DA ÁGUA PARA INJETÁVEIS																
32	Distribuição da WFI no ponto 8 (ponto de uso)	Não sanitizar o ponto	Desenvolvimento de biocarga no local, podendo desprender e ir para o loop, contaminando o sistema	5	Falta de diretriz que obrigue a sanitização	5	Não há	Não há	Não há	25	Alto	Criar diretriz para sanitização do ponto	-	Qualidade	dez/19	-
33	Distribuição da WFI no ponto 8 (ponto de uso)	Não realizar o monitoramento <i>off-line</i> neste ponto	Incerteza do comportamento da qualidade da água neste ponto, podendo ser fonte de contaminação para o sistema	5	Falta de diretriz que obrigue o monitoramento	5	Não há	Não há	Não há teste de Controle de Qualidade para este ponto	25	Alto	Criar diretriz para monitoramento <i>off-line</i> do pontos	-	Qualidade	dez/19	-

Item Avaliado	Perigo Potencial	Efeito Potencial	Severidade	Causa Potencial	Ocorrência	Controles Existentes		Detecção	Categoria do risco	Nível do risco	PLANO DE AÇÃO				Observação	
						Para evitar o perigo	Para evitar o efeito				Ação	Recomendação	Área responsável	Data prevista		
DISTRIBUIÇÃO DA ÁGUA PARA INJETÁVEIS																
34	Distribuição da WFI no ponto 8 (ponto de uso)	Trocador de calor não ajustar a temperatura da água para a faixa requerida	Atualmente, não há impacto porque o ponto não está em uso	1	Problema mecânico ou elétrico do trocador; Falta de parametrização do equipamento	5	Não há	Não há	Temperatura ilustrada no display do equipamento	5	Baixo	-	Qualificar o trocador de calor com as temperaturas de maior usabilidade pela equipe de Pesquisa e Desenvolvimento.	Qualidade	jan/21	Foi atribuído índice de ocorrência 5 porque o trocador de calor ainda não foi qualificado com os parâmetros de usabilidade, portanto ele não irá realizar a troca de temperatura da forma adequada.
35	Distribuição da WFI no ponto 9 (ponto de uso)	Não avaliação deste ponto durante o processo de qualificação da CTA	Incerteza do comportamento da qualidade da água neste ponto, podendo ser fonte de contaminação para o sistema	5	Falha na qualificação por não ter contemplado este ponto	5	Não há	Não há	Relatório de Qualificação da CTA	25	Alto	Realizar qualificação da CTA contemplando todos os pontos de uso	-	Qualidade	jan/21	Atualmente este ponto não é usado, a área encontra-se em obra.

Item Avaliado	Perigo Potencial	Efeito Potencial	Severidade	Causa Potencial	Ocorrência	Controles Existentes		Detecção	Categoria do risco	Nível do risco	PLANO DE AÇÃO				Observação	
						Para evitar o perigo	Para evitar o efeito				Ação	Recomendação	Área responsável	Data prevista		
DISTRIBUIÇÃO DA ÁGUA PARA INJETÁVEIS																
36	Distribuição da WFI no ponto 9 (ponto de uso)	Não sanitizar o ponto	Desenvolvimento de biocarga no local, podendo desprender e ir para o loop, contaminando o sistema	5	Falta de diretriz que obrigue a sanitização	5	Não há	Não há	Não há	25	Alto	Criar diretriz para sanitização do ponto	-	Qualidade	dez/19	-
37	Distribuição da WFI no ponto 9 (ponto de uso)	Não realizar o monitoramento <i>off-line</i> neste ponto	Incerteza do comportamento da qualidade da água neste ponto, podendo ser fonte de contaminação para o sistema	5	Falta de diretriz que obrigue o monitoramento	5	Não há	Não há	Não há teste de Controle de Qualidade para este ponto	25	Alto	Criar diretriz para monitoramento <i>off-line</i> do pontos	-	Qualidade	dez/19	-

Item Avaliado	Perigo Potencial	Efeito Potencial	Severidade	Causa Potencial	Ocorrência	Controles Existentes		Detecção	Categoria do risco	Nível do risco	PLANO DE AÇÃO				Observação	
						Para evitar o perigo	Para evitar o efeito				Ação	Recomendação	Área responsável	Data prevista		
DISTRIBUIÇÃO DA ÁGUA PARA INJETÁVEIS																
38	Retorno da água não utilizada para o tanque (retorno do loop / passagem pelo trocador de calor)	Sensor de pressão não estar transmitindo o valor real da vazão da água	Gerar problemas na automação, fazendo com que o sistema realize ajustes inadequados, podendo propiciar o desenvolvimento microbiano	5	Falha/dano nos transmissores e/ou sensores; Sensor descalibrado	1	Calibração periódica dos sensores; Manutenção preventiva	Não há	Pode ser detectado pelo operador ao observar o enchimento do tanque; E durante investigação, caso ocorra alguma não conformidade no resultado da qualidade da água	5	Baixo	-	-	-	-	Se a automação diminuir o fluxo de água, pode propiciar o desenvolvimento microbiano.
39	Retorno da água não utilizada para o tanque (retorno do loop / passagem pelo trocador de calor)	Receber a WFI com pressão abaixo do especificado	Propiciar o desenvolvimento microbiano	5	Falha na bomba centrífuga; Erro operacional ao selecionar o item/atividade do sistema embarcado; Falha na automação.	1	Sistema de automação do fluxo de água; Manutenção preventiva	Mecânico de plantão, caso necessário	Visível pelo IHM; Sistema de alarme	5	Baixo	-	-	-	-	-

Item Avaliado	Perigo Potencial	Efeito Potencial	Severidade	Causa Potencial	Ocorrência	Controles Existentes		Detecção	Categoria do risco	Nível do risco	PLANO DE AÇÃO				Observação	
						Para evitar o perigo	Para evitar o efeito				Ação	Recomendação	Área responsável	Data prevista		
DISTRIBUIÇÃO DA ÁGUA PARA INJETÁVEIS																
40	Retorno da água não utilizada para o tanque (retorno do loop / passagem pelo trocador de calor)	Temperatura ficar fora da faixa de especificação	Propiciar o desenvolvimento microbiano	5	Erro operacional ao selecionar o item/atividade do sistema embarcado; Falha durante o armazenamento da WFI; Isolamento das tubulações não estarem adequadas.	2	Isolamento térmico nas tubulações; Treinamento do operador	Mecânico de plantão, caso necessário	Monitoramento a cada 3h	10	Médio	Realizar reparo no isolamento das tubulações	-	Engenharia	dez/19	-
41	Retorno da água não utilizada para o tanque (retorno do loop / passagem pelo trocador de calor)	Transmissão errada do valor real do parâmetro de temperatura (localizado antes do trocador de calor)	Gerar problemas na automação, fazendo com que o sistema realize ajustes inadequados, podendo propiciar o desenvolvimento microbiano	5	Falha/dano nos transmissores e/ou sensores; Sensor descalibrado	1	Calibração periódica dos sensores; Manutenção preventiva	Não há	Durante investigação, caso ocorra alguma não conformidade no resultado da qualidade da água	5	Baixo	-	-	-	-	Se a automação diminuir a temperatura da água, pode propiciar o desenvolvimento microbiano.

Item Avaliado	Perigo Potencial	Efeito Potencial	Severidade	Causa Potencial	Ocorrência	Controles Existentes		Detecção	Categoria do risco	Nível do risco	PLANO DE AÇÃO				Observação
						Para evitar o perigo	Para evitar o efeito				Ação	Recomendação	Área responsável	Data prevista	
DISTRIBUIÇÃO DA ÁGUA PARA INJETÁVEIS															
42	Retorno da água não utilizada para o tanque (retorno do loop / passagem pelo trocador de calor)	Trocador de calor não ajustar a temperatura da água para a faixa especificada (85°C a 95°C)	5	Falha no sensor de temperatura; Problema mecânico ou/e elétrico do equipamento	1	Calibração periódica dos sensores; Manutenção preventiva	Mecânico de plantão, caso necessário	Visível pelo IHM; Sistema de alarme	5	Baixo	-	-	-	-	Antes da entrada no tanque de armazenamento, a WFI recebida passa por um trocador de calor que irá manter/ajustar a temperatura da água entre 85°C e 95°C.

Item Avaliado	Perigo Potencial	Efeito Potencial	Severidade	Causa Potencial	Ocorrência	Controles Existentes		Detecção	Categoria do risco	Nível do risco	PLANO DE AÇÃO				Observação	
						Para evitar o perigo	Para evitar o efeito				Ação	Recomendação	Área responsável	Data prevista		
Sanitização do sistema de armazenamento e loop																
1	Acessar o sistema embarcado do tanque de WFI e programar para enchimento total (100%)	Operador acessar o sistema embarcado com o login de outro operador	Perda de rastreabilidade caso necessite de uma investigação por desvio	1	Erro operacional por descumprir as diretrizes de integridade de dados	4	Treinamento periódico dos operadores	Controle de acesso do sistema via log-book	Somente durante investigação, caso ocorra alguma não conformidade no resultado da qualidade da água	4	Baixo	-	-	-	-	-
2	Acessar o sistema embarcado do tanque de WFI e programar para enchimento total (100%)	Programar de forma inadequada o enchimento	Sanitização não eficaz, podendo a água ficar com contaminantes	4	Erro operacional por não seguir as diretrizes do procedimento	1	Treinamento periódico dos operadores	Possibilidade de nova sanitização	Acompanhamento do funcionamento pelo display (IHM) do sistema embarcado	4	Baixo	-	-	-	-	-

Item Avaliado	Perigo Potencial	Efeito Potencial	Severidade	Causa Potencial	Ocorrência	Controles Existentes		Detecção	Categoria do risco	Nível do risco	PLANO DE AÇÃO				Observação		
						Para evitar o perigo	Para evitar o efeito				Ação	Recomendação	Área responsável	Data prevista			
Sanitização do sistema de armazenamento e loop																	
3	Acessar o sistema embarcado do tanque de WFI e programar para enchimento total (100%)	Ao acessar o sistema embarcado, o operador alterar a programação da temperatura da água	4	Contaminação da água	4	Erro operacional por não seguir as diretrizes do procedimento	1	Treinamento periódico dos operadores	Possibilidade de nova sanitização	Acompanhamento do funcionamento pelo display (IHM) do sistema embarcado	4	Baixo	-	-	-	-	-
4	Acessar o sistema embarcado do tanque de WFI e programar para enchimento total (100%)	Programar o sistema embarcado de forma adequada e o mesmo não executar o comando	4	Sanitização não eficaz, podendo a água ficar com contaminantes	4	Falha no sistema embarcado; Problema mecânico ou elétrico do equipamento	2	Sistema embarcado validado; Manutenção periódica do equipamento.	Mecânico de plantão, caso necessário; Possibilidade de nova sanitização	Acompanhamento do funcionamento pelo display (IHM) do sistema embarcado	8	Baixo	-	-	-	-	-

Item Avaliado	Perigo Potencial	Efeito Potencial	Severidade	Causa Potencial	Ocorrência	Controles Existentes		Detecção	Categoria do risco	Nível do risco	PLANO DE AÇÃO				Observação	
						Para evitar o perigo	Para evitar o efeito				Ação	Recomendação	Área responsável	Data prevista		
Sanitização do sistema de armazenamento e loop																
5	Acessar o sistema embarcado do tanque de WFI e programar para enchimento total (100%)	Ao acessar o sistema embarcado, o operador desligar a bomba do loop	Contaminação do loop e do sistema de armazenamento, ficando a água com contaminantes	4	Erro operacional por não seguir as diretrizes do procedimento	1	Treinamento periódico dos operadores	Possibilidade de nova sanitização	Acompanhamento do funcionamento pelo display (IHM) do sistema embarcado	4	Baixo	-	-	-	-	-
6	Acessar o sistema embarcado dos destiladores e desativar temporariamente seu funcionamento	Operador acessar o sistema embarcado com o login de outro operador	Perda de rastreabilidade caso necessite de uma investigação por desvio	1	Erro operacional por descumprir as diretrizes de integridade de dados	4	Treinamento periódico dos operadores	Controle de acesso do sistema via log-book	Somente durante investigação, caso ocorra alguma não conformidade no resultado da qualidade da água	4	Baixo	-	-	-	-	-

Item Avaliado	Perigo Potencial	Efeito Potencial	Severidade	Causa Potencial	Ocorrência	Controles Existentes		Detecção	Categoria do risco	Nível do risco	PLANO DE AÇÃO				Observação	
						Para evitar o perigo	Para evitar o efeito				Ação	Recomendação	Área responsável	Data prevista		
Sanitização do sistema de armazenamento e loop																
7	Acessar o sistema embarcado dos destiladores e desativar temporariamente seu funcionamento	Ao acessar o sistema embarcado, o operador alterar a programação da temperatura da água	Contaminação da água	4	Erro operacional por não seguir as diretrizes do procedimento	1	Treinamento periódico dos operadores	Possibilidade de nova sanitização	Acompanhamento do funcionamento pelo display (IHM) do sistema embarcado	4	Baixo	-	-	-	-	-
8	Acessar o sistema embarcado dos destiladores e desativar temporariamente seu funcionamento	Ao desativar o funcionamento dos destiladores, não ter a parada dos 4 equipamentos (algum destilador ficar em funcionamento)	Possibilidade de danificar os destiladores	5	Falha no sistema embarcado; Problema mecânico ou elétrico do equipamento	1	Sistema embarcado validado; Manutenção periódica do equipamento.	Mecânico de plantão, caso necessário	Acompanhamento do funcionamento pelo display (IHM) do sistema embarcado	5	Baixo	-	-	-	-	Os 4 destiladores funcionam de forma interligada

Item Avaliado	Perigo Potencial	Efeito Potencial	Severidade	Causa Potencial	Ocorrência	Controles Existentes		Detecção	Categoria do risco	Nível do risco	PLANO DE AÇÃO				Observação	
						Para evitar o perigo	Para evitar o efeito				Ação	Recomendação	Área responsável	Data prevista		
Sanitização do sistema de armazenamento e loop																
9	Programar o sistema embarcado do tanque para drenagem	Ao acessar o sistema embarcado, o operador desligar a bomba do loop	Contaminação do loop e do sistema de armazenamento, ficando a água com contaminantes	4	Erro operacional por não seguir as diretrizes do procedimento	1	Treinamento periódico dos operadores	Possibilidade de nova sanitização	Acompanhamento do funcionamento pelo display (IHM) do sistema embarcado	4	Baixo	-	-	-	-	-
10	Abrir a válvula de drenagem do tanque de WFI	Válvula estar emperrada	Possibilidade de quebra da válvula ao forçar sua abertura	5	Falha na manutenção do equipamento	1	Manutenção preventiva do equipamento	Mecânico de plantão, caso necessário	Detectável no momento da atividade	5	Baixo	-	-	-	-	-

Item Avaliado	Perigo Potencial	Efeito Potencial	Severidade	Causa Potencial	Ocorrência	Controles Existentes		Detecção	Categoria do risco	Nível do risco	PLANO DE AÇÃO				Observação	
						Para evitar o perigo	Para evitar o efeito				Ação	Recomendação	Área responsável	Data prevista		
Sanitização do sistema de armazenamento e loop																
11	Abriu a válvula de drenagem do tanque de WFI	Abriu a válvula errada	Possibilidade de contaminação do sistema de armazenamento de WFI, contaminando a água	4	Erro operacional	1	Treinamento periódico dos operadores	Possibilidade de nova sanitização	Verificação pelo display do sistema embarcado que o nível da água não estará diminuindo	4	Baixo	-	Sinalizar a válvula de drenagem por cor diferenciada	Engenharia	dez/19	Existem várias válvulas no mesmo segmento do equipamento, todas com uma função diferente.
12	Escoar a WFI até que o nível do tanque alcance 60% do volume total	Destiladores voltarem a funcionar durante o escoamento	Sanitização não eficaz, podendo a água ficar com contaminantes	4	Falha do sistema embarcado dos destiladores; Erro operacional no momento da programação dos destiladores.	1	Validação do sistema embarcado; Treinamento do operador.	Possibilidade de nova sanitização	Verificação do nível da água pelo display (IHM) do sistema embarcado	4	Baixo	-	-	-	-	-

Item Avaliado	Perigo Potencial	Efeito Potencial	Severidade	Causa Potencial	Ocorrência	Controles Existentes		Detecção	Categoria do risco	Nível do risco	PLANO DE AÇÃO				Observação	
						Para evitar o perigo	Para evitar o efeito				Ação	Recomendação	Área responsável	Data prevista		
Sanitização do sistema de armazenamento e loop																
13	Escoar a WFI até que o nível do tanque alcance 60% do volume total	Display informar um nível de água não real	Sanitização não eficaz, podendo a água ficar com contaminantes	4	Falha dos sensores do tanque	1	Qualificação do equipamento; Validação do sistema embarcado.	Possibilidade de nova sanitização	Somente durante a revalidação do sistema de água	4	Baixo	-	-	-	-	-
14	Fechar a válvula de dreno	Não fechar totalmente a válvula	O sistema não ficará estanque, podendo assim contaminar a água	4	Desgaste da válvula; Erro operacional por não fechar a válvula de forma adequada	1	Manutenção preventiva do equipamento; Treinamento do operador.	Possibilidade de nova sanitização	Detectável no momento da atividade	4	Baixo	-	-	-	-	-

Item Avaliado	Perigo Potencial	Efeito Potencial	Severidade	Causa Potencial	Ocorrência	Controles Existentes		Detecção	Categoria do risco	Nível do risco	PLANO DE AÇÃO				Observação	
						Para evitar o perigo	Para evitar o efeito				Ação	Recomendação	Área responsável	Data prevista		
Sanitização do sistema de armazenamento e loop																
15	Acessar o sistema embarcado do tanque e programar para enchimento normal (90% a 100%)	Ao acessar o sistema embarcado, o operador desligar a bomba do loop	Contaminação do loop e do sistema de armazenamento, ficando a água com contaminantes	4	Erro operacional por não seguir as diretrizes do procedimento	1	Treinamento periódico dos operadores	Possibilidade de nova sanitização	Acompanhamento do funcionamento pelo display do sistema embarcado	4	Baixo	-	-	-	-	-
16	Acessar o sistema embarcado do tanque e programar para enchimento normal (90% a 100%)	Ao acessar o sistema embarcado, o operador alterar a programação da temperatura da água	Contaminação da água	4	Erro operacional por não seguir as diretrizes do procedimento	1	Treinamento periódico dos operadores	Possibilidade de nova sanitização	Acompanhamento do funcionamento pelo display (IHM) do sistema embarcado	4	Baixo	-	-	-	-	-

Item Avaliado	Perigo Potencial	Efeito Potencial	Severidade	Causa Potencial	Ocorrência	Controles Existentes		Detecção	Categoria do risco	Nível do risco	PLANO DE AÇÃO				Observação	
						Para evitar o perigo	Para evitar o efeito				Ação	Recomendação	Área responsável	Data prevista		
Sanitização do sistema de armazenamento e <i>loop</i>																
17	Acessar o sistema embarcado dos destiladores e ativar novamente seu funcionamento	Ao ativar o funcionamento dos destiladores, não ter o funcionamento dos 4 equipamentos (algum destilador não funcionar)	Não haverá geração de água	5	Falha no sistema embarcado; Problema mecânico ou elétrico do equipamento	1	Sistema embarcado validado; Manutenção periódica do equipamento.	Mecânico de plantão, caso necessário	Acompanhamento do funcionamento pelo display (IHM) do sistema embarcado	5	Baixo	-	-	-	-	-
18	Acessar o sistema embarcado dos destiladores e ativar novamente seu funcionamento	Ao acessar o sistema embarcado, o operador alterar a programação da temperatura da água	Contaminação da água	4	Erro operacional por não seguir as diretrizes do procedimento	1	Treinamento periódico dos operadores	Possibilidade de nova sanitização	Acompanhamento do funcionamento pelo display (IHM) do sistema embarcado	4	Baixo	-	-	-	-	-

Item Avaliado	Perigo Potencial	Efeito Potencial	Severidade	Causa Potencial	Ocorrência	Controles Existentes		Detecção	Categoria do risco	Nível do risco	PLANO DE AÇÃO				Observação	
						Para evitar o perigo	Para evitar o efeito				Ação	Recomendação	Área responsável	Data prevista		
Sanitização do sistema de armazenamento e loop																
19	Acessar o sistema embarcado dos destiladores e ativar novamente seu funcionamento	Operador mexer na configuração dos parâmetros da geração da WFI	Gerar uma água fora da faixa de especificação	4	Erro operacional por não seguir as diretrizes do procedimento	1	Treinamento periódico dos operadores	Possibilidade de nova sanitização	Somente durante investigação, caso ocorra alguma não conformidade no resultado da qualidade da água	4	Baixo	-	-	-	-	-
20	Acompanhar o enchimento do tanque (90% a 100%) e o funcionamento dos equipamentos até a normalidade do sistema	Temperatura da água estiver abaixo de 80°C	Contaminação da WFI	4	Falha no sistema embarcado; Problema mecânico ou elétrico do equipamento; Erro operacional ao desprogramar a temperatura.	1	Sistema embarcado validado; Manutenção periódica do equipamento; Treinamento periódico dos operadores.	Possibilidade de nova sanitização	Acompanhamento do funcionamento pelo display (IHM) do sistema embarcado	4	Baixo	-	-	-	-	-

Item Avaliado	Perigo Potencial	Efeito Potencial	Severidade	Causa Potencial	Ocorrência	Controles Existentes		Detecção	Categoria do risco	Nível do risco	PLANO DE AÇÃO				Observação	
						Para evitar o perigo	Para evitar o efeito				Ação	Recomendação	Área responsável	Data prevista		
Sanitização do sistema de armazenamento e <i>loop</i>																
21	Acompanhar o enchimento do tanque (90% a 100%) e o funcionamento dos equipamentos até a normalidade do sistema	Condutividade da água estar fora da faixa de especificação	Possibilidade da água estar contaminada	4	Falha no sistema embarcado; Problema mecânico ou elétrico do equipamento; Erro operacional ao desprogramar o ciclo de sanitização.	1	Sistema embarcado validado; Manutenção periódica do equipamento; Treinamento periódico dos operadores.	Possibilidade de nova sanitização	Acompanhamento do funcionamento pelo display (IHM) do sistema embarcado	4	Baixo	-	-	-	-	-
22	Acompanhar o enchimento do tanque (90% a 100%) e o funcionamento dos equipamentos até a normalidade do sistema	TOC da água estar fora da faixa de especificação	Possibilidade da água estar contaminada	4	Falha no sistema embarcado; Problema mecânico ou elétrico do equipamento; Erro operacional ao desprogramar o ciclo de sanitização.	1	Sistema embarcado validado; Manutenção periódica do equipamento; Treinamento periódico dos operadores.	Possibilidade de nova sanitização	Acompanhamento do funcionamento pelo display (IHM) do sistema embarcado	4	Baixo	-	-	-	-	-

Item Avaliado	Perigo Potencial	Efeito Potencial	Severidade	Causa Potencial	Ocorrência	Controles Existentes		Detecção	Categoria do risco	Nível do risco	PLANO DE AÇÃO				Observação
						Para evitar o perigo	Para evitar o efeito				Ação	Recomendação	Área responsável	Data prevista	
Sanitização do sistema de armazenamento e loop															
23	Acompanhar o enchimento do tanque (90% a 100%) e o funcionamento dos equipamentos até a normalidade do sistema	Volume de vazão estar fora da faixa de especificação	4	Falha no sistema embarcado; Problema mecânico ou elétrico do equipamento; Erro operacional ao desprogramar o ciclo de sanitização.	1	Sistema embarcado validado; Manutenção periódica do equipamento; Treinamento periódico dos operadores.	Possibilidade de nova sanitização	Acompanhamento do funcionamento pelo display (IHM) do sistema embarcado	4	Baixo	-	-	-	-	-
24	Acompanhar o enchimento do tanque (90% a 100%) e o funcionamento dos equipamentos até a normalidade do sistema	Não realizar o processo de sanitização pelo menos uma vez por turno ou sempre que houver quebra da integridade do sistema	5	Erro operacional por não seguir as diretrizes do procedimento	1	Treinamento periódico dos operadores	Não há	Operações do sistema anotadas em log-book	5	Baixo	-	-	-	-	Quebra da integridade do sistema = quando houver manutenção, intervenção e/ou não conformidade em resultado analítico

Item Avaliado	Perigo Potencial	Efeito Potencial	Severidade	Causa Potencial	Ocorrência	Controles Existentes		Detecção	Categoria do risco	Nível do risco	PLANO DE AÇÃO				Observação	
						Para evitar o perigo	Para evitar o efeito				Ação	Recomendação	Área responsável	Data prevista		
Manutenção preventiva																
1	Desligar a chave geral dos equipamentos	Esquecer de desligar a chave geral	Danificar o equipamento	5	Erro operacional	1	Treinamento do operador	Não há	Detectável pelo próprio operador ao iniciar as etapas da manutenção	5	Baixo	-	-	-	-	-
2	Desligar a chave geral dos equipamentos	Realizar a manutenção em um período que o equipamento esteja em uso (produção ou pesquisa e desenvolvimento)	Utilização de uma água contaminada	5	Erro na programação de produção e manutenção	1	Programação controlada via sistema, onde todos os usuários têm acesso	Não há	Somente durante investigação, caso ocorra alguma não conformidade no resultado da qualidade dos produtos	5	Baixo	-	-	-	-	-

Item Avaliado	Perigo Potencial	Efeito Potencial	Severidade	Causa Potencial	Ocorrência	Controles Existentes		Detecção	Categoria do risco	Nível do risco	PLANO DE AÇÃO				Observação	
						Para evitar o perigo	Para evitar o efeito				Ação	Recomendação	Área responsável	Data prevista		
Manutenção preventiva																
3	Realizar reaperto dos terminais dos IHM	Quebrar algum cabo durante o reaperto	Parada do sistema até troca do cabo	3	Desgaste do cabo	1	Verificação e anotação do status do cabo em cada manutenção preventiva	Para alguns tipos de cabo, existe peça sobressalente	Visível no momento do reajuste	3	Baixo	-	-	-	-	IHM = Interface Homem Máquina (Display dos equipamentos)
4	Verificar integridade dos conectores, cabos, módulos, inversores de frequência, entre outros	Não identificar um cabo que esteja quebrado	Parada do sistema durante a produção de água	4	Erro operacional	1	Verificação e anotação do status do cabo em cada manutenção preventiva	Para alguns tipos de cabo, existe peça sobressalente	Detectável somente quando o perigo ocorrer	4	Baixo	-	-	-	-	-

Item Avaliado	Perigo Potencial	Efeito Potencial	Severidade	Causa Potencial	Ocorrência	Controles Existentes		Detecção	Categoria do risco	Nível do risco	PLANO DE AÇÃO				Observação	
						Para evitar o perigo	Para evitar o efeito				Ação	Recomendação	Área responsável	Data prevista		
Manutenção preventiva																
5	Verificar tensão da fonte de alimentação elétrica	Tensão estar acima da faixa de especificação	Danificar o equipamento	5	Falha na subestação que alimenta os equipamentos	1	Manutenção da subestação de energia elétrica	Não há	Detectável na investigação da causa do dano ao equipamento	5	Baixo	-	-	-	-	A energia elétrica recebida pelo fornecedor (LIGHT) passa por uma subestação, de propriedade do Instituto, e é distribuída para as áreas específicas (CTA, HVAC, etc.). Esta subestação também faz a moderação da tensão elétrica enviada.

Item Avaliado	Perigo Potencial	Efeito Potencial	Severidade	Causa Potencial	Ocorrência	Controles Existentes		Detecção	Categoria do risco	Nível do risco	PLANO DE AÇÃO				Observação	
						Para evitar o perigo	Para evitar o efeito				Ação	Recomendação	Área responsável	Data prevista		
Manutenção preventiva																
6	Verificar tensão da fonte de alimentação elétrica	Tensão estar abaixo da faixa de especificação	Não funcionamento do equipamento até normalizar a tensão elétrica	4	<ul style="list-style-type: none"> Falha na subestação que alimenta os equipamentos; Falha do fornecedor de energia elétrica 	1	Manutenção da subestação de energia elétrica	Gerador de energia elétrica	Detectável ao observar o funcionamento do equipamento	4	Baixo	-	-	-	-	-
7	Realizar limpeza dos componentes dos equipamentos	Deixar algum cabo solto	Não funcionamento do equipamento até ajuste do cabo	3	Erro operacional	1	Treinamento do operador	Não há	Detectável no final do processo de manutenção, ao observar o funcionamento do equipamento	3	Baixo	-	-	-	-	-

Item Avaliado	Perigo Potencial	Efeito Potencial	Severidade	Causa Potencial	Ocorrência	Controles Existentes		Detecção	Categoria do risco	Nível do risco	PLANO DE AÇÃO				Observação	
						Para evitar o perigo	Para evitar o efeito				Ação	Recomendação	Área responsável	Data prevista		
Manutenção preventiva																
8	Substituir as peças necessárias (cabecote, mangueiras, conexões, válvulas, entre outros)	Colocar uma peça de outro equipamento (outro destilador / outro tanque)	Possibilidade do equipamento não funcionar ou funcionar de maneira inadequada	5	Falta de peça adequada; Erro operacional ao selecionar a peça de substituição.	1	Treinamento do operador; Programação de compras	Não há	Detectável no final do processo de manutenção ao observar o funcionamento do equipamento; Quando o equipamento parar durante o uso normal; Registro de troca de peças do equipamento	5	Baixo	-	-	-	-	-

Item Avaliado	Perigo Potencial	Efeito Potencial	Severidade	Causa Potencial	Ocorrência	Controles Existentes		Detecção	Categoria do risco	Nível do risco	PLANO DE AÇÃO				Observação	
						Para evitar o perigo	Para evitar o efeito				Ação	Recomendação	Área responsável	Data prevista		
Manutenção preventiva																
9	Substituir as peças necessárias (cabeçote, mangueiras, conexões, válvulas, entre outros)	Colocar a peça de forma inadequada	Possibilidade do equipamento não funcionar ou funcionar de maneira inadequada, até ajuste da peça	3	Erro operacional	2	Treinamento do operador	Possibilidade de reajuste da peça	Detectável no final do processo de manutenção, ao observar o funcionamento do equipamento	6	Baixo	-	-	-	-	Foi atribuído índice de severidade 3, porque pode ser sanado com um ajuste em tempo curto.

Item Avaliado	Perigo Potencial	Efeito Potencial	Severidade	Causa Potencial	Ocorrência	Controles Existentes		Detecção	Categoria do risco	Nível do risco	PLANO DE AÇÃO				Observação	
						Para evitar o perigo	Para evitar o efeito				Ação	Recomendação	Área responsável	Data prevista		
Manutenção preventiva																
10	Substituir as peças necessárias (cabeçote, mangueiras, conexões, válvulas, entre outros)	Colocar uma peça de qualidade inadequada	Contaminação da água	5	Erro no processo de compra da peça	1	Especificação da qualidade da peça na Ordem de Compra	Não há	Somente durante a investigação do desvio (caso resultado fora de especificação do CQ)	5	Baixo	-	Estabelecer quais peças são críticas para que haja um acompanhamento durante a troca pela equipe de qualificação de equipamentos	Qualificação de equipamentos	jul/20	-

Item Avaliado	Perigo Potencial	Efeito Potencial	Severidade	Causa Potencial	Ocorrência	Controles Existentes		Detecção	Categoria do risco	Nível do risco	PLANO DE AÇÃO				Observação	
						Para evitar o perigo	Para evitar o efeito				Ação	Recomendação	Área responsável	Data prevista		
Manutenção preventiva																
11	Substituir as peças necessárias (cabecote, mangueiras, conexões, válvulas, entre outros)	Descalibrar o equipamento durante a substituição da peça	Funcionamento do sistema fora da qualidade requerida, gerando uma água fora da faixa de especificação requerida	4	Erro operacional	2	Treinamento do operador	Possibilidade de reajuste da peça antes da utilização da água	Detectável no monitoramento da água (<i>off-line e on-line</i>)	8	Baixo	-	Estabelecer quais peças são críticas para que haja um acompanhamento durante a troca pela equipe de qualificação de equipamentos	Qualificação de equipamentos	jul/20	-

Item Avaliado	Perigo Potencial	Efeito Potencial	Severidade	Causa Potencial	Ocorrência	Controles Existentes		Detecção	Categoria do risco	Nível do risco	PLANO DE AÇÃO				Observação	
						Para evitar o perigo	Para evitar o efeito				Ação	Recomendação	Área responsável	Data prevista		
Manutenção preventiva																
12	Substituir as peças necessárias (cabecote, mangueiras, conexões, válvulas, entre outros)	Impossibilidade de realizar troca da peça devido curto tempo de parada de produção	4	Funcionamento do sistema normal, podendo a qualquer momento ter uma parada ou gerar uma contaminação da água	3	Programação de Produção não contemplar um tempo adequado para manutenção	Não há	Não há	Detectável no momento da manutenção	12	Médio	Ter uma avaliação prévia do sistema para planejar melhor o tempo de manutenção	-	Garantia da Qualidade; Qualificação de equipamento; Engenharia	dez/20	As manutenções preventivas são feitas durante uma pequena parada de produção. Não podem se estender por um longo tempo.

Item Avaliado	Perigo Potencial	Efeito Potencial	Severidade	Causa Potencial	Ocorrência	Controles Existentes		Detecção	Categoria do risco	Nível do risco	PLANO DE AÇÃO				Observação	
						Para evitar o perigo	Para evitar o efeito				Ação	Recomendação	Área responsável	Data prevista		
Manutenção preventiva																
13	Substituir as peças necessárias (cabecote, mangueiras, conexões, válvulas, entre outros)	Não ter peça para substituição	Parada do sistema	5	Falha na programação de compras; Quebra de peça não prevista/esperada; Fornecedor não ter a peça.	1	Programação de compras controlada via sistema	Não há	No momento da troca; Pelo sistema de programação de compras	5	Baixo	-	-	-	-	-
14	Ligar a chave geral dos equipamentos	Entrada de alta tensão elétrica	Danificar o equipamento	5	Falha na subestação que alimenta os equipamentos	1	Manutenção da subestação de energia elétrica	Não há	Detectável ao observar o funcionamento do equipamento	5	Baixo	-	-	-	-	-

Item Avaliado	Perigo Potencial	Efeito Potencial	Severidade	Causa Potencial	Ocorrência	Controles Existentes		Detecção	Categoria do risco	Nível do risco	PLANO DE AÇÃO				Observação	
						Para evitar o perigo	Para evitar o efeito				Ação	Recomendação	Área responsável	Data prevista		
Manutenção preventiva																
15	Ligar a chave geral dos equipamentos	Equipamento não funcionar	Parada na produção de água	4	Falha durante a manutenção; Problema no fornecimento de energia elétrica.	2	Manutenção realizada por operadores experientes; Subestação elétrica que modera a tensão elétrica enviada ao equipamento.	Possibilidade de reajuste das atividades de manutenção	Detectável ao observar o não funcionamento do equipamento	8	Baixo	-	-	-	-	Foi atribuído índice de severidade 4, por se levar em consideração o pior caso para este perigo: Afeta o sistema com demora na retomada.

Item Avaliado	Perigo Potencial	Efeito Potencial	Severidade	Causa Potencial	Ocorrência	Controles Existentes		Detecção	Categoria do risco	Nível do risco	PLANO DE AÇÃO				Observação	
						Para evitar o perigo	Para evitar o efeito				Ação	Recomendação	Área responsável	Data prevista		
Manutenção preventiva																
16	Verificar estanqueidade do equipamento	Não perceber algum vazamento	Possibilidade de contaminação da água ao longo de sua utilização	5	Erro operacional	1	Treinamento do operador	Não há	Somente durante o funcionamento de rotina do equipamento	5	Baixo	-	Criar um <i>checklist</i> , baseado em risco, dos principais pontos de verificação da estanqueidade do sistema de água	Engenharia	dez/19	-
17	Verificar o funcionamento do equipamento de forma geral	Não realizar sanitização do sistema e monitoramento da água após manutenção	Utilização de uma água contaminada	5	Erro operacional por não ter seguido as diretrizes do Procedimento	1	Treinamento do operador	Verificação do resultado da qualidade da água antes da utilização	Logbook do equipamento	5	Baixo	-	-	-	-	-

Item Avaliado	Perigo Potencial	Efeito Potencial	Severidade	Causa Potencial	Ocorrência	Controles Existentes		Detecção	Categoria do risco	Nível do risco	PLANO DE AÇÃO				Observação	
						Para evitar o perigo	Para evitar o efeito				Ação	Recomendação	Área responsável	Data prevista		
Manutenção preventiva																
18	Verificar o funcionamento do equipamento de forma geral	Não realizar a verificação de todos os parâmetros necessários para o bom funcionamento do equipamento	Possibilidade de algum parâmetro estar fora da especificação, gerando assim uma WFI com qualidade inadequada	4	Erro operacional	2	Treinamento do operador	Teste de CQ da água antes da liberação para uso	Somente durante investigação, caso ocorra alguma não conformidade no resultado da qualidade da água	8	Baixo	-	Criar um <i>checklist</i> , baseado em risco, dos principais parâmetros que devem ser verificados ao final da manutenção	Engenharia	dez/19	-
												-	Verificação do status de qualificação do equipamento, após manutenção	Qualificação de equipamentos	jul/20	-

Item Avaliado	Perigo Potencial	Efeito Potencial	Severidade	Causa Potencial	Ocorrência	Controles Existentes		Detecção	Categoria do risco	Nível do risco	PLANO DE AÇÃO				Observação	
						Para evitar o perigo	Para evitar o efeito				Ação	Recomendação	Área responsável	Data prevista		
Monitoramento <i>off-line</i> da WFI (coleta e testes de CQ)																
1	Selecionar e identificar os materiais para realização da coleta da WFI	Selecionar o material errado	Possibilidade de afetar o resultado do teste de Controle de Qualidade (CQ)	4	Erro operacional por não ter seguido as diretrizes do Procedimento	1	Treinamento periódico dos operadores	Verificação visual dos frascos/sacos pelo CQ no momento do recebimento das amostras (antes da execução dos testes)	No momento da amostragem ou no recebimento dos frascos/sacos pelo CQ	4	Baixo	-	-	-	-	-

Item Avaliado	Perigo Potencial	Efeito Potencial	Severidade	Causa Potencial	Ocorrência	Controles Existentes		Detecção	Categoria do risco	Nível do risco	PLANO DE AÇÃO				Observação	
						Para evitar o perigo	Para evitar o efeito				Ação	Recomendação	Área responsável	Data prevista		
Monitoramento <i>off-line</i> da WFI (coleta e testes de CQ)																
2	Selecionar e identificar os materiais para realização da coleta da WFI	Não selecionar o quantitativo correto de materiais	4	Deixar de coletar alguma amostra, não tendo como realizar o teste / Perda de rastreabilidade da coleta	2	Erro operacional por não ter seguido o quantitativo estabelecido em Procedimento	Treinamento periódico dos operadores	Possibilidade de nova coleta	No momento da amostragem	8	Baixo	-	Levar frasco/saco sobressalente	Produção de Imunobiológicos e Pesquisa e Desenvolvimento	dez/19	Uma coleta é realizada em vários frascos, que fazem parte de uma única amostra, portanto deve ser realizada no mesmo momento e ponto de coleta.

Item Avaliado	Perigo Potencial	Efeito Potencial	Severidade	Causa Potencial	Ocorrência	Controles Existentes		Detecção	Categoria do risco	Nível do risco	PLANO DE AÇÃO				Observação	
						Para evitar o perigo	Para evitar o efeito				Ação	Recomendação	Área responsável	Data prevista		
Monitoramento <i>off-line</i> da WFI (coleta e testes de CQ)																
3	Selecionar e identificar os materiais para realização da coleta da WFI	Identificar o frasco errado (ex.: identificar um frasco de TOC como sendo para análise microbiológica)	Resultado falso no teste de CQ	4	Erro operacional na identificação	1	Treinamento periódico dos operadores	Possibilidade de nova coleta	Somente durante a investigação do desvio (resultado positivo do CQ), porque a atividade é realizada apenas por um operador	4	Baixo	-	-	-	-	-

Item Avaliado	Perigo Potencial	Efeito Potencial	Severidade	Causa Potencial	Ocorrência	Controles Existentes		Detecção	Categoria do risco	Nível do risco	PLANO DE AÇÃO				Observação	
						Para evitar o perigo	Para evitar o efeito				Ação	Recomendação	Área responsável	Data prevista		
Monitoramento <i>off-line</i> da WFI (coleta e testes de CQ)																
4	Selecionar e identificar os materiais para realização da coleta da WFI	Abrir o frasco/saco antes do momento da coleta	Possibilidade de contaminação do frasco/saco, gerando um falso positivo no teste de CQ	4	Erro operacional por não ter seguido as diretrizes do Procedimento	2	Treinamento periódico dos operadores	Possibilidade de nova coleta / reanálise	Somente durante a investigação do desvio do desvio positivo do CQ), porque a atividade é realizada apenas por um operador	8	Baixo	-	Estabelecer quais pontos de saída de WFI são críticos à qualidade, e inserir um operador de apoio para realização da coleta	Produção de Imunobiológicos e Pesquisa e Desenvolvimento	dez/19	-

Item Avaliado	Perigo Potencial	Efeito Potencial	Severidade	Causa Potencial	Ocorrência	Controles Existentes		Detecção	Categoria do risco	Nível do risco	PLANO DE AÇÃO				Observação	
						Para evitar o perigo	Para evitar o efeito				Ação	Recomendação	Área responsável	Data prevista		
Monitoramento <i>off-line</i> da WFI (coleta e testes de CQ)																
5	Selecionar e identificar os materiais para realização da coleta da WFI	Selecionar um material danificado	Possibilidade de contaminação do frasco/saco, gerando um falso positivo no teste de CQ	4	Erro operacional ao não realizar a inspeção do frasco/saco; Dano do material ser pequeno para ser observado a olho nu.	2	Verificação visual da integridade do frasco/saco no momento da seleção	Possibilidade de nova coleta / reanálise	Somente durante a investigação do desvio (caso resultado fora de especificação do CQ)	8	Baixo	-	-	-	-	-

Item Avaliado	Perigo Potencial	Efeito Potencial	Severidade	Causa Potencial	Ocorrência	Controles Existentes		Detecção	Categoria do risco	Nível do risco	PLANO DE AÇÃO				Observação	
						Para evitar o perigo	Para evitar o efeito				Ação	Recomendação	Área responsável	Data prevista		
Monitoramento <i>off-line</i> da WFI (coleta e testes de CQ)																
6	Sanitizar, com álcool 70%, as maletas transportadoras	Sanitizar de forma inadequada (deixando de sanitizar alguma área da maleta; não realizar o arraste estratégico para retirada do particulado; não respeitar o tempo de ação do sanitizante; entre outros)	Alojamento de particulado na parede externa do frasco/saco, carregando o mesmo para a área de teste de CQ	1	Erro operacional ao realizar o procedimento	2	Treinamento periódico dos operadores	Limpeza dos frascos/sacos antes de entrarem na área de teste	Não detecta	2	Baixo	-	-	-	-	-
7	Sanitizar, com álcool 70%, as maletas transportadoras	Utilizar um sanitizante fora da especificação (concentração inadequada)	Não eliminação da possível biocarga contida na maleta, carregando o mesmo para a área de teste de CQ	1	Utilizar o sanitizante sem aguardar o laudo do CQ	2	Teste de CQ da solução sanitizante	Limpeza dos frascos/sacos antes de entrarem na área de teste	Laudo de CQ do sanitizante	2	Baixo	-	-	-	-	-

Item Avaliado	Perigo Potencial	Efeito Potencial	Severidade	Causa Potencial	Ocorrência	Controles Existentes		Detecção	Categoria do risco	Nível do risco	PLANO DE AÇÃO				Observação
						Para evitar o perigo	Para evitar o efeito				Ação	Recomendação	Área responsável	Data prevista	
Monitoramento <i>off-line</i> da WFI (coleta e testes de CQ)															
8	Seguir com os materiais para a área de coleta	Danificar os frascos/sacos, podendo contaminar os mesmos. Gerando um falso positivo no teste do CQ	4	Erro operacional ao não ter o devido cuidado com os materiais	1	Treinamento periódico dos operadores	Maleta apropriada e sanitizada para o transporte; Possibilidade de nova coleta / reanálise	No momento da coleta, caso haja vazamento	4	Baixo	-	-	-	-	-
9	Iniciar o processo de coleta abrindo a torneira e drenando a água	Drenagem inadequada, podendo restar algum resíduo de biocarga, gerando um resultado falso positivo no teste do CQ	4	Erro operacional por não ter seguido as diretrizes do Procedimento	1	Treinamento periódico dos operadores	Tempo mínimo de drenagem deve ser de 5 minutos para que haja uma boa eliminação da biocarga, mesmo com a válvula semiaberta; Possibilidade de nova coleta / reanálise	Somente durante a investigação do desvio (caso resultado fora de especificação do CQ)	4	Baixo	-	-	-	-	-

Item Avaliado	Perigo Potencial	Efeito Potencial	Severidade	Causa Potencial	Ocorrência	Controles Existentes		Detecção	Categoria do risco	Nível do risco	PLANO DE AÇÃO				Observação	
						Para evitar o perigo	Para evitar o efeito				Ação	Recomendação	Área responsável	Data prevista		
Monitoramento <i>off-line</i> da WFI (coleta e testes de CQ)																
10	Iniciar o processo de coleta abrindo a torneira e drenando a água	Não drenar o tempo suficiente (5 minutos)	Possibilidade de restar alguma biocarga no sistema de coleta, gerando um resultado falso positivo no teste do CQ	4	Erro operacional por não ter seguido as diretrizes do Procedimento	1	Treinamento periódico dos operadores; Atividade realizada com cronômetro	Possibilidade de nova coleta / reanálise	Não há	4	Baixo	-	Inserir no protocolo um campo para anotação da hora de início e fim da atividade de drenagem	Produção de Imunobiológicos e Pesquisa e Desenvolvimento	dez/19	-
11	Ajustar a abertura da torneira em fluxo baixo de água e contínuo	Deixar o fluxo de água alto	Gerar bolhas na amostra, impactando no resultado do teste de TOC	4	Erro operacional ao ajustar o fluxo da água	2	Treinamento periódico dos operadores	Possibilidade de descartar o volume amostrado e coletar novo	Detecção visual pelo operador da coleta e pelo analista do CQ	8	Baixo	-	-	-	-	-

Item Avaliado	Perigo Potencial	Efeito Potencial	Severidade	Causa Potencial	Ocorrência	Controles Existentes		Detecção	Categoria do risco	Nível do risco	PLANO DE AÇÃO				Observação		
						Para evitar o perigo	Para evitar o efeito				Ação	Recomendação	Área responsável	Data prevista			
Monitoramento <i>off-line</i> da WFI (coleta e testes de CQ)																	
12	Ajustar a abertura da torneira em fluxo baixo de água e contínuo	Não deixar um fluxo contínuo de água	4	Gerar bolhas na amostra, impactando no resultado do teste de TOC	2	Erro operacional ao ajustar o fluxo da água	2	Treinamento periódico dos operadores	Possibilidade de descartar o volume amostrado, ajustar o fluxo da água e realizar nova coleta	Detecção visual pelo operador da coleta	8	Baixo	-	-	-	-	-
13	Selecionar o frasco/saco de amostragem	Selecionar o frasco de outra amostragem (amostragem microbiológica)	4	Possibilidade de afetar o resultado do teste de Controle de Qualidade (CQ)	1	Erro operacional por não ter seguido as diretrizes do Procedimento	1	Treinamento periódico dos operadores	Verificação visual dos frascos/sacos pelo CQ no momento do recebimento das amostras (antes da execução dos testes); Possibilidade de nova coleta / reanálise	No momento da amostragem ou no recebimento dos frascos/sacos pelo CQ	4	Baixo	-	-	-	-	-

Item Avaliado	Perigo Potencial	Efeito Potencial	Severidade	Causa Potencial	Ocorrência	Controles Existentes		Detecção	Categoria do risco	Nível do risco	PLANO DE AÇÃO				Observação	
						Para evitar o perigo	Para evitar o efeito				Ação	Recomendação	Área responsável	Data prevista		
Monitoramento <i>off-line</i> da WFI (coleta e testes de CQ)																
14	Retirar a tampa do frasco ou abrir o saco de amostragem de TOC	Operador tocar na parte interna da tampa do frasco ou na parte interna do saco de coleta	Possibilidade de afetar o resultado do teste de Controle de Qualidade (CQ)	4	Erro operacional por não ter seguido as diretrizes do Procedimento	1	Treinamento periódico dos operadores	Possibilidade de nova coleta / reanálise	Caso o operador não tenha percebido o erro, não tem como detectar	4	Baixo	-	Levar frasco/saco sobressalente para troca, caso o operador perceba que tocou na parte interna do material	-	-	-
15	Retirar a tampa do frasco ou abrir o saco de amostragem de TOC	Manusear a válvula com uma mão e segurar a tampa na outra mão	Possibilidade de gerar um acidente; Possibilidade de contaminação da tampa; Coleta não será realizada de forma correta, podendo interferir na qualidade da amostra.	4	Erro operacional por não ter seguido as diretrizes do Procedimento	1	Treinamento periódico dos operadores	Possibilidade de nova coleta / reanálise	Somente durante a investigação do desvio (caso resultado fora de especificação do CQ)	4	Baixo	-	Estabelecer quais pontos de saída de WFI são críticos à qualidade, e inserir um operador de apoio para realização da coleta	Produção de Imunobiológicos e Pesquisa e Desenvolvimento	dez/19	-

Item Avaliado	Perigo Potencial	Efeito Potencial	Severidade	Causa Potencial	Ocorrência	Controles Existentes		Detecção	Categoria do risco	Nível do risco	PLANO DE AÇÃO				Observação	
						Para evitar o perigo	Para evitar o efeito				Ação	Recomendação	Área responsável	Data prevista		
Monitoramento <i>off-line</i> da WFI (coleta e testes de CQ)																
16	Retirar a tampa do frasco ou abrir o saco de amostragem de TOC	Apoiar a tampa em local inadequado (chão, superfície não estável, superfície suja, entre outros)	Possibilidade de contaminação do frasco/saco, gerando um falso positivo no teste de CQ	4	Erro operacional por não ter seguido as diretrizes do Procedimento	1	Treinamento periódico dos operadores	Possibilidade de nova coleta / reanálise	Somente durante a investigação do desvio (caso resultado fora de especificação do CQ)	4	Baixo	-	Estabelecer quais pontos de saída de WFI são críticos à qualidade, e inserir um operador de apoio para realização da coleta	Produção de Imunobiológicos e Pesquisa e Desenvolvimento	dez/19	-
17	Retirar a tampa do frasco ou abrir o saco de amostragem de TOC	Deixar o frasco aberto antes do momento imediato da coleta	Possibilidade de contaminação do frasco/saco, gerando um falso positivo no teste de CQ	4	Erro operacional por não ter seguido as diretrizes do Procedimento	1	Treinamento periódico dos operadores	Possibilidade de nova coleta / reanálise	Somente durante a investigação do desvio (caso resultado fora de especificação do CQ)	4	Baixo	-	Estabelecer quais pontos de saída de WFI são críticos à qualidade, e inserir um operador de apoio para realização da coleta	Produção de Imunobiológicos e Pesquisa e Desenvolvimento	dez/19	-

Item Avaliado	Perigo Potencial	Efeito Potencial	Severidade	Causa Potencial	Ocorrência	Controles Existentes		Detecção	Categoria do risco	Nível do risco	PLANO DE AÇÃO				Observação	
						Para evitar o perigo	Para evitar o efeito				Ação	Recomendação	Área responsável	Data prevista		
Monitoramento <i>off-line</i> da WFI (coleta e testes de CQ)																
18	Retirar a tampa do frasco ou abrir o saco de amostragem de TOC	Operador tossir, falar e/ou respirar próximo a tampa e frasco/saco coletor	Possibilidade de contaminação do frasco/saco, gerando um falso positivo no teste de CQ	4	Erro operacional por não ter seguido as diretrizes do Procedimento	1	Treinamento periódico dos operadores; Impossibilidade de realização da coleta, caso o operador apresente problemas de saúde	Possibilidade de nova coleta / reanálise	Somente durante a investigação do desvio (caso resultado fora de especificação do CQ)	4	Baixo	-	Estabelecer quais pontos de saída de WFI são críticos à qualidade, e inserir um operador de apoio para realização da coleta	Produção de Imunobiológicos e Pesquisa e Desenvolvimento	dez/19	-
19	Realizar a coleta para TOC	Coletar primeiramente as amostras para teste microbiológico	Contaminação da amostra por não ter sanitizado o ponto antes da coleta microbiológica	4	Erro operacional por não ter seguido as diretrizes do Procedimento	1	Treinamento periódico dos operadores	Possibilidade de nova coleta / reanálise	Protocolo com o horário de realização de cada coleta	4	Baixo	-	-	-	-	-

Item Avaliado	Perigo Potencial	Efeito Potencial	Severidade	Causa Potencial	Ocorrência	Controles Existentes		Detecção	Categoria do risco	Nível do risco	PLANO DE AÇÃO				Observação
						Para evitar o perigo	Para evitar o efeito				Ação	Recomendação	Área responsável	Data prevista	
Monitoramento <i>off-line</i> da WFI (coleta e testes de CQ)															
20	Realizar a coleta para TOC	Não rinsar o frasco 3 vezes	4	Erro operacional por não ter seguido as diretrizes do Procedimento	1	Treinamento periódico dos operadores	Possibilidade de nova coleta / reanálise	Somente durante a investigação do desvio (caso resultado fora de especificação do CQ)	4	Baixo	-	-	-	-	-
21	Realizar a coleta para TOC	Operador tossir, falar e/ou respirar próximo ao frasco de amostragem	4	Erro operacional por não ter seguido as diretrizes do Procedimento	1	Treinamento periódico dos operadores; Impossibilidade de realização da coleta, caso o operador apresente problemas de saúde	Possibilidade de nova coleta / reanálise	Somente durante a investigação do desvio (caso resultado fora de especificação do CQ)	4	Baixo	-	Estabelecer quais pontos de saída de WFI são críticos à qualidade, e inserir um operador de apoio para realização da coleta	Produção de Imunobiológicos e Pesquisa e Desenvolvimento	dez/19	-

Item Avaliado	Perigo Potencial	Efeito Potencial	Severidade	Causa Potencial	Ocorrência	Controles Existentes		Detecção	Categoria do risco	Nível do risco	PLANO DE AÇÃO				Observação	
						Para evitar o perigo	Para evitar o efeito				Ação	Recomendação	Área responsável	Data prevista		
Monitoramento <i>off-line</i> da WFI (coleta e testes de CQ)																
22	Realizar a coleta para TOC	Coletar o volume do frasco permitindo a presença de bolhas	Interferência na análise de CQ, gerando um resultado não real	4	<ul style="list-style-type: none"> • Posição incorreta do frasco; • Fluxo alto da água 	2	Treinamento periódico dos operadores	Possibilidade de descartar o volume amostrado e coletar novo	Detecção visual pelo operador da coleta e pelo analista do CQ	8	Baixo	-	-	-	-	-
23	Realizar a coleta para TOC	Não completar o frasco com WFI	Interferência na análise de CQ, gerando um resultado não real	4	Erro operacional por não ter seguido as diretrizes do Procedimento	1	Treinamento periódico dos operadores	Verificação visual dos frascos/sacos pelo CQ no momento do recebimento das amostras (antes da execução dos testes); Possibilidade de nova coleta / reanálise	Detecção visual pelo operador da coleta e pelo analista do CQ	4	Baixo	-	-	-	-	-

Item Avaliado	Perigo Potencial	Efeito Potencial	Severidade	Causa Potencial	Ocorrência	Controles Existentes		Detecção	Categoria do risco	Nível do risco	PLANO DE AÇÃO				Observação	
						Para evitar o perigo	Para evitar o efeito				Ação	Recomendação	Área responsável	Data prevista		
Monitoramento <i>off-line</i> da WFI (coleta e testes de CQ)																
24	Fechar o frasco e acondicionar na maleta	Deixar o frasco aberto depois do momento imediato da coleta	Interferência na análise de CQ, gerando um resultado não real	4	Erro operacional por não ter seguido as diretrizes do Procedimento	1	Treinamento periódico dos operadores	Possibilidade de nova coleta / reanálise	Somente durante a investigação do desvio (caso resultado fora de especificação do CQ)	4	Baixo	-	Estabelecer quais pontos de saída de WFI são críticos à qualidade, e inserir um operador de apoio para realização da coleta	Produção de Imunobiológicos e Pesquisa e Desenvolvimento	dez/19	-
25	Fechar o frasco e acondicionar na maleta	Não acondicionar a amostra na maleta térmica imediatamente após a coleta	Alteração na temperatura da amostra, impactando no resultado do teste de CQ	4	Erro operacional por não ter seguido as diretrizes do Procedimento	1	Treinamento periódico dos operadores	Possibilidade de nova coleta / reanálise	Somente durante a investigação do desvio (caso resultado fora de especificação do CQ)	4	Baixo	-	Estabelecer quais pontos de saída de WFI são críticos à qualidade, e inserir um operador de apoio para realização da coleta	Produção de Imunobiológicos e Pesquisa e Desenvolvimento	dez/19	-

Item Avaliado	Perigo Potencial	Efeito Potencial	Severidade	Causa Potencial	Ocorrência	Controles Existentes		Detecção	Categoria do risco	Nível do risco	PLANO DE AÇÃO				Observação	
						Para evitar o perigo	Para evitar o efeito				Ação	Recomendação	Área responsável	Data prevista		
Monitoramento <i>off-line</i> da WFI (coleta e testes de CQ)																
26	Retirar a tampa do frasco para amostragem de CONDUTIVIDADE	Operador tocar na parte interna da tampa do frasco ou na parte interna do saco de coleta	Possibilidade de afetar o resultado do teste de Controle de Qualidade (CQ)	4	Erro operacional por não ter seguido as diretrizes do Procedimento	1	Treinamento periódico dos operadores	Possibilidade de nova coleta / reanálise	Caso o operador não tenha percebido o erro, não tem como detectar	4	Baixo	-	Levar frasco/saco sobressalente para troca, caso o operador perceba que tocou na parte interna do material	-	-	-
27	Retirar a tampa do frasco para amostragem de CONDUTIVIDADE	Manusear a válvula com uma mão e segurar a tampa na outra mão	Possibilidade de gerar um acidente; Possibilidade de contaminação da tampa; Coleta não será realizada de forma correta, podendo interferir na qualidade da amostra.	4	Erro operacional por não ter seguido as diretrizes do Procedimento	1	Treinamento periódico dos operadores	Possibilidade de nova coleta / reanálise	Somente durante a investigação do desvio (caso resultado fora de especificação do CQ)	4	Baixo	-	Estabelecer quais pontos de saída de WFI são críticos à qualidade, e inserir um operador de apoio para realização da coleta	Produção de Imunobiológicos e Pesquisa e Desenvolvimento	dez/19	-

Item Avaliado	Perigo Potencial	Efeito Potencial	Severidade	Causa Potencial	Ocorrência	Controles Existentes		Detecção	Categoria do risco	Nível do risco	PLANO DE AÇÃO				Observação	
						Para evitar o perigo	Para evitar o efeito				Ação	Recomendação	Área responsável	Data prevista		
Monitoramento <i>off-line</i> da WFI (coleta e testes de CQ)																
28	Retirar a tampa do frasco para amostragem de CONDUTIVIDADE	Apoiar a tampa em local inadequado (chão, superfície não estável, superfície suja, entre outros)	Possibilidade de contaminação do frasco/saco, gerando um falso positivo no teste de CQ	4	Erro operacional por não ter seguido as diretrizes do Procedimento	1	Treinamento periódico dos operadores	Possibilidade de nova coleta / reanálise	Somente durante a investigação do desvio (caso resultado fora de especificação do CQ)	4	Baixo	-	Estabelecer quais pontos de saída de WFI são críticos à qualidade, e inserir um operador de apoio para realização da coleta	Produção de Imunobiológicos e Pesquisa e Desenvolvimento	dez/19	-
29	Retirar a tampa do frasco para amostragem de CONDUTIVIDADE	Deixar o frasco aberto antes do momento imediato da coleta	Possibilidade de contaminação do frasco/saco, gerando um falso positivo no teste de CQ	4	Erro operacional por não ter seguido as diretrizes do Procedimento	1	Treinamento periódico dos operadores	Possibilidade de nova coleta / reanálise	Somente durante a investigação do desvio (caso resultado fora de especificação do CQ)	4	Baixo	-	Estabelecer quais pontos de saída de WFI são críticos à qualidade, e inserir um operador de apoio para realização da coleta	Produção de Imunobiológicos e Pesquisa e Desenvolvimento	dez/19	-

Item Avaliado	Perigo Potencial	Efeito Potencial	Severidade	Causa Potencial	Ocorrência	Controles Existentes		Detecção	Categoria do risco	Nível do risco	PLANO DE AÇÃO				Observação	
						Para evitar o perigo	Para evitar o efeito				Ação	Recomendação	Área responsável	Data prevista		
Monitoramento <i>off-line</i> da WFI (coleta e testes de CQ)																
30	Retirar a tampa do frasco para amostragem de CONDUTIVIDADE	Operador tossir, falar e/ou respirar próximo a tampa e frasco/saco coletor	Possibilidade de contaminação do frasco/saco, gerando um falso positivo no teste de CQ	4	Erro operacional por não ter seguido as diretrizes do Procedimento	1	Treinamento periódico dos operadores; Impossibilidade de realização da coleta, caso o operador apresente problemas de saúde	Possibilidade de nova coleta / reanálise	Somente durante a investigação do desvio (caso resultado fora de especificação do CQ)	4	Baixo	-	Estabelecer quais pontos de saída de WFI são críticos à qualidade, e inserir um operador de apoio para realização da coleta	Produção de Imunobiológicos e Pesquisa e Desenvolvimento	dez/19	-
31	Realizar a coleta para CONDUTIVIDADE	Coletar primeiramente as amostras para teste microbiológico	Contaminação da amostra por não ter sanitizado o ponto antes da coleta microbiológica	4	Erro operacional por não ter seguido as diretrizes do Procedimento	1	Treinamento periódico dos operadores	Possibilidade de nova coleta / reanálise	Protocolo com o horário de realização de cada coleta	4	Baixo	-	-	-	-	-

Item Avaliado	Perigo Potencial	Efeito Potencial	Severidade	Causa Potencial	Ocorrência	Controles Existentes		Detecção	Categoria do risco	Nível do risco	PLANO DE AÇÃO				Observação	
						Para evitar o perigo	Para evitar o efeito				Ação	Recomendação	Área responsável	Data prevista		
Monitoramento <i>off-line</i> da WFI (coleta e testes de CQ)																
32	Realizar a coleta para CONDUTIVIDADE	Não rinsar o frasco 3 vezes	Presença de resíduo na amostra, afetando o resultado do teste de CQ	4	Erro operacional por não ter seguido as diretrizes do Procedimento	1	Treinamento periódico dos operadores	Possibilidade de nova coleta / reanálise	Somente durante a investigação do desvio (caso resultado fora de especificação do CQ)	4	Baixo	-	-	-	-	-
33	Realizar a coleta para CONDUTIVIDADE	Operador tossir, falar e/ou respirar próximo ao frasco de amostragem	Possibilidade de contaminação do frasco/saco, gerando um falso positivo no teste de CQ	4	Erro operacional por não ter seguido as diretrizes do Procedimento	1	<ul style="list-style-type: none"> Treinamento periódico dos operadores; Impossibilidade de realização da coleta, caso o operador apresente problemas de saúde 	Possibilidade de nova coleta / reanálise	Somente durante a investigação do desvio (caso resultado fora de especificação do CQ)	4	Baixo	-	Estabelecer quais pontos de saída de WFI são críticos à qualidade, e inserir um operador de apoio para realização da coleta	Produção de Imunobiológicos e Pesquisa e Desenvolvimento	dez/19	-

Item Avaliado	Perigo Potencial	Efeito Potencial	Severidade	Causa Potencial	Ocorrência	Controles Existentes		Detecção	Categoria do risco	Nível do risco	PLANO DE AÇÃO				Observação	
						Para evitar o perigo	Para evitar o efeito				Ação	Recomendação	Área responsável	Data prevista		
Monitoramento <i>off-line</i> da WFI (coleta e testes de CQ)																
34	Realizar a coleta para CONDUTIVIDADE	Coletar o volume do frasco permitindo a presença de bolhas	4	Interferência na análise de CQ, gerando um resultado não real	• Posição incorreta do frasco; • Fluxo alto da água	2	Treinamento periódico dos operadores	Possibilidade de descartar o volume amostrado e coletar novo	Detecção visual pelo operador da coleta e pelo analista do CQ	8	Baixo	-	-	-	-	-
35	Realizar a coleta para CONDUTIVIDADE	Não completar o frasco com WFI	4	Interferência na análise de CQ, gerando um resultado não real	Erro operacional por não ter seguido as diretrizes do Procedimento	1	Treinamento periódico dos operadores	• Verificação visual dos frascos/sacos pelo CQ no momento do recebimento das amostras (antes da execução dos testes); • Possibilidade de nova coleta / reanálise	Detecção visual pelo operador da coleta e pelo analista do CQ	4	Baixo	-	-	-	-	-

Item Avaliado	Perigo Potencial	Efeito Potencial	Severidade	Causa Potencial	Ocorrência	Controles Existentes		Detecção	Categoria do risco	Nível do risco	PLANO DE AÇÃO				Observação	
						Para evitar o perigo	Para evitar o efeito				Ação	Recomendação	Área responsável	Data prevista		
Monitoramento <i>off-line</i> da WFI (coleta e testes de CQ)																
36	Fechar o frasco e a torneira, e acondicionar a amostra na maleta	Deixar o frasco aberto depois do momento imediato da coleta	Interferência na análise de CQ, gerando um resultado não real	4	Erro operacional por não ter seguido as diretrizes do Procedimento	1	Treinamento periódico dos operadores	Possibilidade de nova coleta / reanálise	Somente durante a investigação do desvio (caso resultado fora de especificação do CQ)	4	Baixo	-	Estabelecer quais pontos de saída de WFI são críticos à qualidade, e inserir um operador de apoio para realização da coleta	Produção de Imunobiológicos e Pesquisa e Desenvolvimento	dez/19	-
37	Fechar o frasco e a torneira, e acondicionar a amostra na maleta	Não acondicionar a amostra na maleta térmica imediatamente após a coleta	Alteração na temperatura da amostra, impactando no resultado do teste de CQ	4	Erro operacional por não ter seguido as diretrizes do Procedimento	1	Treinamento periódico dos operadores	Possibilidade de nova coleta / reanálise	Somente durante a investigação do desvio (caso resultado fora de especificação do CQ)	4	Baixo	-	Estabelecer quais pontos de saída de WFI são críticos à qualidade, e inserir um operador de apoio para realização da coleta	Produção de Imunobiológicos e Pesquisa e Desenvolvimento	dez/19	-

Item Avaliado	Perigo Potencial	Efeito Potencial	Severidade	Causa Potencial	Ocorrência	Controles Existentes		Detecção	Categoria do risco	Nível do risco	PLANO DE AÇÃO				Observação	
						Para evitar o perigo	Para evitar o efeito				Ação	Recomendação	Área responsável	Data prevista		
Monitoramento <i>off-line</i> da WFI (coleta e testes de CQ)																
38	Rinsar a saída de água com álcool a 70%	Sanitização inadequada (deixar de contemplar alguma área, rinsar pouco alguma área, entre outros)	Não remoção do particulado, podendo afetar a amostra. Gerando um resultado não real do CQ	4	Erro operacional por não ter seguido as diretrizes do Procedimento	1	Treinamento periódico dos operadores	Possibilidade de nova coleta / reanálise	Não há	4	Baixo	-	-	-	-	-
39	Rinsar a saída de água com álcool a 70%	Utilizar um sanitizante fora da especificação (concentração inadequada)	Não eliminação da biocarga local, gerando um resultado não real no teste do CQ da amostra	4	Utilizar o sanitizante sem aguardar o laudo do CQ	2	Teste de CQ da solução sanitizante	Limpeza dos frascos/sacos antes de entrarem na área de teste	Laudo de CQ do sanitizante	8	Baixo	-	-	-	-	-

Item Avaliado	Perigo Potencial	Efeito Potencial	Severidade	Causa Potencial	Ocorrência	Controles Existentes		Detecção	Categoria do risco	Nível do risco	PLANO DE AÇÃO				Observação	
						Para evitar o perigo	Para evitar o efeito				Ação	Recomendação	Área responsável	Data prevista		
Monitoramento <i>off-line</i> da WFI (coleta e testes de CQ)																
40	Ajustar a abertura da torneira em fluxo baixo de água e contínuo	Deixar o fluxo de água alto	Desprender grande volume de particulado, podendo assim contaminar a amostra. Gerando um resultado não real no teste do CQ	4	Erro operacional ao ajustar o fluxo da água	2	Treinamento periódico dos operadores	Possibilidade de nova coleta / reanálise	Detecção visual pelo operador da coleta	8	Baixo	-	-	-	-	-
41	Ajustar a abertura da torneira em fluxo baixo de água e contínuo	Não deixar um fluxo contínuo de água	Possibilidade de causar turbulência no ar da área da coleta, podendo contaminar assim a amostra. Gerando um resultado não real no teste do CQ	4	Erro operacional ao ajustar o fluxo da água	2	Treinamento periódico dos operadores	Possibilidade de nova coleta / reanálise	Detecção visual pelo operador da coleta	8	Baixo	-	-	-	-	-

Item Avaliado	Perigo Potencial	Efeito Potencial	Severidade	Causa Potencial	Ocorrência	Controles Existentes		Detecção	Categoria do risco	Nível do risco	PLANO DE AÇÃO				Observação
						Para evitar o perigo	Para evitar o efeito				Ação	Recomendação	Área responsável	Data prevista	
Monitoramento <i>off-line</i> da WFI (coleta e testes de CQ)															
42	Selecionar o frasco/saco de amostragem	Selecionar o frasco de outra amostragem (amostragem endotoxina)	4	Erro operacional por não ter seguido as diretrizes do Procedimento	1	Treinamento periódico dos operadores	<ul style="list-style-type: none"> • Verificação visual dos frascos/sacos pelo CQ no momento do recebimento das amostras (antes da execução dos testes); • Possibilidade de nova coleta / reanálise 	No momento da amostragem ou no recebimento dos frascos/sacos pelo CQ	4	Baixo	-	-	-	-	-
43	Retirar a tampa do frasco de amostragem ou abrir o saco de amostragem para análise microbiológica	Operador tocar na parte interna da tampa do frasco ou na parte interna do saco de coleta	4	Erro operacional por não ter seguido as diretrizes do Procedimento	1	Treinamento periódico dos operadores	Possibilidade de nova coleta / reanálise	Caso o operador não tenha percebido o erro, não tem como detectar	4	Baixo	-	Levar frasco/saco sobressalente para troca, caso o operador perceba que tocou na parte interna do material	-	-	-

Item Avaliado	Perigo Potencial	Efeito Potencial	Severidade	Causa Potencial	Ocorrência	Controles Existentes		Detecção	Categoria do risco	Nível do risco	PLANO DE AÇÃO				Observação	
						Para evitar o perigo	Para evitar o efeito				Ação	Recomendação	Área responsável	Data prevista		
Monitoramento <i>off-line</i> da WFI (coleta e testes de CQ)																
44	Retirar a tampa do frasco de amostragem ou abrir o saco de amostragem para análise microbiológica	Manusear a válvula com uma mão e segurar a tampa na outra mão	Possibilidade de gerar um acidente; Possibilidade de contaminação da tampa; Coleta não será realizada de forma correta, podendo interferir na qualidade da amostra.	4	Erro operacional por não ter seguido as diretrizes do Procedimento	1	Treinamento periódico dos operadores	Possibilidade de nova coleta / reanálise	Somente durante a investigação do desvio (caso resultado fora de especificação do CQ)	4	Baixo	-	Estabelecer quais pontos de saída de WFI são críticos à qualidade, e inserir um operador de apoio para realização da coleta	Produção de Imunobiológicos e Pesquisa e Desenvolvimento	dez/19	-
45	Retirar a tampa do frasco de amostragem ou abrir o saco de amostragem para análise microbiológica	Apoiar a tampa em local inadequado (chão, superfície não estável, superfície suja, entre outros)	Possibilidade de contaminação do frasco/saco, gerando um falso positivo no teste de CQ	4	Erro operacional por não ter seguido as diretrizes do Procedimento	1	Treinamento periódico dos operadores	Possibilidade de nova coleta / reanálise	Somente durante a investigação do desvio (caso resultado fora de especificação do CQ)	4	Baixo	-	Estabelecer quais pontos de saída de WFI são críticos à qualidade, e inserir um operador de apoio para realização da coleta	Produção de Imunobiológicos e Pesquisa e Desenvolvimento	dez/19	-

Item Avaliado	Perigo Potencial	Efeito Potencial	Severidade	Causa Potencial	Ocorrência	Controles Existentes		Detecção	Categoria do risco	Nível do risco	PLANO DE AÇÃO				Observação	
						Para evitar o perigo	Para evitar o efeito				Ação	Recomendação	Área responsável	Data prevista		
Monitoramento <i>off-line</i> da WFI (coleta e testes de CQ)																
46	Retirar a tampa do frasco de amostragem ou abrir o saco de amostragem para análise microbiológica	Deixar o frasco aberto antes do momento imediato da coleta	Possibilidade de contaminação do frasco/saco, gerando um falso positivo no teste de CQ	4	Erro operacional por não ter seguido as diretrizes do Procedimento	1	Treinamento periódico dos operadores	Possibilidade de nova coleta / reanálise	Somente durante a investigação do desvio (caso resultado fora de especificação do CQ)	4	Baixo	-	Estabelecer quais pontos de saída de WFI são críticos à qualidade, e inserir um operador de apoio para realização da coleta	Produção de Imunobiológicos e Pesquisa e Desenvolvimento	dez/19	-
47	Retirar a tampa do frasco de amostragem ou abrir o saco de amostragem para análise microbiológica	Operador tossir, falar e/ou respirar próximo a tampa e frasco/saco coletor	Possibilidade de contaminação do frasco/saco, gerando um falso positivo no teste de CQ	4	Erro operacional por não ter seguido as diretrizes do Procedimento	1	Treinamento periódico dos operadores; Impossibilidade de realização da coleta, caso o operador apresente problemas de saúde	Possibilidade de nova coleta / reanálise	Somente durante a investigação do desvio (caso resultado fora de especificação do CQ)	4	Baixo	-	Estabelecer quais pontos de saída de WFI são críticos à qualidade, e inserir um operador de apoio para realização da coleta	Produção de Imunobiológicos e Pesquisa e Desenvolvimento	dez/19	-

Item Avaliado	Perigo Potencial	Efeito Potencial	Severidade	Causa Potencial	Ocorrência	Controles Existentes		Detecção	Categoria do risco	Nível do risco	PLANO DE AÇÃO				Observação	
						Para evitar o perigo	Para evitar o efeito				Ação	Recomendação	Área responsável	Data prevista		
Monitoramento <i>off-line</i> da WFI (coleta e testes de CQ)																
48	Realizar a coleta para análise microbiológica	Coletar primeiramente as amostras para teste de endotoxina	Contaminação da amostra por não ter sanitizado o ponto antes da coleta microbiológica	4	Erro operacional por não ter seguido as diretrizes do Procedimento	1	Treinamento periódico dos operadores	Possibilidade de nova coleta / reanálise	Protocolo com o horário de realização de cada coleta	4	Baixo	-	-	-	-	-
49	Realizar a coleta para análise microbiológica	Condições ambientais inadequadas da área de coleta	Possibilidade de contaminação da amostra	5	Falta de manutenção adequada na área	3	Manutenção periódica somente das áreas de ponto de uso em processo produtivo	Não há	Pode ser observado visualmente na área	15	Alto	Realizar manutenção das áreas do sistema de geração e armazenamento da WFI	-	Engenharia do Instituto	dez/20	As condições ambientais da área do destilador e do tanque de armazenamento, são impróprias para manipulação de WFI: Área suja; em torno com pontos de ferrugem; material estocado próximo ao tanque, entre outros.

Item Avaliado	Perigo Potencial	Efeito Potencial	Severidade	Causa Potencial	Ocorrência	Controles Existentes		Detecção	Categoria do risco	Nível do risco	PLANO DE AÇÃO				Observação	
						Para evitar o perigo	Para evitar o efeito				Ação	Recomendação	Área responsável	Data prevista		
Monitoramento <i>off-line</i> da WFI (coleta e testes de CQ)																
50	Realizar a coleta para análise microbiológica	Operador tossir, falar e/ou respirar próximo ao frasco de amostragem	Possibilidade de contaminação do frasco/saco, gerando um falso positivo no teste de CQ	4	Erro operacional por não ter seguido as diretrizes do Procedimento	1	Treinamento periódico dos operadores; Impossibilidade de realização da coleta, caso o operador apresente problemas de saúde	Possibilidade de nova coleta / reanálise	Somente durante a investigação do desvio (caso resultado fora de especificação do CQ)	4	Baixo	-	Estabelecer quais pontos de saída de WFI são críticos à qualidade, e inserir um operador de apoio para realização da coleta	Produção de Imunobiológicos e Pesquisa e Desenvolvimento	dez/19	-
51	Realizar a coleta para análise microbiológica	Encher o frasco/saco completamente	Não ter como homogeneizar, podendo afetar o resultado do teste de CQ	4	Erro operacional por não ter seguido as diretrizes do Procedimento	1	Treinamento periódico dos operadores	Verificação visual dos frascos/sacos pelo CQ no momento do recebimento das amostras (antes da execução dos testes); Possibilidade de nova coleta / reanálise	No momento da amostragem ou no recebimento dos frascos/sacos pelo CQ	4	Baixo	-	-	-	-	-

Item Avaliado	Perigo Potencial	Efeito Potencial	Severidade	Causa Potencial	Ocorrência	Controles Existentes		Detecção	Categoria do risco	Nível do risco	PLANO DE AÇÃO				Observação
						Para evitar o perigo	Para evitar o efeito				Ação	Recomendação	Área responsável	Data prevista	
Monitoramento <i>off-line</i> da WFI (coleta e testes de CQ)															
52	Realizar a coleta para análise microbiológica	Coletar um volume inferior ao especificado	4	Erro operacional por não ter seguido as diretrizes do Procedimento	1	Treinamento periódico dos operadores	Verificação visual dos frascos/sacos pelo CQ no momento do recebimento das amostras (antes da execução dos testes); Possibilidade de nova coleta / reanálise	No momento da amostragem ou no recebimento dos frascos/sacos pelo CQ	4	Baixo	-	-	-	-	-
53	Fechar o frasco e acondicionar na maleta	Deixar o frasco aberto depois do momento imediato da coleta	4	Erro operacional por não ter seguido as diretrizes do Procedimento	1	Treinamento periódico dos operadores	Possibilidade de nova coleta / reanálise	Somente durante a investigação do desvio (caso resultado fora de especificação do CQ)	4	Baixo	-	Estabelecer quais pontos de saída de WFI são críticos à qualidade, e inserir um operador de apoio para realização da coleta	Produção de Imunobiológicos e Pesquisa e Desenvolvimento	dez/19	-

Item Avaliado	Perigo Potencial	Efeito Potencial	Severidade	Causa Potencial	Ocorrência	Controles Existentes		Detecção	Categoria do risco	Nível do risco	PLANO DE AÇÃO				Observação	
						Para evitar o perigo	Para evitar o efeito				Ação	Recomendação	Área responsável	Data prevista		
Monitoramento <i>off-line</i> da WFI (coleta e testes de CQ)																
54	Fechar o frasco e acondicionar na maleta	Não acondicionar a amostra na maleta térmica imediatamente após a coleta	Alteração na temperatura da amostra, impactando no resultado do teste de CQ	4	Erro operacional por não ter seguido as diretrizes do Procedimento	1	Treinamento periódico dos operadores	Possibilidade de nova coleta / reanálise	Somente durante a investigação do desvio (caso resultado fora de especificação do CQ)	4	Baixo	-	Estabelecer quais pontos de saída de WFI são críticos à qualidade, e inserir um operador de apoio para realização da coleta	Produção de Imunobiológicos e Pesquisa e Desenvolvimento	dez/19	-
55	Retirar a tampa do frasco de amostragem ou abrir o saco de amostragem para análise de endotoxina	Operador tocar na parte interna da tampa do frasco ou na parte interna do saco de coleta	Possibilidade de afetar o resultado do teste de Controle de Qualidade (CQ)	4	Erro operacional por não ter seguido as diretrizes do Procedimento	1	Treinamento periódico dos operadores	Possibilidade de nova coleta / reanálise	Caso o operador não tenha percebido o erro, não tem como detectar	4	Baixo	-	Levar frasco/saco sobressalente para troca, caso o operador perceba que tocou na parte interna do material	-	-	-

Item Avaliado	Perigo Potencial	Efeito Potencial	Severidade	Causa Potencial	Ocorrência	Controles Existentes		Detecção	Categoria do risco	Nível do risco	PLANO DE AÇÃO				Observação	
						Para evitar o perigo	Para evitar o efeito				Ação	Recomendação	Área responsável	Data prevista		
Monitoramento <i>off-line</i> da WFI (coleta e testes de CQ)																
56	Retirar a tampa do frasco de amostragem ou abrir o saco de amostragem para análise de endotoxina	Manusear a válvula com uma mão e segurar a tampa na outra mão	Possibilidade de gerar um acidente; Possibilidade de contaminação da tampa; Coleta não será realizada de forma correta, podendo interferir na qualidade da amostra.	4	Erro operacional por não ter seguido as diretrizes do Procedimento	1	Treinamento periódico dos operadores	Possibilidade de nova coleta / reanálise	Somente durante a investigação do desvio (caso resultado fora de especificação do CQ)	4	Baixo	-	Estabelecer quais pontos de saída de WFI são críticos à qualidade, e inserir um operador de apoio para realização da coleta	Produção de Imunobiológicos e Pesquisa e Desenvolvimento	dez/19	-
57	Retirar a tampa do frasco de amostragem ou abrir o saco de amostragem para análise de endotoxina	Apoiar a tampa em local inadequado (chão, superfície não estável, superfície suja, entre outros)	Possibilidade de contaminação do frasco/saco, gerando um falso positivo no teste de CQ	4	Erro operacional por não ter seguido as diretrizes do Procedimento	1	Treinamento periódico dos operadores	Possibilidade de nova coleta / reanálise	Somente durante a investigação do desvio (caso resultado fora de especificação do CQ)	4	Baixo	-	Estabelecer quais pontos de saída de WFI são críticos à qualidade, e inserir um operador de apoio para realização da coleta	Produção de Imunobiológicos e Pesquisa e Desenvolvimento	dez/19	-

Item Avaliado	Perigo Potencial	Efeito Potencial	Severidade	Causa Potencial	Ocorrência	Controles Existentes		Detecção	Categoria do risco	Nível do risco	PLANO DE AÇÃO				Observação	
						Para evitar o perigo	Para evitar o efeito				Ação	Recomendação	Área responsável	Data prevista		
Monitoramento <i>off-line</i> da WFI (coleta e testes de CQ)																
58	Retirar a tampa do frasco de amostragem ou abrir o saco de amostragem para análise de endotoxina	Deixar o frasco aberto antes do momento imediato da coleta	Possibilidade de contaminação do frasco/saco, gerando um falso positivo no teste de CQ	4	Erro operacional por não ter seguido as diretrizes do Procedimento	1	Treinamento periódico dos operadores	Possibilidade de nova coleta / reanálise	Somente durante a investigação do desvio (caso resultado fora de especificação do CQ)	4	Baixo	-	Estabelecer quais pontos de saída de WFI são críticos à qualidade, e inserir um operador de apoio para realização da coleta	Produção de Imunobiológicos e Pesquisa e Desenvolvimento	dez/19	-
59	Retirar a tampa do frasco de amostragem ou abrir o saco de amostragem para análise de endotoxina	Operador tossir, falar e/ou respirar próximo a tampa e frasco/saco coletor	Possibilidade de contaminação do frasco/saco, gerando um falso positivo no teste de CQ	4	Erro operacional por não ter seguido as diretrizes do Procedimento	1	Treinamento periódico dos operadores; Impossibilidade de realização da coleta, caso o operador apresente problemas de saúde	Possibilidade de nova coleta / reanálise	Somente durante a investigação do desvio (caso resultado fora de especificação do CQ)	4	Baixo	-	Estabelecer quais pontos de saída de WFI são críticos à qualidade, e inserir um operador de apoio para realização da coleta	Produção de Imunobiológicos e Pesquisa e Desenvolvimento	dez/19	-

Item Avaliado	Perigo Potencial	Efeito Potencial	Severidade	Causa Potencial	Ocorrência	Controles Existentes		Detecção	Categoria do risco	Nível do risco	PLANO DE AÇÃO				Observação	
						Para evitar o perigo	Para evitar o efeito				Ação	Recomendação	Área responsável	Data prevista		
Monitoramento <i>off-line</i> da WFI (coleta e testes de CQ)																
60	Retirar a tampa do frasco de amostragem ou abrir o saco de amostragem para análise de endotoxina	Não remover completamente o lacre do frasco de endotoxina	Dificuldade na amostragem, podendo interferir na boa execução da atividade. Impactando no resultado do CQ	4	Erro operacional por não ter seguido as diretrizes do Procedimento	1	Treinamento periódico dos operadores	Possibilidade de nova coleta / reanálise	Detecção visual pelo operador da coleta e pelo analista do CQ	4	Baixo	-	-	-	-	-
61	Realizar a coleta para análise de endotoxina	Condições ambientais inadequadas da área de coleta	Possibilidade de contaminação da amostra	5	Falta de manutenção adequada na área	3	Manutenção periódica somente das áreas de ponto de uso em processo produtivo	Não há	Pode ser observado visualmente na área	15	Alto	Realizar manutenção das áreas do sistema de geração e armazenamento da WFI	-	Engenharia do Instituto	dez/20	As condições ambientais da área do destilador e do tanque de armazenamento, são impróprias para manipulação de WFI: Área suja; em torno com pontos de ferrugem; material estocado próximo ao tanque, entre outros.

Item Avaliado	Perigo Potencial	Efeito Potencial	Severidade	Causa Potencial	Ocorrência	Controles Existentes		Detecção	Categoria do risco	Nível do risco	PLANO DE AÇÃO				Observação	
						Para evitar o perigo	Para evitar o efeito				Ação	Recomendação	Área responsável	Data prevista		
Monitoramento <i>off-line</i> da WFI (coleta e testes de CQ)																
62	Realizar a coleta para análise de endotoxina	Operador tossir, falar e/ou respirar próximo ao frasco de amostragem	Possibilidade de contaminação do frasco/saco, gerando um falso positivo no teste de CQ	4	Erro operacional por não ter seguido as diretrizes do Procedimento	1	Treinamento periódico dos operadores; Impossibilidade de realização da coleta, caso o operador apresente problemas de saúde	Possibilidade de nova coleta / reanálise	Somente durante a investigação do desvio (caso resultado fora de especificação do CQ)	4	Baixo	-	Estabelecer quais pontos de saída de WFI são críticos à qualidade, e inserir um operador de apoio para realização da coleta	Produção de Imunobiológicos e Pesquisa e Desenvolvimento	dez/19	-
63	Realizar a coleta para análise de endotoxina	Encher o frasco/saco completamente	Não ter como homogeneizar, podendo afetar o resultado do teste de CQ	4	Erro operacional por não ter seguido as diretrizes do Procedimento	1	Treinamento periódico dos operadores	Verificação visual dos frascos/sacos pelo CQ no momento do recebimento das amostras (antes da execução dos testes); Possibilidade de nova coleta / reanálise	No momento da amostragem ou no recebimento dos frascos/sacos pelo CQ	4	Baixo	-	-	-	-	-

Item Avaliado	Perigo Potencial	Efeito Potencial	Severidade	Causa Potencial	Ocorrência	Controles Existentes		Detecção	Categoria do risco	Nível do risco	PLANO DE AÇÃO				Observação	
						Para evitar o perigo	Para evitar o efeito				Ação	Recomendação	Área responsável	Data prevista		
Monitoramento <i>off-line</i> da WFI (coleta e testes de CQ)																
64	Realizar a coleta para análise de endotoxina	Coletar um volume inferior ao especificado	Não ter como realizar algum teste de CQ	4	Erro operacional por não ter seguido as diretrizes do Procedimento	1	Treinamento periódico dos operadores	Verificação visual dos frascos/sacos pelo CQ no momento do recebimento das amostras (antes da execução dos testes); Possibilidade de nova coleta / reanálise	No momento da amostragem ou no recebimento dos frascos/sacos pelo CQ	4	Baixo	-	-	-	-	-
65	Fechar o frasco e a torneira, acondicionar a amostra na maleta e entregar ao Controle de Qualidade	Deixar o frasco aberto depois do momento imediato da coleta	Interferência na análise de CQ, gerando um resultado não real	4	Erro operacional por não ter seguido as diretrizes do Procedimento	1	Treinamento periódico dos operadores	Possibilidade de nova coleta / reanálise	Somente durante a investigação do desvio (caso resultado fora de especificação do CQ)	4	Baixo	-	Estabelecer quais pontos de saída de WFI são críticos à qualidade, e inserir um operador de apoio para realização da coleta	Produção de Imunobiológicos e Pesquisa e Desenvolvimento	dez/19	-

Item Avaliado	Perigo Potencial	Efeito Potencial	Severidade	Causa Potencial	Ocorrência	Controles Existentes		Detecção	Categoria do risco	Nível do risco	PLANO DE AÇÃO				Observação	
						Para evitar o perigo	Para evitar o efeito				Ação	Recomendação	Área responsável	Data prevista		
Monitoramento <i>off-line</i> da WFI (coleta e testes de CQ)																
66	Fechar o frasco e a torneira, acondicionar a amostra na maleta e entregar ao Controle de Qualidade	Não acondicionar a amostra na maleta térmica imediatamente após a coleta	Alteração na temperatura da amostra, impactando no resultado do teste de CQ	4	Erro operacional por não ter seguido as diretrizes do Procedimento	1	Treinamento periódico dos operadores	Possibilidade de nova coleta / reanálise	Somente durante a investigação do desvio (caso resultado fora de especificação do CQ)	4	Baixo	-	Estabelecer quais pontos de saída de WFI são críticos à qualidade, e inserir um operador de apoio para realização da coleta	Produção de Imunobiológicos e Pesquisa e Desenvolvimento	dez/19	-
67	Fechar o frasco e a torneira, acondicionar a amostra na maleta e entregar ao Controle de Qualidade	Não entregar a amostra imediatamente após sua coleta	Interferência na análise, gerando falso resultado do teste de CQ	4	Erro operacional ao esquecer de entregar imediatamente; Problema durante o percurso até o CQ.	2	Treinamento periódico dos operadores	Não recebimento da amostra pelo CQ caso ultrapasse o tempo de 4 horas	Área do protocolo com a devida hora da coleta e hora da entrega da amostra ao CQ	8	Baixo	-	-	-	-	-

Item Avaliado	Perigo Potencial	Efeito Potencial	Severidade	Causa Potencial	Ocorrência	Controles Existentes		Detecção	Categoria do risco	Nível do risco	PLANO DE AÇÃO				Observação		
						Para evitar o perigo	Para evitar o efeito				Ação	Recomendação	Área responsável	Data prevista			
Monitoramento <i>off-line</i> da WFI (coleta e testes de CQ)																	
68	CQ receber as amostras	Receber a amostra estando visivelmente fora do padrão de qualidade (frascos com bolhas, frascos abertos, vazando, entre outros)	4	Impossibilidade de realização do teste / Perda de rastreabilidade da coleta	4	Erro na etapa de amostragem	2	Treinamento periódico dos operadores	Possibilidade de nova coleta	No momento do recebimento	8	Baixo	-	-	-	-	-
69	CQ receber as amostras	Receber um quantitativo inferior ao requerido	4	Impossibilidade de realização do teste / Perda de rastreabilidade da coleta	4	Erro do operador de coleta por não ter seguido o quantitativo estabelecido em Procedimento	2	Treinamento periódico dos operadores	Possibilidade de nova coleta	No momento do recebimento	8	Baixo	-	-	-	-	Uma coleta é realizada em vários frascos, que fazem parte de uma única amostra, portanto deve ser realizada no mesmo momento e ponto de coleta.

Item Avaliado	Perigo Potencial	Efeito Potencial	Severidade	Causa Potencial	Ocorrência	Controles Existentes		Detecção	Categoria do risco	Nível do risco	PLANO DE AÇÃO				Observação	
						Para evitar o perigo	Para evitar o efeito				Ação	Recomendação	Área responsável	Data prevista		
Monitoramento <i>off-line</i> da WFI (coleta e testes de CQ)																
70	Encaminhar as amostras para as áreas de teste (microbiológico e físico-químico)	Encaminhar as amostras para o laboratório trocado, físico-químico X microbiológico	Possibilidade de gerar um resultado falso no teste de CQ	4	Erro operacional ao separar as amostras	1	Treinamento periódico dos operadores	Possibilidade de nova coleta	No momento do recebimento da amostra pelo laboratório específico	4	Baixo	-	-	-	-	-
71	Realizar os testes físico-químicos	Analista não seguir as diretrizes da metodologia de análise	Resultado não real	4	Erro operacional ao não seguir a metodologia estabelecida	1	Treinamento do analista; Metodologia disponível para consulta	Possibilidade de nova coleta	Somente durante a investigação do desvio (caso resultado fora de especificação)	4	Baixo	-	-	-	-	-

Item Avaliado	Perigo Potencial	Efeito Potencial	Severidade	Causa Potencial	Ocorrência	Controles Existentes		Detecção	Categoria do risco	Nível do risco	PLANO DE AÇÃO				Observação	
						Para evitar o perigo	Para evitar o efeito				Ação	Recomendação	Área responsável	Data prevista		
Monitoramento <i>off-line</i> da WFI (coleta e testes de CQ)																
72	Realizar os testes físico-químicos	Não iniciar a análise pelo teste de TOC	Possibilidade de alteração do resultado de TOC. Gerando um resultado não real	4	Erro operacional ao não seguir a metodologia estabelecida	1	Treinamento do analista	Possibilidade de nova coleta	Somente durante a investigação do desvio (caso resultado fora de especificação)	4	Baixo	-	-	-	-	-
73	Realizar os testes físico-químicos	Utilizar um reagente/solução vencido ou fora da faixa de especificação	Resultado não real	4	Erro operacional por não ter descartado o no momento do vencimento; Erro operacional por ter utilizado o reagente/solução vencida	1	Treinamento do analista	Possibilidade de nova coleta	Somente durante a investigação do desvio (caso resultado fora de especificação)	4	Baixo	-	-	-	-	-

Item Avaliado	Perigo Potencial	Efeito Potencial	Severidade	Causa Potencial	Ocorrência	Controles Existentes		Detecção	Categoria do risco	Nível do risco	PLANO DE AÇÃO				Observação	
						Para evitar o perigo	Para evitar o efeito				Ação	Recomendação	Área responsável	Data prevista		
Monitoramento <i>off-line</i> da WFI (coleta e testes de CQ)																
74	Realizar os testes físico-químicos	Contaminação cruzada com outra amostra durante o teste	Resultado não real	4	Erro operacional por não delimitar a área de análise; Problema de infraestrutura, área pequena para realização de muitas análises	1	Horário específico para realização dos testes de água	Possibilidade de nova coleta	Somente durante a investigação do desvio (caso resultado fora de especificação)	4	Baixo	-	-	-	-	-
75	Realizar os testes físico-químicos	Ocorrer um acidente e perder o volume da amostra	Impossibilidade de realização do teste / Perda de rastreabilidade da coleta	4	Falha na manipulação; Falha em equipamento	1	Treinamento do analista; Manutenção preventiva dos equipamentos	Possibilidade de nova coleta	Detecção visual no momento do acidente	4	Baixo	-	-	-	-	-

Item Avaliado	Perigo Potencial	Efeito Potencial	Severidade	Causa Potencial	Ocorrência	Controles Existentes		Detecção	Categoria do risco	Nível do risco	PLANO DE AÇÃO				Observação	
						Para evitar o perigo	Para evitar o efeito				Ação	Recomendação	Área responsável	Data prevista		
Monitoramento <i>off-line</i> da WFI (coleta e testes de CQ)																
76	Realizar os testes físico-químicos	Não realizar o teste no momento do recebimento	Possibilidade de gerar alteração no resultado do teste	4	Grande volume de trabalho, impossibilitando a análise imediata; Falha no planejamento das análises	1	Horário específico para recebimento das amostras (7h às 9h)	Possibilidade de nova coleta	Protocolo com o horário de recebimento da amostra e o horário da realização do teste	4	Baixo	-	-	-	-	-
77	Realizar os testes físico-químicos	Equipamento descalibrar durante o teste	Possibilidade de gerar alteração no resultado do teste	4	Falha mecânica; Falha elétrica; Manipulação do equipamento depois da calibração	1	Calibração periódica do equipamento; Verificação padrão antes do uso do equipamento	Possibilidade de nova coleta	Pode ser detectado caso o resultado informado pelo equipamento seja muito discrepante	4	Baixo	-	-	-	-	-

Item Avaliado	Perigo Potencial	Efeito Potencial	Severidade	Causa Potencial	Ocorrência	Controles Existentes		Detecção	Categoria do risco	Nível do risco	PLANO DE AÇÃO				Observação	
						Para evitar o perigo	Para evitar o efeito				Ação	Recomendação	Área responsável	Data prevista		
Monitoramento <i>off-line</i> da WFI (coleta e testes de CQ)																
78	Realizar os testes microbiológicos	Analista não seguir as diretrizes da metodologia de análise	Resultado não real	4	Erro operacional ao não seguir a metodologia estabelecida	1	Treinamento do analista; Metodologia disponível para consulta	Possibilidade de nova coleta	Somente durante a investigação do desvio (caso resultado fora de especificação)	4	Baixo	-	-	-	-	-
79	Realizar os testes microbiológicos	Utilizar um reagente/solução vencido, fora da faixa de especificação ou contaminado	Resultado não real	4	<ul style="list-style-type: none"> • Erro operacional por não ter descartado o no momento do vencimento; • Erro operacional por ter utilizado o reagente/solução vencida 	1	Treinamento do analista	Possibilidade de nova coleta	Somente durante a investigação do desvio (caso resultado fora de especificação)	4	Baixo	-	-	-	-	-

Item Avaliado	Perigo Potencial	Efeito Potencial	Severidade	Causa Potencial	Ocorrência	Controles Existentes		Detecção	Categoria do risco	Nível do risco	PLANO DE AÇÃO				Observação	
						Para evitar o perigo	Para evitar o efeito				Ação	Recomendação	Área responsável	Data prevista		
Monitoramento <i>off-line</i> da WFI (coleta e testes de CQ)																
80	Realizar os testes microbiológicos	Contaminação cruzada com outra amostra durante o teste	Resultado não real	4	Erro operacional ao introduzir mais de uma coleta na cabine de segurança biológica	1	Treinamento do analista	Possibilidade de nova coleta	Pode ser detectado pelo operador de apoio do teste	4	Baixo	-	-	-	-	-
81	Realizar os testes microbiológicos	Ocorrer um acidente e perder o volume da amostra	Impossibilidade de realização do teste / Perda de rastreabilidade da coleta	4	Falha na manipulação; Falha em equipamento	1	Treinamento do analista; Manutenção preventiva dos equipamentos	Possibilidade de nova coleta	Detecção visual no momento do acidente	4	Baixo	-	-	-	-	-

Item Avaliado	Perigo Potencial	Efeito Potencial	Severidade	Causa Potencial	Ocorrência	Controles Existentes		Detecção	Categoria do risco	Nível do risco	PLANO DE AÇÃO				Observação
						Para evitar o perigo	Para evitar o efeito				Ação	Recomendação	Área responsável	Data prevista	
Monitoramento <i>off-line</i> da WFI (coleta e testes de CQ)															
82	Realizar os testes microbiológicos	Não realizar o teste no momento do recebimento	4	Grande volume de trabalho, impossibilitando a análise imediata; Falha no planejamento das análises	1	Horário específico para recebimento das amostras (7h às 9h)	Possibilidade de nova coleta	Protocolo com o horário de recebimento da amostra e o horário da realização do teste	4	Baixo	-	-	-	-	-
83	Realizar os testes microbiológicos	Manipulação inadequada durante o teste	4	Erro operacional	1	Treinamento do analista	Possibilidade de nova coleta	Somente durante a investigação do desvio (caso resultado fora de especificação)	4	Baixo	-	-	-	-	-

Item Avaliado	Perigo Potencial	Efeito Potencial	Severidade	Causa Potencial	Ocorrência	Controles Existentes		Detecção	Categoria do risco	Nível do risco	PLANO DE AÇÃO				Observação	
						Para evitar o perigo	Para evitar o efeito				Ação	Recomendação	Área responsável	Data prevista		
Monitoramento <i>off-line</i> da WFI (coleta e testes de CQ)																
84	Realizar os testes microbiológicos	Condições ambientais inadequadas no momento da realização do teste	Contaminação da amostra, gerando um resultado falso positivo	4	Erro na sanitização da área; Falha do equipamento; Erro na sanitização dos materiais de teste	1	Treinamento do analista; Manutenção periódica da cabine de segurança	Possibilidade de nova coleta	Somente durante a investigação do desvio (caso resultado fora de especificação)	4	Baixo	-	-	-	-	-
85	Gerar o laudo técnico	Demora na geração do laudo	Demora na liberação da água para uso	1	Falha no planejamento	1	Planejamento das atividades do CQ	Não há	No momento do check do início da produção dos imunobiológicos	1	Baixo	-	-	-	-	-
86	Gerar o laudo técnico	Inserir um resultado errado no laudo	Perda de rastreabilidade dos dados fidedignos da água	1	Erro operacional	1	Treinamento do analista; Duplo check por diferentes analistas	Dados anotados em protocolo de análise	Detectável no momento do segundo check	1	Baixo	-	-	-	-	-