

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

Caroline Moura Ramirez

**MELHORIA CONTÍNUA DE PROCESSOS SOB A ÓTICA DA
SAÚDE PÚBLICA E DO REQUISITO REGULATÓRIO: ESTUDO DE
CASO PRODUÇÃO DO INSUMO FARMACÊUTICO ATIVO DA
VACINA DE FEBRE AMARELA ATENUADA**

Rio de Janeiro

2022

Caroline Moura Ramirez

**MELHORIA CONTÍNUA DE PROCESSOS SOB A ÓTICA DA
SAÚDE PÚBLICA E DO REQUISITO REGULATÓRIO: ESTUDO DE
CASO PRODUÇÃO DO INSUMO FARMACÊUTICO ATIVO DA
VACINA DE FEBRE AMARELA ATENUADA**

Tese a apresentada ao curso de Doutorado 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 Doutor em Ciências

Orientador: Armi Wanderley da Nobrega

Rio de Janeiro

2022

Catálogo na Fonte

Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde

Biblioteca

Ramirez, Caroline Moura

Melhoria Contínua de Processos sob a ótica da Saúde Pública e do Requisito Regulatório: Estudo de caso da produção do Insumo Farmacêutico Ativo da Vacina de Febre Amarela Atenuada. / Caroline Moura Ramirez. - Rio de Janeiro: INCQS/FIOCRUZ, 2022.

153 f.

Tese (Doutorado em Vigilância Sanitária) - Programa de Pós-Graduação em Vigilância Sanitária, Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2022.

Orientador: Armi Wanderley da Nobrega.

1. Melhoria Contínua. 2. Saúde Pública. 3. Requisito Regulatório. 4. Vacina de Febre Amarela Atenuada. I. Título.

Continuous Process Improvement from the Perspective of Public Health and Regulatory Requirement: A Case Study of the Production of the Active Pharmaceutical Ingredient of Attenuated Yellow Fever Vaccine.

Caroline Moura Ramirez

**MELHORIA CONTÍNUA DE PROCESSOS SOB A ÓTICA DA
SAÚDE PÚBLICA E DO REQUISITO REGULATÓRIO: ESTUDO DE
CASO PRODUÇÃO DO INSUMO FARMACÊUTICO ATIVO DA
VACINA DE FEBRE AMARELA ATENUADA**

Tese a apresentada ao curso de Doutorado 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 Doutor em Ciências

Aprovado em: __/__/__

BANCA EXAMINADORA

Silvana do Couto Jacob (Doutora)
Instituto Nacional de Controle de Qualidade / Fiocruz

Igor Barbosa da Silva (Doutor)
Bio-Manguinhos / Fiocruz

Barbara Rodrigues Geraldino (Doutora)
Instituto Nacional do Câncer / INCA

ORIENTADOR

Armi Wanderley da Nobrega (Doutor)
Instituto Nacional de Controle de Qualidade / Fiocruz

AGRADECIMENTO

Ao Dr Armi Wanderley da Nobrega que nesses anos de orientação (me acompanha desde a faculdade) soube me inspirar e potencializar minhas qualidades, bem como me ajudar a trabalhar minhas oportunidades de melhoria. Aquele que sempre acreditou em mim mesmo quando eu tinha minhas dúvidas. Esse sim é um professor de verdade, aquele que muda e contribui de fato para vida de um aluno e muito mais que isso: para formação de um profissional e uma pessoa melhor a cada dia. Não existem palavras para agradecer tudo que você fez e faz por mim; e saiba: que você fez e faz toda a diferença.

À minha família. Sem eles nada disso teria sido possível. Enfrentar uma gravidez, a gerencia de projetos e departamentos estratégicos na Fiocruz, bem como uma pandemia durante o doutorado não seria possível sem o apoio incondicional deles, que sempre sonharam esse doutorado junto comigo, meus maiores entusiastas. Este doutorado é pra vocês!

À minha filha Julia, luz do meu viver! Este doutorado é pra você e por você! Que eu possa ser um exemplo de mulher para te inspirar a ser o seu melhor.

Aos colaboradores do Laboratório de Febre Amarela e a todos os colaboradores de outras áreas de Bio-manguinhos que toparam esse desafio comigo e acreditaram no potencial dessa ideia quando ainda parecia algo tão distante, mas que agora se torna realidade.

Aos integrantes da banca, pela gentileza de aceitarem o convite e participar da avaliação sempre numa perspectiva de alcançar a melhor entrega para esta tese.

A Deus por me guiar, dar força, resiliência e foco para que conseguisse realizar meus sonhos e cumprir a minha missão na Terra.

RESUMO

A legislação brasileira recomenda a aplicação de melhoria contínua de processos (ANVISA, 2019), no entanto não deixa claro de que forma esta prática deve ser implementada ou priorizada dentro da organização, além dos reais benefícios associados a questão das boas práticas de fabricação e aspectos sanitários. O objetivo deste trabalho foi sistematizar a prática de melhoria contínua de processos em organização fabril pública de imunobiológicos, desde sua concepção, passando pela priorização, convergência e gerenciamento até sua implementação para avaliação de ganhos desse complexo contexto, tendo como eixo direcionador a saúde pública e o atendimento a legislação vigente da ANVISA, para isto optou-se por realizar um estudo de caso com o processo produtivo do Insumo Farmacêutico Ativo (IFA) da Vacina Febre Amarela atenuada em alinhamento a estratégia global de eliminação de epidemias de febre amarela lançado pela OMS (OMS, 2018a). A ideia é unir a teoria de inovação incremental da administração a missão de uma instituição de saúde pública. Como resultado chegou-se à conclusão que a Metodologia de Análise e Melhoria de processo (MAMP) não seria adequada e se realizou uma adaptação da mesma para maior aderência ao estudo proposto. Além disso avaliou-se as matrizes de priorização descritas na literatura e estas não foram adequadas a complexidade do tema, optou-se então por gerar uma nova matriz chamada BASICOR para dar o peso necessário ao Benefício a Saúde Pública e Requisito Regulatório que se deve ter neste tipo de organização. Após esta parte mais conceitual chegou-se a uma ideia priorizada que após as etapas de experimentação chegou-se ao resultado que após a autorização para implementação da ANVISA terá a chance de duplicar a capacidade produtiva da organização com redução de custo e com melhoria nos aspectos relacionados a qualidade da vacina, comprovando-se desta forma através que a melhoria continua pode ser de fato vantajosa quando aplicado a processos de empresas públicas de interesse para a saúde pública, já que permitirá uma contribuição significativa a redução/eliminação de epidemias de febre amarela mundialmente. Finalmente propõem-se no formato de fluxograma uma forma sistemática de implementação da melhoria continua, levando em consideração tudo que foi desafiado durante o estudo de caso, bem como sinalizando as ferramentas recomendadas para tal. Caso a pratica seja implementada na rotina da organização ter-se-iam todas as evidencias necessárias para inspeções que as práticas de melhoria contínua estão implementadas de forma solida, sistemática, padronizada e pró ativa dentro da organização, com alto impacto ao objetivo institucional de promover saúde pública além de salientar todos os demais benefícios que podem ser alcançados através desta

implementação. Recomenda-se desafiar a metodologia proposta neste trabalho em organizações e processos afins como forma de esgotar o modelo proposto.

Palavras-chave: Melhoria contínua. Saúde Pública. Requisito regulatório. Vacina de Febre Amarela Atenuada.

ABSTRACT

The Brazilian legislation recommends the application of continuous process improvement (ANVISA, 2019), however, it is not clear how this practice should be implemented or prioritized within the organization, besides the real benefits associated with the issue of good manufacturing practices and sanitary aspects. The objective of this work is to systematize the practice of continuous process improvement in a public immunobiologicals manufacturing organization, from its conception, through prioritization, convergence and management to its implementation to evaluate the gains of this complex context. For this, we chose to conduct a case study with the production process of the Active Pharmaceutical Ingredient (API) of the attenuated Yellow Fever Vaccine in alignment with the global strategy of eliminating yellow fever epidemics launched by the WHO (WHO, 2018a). The idea is to unite the theory of incremental innovation from management to the mission of a public health institution. As a result, it was concluded that the Methodology of Analysis and Process Improvement (MAMP) would not be adequate and an adaptation of it was made for greater adherence to the proposed study. In addition, the prioritization matrices described in the literature were evaluated, but they were not adequate to the complexity of the theme. It was then decided to generate a new matrix called BASICOR to give the necessary weight to the Public Health Benefit and the Regulatory Requirement that should be present in this type of organization. After this conceptual part, it came to a prioritized idea that after the experimentation steps, it came to the result that after ANVISA's authorization of implementation, it will potentially duplicate the Organization's production capacity along cost reduction and improvements in the aspects related to vaccine quality, thus proving that continuous improvement can indeed be advantageous when applied to public companies' processes of interest to public health, since it will allow a significant contribution to the reduction/elimination of yellow fever epidemics worldwide. Finally, a systematic way to implement continuous improvement is proposed in a flowchart format, taking into account all aspects that were challenged during the case study, as well as indicating the recommended tools to do so. If the practice is implemented in the organization's routine, it will have all the necessary evidences for inspections that the continuous improvement practices are implemented in a solid, systematic, standardized and proactive way within the organization, with high impact to the institutional objective of promoting public health, besides highlighting all the other benefits that can be achieved through this implementation. It is recommended to

challenge the methodology proposed in this work in similar organizations and processes as a way to exhaust the proposed model.

Keywords: Continuous improvement. Public Health. Regulatory requirement. Attenuated Yellow Fever Vaccine.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Ciclo de Análise e Melhorias de Processos	25
Quadro 1: Etapas MAMP	26
Figura 2: Probabilidade de ocorrência do mosquito <i>Aedes aegypti</i> mundialmente	33
Quadro 2: Produtores mundiais da Vacina Febre Amarela atenuada	34
Quadro 3: Busca na base scielo	35
Quadro 4: Artigos provenientes da busca na base Scielo	36
Quadro 5: Busca na base Biblioteca Digital Brasileira de Teses e Dissertações – BDTD	38
Quadro 6: Dissertações/teses provenientes da busca na base Biblioteca Digital Brasileira de Teses e Dissertações – BDTD	39
Figura 3: Fluxograma resumido da MAMP adaptado	49
Figura 4: Fluxograma resumido das etapas de produção do IFA de Febre Amarela	50
Quadro 7: Listas de ideias sobre melhoria do processo produtivo do IFA de Febre Amarela	52
Figura 5: Fluxograma resumido das etapas de produção do IFA de Febre Amarela com a localização das propostas de melhoria	53
Quadro 8: Prós e Contras da proposta de melhoria 1	55
Quadro 9: Prós e Contras da proposta de melhoria 2	56
Quadro 10: Prós e Contras da proposta de melhoria 3	57
Figura 6: Resumo da etapa de Trituração e centrifugação.....	57
Figura 7: Pellet e sobrenadante.....	58
Quadro 11: Prós e Contras da proposta de melhoria 4	59
Quadro 12: Prós e Contras da proposta de melhoria 5	60
Quadro 13: Prós e Contras da proposta de melhoria 6	60
Quadro 14: Prós e Contras da proposta de melhoria 7	61
Quadro 15: Prós e Contras da proposta de melhoria 8	62
Quadro 16: Prós e Contras da proposta de melhoria 9	63
Quadro 17: Prós e Contras da proposta de melhoria 10	64
Quadro 18: Prós e Contras da proposta de melhoria 11	65
Quadro 19: Fatores de atribuição de peso na matriz GUTFI	66
Quadro 20: Matriz GUTFI aplicada as melhorias propostas	67

Figura 8: Modelo de matriz 4x4.....	69
Quadro 21: Fatores de atribuição de peso na matriz Custo-benefício	70
Quadro 22: Pontuações de Custos-benefícios aplicadas as melhorias propostas	71
Figura 9: Melhorias plotadas na Matriz de Custo-benefício.....	72
Quadro 23: Fatores de atribuição de peso na matriz Esforço-Impacto	74
Quadro 24: Pontuações de Esforço-Impacto aplicadas as melhorias propostas.....	74
Figura 10: Melhorias plotadas na Matriz de Esforço – Impacto.....	75
Quadro 25: Fatores de atribuição de peso na matriz BASICO	77
Quadro 26: Matriz BASICO aplicada as melhorias propostas.....	78
Quadro 27: Requisitos de avaliação da Matriz BASICOR.....	80
Quadro 28: Fatores de atribuição de peso na matriz BASICOR.....	81
Quadro 29: Avaliação do impacto regulatório das mudanças.....	84
Quadro 30: Matriz BASICOR aplicada as melhorias propostas.....	85
Quadro 31: Priorizações de melhorias pela matriz BASICO	87
Figura 11: Fluxograma resumido da condução experimental da melhoria selecionada.....	88
Quadro 32: Grupos experimentais testados para avaliação de proporção ideal entre embriões:WFI para otimização da produção de IFA.....	89
Quadro 33: Resumo de necessidades segundo legislação para envio para avaliação da ANVISA.....	98
Figura 12: Entregas de Vacina de Febre Amarela atenuada em milhões de doses / ano	101
Figura 13: Demanda mundial estimada de vacina de Febre Amarela entre 2017 e 2026.....	102
Quadro 34: Custo da IFA comercial x IFA otimizado e percentual de redução.....	103
Figura 14: Fluxograma sistematizado do processo de melhoria continua.....	105
Figura 15: Fluxograma sistematizado do processo de melhoria continua (continuação).....	106
Quadro 35: Média de frascos por lote nos anos.....	121
Quadro 36: Contaminantes encontrados em Frascos nos anos de 2020, 2019 e 2018.....	124
Quadro 37: Média de frascos de vírus semente por lote nos anos.....	125
Quadro 38: Média de ovos na etapa de inoculação.....	128
Quadro 39: Média de ovos na etapa de coleta.....	130

Quadro 40: Implementação do plano de ação no formato 5W1H para a melhoria.....133

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Primeiro experimento comparativo entre Grupos Controle e A	89
Tabela 2: Segundo experimento comparativo entre Grupos Controle, B, C e D	89
Tabela 3: Terceiro experimento comparativo entre Grupos Controle, C e D	90
Tabela 4: Número de frascos nos lotes em pequena escala	91
Tabela 5: Potência dos lotes em pequena escala	91
Tabela 6: Testes realizados e resultados nos lotes de vacinas experimentais	92
Tabela 7: Resultados de potência, ovoalbumina, esterilidade e micoplasma dos lotes em escala industrial de IFA otimizado	93
Tabela 8: Resultados de microbactéria, leucose aviária, identidade e vírus hemaglutinantes dos lotes em escala industrial de IFA otimizado	93
Tabela 9: Tamanho dos lotes de escala industrial de IFA otimizado.....	94
Tabela 10: Resultados de potência, termoestabilidade, perda e ovoalbumina, dos lotes de vacina em escala industrial com IFA otimizado	95
Tabela 11: Resultados de aspecto, pH, Nitrogênio proteico e umidade residual dos lotes de vacina em escala industrial com IFA otimizado	95
Tabela 12: Resultados de esterilidade, endotoxina, identidade e teste de integridade dos lotes de vacina em escala industrial com IFA otimizado	95
Tabela 13: Avaliação da estabilidade da Potência do Lote 1 de IFA otimizado	138
Tabela 14: Avaliação da estabilidade da Potência do Lote 2 de IFA otimizado	138
Tabela 15: Avaliação da estabilidade da Potência do Lote 3 de IFA otimizado	138
Tabela 16: Avaliação da estabilidade 2 a 8 °C do Lote 1 de vacina com IFA otimizado	139
Tabela 17: Avaliação da estabilidade 2 a 8 °C do Lote 2 de vacina com IFA otimizado	140
Tabela 18: Avaliação da estabilidade 2 a 8 °C do Lote 3 de vacina com IFA otimizado	141
Tabela 19: Avaliação da estabilidade -20 °C do Lote 1 de vacina com IFA otimizado	142
Tabela 20: Avaliação da estabilidade -20 °C do Lote 2 de vacina com IFA otimizado	143
Tabela 21: Avaliação da estabilidade -20 °C do Lote 3 de vacina com IFA otimizado	144
Tabela 22: Avaliação da estabilidade 25 °C do Lote 1 de vacina com IFA otimizado	145
Tabela 23: Avaliação da estabilidade 25 °C do Lote 2 de vacina com IFA otimizado	146
Tabela 24: Avaliação da estabilidade 25 °C do Lote 3 de vacina com IFA otimizado	147
Tabela 25: Avaliação da estabilidade pós reconstituição dos 3 Lotes de vacina com IFA otimizado no início da validade	147

Tabela 26: Avaliação da estabilidade pós reconstituição do Lote 1 de vacina com IFA otimizado no final da validade	148
Tabela 27: Avaliação de estresse do Lote 1 de vacina com IFA otimizado	148
Tabela 28: Avaliação de estresse do Lote 2 de vacina com IFA otimizado	149
Tabela 29: Avaliação de estresse do Lote 3 de vacina com IFA otimizado	150
Tabela 30: Análise descritiva do momento T0 da estabilidade de acompanhamento de 3 lotes da vacina febre amarela comercial.....	151
Tabela 31: Análise descritiva do momento T0 da estabilidade de acompanhamento de 3 lotes da vacina febre amarela com IFA otimizado.....	151
Tabela 32: Análise descritiva do momento T24 da estabilidade de acompanhamento de 3 lotes da vacina febre amarela comercial.....	151
Tabela 33: Análise descritiva do momento T24 da estabilidade de acompanhamento de 3 lotes da vacina febre amarela com IFA otimizado.....	152
Tabela 34: Resultado do teste Mann-Whitney no t0 da estabilidade de acompanhamento ...	152
Tabela 35: Resultado do teste Mann-Whitney no t24 da estabilidade de acompanhamento .	152
Tabela 36: Análise descritiva do momento T3 da estabilidade acelerada de 3 lotes da vacina febre amarela comercial.....	153
Tabela 37: Análise descritiva do momento T3 da estabilidade acelerada de 3 lotes da vacina febre amarela com IFA otimizado.....	153
Tabela 38: Resultado do teste Mann-Whitney no t3 da estabilidade acelerada	153

LISTA DE SIGLAS

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ASREG - Assessoria de Assuntos Regulatórios
BPF - Boas Práticas de Fabricação
CAPA - Ação Corretiva e Ação Preventiva
DIFOR – Divisão de Formulação
FA – Febre Amarela
GAVI - Iniciativa Global de Vacinas e Imunização
HMP - Histórico de Mudanças do Produto
IBQN - Instituto Brasileiro de Qualidade Nuclear
IFA - Insumo Farmacêutico Ativo
IN - Instrução Normativa
LACOM – Laboratório de Controle Microbiológico
LAFAM – Laboratório de Febre Amarela
LATEV - Laboratório de Tecnologia Viroológica
MAMP - Metodologia de Análise e Melhoria de processo
MAPA - Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento
MS – Ministério da Saúde
NULEX – Núcleo de Liofilização Experimental
OMS – Organização Mundial de Saúde
PATH - Program for Appropriate Technology in Health – Programa para tecnologia apropriada em saúde
PDCA - Plan, Do, Check and Action – Planejar, Fazer, Checar e Agir
P&D - Pesquisa e Desenvolvimento
PNI - Programa Nacional de Imunizações
RDC - Resolução da Diretoria Colegiada
SEDOC – Seção de Documentação
SEFAM – Seção de Formulação
SELPM – Seção de Lavagem e Preparo de Materiais
SEOVO – Seção de Ovoscopia
SEPVI – Seção de Produção Viral
SIGDA - Seção de Gestão de Documentos e Arquivos

SPF - Specific Pathogen Free – Livre de patógenos específicos

SUS - Sistema Único de Saúde

UNICEF - Fundo das Nações Unidas para a Infância

WFI – Water for injection – Água para injetáveis

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	16
1.1 Vigilância Sanitária e Boas Práticas de Fabricação	17
1.2 Melhoria Contínua e Inovação incremental	19
1.2.1 Metodologia de Análise e Melhoria de Processo (MAMP)	23
1.2.1.1 Modelos de captação de ideias	26
1.2.1.2 Modelos de Priorização	27
1.2.1.3 Estrutura do Plano de ação	30
1.3 Vacina de Febre Amarela Atenuada	31
1.4 Revisão da literatura	34
1.5 Justificativa	41
2 OBJETIVOS	44
2.1 Objetivo Geral	44
2.2 Objetivos específicos	44
3 METODOLOGIA	45
3.1 PARTE 1 - Aplicação e adaptação de conceitos relacionados melhoria continua, métodos, ferramentas no caso escolhido para seleção de uma melhoria a ser acompanhada.....	46
3.2 PARTE 2 - Aprofundamento técnico na melhoria selecionada da etapa anterior tendo caráter essencialmente experimental.....	46
3.3 PARTE 3 - Sistematização generalizada do conceitual após validação com todas as etapas percorridas no estudo de caso.....	47
4 RESULTADOS E DISCUSSAO	48
4.1 PARTE 1 - Aplicação e adaptação de conceitos relacionados melhoria continua, métodos, ferramentas no caso escolhido para seleção de uma melhoria a ser acompanhada.....	48
4.1.1 Avaliação da MAMP	48
4.1.2 Levantamento de informações do processo.....	49
4.1.3 Análise do processo e identificação de oportunidades de melhorias.....	50
4.1.4 Priorização das melhorias identificadas.....	52
4.1.4.1 Aprofundamento teórico em cada melhoria.....	52
4.1.4.2 Avaliação das matrizes de priorização disponíveis	65
4.1.4.3 Proposta de nova Matriz derivada da BASICO	80

4.1.4.4 Estabelecimento da priorização	86
4.2 PARTE 2 - Aprofundamento técnico na melhoria selecionada da etapa anterior tendo caráter essencialmente experimental.....	87
4.2.1 Desdobramento da melhoria selecionada	87
4.2.1.1 Definição da proporção embrião: WFI ideal em escala de bancada.....	88
4.2.1.2 Confirmação da proporção embrião: WFI ideal em pequena escala	90
4.2.1.3 Produção de vacina experimental em pequena escala utilizando o IFA com proporção embrião:WFI ideal previamente estabelecida.....	91
4.2.1.4 Produção de três lotes de IFA otimizado em escala industrial	92
4.2.1.5 Produção de três lotes de vacina usando IFA otimizado em escala industrial.....	94
4.2.1.6 Acompanhamento dos estudos de estabilidade	96
4.2.1.7 Comparabilidade vacina comercial x vacina com IFA otimizado	97
4.2.2 Listagem dos documentos a serem enviados a ANVISA para autorização de implementação da mudança.....	98
4.2.3 Benefícios oriundos da melhoria proposta	100
4.3 PARTE 3 - Sistematização generalizada do conceitual após validação com todas as etapas percorridas no estudo de caso	104
5 CONCLUSÃO	107
REFERÊNCIAS	110
APÊNDICE A - Média de frascos por lote nos anos.....	121
APÊNDICE B - Contaminantes encontrados em Frascos nos anos de 2020, 2019 e 2018....	124
APÊNDICE C - Média de frascos de vírus semente por lote nos anos.....	125
APÊNDICE D - Média de ovos nas etapas de inoculação e coleta.....	128
APÊNDICE E - Matriz 5W1H.....	134
APÊNDICE F - Resultados de estabilidade do IFA otimizado.....	138
APÊNDICE G - Resultados de estabilidade da vacina febre amarela atenuada produzida com o IFA otimizado	139
APÊNDICE H - Análise estatística de comparabilidade vacina comercial x vacina com IFA otimizado	151

1 INTRODUÇÃO

A constante evolução tecnológica, particularmente acentuada na indústria farmacêutica, exige dos profissionais desta área uma busca permanente por atualização a fim de garantir adequada qualidade e produtividade em suas ações. Esta busca por conhecimento é imprescindível para garantir Boas Práticas de Fabricação (BPF) no desempenho de suas atividades de forma a levar ao mercado produtos com alto grau de Qualidade e que atendam aos requisitos do órgão regulador nacional para esta finalidade, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

A indústria farmacêutica é regulamentada por legislação própria caracterizando-se por um mercado muito peculiar em razão de seus produtos e serviços, cuja segurança de uso afeta diretamente os consumidores, em face da influência direta na saúde e na qualidade de vida da população (CAMACHO, 1998). A indústria farmacêutica como um todo, pública e privada, é um setor relevante para a economia e principalmente para a política de saúde (LUNA, 2013).

A história da indústria farmacêutica brasileira guarda uma forte relação com a instituição da saúde pública, das práticas sanitárias de prevenção e de combate às doenças infecciosas (RIBEIRO, 2001). Além disso, segundo Ribeiro (2001), o Estado colaborou também para que se formassem os cientistas brasileiros que foram responsáveis pela formação dos planos de saúde pública, viabilizando assim a produção de soros, vacinas e medicamentos, por parte de empresas pioneiras.

Para o setor público, a implantação do Sistema de Gestão da Qualidade até pouco tempo era uma mera resposta em atendimento à legislação pertinente. Na atualidade, o que se observa é o movimento de reformulação da política de qualidade nos serviços públicos visando à produção de medicamentos com qualidade, um melhor atendimento ao cliente e ao cidadão, e um aperfeiçoamento de rotinas internas com conseqüente aumento na agilidade dos processos operacionais (CAMACHO, 1998).

Parte integrante do Sistema de Gestão da Qualidade, a Gestão de Processos e Melhoria de Processos, contribui para o sucesso institucional de qualquer organização, seja ela pública ou privada, desde que realizada de forma sistematizada e que seja entendida por todos da organização (BARRETO; SCHREINER; FRANÇA, 2008). Segundo Ferraz, Souza e Mello (2007), a melhoria contínua é uma tecnologia que extrapola os limites do cumprimento normativo dos sistemas de gestão da qualidade.

A busca interminável pela melhoria contínua foi uma das 13 bases fundamentais para o fortalecimento da disciplina de Gestão de Processos (OLIVEIRA, 2012). A grande vantagem de realizar a melhoria de processos é agregar valor aos produtos e aos serviços que as organizações prestam aos seus clientes, principalmente as organizações públicas onde os recursos são cada vez mais escassos e as demandas cada vez mais crescentes (BARRETO; SCHREINER; FRANÇA, 2008).

1.1 Vigilância Sanitária e Boas Práticas de Fabricação

No Brasil, com o objetivo de promover proteção à saúde da população, foi criada, em 1999, a ANVISA, responsável pelo controle sanitário da produção e comercialização de produtos e serviços submetidos à vigilância sanitária, inclusive dos ambientes, dos processos, dos insumos e das tecnologias a eles relacionados, bem como o controle de portos, aeroportos e de fronteiras (BRASIL, 1999 a).

Em 2001 houve a publicação da Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 134 da ANVISA, que apresentava um Regulamento Técnico das Boas Práticas para a Fabricação de Medicamento, no entanto nenhuma menção foi feita aos aspectos de melhorias de qualquer natureza nesta norma.

Já em 2003 foi publicada a RDC nº 210 da ANVISA, que substituiu a supracitada, onde somente é mencionada a melhoria de processo no anexo III, sobre o roteiro de inspeção, onde só se solicita a avaliação e aprovação da Garantia da Qualidade de possíveis melhorias de processo como pré-requisito a implementação. Apesar disso, a norma não deixava claro a que se referia e muito menos estimulava as práticas de melhoria.

Em 2010 houve a publicação da RDC nº 17 da ANVISA, que além de ter incorporado em sua abrangência os medicamentos destinados a ensaios clínicos, alterou e agregou outros temas ao texto da RDC 210/03. No que se refere à Garantia de Qualidade Assegurada na Fabricação de Medicamentos, a RDC 17/10 endossa o que foi publicado na RDC 210/03 e acrescenta alguns pontos muito relevantes, como a implementação de um sistema de controle de mudanças e a condução de avaliações regulares da qualidade de medicamentos, com o objetivo de verificar a consistência do processo e assegurar sua melhoria contínua (DEUS; SA, 2011). De acordo com a RDC nº 17/2010 em seu artigo 11 “O sistema de garantia da qualidade apropriado à fabricação de medicamentos deve assegurar que sejam conduzidas avaliações

regulares da qualidade de medicamentos, com o objetivo de verificar a consistência do processo e assegurar sua melhoria contínua” onde fica muito claro um estímulo a melhoria de processo.

Atualmente a legislação vigente é a RDC nº 201 de 2019 da ANVISA, onde temos 7 citações diretas ao termo melhoria continua e sua Instrução Normativa nº 35 complementar. Sendo elas:

A) Na seção de definições, na definição LII

“Um Sistema de Ação Corretiva e Ação Preventiva CAPA refere-se a um componente do sistema da qualidade que, conduzido de maneira consistente e eficaz pela empresa, tem o poder de auxiliar na promoção da melhoria contínua do sistema da qualidade farmacêutica.”

B) No capítulo II, sobre o Sistema da Qualidade Farmacêutica, em sua Seção I, artigo 4, parágrafo 3

“O Sistema da Qualidade Farmacêutica deve ser totalmente documentado e ter sua efetividade monitorada, por meio de revisão gerencial, de forma a promover a melhoria contínua da qualidade. ”

C) No capítulo II, sobre o Sistema da Qualidade Farmacêutica, em sua Seção I Artigo 6 em seu parágrafo único

“O Sistema da Qualidade Farmacêutica pode se estender ao estágio do desenvolvimento farmacêutico, de forma a facilitar a inovação e a melhoria contínua, e fortalecer o vínculo entre o desenvolvimento farmacêutico e as atividades de fabricação. ”

D) No capítulo II, sobre o Sistema da Qualidade Farmacêutica, em sua Seção I Artigo 8

“Um Sistema da Qualidade Farmacêutica adequado à fabricação de medicamentos deve garantir que: I - a concepção do produto seja alcançada por meio do projeto, planejamento, implementação, manutenção e melhoria contínua de um sistema que permita a fabricação consistente de produtos com atributos de qualidade apropriados”

E) No capítulo II, sobre o Sistema da Qualidade Farmacêutica, em sua Seção I Artigo 8

“Um Sistema da Qualidade Farmacêutica adequado à fabricação de medicamentos deve garantir que: XI - a melhoria contínua seja facilitada por meio da implementação de melhorias da qualidade apropriadas ao nível de conhecimento do processo e do produto; ”

F) No capítulo II, sobre o Sistema da Qualidade Farmacêutica, em sua Seção I Artigo 10

“Deve haver revisão gerencial periódica, com o envolvimento da administração superior da empresa, do desempenho do Sistema de Gestão da Qualidade Farmacêutica de forma que se identifiquem oportunidades de melhoria contínua de produtos, processos e do próprio sistema.”

G) No capítulo III, sobre o Pessoal, na seção III sobre pessoal-chave, em seu artigo 38 no parágrafo único

“Os Responsáveis pela Produção, Controle de Qualidade e, quando relevante, o Responsável pela Garantia de Qualidade ou Responsável pela Unidade da Qualidade, geralmente tem algumas responsabilidades compartilhadas, ou exercidas conjuntamente, relacionadas à qualidade, incluindo a concepção, a efetiva implementação, o monitoramento e a manutenção do Sistema da Qualidade Farmacêutica. Essas responsabilidades podem incluir (...) XII - a participação em revisões gerenciais de desempenho do processo, qualidade do produto e do Sistema da Qualidade Farmacêutica em busca da melhoria contínua;”

Na legislação vigente a ANVISA torna bastante explícita a necessidade de se implementar a melhoria contínua, deixando aparente que tal pratica compõem diretamente o Sistema da Qualidade Farmacêutica com certo grau de relevância.

No entanto, toda e qualquer alteração em medicamentos ou em seu processo já registrado na ANVISA deve levar em conta o que é preconizado na RDC nº 413 de 2020 da ANVISA, que dispõe sobre alterações pós-registro e cancelamento de registro de produtos biológicos, bem como na Instrução Normativa (IN) nº 65 de 2020 da ANVISA, e suas atualizações citada por essa RDC.

Nesta regulamentação deixa-se claro que tipo de alterações podem ter implementação imediata após a notificação a ANVISA via Histórico de Mudanças do Produto (HMP), seriam elas as classificadas com modificação menor. Toda melhoria que fuja desse escopo deve ser enquadrada em alguma das outras classificações, dentre elas moderada ou maior conforme disposto na legislação e que contem em detalhes quais as exigências para solicitar a mudança ao órgão regulador. Diferentemente das alterações categorizadas com HMP, deve-se aguardar retorno do órgão regulador para implementação da melhoria.

1.2 Melhoria contínua e inovação incremental

Segundo Caffyn (1999) a melhoria contínua é um amplo processo concentrado na inovação incremental que envolve toda a organização. No entanto, diversas empresas têm

encontrado dificuldade para implementar de forma efetiva o conceito de melhoria contínua (ATTADIA, 2003).

Kaizen, na língua japonesa, significa melhoramento. No contexto da Qualidade Total, significa melhoramento contínuo, com envolvimento de todos na organização, do chão de fábrica à alta administração (IMAI, 1994). Segundo Imai (1994), ele tem papel fundamental no sucesso competitivo japonês. Mais especificamente, “Kaizen significa pequenos melhoramentos feitos no “status quo”, como resultado dos esforços contínuos”, e não melhoramentos drásticos resultantes de grandes investimentos, os quais caracterizam a inovação (IMAI, 1994).

A necessidade de nos tornarmos melhores todos os dias é algo que faz parte da própria natureza das organizações, o não uso de uma sistemática clara as vezes dificulta a realização desta premissa. Podem ser realizadas diversas iniciativas com objetivo de proporcionar melhoria, porém, após um tempo de funcionamento, conclui-se que os resultados esperados não são alcançados, o que se deve principalmente a dois fatores: falta de planejamento e falta de dedicação em procurar melhorar o que já existe (HORNBERG, 2007).

Outra situação que se percebe ao longo dos anos é que, nas empresas onde existe uma filosofia de melhoria contínua por meio da sistemática dos grupos, dá-se margem a tornar o processo de melhoria lento e desmotivador para seus participantes. Resta saber se a deficiência está na concepção da sistemática ou se as empresas não conseguiram fazer com que os grupos realmente fossem produtivos, pois, além, de demandarem um longo tempo na solução de problemas, tinham um nível razoável de gastos com os trabalhos realizados (HORNBERG; WILL; GARGIONI, 2007).

Existem três estratégias básicas de melhoria contínua: manutenção da performance atual, melhoramento incremental dos processos existentes e transformação ou mudança dos processos (BESSANT; CAFFYN; GALLAGHER, 2001). No entanto, a implementação dessas estratégias produz resultados diferentes em cada organização. Isso acontece porque as forças ambientais influenciam cada empresa de forma única e também porque cada organização adota um estilo gerencial próprio para agir sobre elas. Assim, a melhoria contínua pode ser considerada como um processo de renovação empresarial, no âmbito do pensamento ideológico gerencial e também no nível das práticas organizacionais, que ocorre com diferente intensidade e velocidade em cada empresa (SAVOLAINEN, 1999).

Dentro desse contexto, pode-se dizer que o entendimento e o desenvolvimento da melhoria contínua são alcançados por meio de um processo gradual de

aprendizagem organizacional, o qual pode ser resumido nas seguintes etapas (BESSANT; CAFFYN; GALLAGHER, 2001): entender os conceitos de melhoria contínua, articulando seus valores básicos; desenvolver o “hábito” da melhoria contínua, por meio do envolvimento das pessoas e da utilização de ferramentas e técnicas adequadas; criar um foco para a melhoria contínua pela sua ligação com os objetivos estratégicos da empresa; aprender direta e indiretamente a criar procedimentos que sustentem a melhoria contínua; alinhar a melhoria contínua por meio da criação de uma relação consistente entre os valores e procedimentos com o contexto organizacional; implementar ações voltadas para a resolução de problemas; administrar estrategicamente a melhoria contínua promovendo seu aprimoramento; e desenvolver a capacidade de aprendizado de como fazer a melhoria contínua em todos os níveis e funções da organização.

Para ser efetiva, a melhoria contínua precisa ser administrada como um processo estratégico com foco no longo prazo (BESSANT et al., 1994). Os objetivos necessitam ser claramente entendidos em termos das implicações deles para a sobrevivência e sucesso da empresa bem como devem ser transcritos em fatores de desempenho organizacionais e individuais (HARRINGTON, 1998). Além disso, é fundamental que a cultura e a infraestrutura da organização suportem a melhoria contínua bem como um conjunto de métodos e ferramentas que facilite a sua implementação (BESSANT et al., 1994). Existem muitas empresas que têm experiências frustradas em relação à implementação da melhoria contínua justamente por não atentarem para a importância dos aspectos anteriormente destacados. Muitas organizações, por exemplo, concentram-se exclusivamente na utilização de métodos e ferramentas, esquecendo-se dos outros aspectos organizacionais (BESSANT; CAFFYN; GALLAGHER, 2001). Outras têm pressa em atingir os benefícios, não levando em conta que o desenvolvimento requer tempo, dedicação e implica primeiramente em fazer tentativas e adotar uma consciência própria do novo jeito de se fazer as coisas (CAFFYN, 1999).

Apesar de se constituir num conceito simples, de fácil entendimento e de baixo nível de investimento (BESSANT et al., 1994), a melhoria contínua muitas vezes não tem sido implementada com sucesso, despertando o interesse da academia para execução de investigação empírica sobre esse fato (ATTADIA, 2003).

A compreensão dos fatores que mais impactam nas inovações incrementais em processos pode colaborar com a melhoria e intensificação dessas inovações e, conseqüentemente, incrementar o desempenho e os resultados das organizações (FONTANINI, 2005).

Especificamente dentro de um processo de inovação, estas inovações incrementais estão inseridas em um contexto peculiar de investimentos, tempo e necessidades, em que gradualmente a empresa promove melhorias e aperfeiçoamentos em seus produtos, equipamentos e métodos de fabricação (LARANJA; SIMÕES; FONTES, 1997).

Segundo Tidd, Bessant e Pavitt (2001), a inovação em processos tem um papel estratégico nas organizações como fonte poderosa de vantagens competitivas, seja pela capacidade de desenvolver algo que os concorrentes não conseguem ou de fazê-lo de forma excelente.

As inovações incrementais em processos têm uma relação específica com a cultura, estratégias, características das empresas e também com a economia onde esta está inserida (FONTANINI, 2005).

Segundo Imai (1996), inúmeras são as possibilidades de melhorias e inovações incrementais na área produtiva como a redução do “set up” de máquinas, “lead times”, tempos de ciclo, redução de insumos e estoques, desempenho etc. A efetiva inovação incremental, associada a fortes melhorias na eficiência operacional, foi fator decisivo para o sucesso de empresas asiáticas no pós-guerra (LEIFER et al., 2000). Considerando que a produção é a expressão mais próxima do “chão de fábrica”, o contingente de operadores, técnicos e engenheiros, está em contato direto com os problemas e oportunidades de melhorias nas áreas dos processos produtivos. São eles, portanto, potenciais inovadores na produção. O que faz uma empresa competitiva, portanto, não são apenas os equipamentos, localização, construções, ou seja, o que ela possui, uma vez que qualquer empresa com suficiente capital para investir pode multiplicar a relação destes recursos. O que a faz competitiva está também no que ela sabe sobre como ela age. Dessa forma, os recursos tangíveis de uma empresa (construções, plantas, equipamentos etc.) são importantes. Porém, na visão da inovação incremental, os recursos intangíveis, constituídos pelo conhecimento da empresa, do negócio e das pessoas e a forma como estes recursos são aplicados, realimentados e disseminados, são fundamentais para estabelecer e suportar o processo (BESSANT; CAFFYN; GALLAGHER, 2001).

Para que haja a explicitação de conhecimentos para melhores inovações algumas crenças devem ser comunicadas e integradas na cultura da organização (BESSANT, 2003): tudo pode ser sempre melhorado; as melhores ideias de como melhorar os processos e sistemas, incluindo os próprios processos de melhorias contínuas, provêm das pessoas que as usam; há a necessidade de se aprender com outras pessoas, outras ideias e outros processos; há de existir confiança nas pessoas para que tenham o desejo e o comprometimento para melhorar seus

trabalhos; a inovação requer uma cultura livre de censuras; e o papel de um gestor, no processo de melhoria contínua, é proporcionar condições para que as pessoas expressem suas ideias e estimulá-las a implementar propostas de solução.

Estando a melhoria contínua e a inovação incremental inseridas na forma e nos mecanismos de ação de uma empresa, seu desempenho tem uma dependência implícita de como as pessoas adquirem, trocam e aplicam conhecimentos necessários para a execução de suas funções, bem como essas pessoas inovam nos processos produtivos. Segundo Bessant (2003), o conhecimento é o combustível da inovação e ambos estão intimamente interligados com a aprendizagem.

Particularmente dentro da área de produção, o envolvimento das pessoas, o alinhamento com as metas da organização e a sua sistematização são importantes. Neste sentido, a compreensão da gestão do conhecimento e sua relação com a inovação tecnológica são importantes na estruturação do processo da inovação incremental e de melhorias contínuas (FONTANINI, 2005).

1.2.1 Metodologia de Análise e Melhoria de processo (MAMP)

A MAMP é uma metodologia que contribui para o planejamento, a estruturação, a resolução de problemas e a melhoria contínua, de todos os processos de trabalho considerados fundamentais para se alcançar o objetivo do negócio (LIMA, 2010; GALVÃO; MENDONÇA, 1996). Segundo Dias (2006) este foi desenvolvido pelo Instituto Brasileiro de Qualidade Nuclear (IBQN).

Para a efetiva implementação desta metodologia é necessário ter um conhecimento geral, uma abordagem completa dos componentes que fazem parte do processo. Esta etapa ocorre através do mapeamento deste processo identificando suas entradas e saídas (LUNA, 2013).

Deste modo, conforme lista Dias (2006), podem ser considerados benefícios do MAMP para organização no que tange seu desenvolvimento e realização de objetivos:

- Clareza e definição dos objetivos da organização, a fim de promover o compartilhamento destes com todos os colaboradores;
- Pleno conhecimento da organização de suas atribuições favorecendo motivação a fim de cumpri-las;
- Processos avaliados e constantemente melhorados;

- Colaboradores motivados e capacitados para executar atividades e reconhecimento e respeito a sua dignidade e saúde;

- Participação e comprometimento dos funcionários com a qualidade racional, inovação, mudança e superação de desafios;

- Circulação rápida e correta das informações entre os funcionários;

- Satisfação dos clientes e usuários com atuação em seus serviços e/ou produtos.

A MAMP é composta de etapas que vão da definição do objetivo, coleta de dados, análise dos mesmos, até a identificação e solução do problema. A MAMP começa com a definição do objetivo e, a partir deste, inicia-se a coleta de dados. Com dados coletados, pode-se realizar uma análise dos mesmos e identificar os problemas existentes no processo, definindo suas causas e identificando soluções viáveis de serem implementadas. Nessa fase, é preciso atentar-se para a elaboração de um rigoroso planejamento de ações, de forma a evitar transtornos durante a implementação das mudanças necessárias. Finalmente, após a implementação das mudanças, avalia-se o que foi feito para verificar se as mesmas foram efetivas e conduziram a uma melhoria do processo. Caso isso tenha ocorrido, lista-se o que foi aprendido e estabelece-se um procedimento escrito para que todas as pessoas envolvidas entendam a dinâmica do novo processo e possam sugerir futuras mudanças (GALVÃO, MENDONÇA, 1996).

A MAMP considera como fundamental o princípio da Gerência de Processos, onde o referencial é o Ciclo “Plan, Do, Check and Action” (PDCA - LIMA, 2010), conforme apresentado pela Figura 1.

Quadro 1: Etapas MAMP

PASSO	ATIVIDADE
1. Análise do processo	1. Conhecer o processo atual;
	2. Identificar os problemas;
	3. Priorizar os problemas;
	4. Identificar as possíveis causas do problema;
	5. Priorizar as causas;
2. Melhoria do processo – Soluções	6. Identificar as alternativas de solução para as possíveis causas;
	7. Priorizar soluções;
	8. Desenvolver as soluções;
	9. Identificar os problemas potenciais;
3. Melhoria do processo – Planejamento da implantação	10. Definir metas;
	11. Definir métodos;
	12. Normalizar;
	13. Consolidar o planejamento da implantação;
4. Melhoria do processo - Implantação, avaliação e análise da implantação	14. Disseminar informações;
	15. Educar treinar;
	16. Fazer ou executar;
	17. Medir;
	18. Comparar com o planejado;

Fonte: IBQN (1997) apud Lima (2010)

1.2.1.1 Modelos de captação de ideias

Girotra, Terwiesch e Ulrich (2010) afirmam que praticamente todos os processos de inovação incluem a geração de ideias e a seleção de oportunidades ou ideias. Boeddrich (2004) enfatiza que toda inovação é baseada em uma ideia que pode estar dentro ou fora da empresa.

Barbieri, Álvares, Cajazeira (2009) definem como principais fontes de ideias:

1. Fontes de ideias externas à empresa: clientes, fornecedores, empresas concorrentes, empresas de engenharia consultiva, associações, outras entidades empresariais, instituições de pesquisa mercadológica, órgãos governamentais, inventores isolados, consultores, auditores externos, feiras, balcões de negócios e revistas científicas e técnicas.

2. Fontes de ideias internas à empresa: marketing/vendas, pessoal próprio em atividades de Pesquisa e Desenvolvimento (P&D) e correlatas, engenharia de produto, engenharia de

processo, auditores internos e empregados de todas as áreas (vendas, assistência técnica, logística, finanças e contabilidade, controle da qualidade, recursos humanos).

Assim, os esforços da organização devem ser direcionados para captar ideias e alcançar resultados com foco definido, gerando ideias com maior perspectiva de sucesso na etapa inicial do processo de inovação (DOROW *et al.*, 2013).

O “brainstorming” é uma das técnicas mais antigas e mais conhecidas de captação de ideias. Ela reúne colaboradores de várias áreas onde cada um cria ideias e estimula os outros para a mesma tarefa, pode ser feita em um ou em vários encontros (KING; SCHLICKSUPP, 2002). Procura-se obter o maior número possível de sugestões, e nenhuma pode ser criticada durante a exposição (MINICUCCI, 2001). É uma ferramenta associada à criatividade, e é, por isso, preponderantemente usada na busca de soluções (MEIRELES, 2001).

O método galeria alterna trabalho individual com trabalho em grupo, segue praticamente as mesmas diretrizes do brainstorming (PAHL; BEITZ, 2007).

O “Mind-mapping” é uma técnica gráfica, que inicia com a identificação de um problema ou tema para exploração e utiliza associação de palavras ou imagens (BUZAN; BUZAN, 1995).

O método Delphi objetiva uma concordância na solução para um problema, é fundamentado na opinião e avaliação de especialistas sobre determinado assunto. Porém, os envolvidos permanecem anônimos entre si, sem comunicação (BARBIERI; ÁLVARES; CAJAZEIRAS, 2009).

O Método 365 se trata de 3 pessoas, cada uma dando um número de 6 ideias no tempo de 5 minutos segundo Leonel (2006).

1.2.1.2 Modelos de priorização

É conhecido o fato de que nem todas as ideias são aproveitadas. Muitos estudos apontaram esse fato, como conhecido artigo de Booz, Allen e Hamilton de 1968, na qual apresenta uma curva do decaimento das ideias resultante da rejeição progressiva de ideias e projetos pelos estágios de um processo de desenvolvimento de novos produtos. Stevens e Burley (1997) mostram que para muitas indústrias são necessárias 3.000 ideias em estado inicial (raw ideas) para se obter um novo produto que alcance sucesso comercial significativo, que o autor denomina de joia da coroa. Esse número é menor no caso de inovações que representam extensões da linha de produtos. Esses autores representam o processo de inovação como uma

curva de sucesso na qual o número de ideias vai declinando à medida que avançam para os estágios mais próximos do lançamento comercial. O que leva a esse declínio é fato de a ideia em seu estado inicial precisa ser aperfeiçoada em conformidade com inúmeros condicionantes organizacionais, tecnológicos e mercadológicos. Por isso, gerar ideias em quantidade torna-se importante para as empresas em que a inovação constante faz parte da sua estratégia competitiva (BARBIERI, ÁLVARES, CAJAZEIRA, 2009).

Para priorizar quais ideias serão tratadas inicialmente pode-se fazer uso de algumas ferramentas como:

A) Diagrama da Matriz de Priorização

O diagrama da matriz de priorização tem o objetivo de reduzir e ordenar, de forma racional, o número de itens a serem implementados. É uma ferramenta auxiliada pela matriz de afinidades, que tem a função de organizar os dados para posteriormente serem ordenados na matriz de priorização. O diagrama de matriz de priorização é uma matriz especialmente construída para ordenar uma lista de itens. É uma ferramenta para tomada de decisão, já que estabelece uma priorização, que pode ou não ser baseada em critérios com pesos definidos. Ele combina as técnicas de diagrama de árvore e do diagrama de matrizes e é representado pela matriz de priorização (GOMES, 2006).

B) Matriz GUT

Essa matriz é uma forma de se tratar problemas com o objetivo de priorizá-los. Ela leva em conta a gravidade, a urgência e a tendência de cada problema.

a) Gravidade: impacto do problema sobre coisas, pessoas, resultados, processos ou organizações e efeitos que surgirão em longo prazo, caso o problema não seja resolvido.

b) Urgência: relação com o tempo disponível ou necessário para resolver o problema.

c) Tendência: potencial de crescimento do problema, avaliação da tendência de crescimento, redução ou desaparecimento do problema.

Segundo Petrocchi (1998), a utilização dessa ferramenta deve ser feita pelo grupo de melhoria como se fossem “donos” do processo, de forma a estabelecer a melhor priorização dos problemas. Para essa análise são utilizados critérios de pontuação que vão de um a cinco, permitindo classificar em ordem decrescente de pontos os problemas a serem atacados na melhoria do processo. O modo de construir uma matriz GUT é semelhante às etapas de

construção da matriz de priorização. Elas diferenciam-se apenas pelos critérios utilizados para a priorização (GOMES, 2006).

C) Matriz GUTFI

A matriz anteriormente citada foi ampliada e adaptada segundo Programa de Excelência Gerencial do Exército Brasileiro (2007), logo as melhorias são ponderadas conforme pontuação obtida através de aplicação de uma matriz que avalia os parâmetros gravidade, urgência, tendência, facilidade e investimento, denominada matriz GUTFI.

A matriz GUTFI consiste em uma técnica que possibilita transformar dados qualitativos em quantitativos, permitindo traduzir a percepção dos participantes do debate sobre priorização em números (MOLINARI; QUELHAS, 2011).

D) Matriz BASICO

Segundo o Brasil (2015), a Matriz BASICO “foi desenvolvida com base no balanço Custos x Benefícios x Exequibilidade e procura contemplar todos os tipos de ‘Clientes’ das organizações”. Para sua utilização, deve-se atribuir, para cada objetivo estratégico, uma nota que pode variar de 1 a 5 em cada um dos 6 critérios avaliados, sendo 1 para um sentimento muito negativo e 5 para um sentimento muito positivo. Os critérios avaliados são os seguintes: Benefícios para a organização, Abrangência, Satisfação do cliente interno, Investimentos requeridos, Cliente externo satisfeito e Operacionalização.

O atributo B (Benefícios) se refere ao impacto da solução analisada nos resultados do processo, como: redução de custos gerada, aumento na produção e redução dos defeitos. Já o atributo A (Abrangência) aborda o montante da organização (integrantes) que será beneficiado com a melhoria do processo em questão. A Satisfação (S) do cliente interno corresponde ao grau de satisfação a ser gerado nos integrantes da organização que têm alguma relação com o processo cuja melhoria está sendo estudada. Os Investimentos (I) requeridos consideram o montante dos recursos que serão necessários para a efetivação da melhoria do processo em questão. O Cliente (C) externo satisfeito compreende o impacto que a melhoria do processo em questão terá sobre o cliente externo. Por fim, a Operacionalização (O) significa a exequibilidade da melhoria do processo em estudo, levando em conta aspectos como: resistência à mudança, impedimentos de ordem social/cultural/legal, domínio da tecnologia requerida para tal, simplicidade da implantação e facilidade de uso dos pontos fortes da organização (OLIVEIRA; SANTOS; MARTINS, 2019).

E) Matriz 4x4

Trata-se de uma matriz que considera dois critérios na priorização de projetos. Cada critério deve receber uma pontuação de 1 a 4 e a combinação das pontuações entre os dois critérios vai determinar qual ação deverá ser tomada sobre o projeto (JUSTO, 2014).

Cada um dos quadrantes possui uma ação diferente:

- Fazer agora: válido para os projetos que devem ser feitos imediatamente.
- Programar para fazer: válido para os projetos que são importantes, mas precisam de um pouco mais de planejamento para serem realizados.
- Delegar ou fazer quando der: válido para os projetos que valem a pena ser feitos, mas sobre os quais não há grande compromisso com o prazo.
- Ignorar: válido para os projetos que são tão irrelevantes que não vale a pena gastar energia com eles.

Existem alguns critérios comuns na matriz 4X4, como custo-benefício, urgência e importância, esforço e impacto etc. Contudo, algumas organizações podem definir critérios que sejam mais direcionados para o modelo de gestão da organização (JUSTO, 2014).

Conforme o quadrante que a iniciativa se enquadrar, temos sugestões de decisões a serem tomadas. Com isso, a seleção das iniciativas a serem atacadas se tornam mais conscientes (JUSTO, 2014).

1.2.1.3 Estrutura do plano de ação

Após todas as etapas de gerações de ideias e priorizações já discutidas anteriormente se faz necessário organizar os planos de ação de forma prática afim de implantar e acompanhar adequadamente a execução e possíveis barreiras que possam surgir.

O modelo 5W1H de plano de ação foi construído com base em questionamentos referentes a seis elementos essenciais à implantação da melhoria (ROSSATO, 1996). Segundo Hegedus (2004), “5W1H” não seria necessariamente uma ferramenta da qualidade, mas uma sistemática para compreender melhor uma determinada situação, explorando seus diferentes aspectos. É um conceito derivado da abordagem Aristotélica de compreensão do mundo e definição de um método. Os cinco W e um H são: O que? (“What?”), que seria o objetivo, a

meta; Porque? (“Why?”), que seria o motivo, o benefício; Quem? (“Who?”), que seria o responsável, a equipe; Quando? (“When?”), que seria o prazo, a data; Onde? (“Where?”), que seria o local, o departamento; Como? (“How?”), que seria a atividade, o processo.

A abordagem 5W2H de plano de ação nada mais é do que a anterior, onde se acrescenta o Quanto custa (“how much?”), que é um parâmetro relacionado ao custo (SEBRAE, 2008).

1.3 Vacina de Febre Amarela atenuada

A vacina febre amarela (atenuada) é utilizada na prevenção da febre amarela, doença causada por um arbovírus da família flaviviridae, do gênero flavivírus. É recomendada para vacinação em áreas endêmicas (onde existe o vírus) ou epizooticas ou para os viajantes que a elas se destinam. A eficácia da vacina febre amarela (atenuada) é demonstrada através de observações de mais de 80 anos no Brasil e em outros países da América do Sul, sendo registrada a ocorrência da doença somente em pessoas não imunizadas. Além disso, a imunização durante surtos resulta em rápido desaparecimento dos casos (VACINA FEBRE AMARELA, 2015).

A vacinação é a forma mais eficaz para prevenir e controlar a doença, já que interrompe o ciclo de transmissão, e tem por objetivos conferir proteção individual e coletiva na população, bloquear a propagação geográfica da doença criando uma barreira de imunidade e prevenir epidemias (VACINA FEBRE AMARELA, 2015).

Em 2016, a Iniciativa de Febre Amarela foi lançada para garantir o abastecimento global de vacinas e aumentar a imunidade populacional através da vacinação. A Iniciativa, liderada pela OMS e apoiada pelo Fundo das Nações Unidas para a Infância (UNICEF) e pelos governos nacionais, tem um foco especial nos países de alta endemia na África, onde a doença é mais proeminente (OMS, 2017). A OMS, em seu relatório “Global Strategy to Eliminate Yellow Fever Epidemics”, estipulou a meta global de eliminar o risco de epidemia de febre amarela até 2026 (OMS, 2018a). Com isso, a demanda anual do produto entre 2017 e 2024, considerando as necessidades do PNI e da OMS, será de cerca de 120 milhões de doses (COSTA, 2019).

Em Angola, uma epidemia de febre amarela urbana (transmitida por *Aedes aegypti*) acometeu o país a partir de dezembro/2015. Até setembro de 2016, 4143 casos suspeitos foram notificados, com 373 óbitos, e 884 foram confirmados laboratorialmente. Os casos foram registrados em 16 das 18 províncias do país, das quais 12 registraram transmissão autóctone. O último caso de transmissão urbana teve início dos sintomas em junho/2016. Casos importados

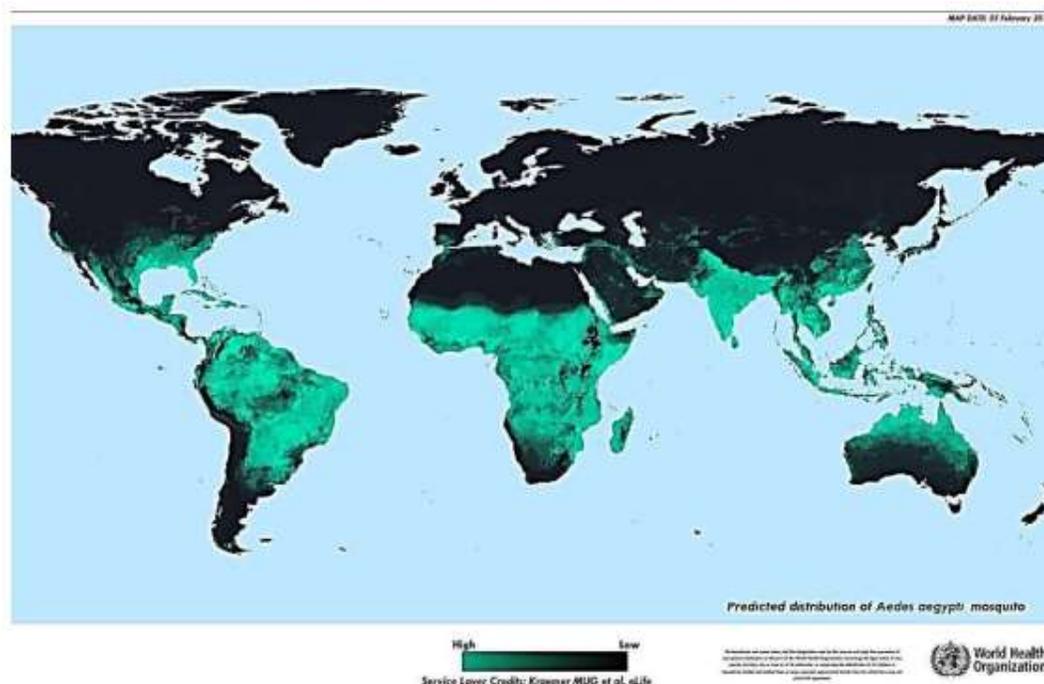
de Angola foram registrados em outros 3 países da África e Ásia (República Democrática do Congo [57], Quênia [2] e República Popular da China [11]). Além do registro de casos importados de Angola na República Democrática do Congo, 13 casos autóctones foram registrados no país. O último caso de transmissão urbana confirmado teve início dos sintomas em julho/2016. Em Uganda, 7 casos foram confirmados, sem relação com a transmissão em Angola (OMS, 2016a).

O Brasil viveu em 2017 o maior surto de febre amarela observado em muitos anos, envolvendo principalmente os estados da região Sudeste, em particular Minas Gerais e Espírito Santo. Embora o número de casos humanos de febre amarela confirmados seja maior que o observado em surtos anteriores, ressalta-se que todos esses casos são de residentes em zonas rurais ou que tiveram contato com áreas silvestres por motivos de trabalho ou de lazer (MS, 2017a).

Os surtos contínuos de febre amarela aumentam acentuadamente a demanda por vacinas de febre amarela, esgotando o estoque global e colocando em risco a imunização de populações endêmicas. Com as campanhas planejadas, gerou-se uma escassez de vacinas, o que poderia aumentar ainda mais se a expansão dos surtos exigisse campanhas de imunização adicionais em grande escala. Por isso, é necessário avaliar as oportunidades imediatas para aumentar a disponibilidade da vacina em resposta a surtos contínuos que esvaziam os suprimentos disponíveis (OMS, 2016b).

Segundo dados da OMS, uma preocupação sobre as epidemias de Febre Amarela se dá além dos surtos anteriormente relatados na América Latina e África, mas também pela distribuição de seu vetor urbano (mosquito *Aedes aegypti*) em territórios (figura 2) onde estima-se que existam cerca de 2 bilhões de pessoas que nunca foram expostas ao vírus da febre amarela ou foram vacinadas, o que leva a um risco em função da globalização, já que seria totalmente viável que pessoas levem o vírus a locais e o dispersem quando o vetor está disponível. Abaixo pode-se observar a figura sobre a probabilidade de ocorrência do vetor urbano mundialmente, ressalta-se ainda a Ásia onde tem-se uma alta população e até então só houve relatos de casos pontuais vindos de outros países, mas que representa um risco potencial para disseminação (OMS, 2018a).

Figura 2: Probabilidade de ocorrência do mosquito *Aedes aegypti* mundialmente



Fonte: OMS, 2018a

Atualmente o maior produtor a nível internacional e único a nível nacional da vacina é Bio-manguinhos, que atuando para conter a epidemia brasileira trabalhou em sua capacidade máxima entregando 9 milhões de doses/ mês (BIO-MANGUINHOS, 2017). Para conter esse cenário em 2017 foram entregues pela unidade 26,3 milhões de doses extras da vacina em relação a encomenda inicial pactuada com o ministério da saúde (MS, 2017b).

Existem apenas seis países produtores da vacina contra FA no mundo, atualmente: França, Senegal, Estados Unidos, China, Rússia e Brasil. Dentre eles, somente quatro (incluindo Brasil) são pré-qualificados pela Organização Mundial da Saúde (OMS). É esta pré-qualificação que habilita a exportação de vacinas. Sem ela, toda produção seria destinada apenas para uso doméstico (BARRET, 2017). No quadro 2 são apresentadas as instituições, seus países e os subtipos das cepas utilizadas para produção da vacina.

Quadro 2 - Produtores mundiais da vacina febre amarela atenuada

Sub tipo da cepa	País	Organização
17D-204	China	Instituto Wuhan de Produtos Biológicos
	Estados Unidos	Sanofi Pasteur
	França	Sanofi Pasteur
	Senegal	Instituto Pasteur
17D-213	Rússia	Instituto Chumakov
17DD	Brasil	Bio-manguinhos/FIOCRUZ

Fonte: BARRETT (2017); OMS (2018c) apud Costa (2019)

Somente França, Senegal, Rússia e Brasil estão pré-qualificados ao abastecimento internacional pela OMS. Essa pré-qualificação consiste no atendimento às estritas normas de qualidade, segurança e eficácia estabelecidas pela organização, que acompanha continuamente todo processo. É o processo de pré-qualificação que credita a instituição a fornecer o produto para as agências da ONU (BARRETT, 2017). Cada vez mais os países em desenvolvimento produtores têm se destacado no atendimento à demanda da OMS (PAGLIUSI et al., 2013).

1.4 Revisão da literatura

Com o objetivo de justificar o caráter original do trabalho, foi realizada uma revisão bibliográfica orientada e sistemática, de forma a identificar estudos que buscassem responder o objetivo desta pesquisa. Para tal, foram selecionadas, em um primeiro momento, as palavras chave Melhoria contínua, Administração, pública, Gestão, organização, instituição, Melhoria, indústria farmacêutica e inovação. Inicialmente, foi realizada uma busca bibliográfica na base SCIELO, sem delimitação temporal da busca. Como resultados dos mecanismos de busca aplicados, foram analisados 1697 artigos. O processo de seleção dos textos seguiu uma etapa de leitura dos títulos resultantes da pesquisa, seguida da leitura dos resumos dos textos. Os resumos escolhidos tiveram seu texto na íntegra selecionado para leitura analítica (ADLER & VAN DOREN, 1972). Este processo foi repetido em todas as fontes de pesquisa que serão descritas ao longo desta seção. O Quadro 3 ilustra os resultados da busca que totalizaram 25 (vinte cinco) artigos relevantes para o objeto da pesquisa.

Quadro 3: Busca na base scielo

Palavras-Chave	Titulo		Resumo		Todos os Index		Total
	Qtde	Sel	Qtde	Sel	Qtde	Sel	
Melhoria Contínua e Administração AND Públca	0	0	1	0	10	0	0
Melhoria Contínua e Gestão AND Públca	0	0	3	1	10	1	1
Melhoria Contínua e Organização AND Públca	0	0	0	0	3	0	0
Melhoria Contínua e Instituição AND Públca	0	0	1	1	3	1	1*
Melhoria e Administração AND Públca	0	0	34	2	128	2	2
Melhoria e Gestão AND Públca	0	0	0	0	180	2	2**
Melhoria e Organização AND Públca	0	0	0	0	0	0	
Melhoria e Instituição AND Públca	0	0	0	0	0	0	
Melhoria AND Públca (o)	0	0	377	5	1069	-	5***
Melhoria contínua	23	11	237	15	256	16	16****
Melhoria contínua AND indústria farmacêutica	0	0	1	0	1	0	0
Inovação AND indústria farmacêutica	0	0	0	0	37	9	5
TOTAL	23	11	654	24	1697	31	32

* mesmo artigo selecionado anteriormente

** um dos artigos se trata do mesmo selecionado anteriormente

*** somente um artigo novo, os demais já haviam sido selecionados anteriormente

**** selecionado 15 artigos novos, somente 1 já havia sido selecionado anteriormente

Fonte: A autora

Considerando que na base de buscas tivemos repetição de artigos identificados mesmo usando diferentes palavras chaves (total com repetições são 32), removendo as repetições chegamos a um total de 25 artigos que são os dispostos no Quadro 4 abaixo.

Quadro 4: Artigos provenientes da busca na base scielo

	Referencia
1	OBADIA, I. J.; VIDAL, M. C. R.; MELO, P. F. F. Uma abordagem adaptativa de intervenção para mudança organizacional. Gestão e Produção , v. 14, n. 1, p. 125-138, 2007
2	SOUSA, M. M. et al . Portraying innovation in the public service of Brazil: Frameworks, systematization and characterization. Revista de Administração , v.50, n. 4, p. 460-476, 2015
3	SUAREZ-BARRAZA, M. F.. Innovación de Procesos de Administraciones Locales: un estudio empírico sobre su esfuerzo de mejora continua. Revista brasileira de gestão de negócios , v. 15, n. 47, p. 204-220, 2013
4	FIGUEIRÓ, A. C. et al. Avaliação da Rede Programa de Desenvolvimento e Inovação Tecnológica em Saúde Pública - Teias: inovação e produtos em questão. Saúde em Debate , v. 41, n. spe, p. 290-301, 2017.
5	LIMA, J.; DALLARI, S. A estratégia global sobre saúde pública, inovação e propriedade intelectual: estabelecimento de uma ordem de prioridade das necessidades de pesquisa e desenvolvimento no Brasil. Saúde e Sociedade , v. 29, n.2, 2020
6	OPRIME, P. C.; MONSANTO, R.; DONADONE, J. C. Análise da complexidade, estratégias e aprendizagem em projetos de melhoria contínua: estudos de caso em empresas brasileiras. Gestão e Produção , v. 17, n. 4, p. 669-682, 2010
7	MESQUITA, M.; ALLIPRANDINI, D. H. Competências essenciais para melhoria contínua da produção: estudo de caso em empresas da indústria de autopeças. Gestão e Produção , v. 10, n. 1, p. 17-33, 2003
8	GONZALEZ, R. V. D.; MARTINS, M. F. Competências habilitadoras da melhoria contínua: estudo de casos em empresas do setor automobilístico e de bens de capital. Gestão e Produção , v. 22, n. 4, p. 725-742, 2015
9	VIEIRA, A. M. et al. Diretrizes para desenvolvimento coletivo de melhoria contínua em arranjos produtivos locais. Gestão e Produção , v. 20, n. 2, p. 469-80, 2013
10	GODINHO FILHO, M.; UZSOY, R. Estudo do efeito de programas de melhoria contínua em variáveis do chão de fábrica na relação entre tamanho de lote de produção e lead time: lead time relationship. Gestão e Produção , v. 17, n. 1, p. 137-148, 2010
11	OPRIME, P. C.; MENDES, G. H. S. ; PIMENTA, M. L. Fatores críticos para a melhoria contínua em indústrias brasileiras. Produção , v. 21, n. 1, p. 1- 13, 2011
12	LIZARELLI, F. L.; TOLEDO, J. C. Identificação de relações entre Melhoria Contínua e Inovação de produtos e processos por meio de revisão bibliográfica sistemática. Gestão e Produção , v. 22, n. 3, p. 590-610, 2015
13	GONZALEZ, R. V. D.; MARTINS, M. F. Melhoria contínua e aprendizagem organizacional: múltiplos casos em empresas do setor automobilístico. Gestão e Produção , v. 18, n. 3, p. 473-486, 2011
14	GONZALEZ, R. V. D.; MARTINS, M. F. Melhoria contínua no ambiente ISO 9001:2000: estudo de caso em duas empresas do setor automobilístico. Produção , v. 17, n. 3, p. 592-603, 2007
15	LIZARELLI, F. L.; TOLEDO, J. C. Práticas para a melhoria contínua do Processo de Desenvolvimento de Produtos: análise comparativa de múltiplos casos. Gestão e Produção , v. 23, n. 3, p. 535-555, 2016

16	MILNITZ, D.; TUBINO, D. F. Construção de uma escala para medir o nível dos colaboradores para a prática da Melhoria Contínua em uma organização por meio do modelo de resposta nominal da TRI. Produção , v. 26, n. 3, p. 581-589, 2016
17	FERNANDES, A. A. C. M.; LOURENCO, L. A. N.; SILVA, M. J. A. M. Influência da Gestão da Qualidade no Desempenho Inovador. Revista brasileira de gestão e negócios , v. 16, n. 53, p. 575-593, 2014
18	GALDAMEZ, E. V. C.; CARPINETTI, L. C. R.; GEROLAMO, M. C. Proposta de um sistema de avaliação do desempenho para arranjos produtivos locais. Gestão e Produção , v. 16, n. 1, p. 133-151, 2009
19	PACHECO, D. A. J. Teoria das Restrições, Lean Manufacturing e Seis Sigma: limites e possibilidades de integração. Produção , v. 24, n. 4, p. 940-956, 2014
20	BARBIERI, J. C.; ALVARES, A. C. T. O retorno dos sistemas de sugestão: abordagens, objetivos e um estudo de caso. Cadernos EBAPE.BR , v. 3, n. spe, p. 01-17, 2005
21	OLIVEIRA, E. R.; MARTINS, J. V. B.; QUENTAL, C. Capacitação tecnológica dos laboratórios farmacêuticos oficiais. Revista de administração contemporânea , v. 12, n. 4, p. 953-974, 2008
22	VARGAS, M. et al. Inovação na indústria química e biotecnológica em saúde: em busca de uma agenda virtuosa. Revista de Saúde Pública , v. 46, supl. 1, p. 37-40, 2012
23	GADELHA, C.; QUENTAL, C.; FIALHO, B. C. Saúde e inovação: uma abordagem sistêmica das indústrias da saúde. Cadernos de Saúde Pública , v. 19, n. 1, p. 47-59, 2003
24	DELGADO, I. J. G. Healthcare systems, the State, and innovation in the pharmaceutical industry. Cadernos de Saúde Pública , v. 32, supl. 2, 2016
25	KORNIS, G. E. M.; BRAGA, M. H.; PAULA, P. A. B. Transformações recentes da indústria farmacêutica: um exame da experiência mundial e brasileira no século XXI. Physiscs , v. 24, n. 3, p. 885-908, 2014

Fonte: A autora

Entre os 25 artigos observou-se que a maior parte da pesquisa diretamente relacionada as práticas de melhoria continua são aplicadas em sua maioria a empresas do ramo automobilístico e bens de capital, no campo de estudo da engenharia de produção, administração e gestão. Os artigos selecionados que são relacionados a indústria farmacêutica de forma mais ampla fazem avaliações e considerações relacionadas a inovação em uma visão mais ampla, focando em inovações disruptivas ou na aplicação a lei dos genéricos que trouxe uma mudança de desafios as empresas brasileiras. Não foi encontrado artigo publicado observando a melhoria continua como uma ferramenta de atendimento aos requisitos regulatórios do sistema da qualidade farmacêutico conforme citado na legislação pertinente da ANVISA e desta forma não há modelo de priorização que preconize a questão de saúde pública e qualidade como fator relevante de decisão como este projeto propõem.

A segunda fonte de buscas foi a Biblioteca Digital Brasileira de Teses e Dissertações – BDTD, do Ministério da Ciência e Tecnologia. Da mesma forma que na base SCIELO, foram

aplicadas os grupos de palavras-chave já citados anteriormente e combinados nos filtros título e resumo disponíveis para pesquisa nesta base. O Quadro 5 a seguir mostra os resultados encontrados. Foram analisados 892 títulos e selecionados 19 textos para leitura (do total de 26 removemos os textos que vieram repetitivos chegando a 19) dispostos no Quadro 33.

Quadro 5: Busca na base Biblioteca Digital Brasileira de Teses e Dissertações – BDTD

Palavras-Chave	Título		Resumo		Total
	Qtde	Sel	Qtde	Sel	
Melhoria Continua e Administração Pública	0	0	46	0	0
Melhoria Continua e Gestão e Pública	0	0	177	1	1
Melhoria Continua e Organização e Pública	0	0	72	3	3*
Melhoria Continua e Instituição e Pública	0	0	57	2	2**
Melhoria e Administração e Pública	7	0	4161	-	0
Melhoria e Gestão e Pública	26	2	6423	-	2
Melhoria e Organização e Pública	1	0	3299	-	0
Melhoria e Instituição e Pública	9	0	2401	-	0
Melhoria e Pública (o)	110	3	27764	-	3***
Melhoria continua	112	11	142	6	11****
Melhoria continua AND indústria farmacêutica	0	0	8	0	0
Inovação AND indústria farmacêutica	12	3	120	3	3
TOTAL	270	25	622	15	26

* mesma dissertação/tese selecionada anteriormente

** um deles se trata da mesma dissertação/tese selecionada anteriormente

*** as 3 já estavam selecionadas anteriormente

**** selecionadas 10 dissertações/teses novas, 1 já havia sido selecionada anteriormente

Fonte: A autora

Considerando que na base de buscas tivemos repetição de dissertações/teses identificados mesmo usando diferentes palavras chaves (total com repetições são 26), removendo as repetições chegamos a um total de 19 dissertações/teses que são os dispostos no Quadro 6 abaixo.

Quadro 6: Dissertações/teses provenientes da busca na base Biblioteca Digital Brasileira de Teses e Dissertações – BDTD

	Referencia
1	MARTINHO, G. B. Melhoria de processos em empresas do setor de varejo no brasil – estudo de casos . 2011. 132f. Dissertação (Mestrado em Engenharia) – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2011.
2	LOBOSCO, L. M. Análise dos fatores que influenciam a criação do conhecimento e a inovação em organizações públicas: estudo de caso em uma instituição federal de ensino . 2017. 84f. Dissertação (Mestrado em Sistemas de Gestão) – Universidade Federal Fluminense, Niterói, 2011.
3	MOURA, J. C. R. M. Um modelo de melhoria contínua de processos para o setor público . 2002. 149 f. Dissertação (Mestrado em Engenharia de Produção) – Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2002.
4	TRAPP, C. T. A influência das especificidades das organizações públicas na implementação da gestão de processos . 2011. 114f. Dissertação (Mestrado) - Escola Brasileira de Administração Pública e de Empresas, Rio de Janeiro, 2011.
5	LIMA, A. C. F. Gestão e melhoria de processos em uma indústria farmacêutica pública: estudo de caso da gestão de projetos de desenvolvimento de medicamentos . 2016. 77f. Dissertação (Mestrado em Sistemas de Gestão) – Universidade Federal Fluminense, Niterói, 2016.
6	LUNA, A. V. M. Gestão e melhoria de processos em uma indústria farmacêutica pública: estudo de caso do processo de fabricação de comprimidos revestidos . 2013. 77f. Dissertação (Mestrado em Sistemas de Gestão) – Universidade Federal Fluminense, Niterói, 2013.
7	GONCALVES, C. L. Análise das relações entre práticas de melhoria contínua e desempenho percebido na inovação de produtos e processos . 2017. 142f. Dissertação (Mestrado em Engenharia de Produção) – Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, 2017.
8	SEGUNDO, R. A. Caracterização das práticas de melhoria continua e seus impactos – estudo de caso em uma empresa de bens de consumo . 2012. 119f. Dissertação (Mestrado em Engenharia de Produção) – Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, 2012.
9	CONTO, M. Equipes multidisciplinares de melhoria contínua e seus métodos de trabalho nas empresas do ramo metalmeccânico de Caxias do Sul – RS . 2012. 86f. Dissertação (Mestrado em Administração) – Universidade de Caxias do Sul, Caxias do Sul, 2012.
10	TANAKA, W. Y. Fatores críticos para a implantação de projetos industriais de melhoria contínua e redução de desperdício . 2010. 85f. Dissertação (Mestrado em Engenharia Mecânica) – Universidade de Taubaté, Taubaté, 2010.
11	YEN-TSANG, C. Melhoria contínua continua! Uma análise sob a ótica de capabilities operacionais . 2011. 298f. Dissertação (Mestrado em Administração) – Fundação Getúlio Vargas, São Paulo, 2011.
12	REZENDE, D. D. Melhoria Contínua: Implementação de um modelo para melhoria de indicadores de desempenho fabril . 2018. 94f. Dissertação (Mestrado em Engenharia de Produção) – Universidade Federal de Itajubá, Itajubá, 2018.
13	OLIVEIRA, R. Modelo estruturado para desenvolvimento de melhoria contínua e promoção de aprendizado organizacional . 2020. 105f. Dissertação (Mestrado em Engenharia de Produção) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2020.

14	VIEIRA, A. M. Proposta de diretrizes para desenvolvimento coletivo de melhoria contínua em micro, pequenas e médias empresas de arranjos produtivos locais. 2011. 112 f. Dissertação (mestrado em Engenharia de Produção) - Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Engenharia, 2011.
15	ZAMPINI, C. S. Proposta para estruturação da gestão da melhoria continua em uma fabricante de bebidas. 2008. 93f. Dissertação (Mestrado em Engenharia de Produção) – Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, 2008.
16	LIZARELLI, F. L. Relações entre melhoria continua e inovação de produtos e processos – estudo de múltiplos casos. 2013. 225f. Tese (Doutorado em Engenharia de Produção) – Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, 2013.
17	RIBEIRO, P. G. Desafios à inovação na indústria farmacêutica no brasil: uma investigação sob os enfoques dos regulados e reguladores. 2015. 149f. Dissertação (Mestrado em Sistemas de Gestão) – Universidade Federal Fluminense, Niterói, 2015.
18	YAMAGUSHI, S. H. Gestão da inovação na indústria farmacêutica no brasil – múltiplos casos. 2014. 237f. Tese (Doutorado em Ciências) – Universidade São Paulo, São Paulo, 2014.
19	VIOLIN, L. C. A gestão da inovação tecnológica: um estudo de caso na indústria farmacêutica nacional. 2011. 146f. Dissertação (Mestrado em Engenharia e Gestão do conhecimento) – Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2011.

Fonte: A autora

Entre as 19 dissertações / teses observa-se que estas conseguiram-se se aproximar um pouco mais do objeto de estudo proposto nesta tese, já que encontramos estudos sobre melhoria continua no setor público e também aplicado a empresas farmacêuticas públicas, no entanto ao se aprofundar no material se tornou evidente que o foco do trabalho seria voltado as disciplinas de gestão e engenharia de produção somente, deixando de lado o diferencial deste projeto que se trata da melhoria continua como ferramenta de atendimento a exigência sanitária vigente, tendo o papel do impacto a saúde pública um peso na tomada de decisão nas priorizações de melhorias a serem perseguidas pela instituição. No entanto sem dúvida estas dissertações/teses serão extremamente relevantes nas discussões relacionadas a este projeto. Também podemos observar que quando o objeto de estudo tem um olhar mais amplo no que tange as inovações a melhoria continua (também podendo ser chamada de inovação incremental) fica um pouco a margem das ferramentas de gestão da inovação.

A partir da análise dos textos acadêmicos selecionados, portanto, não foi identificado nenhum trabalho que buscasse responder à questão de pesquisa, ratificando o caráter original da pesquisa, requisito necessário no âmbito do doutorado.

1.5 Justificativa

A legislação brasileira recomenda a aplicação de melhoria contínua de processos (ANVISA, 2019), no entanto não deixa claro de que forma esta prática deve ser implementada ou priorizada dentro da organização, além dos reais benefícios associados a questão das boas práticas de fabricação e aspectos sanitários.

Para o universo fabril privado é claramente descrito na literatura que os principais objetivos de incentivo a melhoria contínua, são:

- a) Redução de Custos
- b) Aumento de produtividade

Cabe ressaltar que isso tem relação ao objetivo fim de empresas privadas de obterem lucro para se sustentarem em um mercado competitivo.

A grande inovação deste trabalho é propor uma metodologia de estímulo, gerenciamento, priorização e implementação de melhorias contínua em um ambiente fabril público, gerando até mesmo ferramentas específicas adaptadas das descritas na literatura de forma a implementar de forma sistemática a cultura da melhoria contínua dentro da organização, evidenciando a questão que esta é uma prática de atendimento a requisito legal no que tange a ANVISA, além de que o impacto a saúde pública deve ser pesado no momento da priorização de melhorias na instituição.

Tem-se estudos de casos pontuais direcionados a ambientes públicos com proposições que poderiam não atender a todas as nuances necessárias, já que este ambiente tem seus desafios característicos, principalmente por se tratar de um ambiente que é fabril, mas onde o objetivo claramente não seria o lucro monetário e sim uma melhoria em aspectos relacionados a saúde da população e atendimento regulatório. Foram encontrados estudos afins, no entanto com foco principal em temas que não são o objetivo deste estudo, são eles:

- * Solução de problemas (MOURA, 2002; LUNA, 2013);
- * Inovações disruptivas (VIOLIN, 2011; VARGAS, 2012; YAMAGUSHI, 2014; KORNIS, BRAGA, PAULA, 2014; RIBEIRO, 2015; DELGADO, 2016);
- * Melhorias aplicadas na fase de desenvolvimento do produto (LIZARELLI, 2013; LIZARELLI, TOLEDO, 2016; LIMA, 2016).

Nada específico e aplicado objetivamente a melhoria contínua com foco em melhorar a característica do produto farmacêutico em si foi encontrado ou discussões acerca das

implicações relacionadas a aplicação sistemática da filosofia de melhoria continua neste tipo de organização sob a ótica de melhoria da saúde pública e o atendimento ao requisito regulatório.

Observa-se também bibliografia muito direcionada a setores automobilísticos onde os requisitos regulatórios são extremamente divergentes do ambiente farmacêutico, o que implica em um olhar diferente na fase de priorização e implementação de melhorias (APÊNDICE A – Revisão sistemática).

Não foi encontrado artigo publicado observando a melhoria continua como uma ferramenta de atendimento aos requisitos regulatórios do sistema da qualidade farmacêutico conforme citado na legislação pertinente da ANVISA e desta forma não há modelo de priorização que preconize a questão de saúde pública e os requisitos regulatórios relacionados a implementação da melhoria como fator relevante de decisão como este projeto propõem.

Entre as dissertações / teses mapeadas observa-se que estas conseguiram-se se aproximar um pouco mais do objeto de estudo proposto nesta tese, já que encontramos estudos sobre melhoria continua no setor público e também aplicado a empresas farmacêuticas públicas, no entanto ao se aprofundar no material se tornou evidente que o foco dos trabalhos seria voltado as disciplinas de gestão e engenharia de produção somente, deixando de lado o diferencial deste projeto que se trata da melhoria continua como ferramenta de atendimento a exigência sanitária vigente, tendo o papel do impacto a saúde pública e os requisitos regulatórios relacionados a implementação da melhoria um peso na tomada de decisão nas priorizações de melhorias a serem perseguidas pela instituição.

Neste ambiente público os objetivos acima citados para empresas privadas podem ser direcionados a outro foco e podemos acrescentar alguns itens:

A) Redução de custos – Em instituição pública reduzir custos em um processo pode liberar verba para que o portfólio de produtos da empresa aumente ou seja investido em novas tecnologias e infraestrutura, fazem com que a população tenha acesso a medicamentos/vacinas/biofármacos/reativos que anteriormente não estavam disponíveis;

B) Aumento de produtividade – No ambiente público um aumento de produtividade pode levar a atendimento de demandas que anteriormente não eram possíveis, o que do ponto de vista sanitário aumenta o acesso ao produto, o que reduz riscos a população;

C) Melhoria da qualidade do produto – As melhorias de qualidade do produto podem ser tanto do ponto de vista de atendimento mais robusto a legislação vigente quanto a percepção ao consumidor, como por exemplo, uma redução de potencial de efeitos adversos, o que do ponto de vista sanitário é desejável, já que produto se torna mais seguro e

para a população pode aumentar a adesão ao tratamento em questão reduzindo a prevalência da ocorrência em questão.

A ideia seria adaptar metodologia de melhoria contínua para atender as necessidades relacionadas as melhorias contínuas em ambiente fabril farmacêutico público sob a ótica da saúde pública e do requisito regulatório, aplicar como forma de validar a proposta e ajusta-la a prática com o caso da produção do insumo farmacêutico ativo da vacina de Febre Amarela atenuada. Após isso como produto propor um modelo sistematizado com as ferramentas selecionadas e adaptadas.

A vacina de Febre Amarela Atenuada é produzida há mais de 80 anos, logo, se faz necessária sua melhoria contínua de forma sistemática. Nesse tempo de existência, exigências regulatórias foram aparecendo, novas tecnologias, novos conhecimentos, dentre outros, e se faz necessário a aplicação urgente da metodologia de melhoria contínua para que os ajustes necessários sejam realizados de forma segura conforme já discutido anteriormente. Logo, abordar este caso é um ótimo desafio a proposta.

Reduzindo o custo com a produção do insumo farmacêutico ativo da Vacina de Febre Amarela Atenuada se libera verba para investimento em novos produtos, fazendo com que gradualmente o portfólio de produtos a serem oferecidos pela instituição a população aumente sem aumento de custo.

Já o aumento de produtividade aumentaria a disponibilidade deste produto a população já que segundo a Organização Mundial de Saúde, os estoques desta vacina são limitados (OMS, 2013), logo, isso fará com que a cobertura vacinal seja atendida tanto em território nacional e internacional, o que do ponto de vista epidemiológico é indicado e é algo que se tem buscado nos últimos tempos.

O aumento de qualidade neste caso também teria um ganho enorme, já que uma redução de efeitos adversos relacionado a esta vacina por exemplo, traria um enorme benefício a população alvo dessa vacinação, o que do ponto de vista sanitário é altamente relevante, levando novamente ao aumento da cobertura vacinal, desta forma se tem uma vacina ainda mais segura e muitos que tem receio de receber a vacina por conta disso fariam a vacinação.

Diante das justificativas expostas, propõe-se uma sistematização da prática de melhoria contínua em organização fabril pública de imunobiológicos sob a ótica da saúde pública e dos requisitos regulatórios, desde sua concepção, passando pela priorização, convergência e gerenciamento até sua implementação para avaliação de ganhos desse complexo contexto, sendo tal abordagem inédita pelos argumentos supracitados.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Sistematizar a prática de melhoria contínua de processos em organização fabril pública farmacêutica, desde sua concepção, passando pela priorização, convergência e gerenciamento até sua implementação para avaliação de ganhos e riscos desse complexo contexto, tendo como eixo direcionador a saúde pública e o atendimento a legislação vigente da ANVISA. A ideia é unir a teoria de inovação incremental da administração a missão de uma instituição de saúde pública.

2.2 Objetivos específicos

- * Adaptar a MAMP para atendimento as necessidades do estudo e as características da organização;

- * Estabelecer método para captação de ideias;

- * Selecionar/adaptar melhor ferramenta para priorização de ideias para atender as características organizacionais, saúde pública e a requisitos regulatórios;

- * Discutir viabilidade técnica de melhorias a luz de prós e contras levando em consideração as características organizacionais, saúde pública e a requisitos regulatórios;

- * Estabelecer modelo para implementação de plano de ação;

- * Discutir benefícios do estudo de caso para a organização;

- * Gerar proposta de sistematização para implementação da Melhoria continua levando em consideração as características organizacionais, saúde pública e a requisitos regulatórios;

3 METODOLOGIA

O método utilizado nesta pesquisa será o estudo de caso, sendo descritiva e aplicada. Segundo Eisenhardt (1989) o estudo de caso é uma estratégia de pesquisa que enfoca no entendimento da dinâmica presente dentro de definições únicas. Na perspectiva de Yin (2010), o método de estudo de caso é usado quando é desejado entender um fenômeno da vida real em profundidade, mas que esse entendimento englobasse importantes condições contextuais. Do ponto de vista de Gil (1989), o estudo de caso é caracterizado pelo estudo profundo e exaustivo de um ou poucos objetos, de maneira a permitir conhecimento amplo e detalhado do mesmo. Segundo Gray (2012), esta abordagem é particularmente útil quando o pesquisador estiver tentando revelar uma relação entre um fenômeno e o contexto no qual ele ocorre.

O estudo de caso proposto é de caso único. Será aplicado na organização selecionada, que atende aos critérios de ser uma indústria farmacêutica, nacional e pública, produtora de imunobiológicos com a metodologia MAMP que será adaptada conforme as características específicas que serão discutidas no encaminhamento do estudo.

Será utilizado neste estudo de caso o processo de produção do Insumo Farmacêutico Ativo da Vacina Febre Amarela atenuada e a prática de melhoria continua será proposta para indústria farmacêutica pública.

Afim de facilitar o entendimento e a distribuição dos resultados este trabalho será dividido em 3 partes, sendo elas:

- PARTE 1 – Aplicação e adaptação de conceitos relacionados melhoria contínua, métodos, ferramentas no caso escolhido para seleção de uma melhoria a ser acompanhada;
- PARTE 2 – Aprofundamento técnico na melhoria selecionada da etapa anterior tendo caráter essencialmente experimental;
- PARTE 3- Sistematização generalizada do conceitual após validação com todas as etapas percorridas no estudo de caso.

Abaixo seguem as etapas relacionadas a cada uma das partes.

3.1 PARTE 1 – Aplicação e adaptação de conceitos relacionados melhoria contínua, métodos, ferramentas no caso escolhido para seleção de uma melhoria a ser acompanhada

A MAMP foi selecionada como método base para promover de forma sistemática este ciclo de melhoria contínua e as ferramentas da qualidade que podem ser utilizadas em cada uma das etapas serão selecionadas e/ou adaptadas face as características do objeto de estudo. Caso haja necessidade pode-se haver adaptação da ferramenta de acordo com discussão específica.

Será verificado se o processo em questão já foi mapeado dentro da instituição, já que a etapa inicial seria ter o mapeamento e a construção de um fluxograma para iniciar a metodologia em questão. Caso já esteja este será utilizado como linha de base, caso não esteja será mapeado juntamente com a equipe da produção e qualidade diretamente relacionados a este processo.

Com fluxograma de macroprocesso será possível avaliar entradas e saídas durante todo processo e os atores envolvidos nessa rotina.

Será utilizada a técnica de “brainstorm” com grupos para geração de ideias. Serão definidos grupos que representem tanto colaboradores operacionais e gestores relacionados a esse processo. Tal prática visa ampliar o universo de ideias a serem estabelecidas. Além disso ideias que surjam após esse momento específico e outras fontes de ideias também poderão ser absorvidas para avaliação.

Para priorização das ideias geradas existem diferentes matrizes de priorização, seguiremos com o uso de 3 tipos de matrizes de priorização, sendo selecionadas a matriz GUTFI, a matriz BASICO e a matriz 4x4, para avaliação do resultado e discussão sobre prós e contras de cada uma delas para selecionar a que melhor se enquadra neste estudo e até mesmo criação de uma nova matriz caso seja pertinente.

Ao final dessa aplicação e discussão as sugestões de melhoria serão priorizadas e definida qual seguirá para próxima etapa do estudo.

3.2 PARTE 2 – Aprofundamento técnico na melhoria selecionada da etapa anterior tendo caráter essencialmente experimental

Após todas as etapas de gerações de ideias e priorizações anteriormente citadas se faz necessário organizar o plano de ação de forma prática afim de implantar e acompanhar adequadamente a execução e possíveis barreiras que possam surgir.

Desta forma o acompanhamento acontece de forma pragmática, onde atrasos ou barreiras são facilmente evidenciados, o que acelera o tempo de reação a estas; além de facilitar avaliar o cenário de implementação de melhorias como um todo para atualização de indicadores, geração de dados para inspeção e alinhamento de andamento para alta direção.

Nesta etapa será exposta neste estudo somente a primeira melhoria selecionada, como forma a dar foco ao objeto do estudo que seria desafiar a metodologia adaptada e gerar uma proposta sistêmica de ciclos de melhoria na organização.

Após a conclusão de todo o plano de ação a melhoria estaria apta a ser implementada. A etapa de registro das novas operações deste processo pode ser tratada de forma independente com registros em procedimentos e treinamentos de todos envolvidos no processo nas novas práticas.

Neste estudo essa será a última fase da MAMP adaptada acompanhada, no entanto na rotina nesta etapa se retorna ou ao item para geração de novas ideias ou ao item para selecionar a próxima ideia na matriz de priorização para execução de ações, logo, a ideia seriam ciclos de melhoria continua com periodicidade definida.

Neste tópico ainda serão apresentados os dados relevantes impactados pela implementação selecionada no estudo de caso com o viés de atendimento aos objetivos organizacionais e impactos a saúde pública, já que este é o alvo deste estudo.

3.3 PARTE 3- Sistematização generalizada do conceitual após validação com todas as etapas percorridas no estudo de caso.

A partir de todas lições aprendidas com a implementação desta metodologia adaptada e seus pontos de atenção e características particulares no caso da produção do Insumo Farmacêutico Ativo da Vacina de Febre Amarela Atenuada serão sugeridas instruções afim de orientar a prática de melhoria contínua visando a saúde pública nesta organização e em ambientes organizacionais similares ao descrito nesse estudo.

Tal sistematização visa tornar viável e efetiva esta implementação que muitas vezes parece ser impossível de gerenciar pela alta complexidade de variáveis no decorrer do acompanhamento, no entanto o esforço para esta implementação deve ser reafirmado focando no benefício a população e saúde pública que se tem de retorno.

Desta forma, a sistematização proposta pode ser aplicada com efetividade a outros processos produtivos da organização ou de organizações similares, trazendo ainda mais benefícios a população e ao aspecto sanitário dos produtos oferecidos.

4 RESULTADOS E DISCUSSAO

4.1 PARTE 1 - Aplicação e adaptação de conceitos relacionados melhoria contínua, métodos, ferramentas no caso escolhido para seleção de uma melhoria ser acompanhada

4.1.1 Avaliação da MAMP

Ao se avaliar o passo a passo proposto pela MAMP originalmente, observa-se um forte viés a resolução de problemas.

Como forma de exemplificar destaca-se:

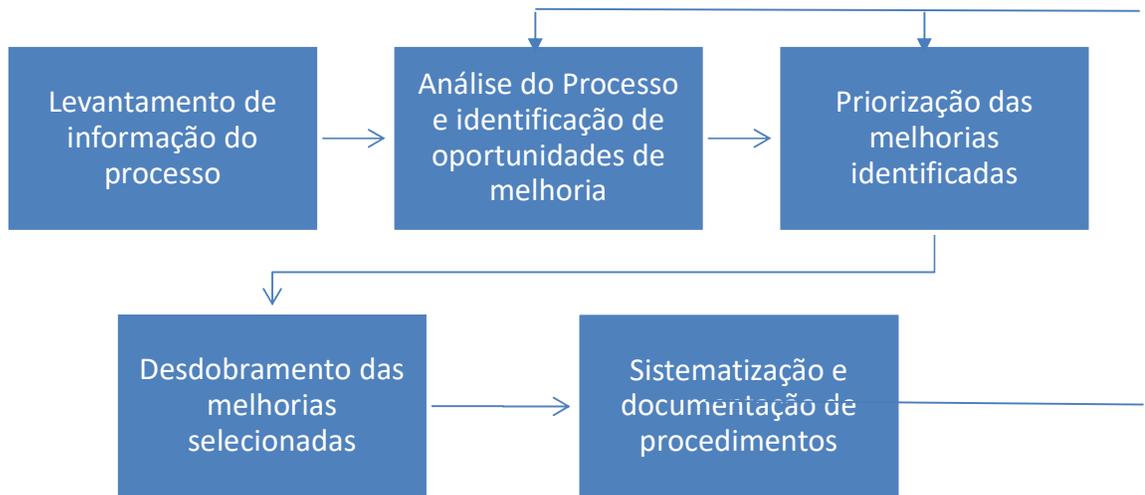
- A) Etapa 1 - sobre análise do processo fala claramente sobre identificar problemas, priorizar problemas, identificar causas do problema;
- B) Etapa 2 – sobre melhoria de processo já se citam soluções, evidenciando que o foco seria resolver os problemas da etapa 1.

No entanto para este trabalho o foco não seria resolver problemas e sim melhorar aspectos que hoje já atendem, mas tem potencial para melhorar ainda mais, fazendo isso de forma sistemática e alinhada com os objetivos institucionais de saúde pública, bem como ponderando as exigências regulatórias.

Segue abaixo o fluxograma resumido da MAMP que será empregado de forma adaptada, já que como visto anteriormente a abordagem também versa sobre problemas o que não seria o caso deste objeto de estudo. O foco principal é a geração de melhorias para o processo.

No entanto o conceito teórico da MAMP baseado no PDCA ainda se torna bastante útil, logo, propõem-se uma pratica sistematizada conforme o fluxograma abaixo que chamaremos de MAMP adaptada, onde visa-se a sistematização das questões de melhoria “*status quo*”.

Figura 3: Fluxograma resumido da MAMP adaptada



Fonte: A autora

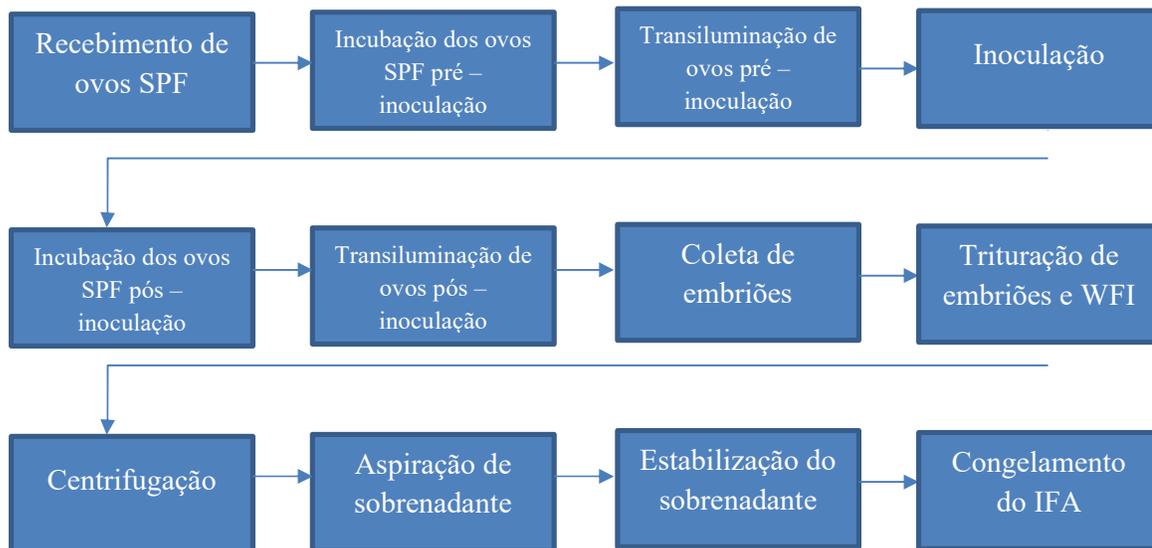
4.1.2 Levantamento de informação do processo

O fluxograma do processo já estava disponível no sistema da qualidade da empresa.

A produção do IFA consiste na inoculação do vírus cepa 17DD em embriões de galinha. Após a replicação viral, os embriões são coletados e triturados juntamente com água para injetáveis (WFI), em seguida são centrifugados e o sobrenadante é estabilizado.

De forma resumida e visando facilitar o entendimento das operações temos o fluxograma abaixo do processo.

Figura 4: Fluxograma resumido do processo de produção do IFA de Febre Amarela



Fonte: A autora

Neste quesito cabe ressaltar que somente os processos ligados de forma direta a produção do IFA, ou seja, relacionados a manejo de ovos SPF e operações assépticas que culminam diretamente na produção do IFA estão representadas.

As atividades consideradas de apoio, dentre elas, estocagem de materiais, lavagem e esterilização foram mapeadas e estas são chaves para um processo bem-sucedido e otimizado, sendo que suas operações também podem e devem ser alvo de melhorias.

4.1.3 Análise do Processo e identificação de oportunidades de melhoria

Para a etapa de geração de ideias foram reunidos o corpo do Laboratório de Febre Amarela (LAFAM) para um ciclo de brainstorm em uma sala de reunião.

Foram estabelecidas pelo líder as regras para o melhor andamento da dinâmica que são (CAVALCANTE, 2018):

- 1) Uma conversa por vez - Apesar do nome remeter a chuva, a ideia não é tumultuar, e sim ter um ambiente que favoreça a exposição ordenada de ideias;
- 2) Quantidade importa - Procure criar o máximo de ideias possíveis;
- 3) Construa sobre a ideia dos outros - Outras visões são capazes de ampliar uma ideia;
- 4) Encoraje as ideias doidas - São de momentos criativos como esses que surge a inovação;

- 5) Seja visual - Não fique só na fala;
- 6) Mantenha o foco - Façam o brainstorming em um local que não tenha oportunidades de distrações. E o mais importante: fique no assunto proposto, com os olhos fixos no alvo;
- 7) Não faça críticas nem julgamentos - Não crie um ambiente inibidor, pelo contrário, estimule a fala e dê valor ao que é exposto.

Os participantes ficaram em círculo e foram falando suas ideias de onde o processo poderia ser otimizado com o uso do fluxograma do processo para pontuar os locais de processo alvo das melhorias.

As ideias foram sendo construídas e resumidas em um “flip-chart”.

Além disso deixou-se aberta a possibilidade de ideias que fossem ocorrendo na rotina ou até mesmo nos momentos de descontração (exemplo: café da tarde) fossem notificadas ao líder para inclusão futura na lista de ideias do laboratório.

Quando este processo estava ocorrendo recebeu-se a visita do órgão PATH (Program for Appropriate Technology in Health– Programa para tecnologia apropriada em saúde) da OMS na instituição e está também foi usada de insumo para geração de ideias de melhoria do processo em questão.

Após esses ciclos chegou-se a seguinte lista inicial de ideias.

Quadro 7: Listas de ideias sobre melhoria do processo produtivo do IFA de Febre Amarela

Ideia	Descrição da proposta de melhoria
1	Filtração esterilizante do IFA da Vacina Febre Amarela Atenuada
2	Aumento da diluição do vírus semente usado para inoculação na produção do IFA da Vacina Febre Amarela Atenuada
3	Aumento no volume do inóculo na produção do IFA da Vacina Febre Amarela Atenuada
4	Otimização da relação embrião/água na trituração na produção do IFA da Vacina Febre Amarela Atenuada
5	Aumento no tempo de trituração na produção do IFA da Vacina Febre Amarela Atenuada
6	Redução da força centrífuga (g) na centrifugação durante a produção do IFA da Vacina Febre Amarela Atenuada
7	Substituição das etapas de volumetria por gravimetria na produção do IFA da Vacina Febre Amarela Atenuada
8	Acompanhamento e ação sobre a biocarga microbiana dos ovos (casca e interno) para melhoria no rendimento produtivo do IFA da Vacina Febre Amarela Atenuada
9	Uso de material estéril para vedação do orifício de inoculação na produção do IFA da Vacina Febre Amarela Atenuada
10	Uso de solução com eficácia e validade comprovados para sanitização do sítio de inoculação na produção do IFA da Vacina Febre Amarela Atenuada
11	Substituição do maçarico e furador no corte dos ovos na produção do IFA da Vacina Febre Amarela Atenuada

Fonte: A autora

4.1.4 Priorização das melhorias identificadas

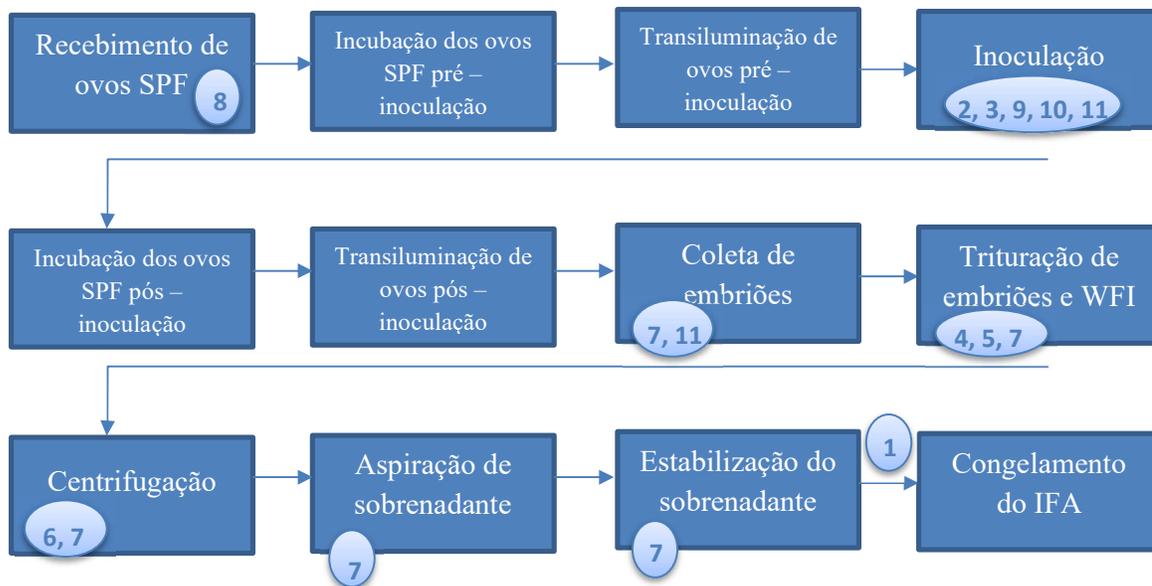
4.1.4.1 Aprofundamento teórico em cada melhoria para etapa de priorização

Para realizar adequadamente a etapa de priorização cada melhoria deve ser profundamente entendida e ponderada de forma a ser corretamente avaliada durante a etapa de

priorização. Neste momento a proposta pode até mesmo ser refutada tecnicamente não seguindo para a matriz de priorização.

De forma a facilitar o entendimento consta abaixo a localização por número onde cada melhoria estaria localizada no fluxograma resumido do processo.

Figura 5: Fluxograma resumido do processo de produção do IFA de Febre Amarela com a localização de cada uma das ideias de melhoria propostas inicialmente



Fonte: A autora

Desta forma segue abaixo o aprofundamento teórico de cada melhoria proposta.

A) Proposta de melhoria 1 - Filtração esterilizante do IFA da Vacina Febre Amarela Atenuada

A proposta em questão seria colocada em prática colocando todos os frascos que hoje são gerados ainda líquidos após a etapa de estabilização do sobrenadante em uma dorna ou recipiente estéril que possibilite a homogeneização.

Após a homogeneização seria realizada a filtração esterilizante para outro recipiente com homogeneização e em sequência seria realizada a distribuição do IFA em questão em recipiente menores e estéreis. Baseado nisso teríamos uma alteração no fluxograma do processo.

Tal melhoria traria benefícios relacionados a qualidade do produto e ao rendimento do lote de IFA produzido, já que potencialmente todo volume de IFA seria aprovado.

Atualmente a análise de esterilidade é feita frasco a frasco de produto, onde entende-se cada frasco como único durante o processo. O processo atual tem rendimento entre 21 e 22 frascos por lote (APÊNDICE A), com aprovação de 95% dos frascos produzidos ao ano. Com a implementação desta melhoria, teríamos uma única análise de esterilidade por lote, desta forma reduzindo quantidade de tempo e recursos no controle de qualidade.

Outro benefício relevante é proveniente do fato de que em processos onde se tem uma filtração esterilizante ao final não se faz necessário a simulação asséptica de todas as operações que ocorrem antes da filtração esterilizante (ANVISA, 2019), logo, também se alcançaria a vantagem de não ter esse período de janela produtiva ocupada por tal simulação podendo esta ser utilizada por produções de fato, ampliando o número de lotes que podem ser produzidos no ano.

No entanto durante a avaliação de biocarga antes da filtração não pode haver contagem maior que 10 UFC e não podem ser encontrados microrganismos sabidamente críticos ou questionáveis (*Escherichia coli*, *Salmonella* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*, Coliformes totais ou termotolerantes, Esporos de clostrídeos sulfito redutores, Enterococos) que levariam automaticamente a reprovação do produto. Além disso caso haja microrganismos sabidamente da microbiota gastro intestinal, gram negativos e o processo não possuir ensaio de endotoxina, seja um produtor de outra toxina ou um patógeno humano um grupo multidisciplinar fará avaliação abrangente para decisão se produto pode ser utilizado ou não (BIO-MANGUINHOS, 2020a).

A principal fonte microbiana deste processo se trata do ovo livre de patógenos específicos (SPF - Specific Pathogen Free), que não é um ovo estéril e sim um ovo livre de alguns patógenos previamente estabelecidos em legislação no Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA). O perfil dos microrganismos encontrados nos ovos é majoritariamente gram negativo e o produto não passa por ensaio de endotoxina nesta etapa do processo. Além disso, por se tratar de ovo é comum encontrar como microrganismo presente em frascos o gênero Enterococos e *Pseudomonas* (APÊNDICE B– Lista de microrganismos encontrados em frasco de IFA nos anos de 2020, 2019 e 2018), desta forma uso de filtração esterilizante levaria a descartar boa parte dos lotes produzidos.

Desta forma tem-se resumidamente o quadro abaixo com prós e contras da proposta.

Quadro 8: Prós e Contras da proposta de melhoria 1

PRÓS	CONTRA
Produto com etapa de filtração esterilizante é desejável em processos de vacinas	Reprovação no ensaio de biocarga levando a perda do lote inteiro
Retirada da exigência de simulação asséptica	
Aumento no rendimento do lote de IFA	
Redução de tempo e custo no controle de qualidade	

Fonte: A autora

Logo, por causa da característica deste processo esta melhoria tecnicamente não seria viável de ocorrer nesta etapa. No entanto a ideia poderia ser aproveitada para ser implementada a filtração esterilizante em uma etapa futura do processo, onde, quando mais para o final do processo esta filtração esterilizante ocorrer mais benefícios se tem do ponto de vista da qualidade.

A recomendação seria a implementação da filtração esterilizante imediatamente após a formulação ou antes do envase do produto já formulado. Isto traria o benefício ao processo como um todo, já que teríamos mais segurança no produto final do ponto de vista da esterilidade, além de gerar a não necessidade de desafio asséptico em todas as etapas predecessoras, inclusive a produção do IFA, mantendo o benefício de ampliação da capacidade produtiva anual do IFA.

B) Proposta de melhoria 2 - Aumento da diluição do vírus semente usado para inoculação na produção do IFA da Vacina Febre Amarela Atenuada

Esta melhoria foca especificamente na operação de diluição do inóculo que ocorre na etapa de inoculação do processo de produção. Foram buscados nos arquivos da área de desenvolvimento e produção, bem como na Seção de Gestão de Documentos e Arquivos (SIGDA) que é responsável pela guarda dos documentos da organização e não foram encontrados documentos que evidenciem como esta diluição foi estabelecida.

A hipótese seria que caso estejam trabalhando com um inóculo muito concentrado o excesso de vírus pode estar atrapalhando o processo de infecção e replicação viral. Ao se padronizar a concentração ideal do inóculo, estando esta abaixo do que se usa hoje (o processo

atual usa em média 10 frascos de vírus semente por lote – APÊNDICE C) usar-se-iam menos frascos de vírus semente na produção fazendo o tempo de vida do lote de vírus semente hoje em uso seja maior do que o estimado atualmente.

A produção e caracterização de um novo lote de vírus semente é considerada complexa, já que envolve decisões que vão da estratégia de seleção do vírus master a até mesmo ensaios em primatas, logo, além de demorada se torna algo extremamente custoso.

A dificuldade desta melhoria se trata de que se faz necessário uma série de testes e tempo para que se cheguem a conclusões, logo, o investimento seria alto.

Desta forma tem-se resumidamente o quadro abaixo com prós e contras da proposta.

Quadro 9: Prós e Contras da proposta de melhoria 2

PRÓS	CONTRA
Aumento do tempo de vida do vírus semente atualmente em uso	Avaliação para estabelecimento e implementação da melhoria leva tempo e investimento

Fonte: A autora

A ideia está apta a passar para avaliação na matriz de priorização.

C) Proposta de melhoria 3 - Aumento no volume do inóculo na produção do IFA da Vacina Febre Amarela Atenuada

Esta melhoria foca especificamente na etapa de inoculação do processo de produção. Foram buscados nos arquivos da área de desenvolvimento e produção, bem como na SIGDA que é responsável pela guarda dos documentos da organização e não foram encontrados documentos que evidenciem como este volume foi estabelecido.

A hipótese seria que caso estejam trabalhando com volume de inóculo pequeno o processo de infecção e replicação viral seja prejudicado. Ao se padronizar o volume ideal do inóculo alcançaria a maior quantidade de vírus disponível para as etapas posteriores.

A dificuldade desta melhoria se trata de que se faz necessário uma série de testes e tempo para que se cheguem a conclusões, logo, o investimento seria alto.

Desta forma tem-se resumidamente o quadro abaixo com prós e contras da proposta.

Quadro 10: Prós e Contras da proposta de melhoria 3

PRÓS	CONTRA
Maior quantidade de vírus disponível para etapas subsequentes na produção do IFA	Avaliação para estabelecimento e implementação da melhoria leva tempo e investimento

Fonte: A autora

A ideia está apta a passar para avaliação na matriz de priorização.

D) Proposta de melhoria 4 - Otimização da relação embrião/água na trituração na produção do IFA da Vacina Febre Amarela Atenuada

Esta melhoria foca especificamente na operação de trituração e centrifugação (Figura 6), onde atualmente tem-se uma proporção embrião: WFI de 6:1. Foram buscados nos arquivos da área de desenvolvimento e produção, bem como na SIGDA que é responsável pela guarda dos documentos da organização e não foram encontrados documentos que evidenciem como esta proporção foi estabelecida.

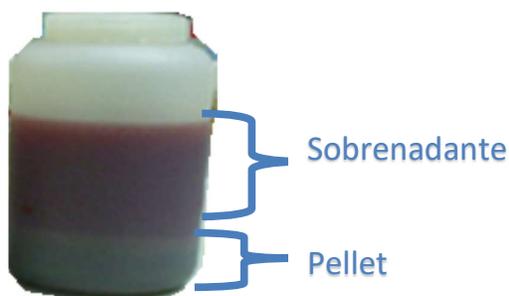
Figura 6: Resumo da etapa de Trituração e centrifugação



Fonte: A autora

A hipótese seria que potencialmente poderíamos operar com uma proporção diferente entre embrião e WFI, de forma que teríamos um rendimento maior, já que se existe a hipótese de no “pellet” que é descartado no processo estarem sendo descartados vírus atenuados que poderiam ser aproveitados para a composição do IFA (Figura 7).

Figura 7: Pellet e sobrenadante



Fonte: A autora

Como o limitante para esse processo produtivo atualmente seria o número de embriões e a quantidade de WFI não seria considerado limitante já que se tem um sistema de geração de WFI independente para esta instalação, caso seja possível reduzir a quantidade de embriões por frasco e ampliar a quantidade de WFI sem reduzir significativamente a potência, teríamos a possibilidade de aumentar a quantidade frascos gerados por lote, logo, aumentando a disponibilidade de IFA.

Além disso com esta melhoria seria viável reduzir o teor de ovoalbumina presente tanto no IFA quanto no produto final, sendo esse um dos requisitos avaliados na especificação do produto conforme OMS e potencialmente relacionado ao potencial alergênico e de efeitos colaterais desta vacina.

A grande tarefa seria descobrir qual seria a proporção ótima e a partir disso desafiar para que fosse comprovado que tal mudança não impactaria nos dados de liberação e estabilidade do produto final, logo, tal melhoria tem potencial, mas precisa de investimento e tempo para avaliação.

A mudança não impacta no fluxograma de processo e sim em uma das operações unitárias que compõem o processo.

Desta forma tem-se resumidamente o quadro abaixo com prós e contras da proposta.

Quadro 11: Prós e Contras da proposta de melhoria 4

PRÓS	CONTRA
Aumento da capacidade produtiva com alteração simples e barata	Avaliação de impacto da mudança nos resultados do produto final leva tempo e investimento
Redução do teor de ovoalbumina no produto	

Fonte: A autora

A ideia está apta a passar para avaliação na matriz de priorização.

E) Proposta de melhoria 5 - Aumento no tempo de trituração na produção do IFA da Vacina Febre Amarela Atenuada

Esta melhoria foca especificamente na operação de trituração, onde atualmente tem-se padronizado o tempo de trituração. Foram buscados nos arquivos da área de desenvolvimento e produção, bem como na SIGDA que é responsável pela guarda dos documentos da organização e não foram encontrados documentos que evidenciem como este tempo foi estabelecido.

A hipótese seria que potencialmente poderíamos operar com um tempo maior na trituração como forma de extrair maior quantidade de vírus para o sobrenadante, aumentando a disponibilidade de vírus neste.

Assim como na melhoria anterior a grande tarefa seria descobrir qual seria o tempo ótimo e a partir disso desafiar para que fosse comprovado que tal mudança não impactaria nos dados de liberação e estabilidade do produto final, logo, tal melhoria tem potencial, mas precisa de investimento e tempo para avaliação.

A mudança não impacta no fluxograma de processo e sim em uma das operações unitárias que compõem o processo.

Desta forma tem-se resumidamente o quadro abaixo com prós e contras da proposta.

Quadro 12: Prós e Contras da proposta de melhoria 5

PRÓS	CONTRA
Aumento da quantidade de vírus no IFA	Avaliação de impacto da mudança nos resultados do produto final leva tempo e investimento

Fonte: A autora

A ideia está apta a passar para avaliação na matriz de priorização.

F) Proposta de melhoria 6 - Redução da força centrífuga (g) na centrifugação durante a produção do IFA da Vacina Febre Amarela Atenuada

Esta melhoria foca especificamente na operação de centrifugação, onde atualmente tem-se padronizado à força centrífuga da etapa. Foram buscados nos arquivos da área de desenvolvimento e produção, bem como na SIGDA que é responsável pela guarda dos documentos da organização e não foram encontrados documentos que evidenciem como esta força foi estabelecida.

A hipótese seria que potencialmente poderíamos operar com uma força centrífuga menor como forma de reduzir o arraste de vírus do sobrenadante para o pellet, aumentando a disponibilidade de vírus neste.

Assim como na melhoria anterior a grande tarefa seria descobrir qual seria a força centrífuga ótima e a partir disso desafiar para que fosse comprovado que tal mudança não impactaria nos dados de liberação e estabilidade do produto final, logo, tal melhoria tem potencial, mas precisa de investimento e tempo para avaliação.

A mudança não impacta no fluxograma de processo e sim em uma das operações unitárias que compõem o processo.

Desta forma tem-se resumidamente o quadro abaixo com prós e contras da proposta.

Quadro 13: Prós e Contras da proposta de melhoria 6

PRÓS	CONTRA
Aumento da quantidade de vírus no IFA	Avaliação de impacto da mudança nos resultados do produto final leva tempo e investimento

Fonte: A autora

A ideia está apta a passar para avaliação na matriz de priorização.

G) Proposta de melhoria 7 – Substituição das etapas de volumetria por gravimetria na produção do IFA da Vacina Febre Amarela Atenuada

Esta melhoria foca especificamente no uso de balança nas operações a partir da coleta até o final do processo na intenção de melhorar a padronização das operações. Atualmente as operações são padronizadas por verificação de volume, onde temos uma variável operador que pode interferir e dificultar a rastreabilidade.

O desafio nesta implementação se deve ao pouco espaço dentro da área de manobra asséptica que com a inclusão de uma balança se tornaria menor ainda e a necessidade de com essa inclusão realizar toda a simulação asséptica novamente em 3 corridas a fim de comprovar que a inclusão dessas balanças neste ambiente não interfere negativamente na logística de material e manobras assépticas para produção do IFA, logo, além do investimento se faz necessário redução pontual de capacidade produtiva.

A mudança não impacta no fluxograma de processo e sim em uma das operações unitárias que compõem o processo.

Desta forma tem-se resumidamente o quadro abaixo com prós e contras da proposta.

Quadro 14: Prós e Contras da proposta de melhoria 7

PRÓS	CONTRA
Aumento de evidências relacionadas a padronização de processo produtivo	Redução de espaço dentro da área asséptica de produção
	Investimento em equipamentos e ajustes de instalação
	Redução pontual de capacidade produtiva para simulação asséptica

Fonte: A autora

A ideia está apta a passar para avaliação na matriz de priorização.

H) Proposta de melhoria 8 – Acompanhamento e ação sobre a biocarga microbiana dos ovos (casca e interno) para melhoria no rendimento produtivo do IFA da Vacina Febre Amarela Atenuada

Esta melhoria foca especificamente em entender a característica específica da microbiota presente nos ovos proveniente das granjas fornecedoras de ovos SPF da instituição afim de prover ações de redução de carga, caso seja identificada como relevante, podendo reduzir as perdas dessa natureza.

O desafio nesta implementação se deve a alta demanda de análises que hoje já existe no Laboratório de Controle Microbiológico (LACOM) dificultando a implementação desta atividade.

A mudança não impacta no fluxograma de processo e sim em uma das operações unitárias que compõem o processo.

Desta forma tem-se resumidamente o quadro abaixo com prós e contras da proposta.

Quadro 15: Prós e Contras da proposta de melhoria 8

PROS	CONTRA
Subsídio para ações de redução de carga visando reduzir perdas	Dificuldade de implementação por conta das demandas já existentes no LACOM

Fonte: A autora

A ideia está apta a passar para avaliação na matriz de priorização.

I) Proposta de melhoria 9 – Uso de material estéril para vedação do orifício de inoculação na produção do IFA da Vacina Febre Amarela Atenuada

Esta melhoria foca especificamente na substituição da cola fenolada como vedação para o orifício utilizado na inoculação dos ovos.

A cola fenolada é composta por cola e fenol, tendo odor característico e apesar de ser pouca a quantidade, o composto fenol não é desejável por ser tóxico. A vestimenta de operação asséptica não é compatível com o uso de máscara de gases e além disso não há método que comprove que a cola fenolada não contém microrganismos ou contenha algum efeito antimicrobiano.

O desafio nesta implementação se deve principalmente a buscar material estéril que tenha esse efeito de vedar cuja textura não inviabilize o processo, já que caso este material seja pouco espesso ele sai do sítio de inoculação e faz um ovo ficar colado no ovo que está ao lado, o que para a etapa de ovoscopia pós inoculação e coleta torna esses ovos inviáveis de seguir no processo, levando a baixa de rendimento.

A mudança não impacta no fluxograma de processo e sim em uma das operações unitárias que compõem o processo.

Desta forma tem-se resumidamente o quadro abaixo com prós e contras da proposta.

Quadro 16: Prós e Contras da proposta de melhoria 9

PRÓS	CONTRA
Uso de material estéril	Risco de substituto levar a baixo rendimento do processo
Não exposição do operador e do produto a composto fenólico	

Fonte: A autora

A ideia está apta a passar para avaliação na matriz de priorização.

J) Proposta de melhoria 10 – Uso de solução com eficácia e estabilidade comprovados para sanitização do sítio de inoculação na produção do IFA da Vacina Febre Amarela Atenuada

Esta melhoria foca especificamente na substituição do álcool iodado para sanitização do sítio de inoculação dos ovos nesta etapa da produção do IFA da Vacina Febre Amarela Atenuada.

O álcool iodado tem papel de sanitizar o sítio de inoculação dos ovos nesta etapa com o objetivo de minimizar a chance de entrada de microrganismo no ovo durante a introdução do inóculo, no entanto, para comprovar este efeito se faz necessária o estudo de eficácia (ANVISA, 2019) e o estudo de estabilidade para comprovação frente a microbiota específica da instituição.

A proposta seria substituir esta solução por alguma já disponível na instituição que já possua o desafio de eficácia e estudo de estabilidade em consonância com a legislação vigente sem investimento neste teste.

A mudança não impacta no fluxograma de processo e sim em uma das operações unitárias que compõem o processo.

Desta forma tem-se resumidamente o quadro abaixo com prós e contras da proposta.

Quadro 17: Prós e Contras da proposta de melhoria 10

PRÓS	CONTRA
Uso de material com eficácia e estabilidade comprovada	
Economia de recurso com a não necessidade de estudo de eficácia e estabilidade específico	

Fonte: A autora

A ideia está apta a passar para avaliação na matriz de priorização.

K) Proposta de melhoria 11 – Substituição do maçarico e furador no corte dos ovos na produção do IFA da Vacina Febre Amarela Atenuada

Esta melhoria foca especificamente no uso do maçarico nas etapas de inoculação e coleta, bem como do furador na etapa de inoculação.

O maçarico tem papel fundamental no processo hoje estabelecido, já que ele é responsável por carbonizar o sítio de inoculação e a “calota” para posterior coleta dos embriões.

No entanto a manipulação de chama no interior de um ambiente asséptico não é desejável já que gera particulado que pode interferir negativamente no processo, bem como leva um risco de acidentes no interior da área por conta da manipulação desta chama. Do ponto de vista do processo o uso da chama tem benefícios, já que ao carbonizar também se está esterilizando aquele sítio reduzindo a chance de algum microrganismo deste local tenha contato com o embrião que se tornará o IFA em etapa posterior.

O desafio nesta implementação se deve principalmente a buscar equipamento que seja capaz de realizar abertura de um quantitativo alto de ovos (media entre 3500 e 3600 ovos para inoculação e entre 2700 e 2500 ovos para coleta – APÊNDICE D), sem tanta geração de particulados, que faça uma abertura de forma asséptica, ou seja, estéril e não ocupe muito espaço já que se tem espaço limitado na área produtiva.

A mudança não impacta no fluxograma de processo e sim nas operações unitárias que compõem o processo.

Desta forma tem-se resumidamente o quadro abaixo com prós e contras da proposta.

Quadro 18: Prós e Contras da proposta de melhoria 11

PRÓS	CONTRA
Redução de risco ao processo no que tange geração de partículas	Dificuldade de achar substituto que atenda todos os pré requisitos
Redução de risco ao operador no que tange manipulação de chama	

Fonte: A autora

A ideia está apta a passar para avaliação na matriz de priorização.

4.1.4.2 Avaliação das matrizes de priorização disponíveis

A ideia de número 1 na etapa de geração de ideias foi desconsiderada para a continuação no processo de condução de melhorias como explicado anteriormente e as demais ideias seguem para a priorização.

Optou-se por desafiar 3 tipos de matrizes de priorização de forma a avaliar se alguma delas atenderia da forma como são empregadas atualmente e a partir destas avaliações sugeriu-se uma nova matriz de priorização para uso neste estudo.

A) Matriz GUTFI

Na Matriz GUTFI se ponderam os efeitos de Gravidade, Urgência, Tendência, Facilidade e Investimento com valores conforme figura abaixo (Quadro 19). Na matriz de priorização se preenche a numeração e o resultado é o produto entre as pontuações atribuídas em cada um dos atributos.

Quadro 19: Fatores de atribuição de peso na matriz GUTFI

Valor	Gravidade	Urgência	Tendência	Facilidade	Investimento
5	Os prejuízos são extremamente graves	É necessária uma ação imediata	Se nada for feito a situação pode piorar rapidamente	Muito fácil de ser implementado	Não é necessário nenhum investimento
4	Muito grave	Com alguma urgência	Vai piorar em pouco tempo	Fácil de ser implementado	Investimentos baixos são necessários
3	Grave	O mais cedo possível	Vai piorar a médio prazo	Dificuldade intermediária de implementação	Investimentos intermediários são necessários
2	Pouco Grave	Pode esperar um pouco	Vai piorar a longo prazo	Difícil de ser implementado	Investimentos altos são necessários
1	Sem gravidade	Não tem pressa, pode esperar	Não vai piorar e pode até melhorar	Muito difícil de ser implementado	Investimentos muito altos são necessários

Fonte: A autora

Segue a Matriz GUTFI aplicada as possíveis melhorias no quadro abaixo.

Quadro 20: Matriz GUTFI aplicada as melhorias propostas

<i>Ações</i>	<i>G</i>	<i>U</i>	<i>T</i>	<i>F</i>	<i>I</i>	<i>Total (GxUxTxFxI)</i>
Aumento da diluição do vírus semente usado para inoculação na produção do IFA da Vacina Febre Amarela Atenuada	1	3	3	2	4	72
Aumento no volume do inóculo na produção do IFA da Vacina Febre Amarela Atenuada	1	2	3	2	4	48
Otimização da relação embrião/água na trituração na produção do IFA da Vacina Febre Amarela Atenuada	1	3	3	4	4	144
Aumento no tempo de trituração na produção do IFA da Vacina Febre Amarela Atenuada	1	1	2	4	4	32
Redução da força centrífuga (g) na centrifugação durante a produção do IFA da Vacina Febre Amarela Atenuada	1	1	2	4	4	32
Substituição das etapas de volumetria por gravimetria na produção do IFA da Vacina Febre Amarela Atenuada	1	1	2	3	3	18
Acompanhamento e ação sobre a biocarga microbiana dos ovos (casca e interno) para melhoria no rendimento produtivo do IFA da Vacina Febre Amarela Atenuada	2	2	3	1	1	12
Uso de material estéril para vedação do orifício de inoculação na produção do IFA da Vacina Febre Amarela Atenuada	2	3	3	5	4	360
Uso de solução com eficácia e estabilidade comprovados para sanitização do sítio de inoculação na produção do IFA da Vacina Febre Amarela Atenuada	2	3	3	5	5	300
Substituição do maçarico e furador no corte dos ovos na produção do IFA da Vacina Febre Amarela Atenuada	2	3	2	1	1	12

Fonte: A autora

Segundo essa Matriz as melhorias deveriam ser priorizadas na seguinte ordem:

- 1- Uso de material estéril para vedação do orifício de inoculação na produção do IFA da Vacina Febre Amarela Atenuada
- 2- Uso de solução com eficácia e estabilidade comprovados para sanitização do sítio de inoculação na produção do IFA da Vacina Febre Amarela Atenuada
- 3- Otimização da relação embrião/água na trituração na produção do IFA da Vacina Febre Amarela Atenuada

- 4- Aumento da diluição do vírus semente usado para inoculação na produção do IFA da Vacina Febre Amarela Atenuada
- 5- Aumento no volume do inóculo na produção do IFA da Vacina Febre Amarela Atenuada
- 6- Aumento no tempo de trituração na produção do IFA da Vacina Febre Amarela Atenuada e Redução da força centrífuga (g) na centrifugação durante a produção do IFA da Vacina Febre Amarela Atenuada
- 7- Substituição das etapas de volumetria por gravimetria na produção do IFA da Vacina Febre Amarela Atenuada
- 8- Acompanhamento e ação sobre a biocarga microbiana dos ovos (casca e interno) para melhoria no rendimento produtivo do IFA da Vacina Febre Amarela Atenuada e Substituição do maçarico e furador no corte dos ovos na produção do IFA da Vacina Febre Amarela Atenuada

Como pode-se observar, esta Matriz não leva em consideração o benefício a saúde pública que pode ser fator decisivo na priorização quando o objeto da melhoria se trata de uma vacina em uma instituição pública que a visão e missão convergem ao bem-estar e nível de saúde da população.

Já a questão do impacto regulatório pode ser representada no item Facilidade, logo, quanto mais requisitos regulatórios mais difícil seria implementar a mudança e quanto menos requisitos regulatórios menos difícil seria. Logo, neste tipo de matriz a facilidade não tange somente a questão prática e diretamente relacionada a melhoria, mas também a questão regulatória, dando uma nova perspectiva a esta matriz quando utilizada nesse universo de avaliação.

Conclui-se desta forma que esta matriz não abrange a complexidade do tema não sendo recomendada seu uso como única fonte de priorização para o objeto deste estudo.

B) Matriz 4 x 4

Nesta matriz cada critério recebe uma pontuação de 1 a 4 e após isto é plotada em gráfico (Figura 8) como abaixo, a ação sobre a localização no gráfico varia entre: Fazer agora, Programar para fazer, Delegar ou fazer quando der e Não fazer (JUSTO, 2014).

Figura 8: Modelo de matriz 4x4



Fonte: JUSTO, 2014

Os critérios mais comuns na matriz 4X4 são como custo-benefício, urgência e importância, esforço e impacto, etc (JUSTO, 2014).

Serão avaliadas as melhorias no que tange custo-benefício e esforço-impacto.

B1) Matriz de custo-benefício

Na Matriz 4 x 4 de custo-benefício se ponderam os efeitos de Custos e Benefícios com valores conforme figura abaixo (quadro 21). Na matriz de priorização se plota no gráfico a melhoria e dependendo do quadrante de localização se tem a ação.

Quadro 21: Fatores de atribuição de peso na matriz Custo-benefício

Valor	Custo	Benefício
4	Alto	Alto
3	Médio a Alto	Médio a Alto
2	Baixo a Médio	Baixo a Médio
1	Baixo	Baixo

Fonte: A autora

Segue as pontuações de Custo-benefício aplicadas as possíveis melhorias no quadro abaixo.

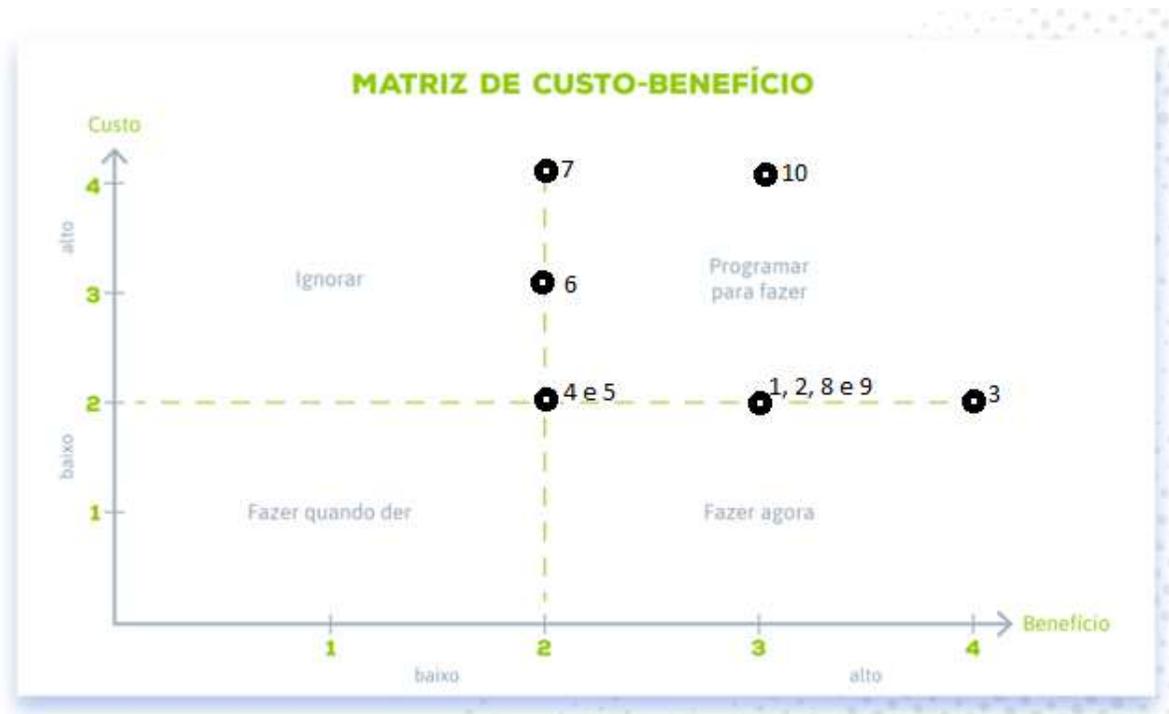
Quadro 22: Pontuações de Custos-benefícios aplicadas as melhorias propostas

<i>Numero</i>	<i>Ações</i>	Custo	Benefício
1	Aumento da diluição do vírus semente usado para inoculação na produção do IFA da Vacina Febre Amarela Atenuada	2	3
2	Aumento no volume do inóculo na produção do IFA da Vacina Febre Amarela Atenuada	2	3
3	Otimização da relação embrião/água na trituração na produção do IFA da Vacina Febre Amarela Atenuada	2	4
4	Aumento no tempo de trituração na produção do IFA da Vacina Febre Amarela Atenuada	2	2
5	Redução da força centrífuga (g) na centrifugação durante a produção do IFA da Vacina Febre Amarela Atenuada	2	2
6	Substituição das etapas de volumetria por gravimetria na produção do IFA da Vacina Febre Amarela Atenuada	3	2
7	Acompanhamento e ação sobre a biocarga microbiana dos ovos (casca e interno) para melhoria no rendimento produtivo do IFA da Vacina Febre Amarela Atenuada	4	2
8	Uso de material estéril para vedação do orifício de inoculação na produção do IFA da Vacina Febre Amarela Atenuada	2	3
9	Uso de solução com eficácia e estabilidade comprovados para sanitização do sitio de inoculação na produção do IFA da Vacina Febre Amarela Atenuada	2	3
10	Substituição do maçarico e furador no corte dos ovos na produção do IFA da Vacina Febre Amarela Atenuada	4	3

Fonte: A autora

Na figura 9 seguem as melhorias plotadas na Matriz de Custo-benefício.

Figura 9: Melhorias plotadas na Matriz de Custo-benefício



Fonte: JUSTO (2014) adaptada pela autora

Ordem de priorização segundo esta matriz:

- 1 Prioridade - Entre Fazer Agora e programar para fazer
 - a. - Otimização da relação embrião/água na trituração na produção do IFA da Vacina Febre Amarela Atenuada
 - b. - Aumento da diluição do vírus semente usado para inoculação na produção do IFA da Vacina Febre Amarela Atenuada, Aumento no volume do inóculo na produção do IFA da Vacina Febre Amarela Atenuada, Uso de material estéril para vedação do orifício de inoculação na produção do IFA da Vacina Febre Amarela Atenuada e Uso de solução com eficácia e estabilidade comprovados para sanitização do sitio de inoculação na produção do IFA da Vacina Febre Amarela Atenuada

- 2 Prioridade – Programar para fazer
 - a. - Substituição do maçarico e furador no corte dos ovos na produção do IFA da Vacina Febre Amarela Atenuada

- 3 Prioridade – Entre programar para fazer e ignorar
 - a. - Substituição das etapas de volumetria por gravimetria na produção do IFA da Vacina Febre Amarela Atenuada
 - b. - Acompanhamento e ação sobre a biocarga microbiana dos ovos (casca e interno) para melhoria no rendimento produtivo do IFA da Vacina Febre Amarela Atenuada

- 4 Prioridade - Entre os 4 quadrantes de decisão
 - a. - Aumento no tempo de trituração na produção do IFA da Vacina Febre Amarela Atenuada
 - b. - Redução da força centrífuga (g) na centrifugação durante a produção do IFA da Vacina Febre Amarela Atenuada

Avaliando esta matriz, observa-se que os itens relacionados aos quadrantes da direita do gráfico devem ser priorizados, no entanto os itens que tem seu benefício avaliado em 2 gera-se uma dúvida se devem ser encaminhados ou abandonados. Além disso por serem somente 2 fatores a serem avaliados tem-se um empate de muitos itens, o que em uma priorização não seria desejado.

No que tange o benefício a saúde pública que se tem discutido nas matrizes anteriores este pode ser dimensionado no critério benefício de forma muito simples. Já a questão regulatória temos dificuldade de ponderar nesta matriz, já que seria difícil inclui-la na questão de benefício ou na questão de custo.

Logo, esta matriz não seria adequada a complexidade do tema em estudo.

B2) Matriz de esforço-impacto

Na Matriz 4 x 4 de esforço-impacto se ponderam os efeitos de esforço e impacto com valores conforme figura abaixo (quadro 23). Na matriz de priorização se plota no gráfico a melhoria e dependendo do quadrante de localização se tem a ação (JUSTO, 2014).

Quadro 23: Fatores de atribuição de peso na matriz Esforço-Impacto

Valor	Esforço	Impacto
4	Alto	Alto
3	Médio a Alto	Médio a Alto
2	Baixo a Médio	Baixo a Médio
1	Baixo	Baixo

Fonte: A autora

Segue as pontuações de Esforço-Impacto aplicada as possíveis melhorias no quadro abaixo.

Quadro 24: Pontuações de Esforço-Impacto aplicadas as melhorias propostas

<i>Numero</i>	<i>Ações</i>	Esforço	Impacto
1	Aumento da diluição do vírus semente usado para inoculação na produção do IFA da Vacina Febre Amarela Atenuada	3	3
2	Aumento no volume do inóculo na produção do IFA da Vacina Febre Amarela Atenuada	3	3
3	Otimização da relação embrião/água na trituração na produção do IFA da Vacina Febre Amarela Atenuada	3	4
4	Aumento no tempo de trituração na produção do IFA da Vacina Febre Amarela Atenuada	3	2
5	Redução da força centrífuga (g) na centrifugação durante a produção do IFA da Vacina Febre Amarela Atenuada	3	2
6	Substituição das etapas de volumetria por gravimetria na produção do IFA da Vacina Febre Amarela Atenuada	3	2
7	Acompanhamento e ação sobre a biocarga microbiana dos ovos (casca e interno) para melhoria no rendimento produtivo do IFA da Vacina Febre Amarela Atenuada	4	2
8	Uso de material estéril para vedação do orifício de inoculação na produção do IFA da Vacina Febre Amarela Atenuada	2	3
9	Uso de solução com eficácia e estabilidade comprovados para sanitização do sitio de inoculação na produção do IFA da Vacina Febre Amarela Atenuada	2	3
10	Substituição do maçarico e furador no corte dos ovos na produção do IFA da Vacina Febre Amarela Atenuada	4	3

Fonte: A autora

Na figura 10 seguem as melhorias plotadas na Matriz de Esforço-Impacto.

Figura 10: Melhorias plotadas na Matriz de Esforço - Impacto



Fonte: JUSTO (2014) adaptada pela autora

Ordem de priorização segundo esta matriz:

- 1- Prioridade - Entre Fazer Agora e programar para fazer
 - a. - Uso de material estéril para vedação do orifício de inoculação na produção do IFA da Vacina Febre Amarela Atenuada e Uso de solução com eficácia e estabilidade comprovados para sanitização do sitio de inoculação na produção do IFA da Vacina Febre Amarela Atenuada

- 2- Prioridade - Programar para fazer
 - a. - Otimização da relação embrião/água na trituração na produção do IFA da Vacina Febre Amarela Atenuada
 - b. - Aumento da diluição do vírus semente usado para inoculação na produção do IFA da Vacina Febre Amarela Atenuada e Aumento no volume do inoculo na produção do IFA da Vacina Febre Amarela Atenuada

c. - Substituição do maçarico e furador no corte dos ovos na produção do IFA da Vacina Febre Amarela Atenuada

3- Prioridade - Entre programar para fazer e ignorar

- a. - Aumento no tempo de trituração na produção do IFA da Vacina Febre Amarela Atenuada, Redução da força centrífuga (g) na centrifugação durante a produção do IFA da Vacina Febre Amarela Atenuada e Substituição das etapas de volumetria por gravimetria na produção do IFA da Vacina Febre Amarela Atenuada
- b. - Acompanhamento e ação sobre a biocarga microbiana dos ovos (casca e interno) para melhoria no rendimento produtivo do IFA da Vacina Febre Amarela Atenuada

Avaliando esta matriz, observa-se que os itens relacionados aos quadrantes da direita do gráfico devem ser priorizados, no entanto os itens que tem seu impacto avaliado em 2 gera-se uma dúvida se devem ser encaminhados ou abandonados. Além disso por serem somente 2 fatores a serem avaliados tem-se um empate de muitos itens, o que em uma priorização não seria desejado.

No que tange o benefício a saúde pública que se tem discutido nas matrizes anteriores este pode ser dimensionado no critério impacto de forma muito simples. Já a questão regulatória temos dificuldade de ponderar nesta matriz, já que seria difícil inclui-la na questão de impacto ou na questão de esforço.

Logo, esta matriz não seria adequada a complexidade do tema em estudo.

C) Matriz BASICO

Na Matriz BASICO se ponderam os efeitos de Benefício para a organização, Abrangência dos resultados, Satisfação do cliente interno, Investimento requerido, Cliente externo satisfeito e Operacionalidade simples com valores conforme figura abaixo (Quadro 25). Na matriz de priorização se preenche a numeração e o resultado é a soma entre as pontuações atribuída em cada um dos atributos (OLIVEIRA; SANTOS; MARTINS, 2019).

Quadro 25: Fatores de atribuição de peso na matriz BASICO

Valor	Benefício para a organização	Abrangência dos resultados	Satisfação do cliente interno	Investimento requerido	Cliente externo satisfeito	Operacionalidade simples
5	Muitos benefícios ou benefício altamente significativo	Muitas pessoas ou áreas serão positivamente impactados com os resultados	Todos os colaboradores ficarão satisfeitos	Não é necessário nenhum investimento	Afetará muito positivamente a experiência do consumidor	Muito fácil de ser implementado
4	Alguns benefícios ou benefício significativo	Um grupo razoável de pessoas ou áreas serão positivamente impactados com os resultados	A maior parte dos colaboradores ficarão satisfeitos	Investimentos baixos são necessários	Afetará positivamente a experiência do consumidor	Fácil de ser implementado
3	Alguns benefícios	Algumas pessoas ou áreas serão positivamente impactados com os resultados	Alguns colaboradores ficarão satisfeitos	Investimentos intermediários são necessários	Não afetará a experiência do consumidor	Dificuldade intermediária de implementação
2	Poucos benefícios	Poucas pessoas ou áreas serão positivamente impactados com os resultados	Poucos colaboradores ficarão satisfeitos	Investimentos altos são necessários	afetará negativamente a experiência do consumidor	Difícil de ser implementado
1	Nenhum benefício	Não haverá impacto positivo a pessoas ou áreas com os resultados	Os colaboradores não ficarão satisfeitos	Investimentos muito altos são necessários	afetará muito negativamente a experiência do consumidor	Muito difícil de ser implementado

Fonte: A autora

Segue a Matriz BASICO aplicada as possíveis melhorias no quadro abaixo.

Quadro 26: Matriz BASICO aplicada as melhorias propostas

<i>Ações</i>	B	A	S	I	C	O	<i>Total (B+A+S+I+C+O)</i>
Aumento da diluição do vírus semente usado para inoculação na produção do IFA da Vacina Febre Amarela Atenuada	5	3	3	4	3	4	22
Aumento no volume do inóculo na produção do IFA da Vacina Febre Amarela Atenuada	3	3	3	4	3	4	20
Otimização da relação embrião/água na trituração na produção do IFA da Vacina Febre Amarela Atenuada	5	5	4	4	3	4	25
Aumento no tempo de trituração na produção do IFA da Vacina Febre Amarela Atenuada	3	3	3	4	3	4	20
Redução da força centrífuga (g) na centrifugação durante a produção do IFA da Vacina Febre Amarela Atenuada	3	3	3	4	3	4	20
Substituição das etapas de volumetria por gravimetria na produção do IFA da Vacina Febre Amarela Atenuada	3	2	3	3	3	3	17
Acompanhamento e ação sobre a biocarga microbiana dos ovos (casca e interno) para melhoria no rendimento produtivo do IFA da Vacina Febre Amarela Atenuada	3	2	3	1	3	3	15
Uso de material estéril para vedação do orifício de inoculação na produção do IFA da Vacina Febre Amarela Atenuada	3	4	4	4	3	4	22
Uso de solução com eficácia e estabilidade comprovados para sanitização do sitio de inoculação na produção do IFA da Vacina Febre Amarela Atenuada	3	3	3	4	3	5	21
Substituição do maçarico e furador no corte dos ovos na produção do IFA da Vacina Febre Amarela Atenuada	3	3	5	1	3	1	16

Fonte: A autora

Segundo essa Matriz as melhorias deveriam ser priorizadas na seguinte ordem:

- 1- Otimização da relação embrião/água na trituração na produção do IFA da Vacina Febre Amarela Atenuada

2- Aumento da diluição do vírus semente usado para inoculação na produção do IFA da Vacina Febre Amarela Atenuada e Uso de material estéril para vedação do orifício de inoculação na produção do IFA da Vacina Febre Amarela Atenuada

3- Uso de solução com eficácia e estabilidade comprovados para sanitização do sitio de inoculação na produção do IFA da Vacina Febre Amarela Atenuada

4- Aumento no volume do inóculo na produção do IFA da Vacina Febre Amarela Atenuada, Aumento no tempo de trituração na produção do IFA da Vacina Febre Amarela Atenuada e Redução da força centrífuga (g) na centrifugação durante a produção do IFA da Vacina Febre Amarela Atenuada

5- Substituição das etapas de volumetria por gravimetria na produção do IFA da Vacina Febre Amarela Atenuada

6- Substituição do maçarico e furador no corte dos ovos na produção do IFA da Vacina Febre Amarela Atenuada

7- Acompanhamento e ação sobre a biocarga microbiana dos ovos (casca e interno) para melhoria no rendimento produtivo do IFA da Vacina Febre Amarela Atenuada

Como pode-se observar esta Matriz não leva diretamente em consideração o benefício a saúde pública que pode ser fator decisivo na priorização, no entanto podemos incluir este olhar quando avaliamos o fator Benefício para a organização e Abrangência dos resultados. Um benefício a saúde pública de fato pode ser considerado um benefício para a organização em que se está estudando, já que converge para sua missão e visão. Além disso um benefício a saúde pública também impacta na abrangência de resultados, já que a aplicação daquela melhoria pode impactar positivamente os usuários dos produtos desta organização.

Nesta matriz assim como na GUTFI podemos entender que a questão regulatória pode ser representada no item Operacionalidade Simples, logo, quanto mais requisitos regulatórios mais difícil seria implementar a mudança e quanto menos requisitos regulatórios menos difícil seria. Logo, neste tipo de matriz a operacionalidade não tange somente a questão prática e diretamente relacionada a melhoria, mas também a questão regulatória.

Logo, desde que ao fazer a aplicação das considerações aqui ressaltadas sobre os pontos a serem atribuídos a cada fator de avaliação dando uma nova perspectiva a matriz, esta atenderia as necessidades específicas deste tipo de organização.

No entanto, essa sutil ponderação faz com que tanto o benefício a saúde pública quanto os requisitos regulatórios tenham um peso indireto face aos requisitos de avaliação da matriz,

o que deixa a matriz vulnerável em sua aplicação sistematizada. Logo, apesar de atender as necessidades ela não seria tão clara e objetiva com o alvo deste trabalho

4.1.4.3 Proposta de nova Matriz derivada da BASICO

Levando em consideração que os dois requisitos fundamentais que devem ser pesados na etapa de priorização estabelecidos nesse estudo (impacto a saúde pública e requisitos regulatórios) não são mensurados de forma direta nas matrizes anteriormente discutidas e que a Matriz BASICO seria a que mais se aproxima dessa necessidade a recomendação seria uma derivação da matriz BASICO para que estes itens aparecessem como requisitos de avaliação direta, deixando claro a importância destes nessa organização.

Baseado nisso propõem-se a Matriz BASICOR, onde tem-se os seguintes requisitos de avaliação no quadro abaixo.

Quadro 27: Requisitos de avaliação da Matriz BASICOR

B	Benefício a Saúde Pública
A	Abrangência dos resultados
S	Satisfação do cliente interno e dos objetivos organizacionais
I	Investimento requerido
C	Cliente externo satisfeito
O	Operacionalidade Simples
R	Requisito Regulatório

Fonte: A autora

Na Matriz BASICOR se ponderam os efeitos de Benefício a Saúde Pública, Abrangência dos resultados, Satisfação do cliente interno e dos objetivos organizacionais, Investimento requerido, Cliente externo satisfeito, Operacionalidade simples e Requisitos Regulatórios com valores conforme figura abaixo (Quadro 28). Na matriz de priorização se preenche a numeração e o resultado é a soma entre as pontuações atribuída em cada um dos atributos.

Quadro 28: Fatores de atribuição de peso na matriz BASICOR

Valor	Benefício para a Saúde Pública	Abrangência dos resultados	Satisfação do cliente interno e dos objetivos organizacionais	Investimento requerido	Cliente externo satisfeito	Operacionalidade de simples	Requisito Regulatório
5	Muitos benefícios ou benefício altamente significativo	Muitas pessoas ou áreas serão positivamente impactados com os resultados	Todos os colaboradores ficarão satisfeitos e se terá muitos benefícios em relação os objetivos organizacionais	Não é necessário nenhum investimento	Afetará muito positivamente a experiência do consumidor	Muito fácil de ser implementado	Mudança menor ou sem impacto
4	Alguns benefícios ou benefício significativo	Um grupo razoável de pessoas ou áreas serão positivamente impactados com os resultados	A maior parte dos colaboradores ficarão satisfeitos e se terá benefícios em relação os objetivos organizacionais	Investimentos baixos são necessários	Afetará positivamente a experiência do consumidor	Fácil de ser implementado	Mudança Moderada com menos de 5 itens de envio a ANVISA/VISA
3	Alguns benefícios	Algumas pessoas ou áreas serão positivamente impactados com os resultados	Alguns colaboradores ficarão satisfeitos e se terá benefícios em relação os objetivos organizacionais	Investimentos intermediários são necessários	Não afetará a experiência do consumidor	Dificuldade intermediária de implementação	Mudança Moderada com mais de 5 itens de envio a ANVISA/VISA
2	Poucos benefícios	Poucas pessoas ou áreas serão positivamente impactados com os resultados	Poucos colaboradores ficarão satisfeitos e se terá benefícios em relação os objetivos organizacionais	Investimentos altos são necessários	afetará negativamente a experiência do consumidor	Difícil de ser implementado	Mudança Maior sem estudo clínico
1	Nenhum benefício	Não haverá impacto positivo a pessoas ou áreas com os resultados	Os colaboradores não ficarão satisfeitos e não se terá benefícios em relação aos objetivos organizacionais	Investimentos muito altos são necessários	afetará muito negativamente a experiência do consumidor	Muito difícil de ser implementado	Mudança Maior com estudo clínico

Fonte: A autora

Nesta proposta pode-se observar que o requisito de Benefício a organização da matriz BASICO original foi substituído por Benefício a Saúde Pública sendo este o primeiro requisito da Matriz. Ser o primeiro ressalta a importância deste dentro da Matriz e na organização que opta pelo uso desta matriz, já que por mais que a organização em questão seja uma unidade fabril seu principal objetivo de existir é atender as demandas de saúde pública da população conforme alinhamento com o Ministério da Saúde.

Fatores relacionados ao objetivo organizacional que não possam ser associados ao novo requisito criado podem ser incorporados ao requisito representado pela letra “S”. Na matriz BASICO original esta contemplava somente aspectos relacionados ao cliente interno, nessa proposta optou-se por associar os objetivos organizacionais além da Saúde pública, caracterizando que o maior peso dentre os objetivos organizacionais seria a saúde pública, mas que os demais, caso existam, podem ser avaliados com uma importância indireta em outro requisito.

Os requisitos Abrangência dos resultados, Investimento requerido e Cliente externo satisfeito foram mantidos na Matriz BASICOR da mesma forma que eram aplicados na Matriz BASICO já que atendem as necessidades e são relevantes numa priorização desta natureza.

Já o requisito Requisitos Regulatórios representado pela letra “R” foi acrescido na Matriz BASICO, gerando a Matriz BASICOR, demonstrando a importância desses requisitos no momento na priorização.

A valoração do requisito relacionado as exigências regulatórias desse ser feito de forma pragmática usando como base a legislação RDC nº 413 de 2020 da ANVISA, que dispõe sobre alterações pós-registro e cancelamento de registro de produtos biológicos, bem como na Instrução Normativa (IN) nº 65 de 2020.

Segundo a legislação as mudanças podem ser classificadas conforme descrição da mudança entre maiores, moderadas e menores, sendo essa avaliação baseada nos requisitos da norma e realizada pela empresa detentora do registro do produto. Na parte de definições tem-se que alteração maior de qualidade seria uma alteração na composição do produto, processo de fabricação, controles de qualidade, instalações ou equipamentos que tem grande potencial para causar impacto na qualidade, segurança ou eficácia do produto; já a alteração moderada de qualidade tem-se que alteração na composição do produto, processo de fabricação, controles de qualidade, instalações ou equipamentos que tem moderado potencial para causar impacto na qualidade, segurança ou eficácia do produto e a alteração menor de qualidade tem-se que a alteração na composição do produto, processo de fabricação, controles de qualidade, instalações

ou equipamentos que tem pequeno potencial para causar impacto na qualidade, segurança ou eficácia do produto.

Alterações pós-registro de qualidade classificadas como moderadas e maiores exigem aprovação da Anvisa antes da implementação. Alterações pós-registro categorizadas como menores são de implementação imediata e devem ser informadas à Anvisa após a implementação por meio do Histórico de Mudanças do Produto (HMP), que é a documentação na qual são registradas informações sobre o estado atual e alterações ocorridas no registro do produto em um período de 12 (doze) meses.

Logo, de acordo com esta Matriz toda mudança proposta deve ser avaliada se há impacto regulatório entre menor, moderada e maior, já que em alguns casos pode também não haver impacto. As mudanças maiores de acordo com a legislação, normalmente envolvem maior tempo, impacto, dificuldade, muitas documentações, muitos testes e evidências para que ocorra implementação da mudança, já que isto que garante que a mudança será totalmente benéfica a este produto e desta forma a população. Mudanças onde o impacto regulatório seja maior e com necessidade de estudo clínico, por exemplo, muitas vezes apesar de promissoras podem não ser priorizadas face as dificuldades de atendimento regulatório.

Baseado nisso as 10 propostas de melhoria passaram por avaliação regulatória para que sejam colocadas na Matriz BASICOR e geraram o resultado abaixo.

Quadro 29: Avaliação do impacto regulatório das mudanças

Melhoria proposta	Avaliação regulatória
Aumento da diluição do vírus semente usado para inoculação na produção do IFA da Vacina Febre Amarela Atenuada	Moderada com mais de 5 itens de envio a ANVISA
Aumento no volume do inóculo na produção do IFA da Vacina Febre Amarela Atenuada	Moderada com mais de 5 itens de envio a ANVISA
Otimização da relação embrião/água na trituração na produção do IFA da Vacina Febre Amarela Atenuada	Moderada com mais de 5 itens de envio a ANVISA
Aumento no tempo de trituração na produção do IFA da Vacina Febre Amarela Atenuada	Moderada com mais de 5 itens de envio a ANVISA
Redução da força centrífuga (g) na centrifugação durante a produção do IFA da Vacina Febre Amarela Atenuada	Moderada com mais de 5 itens de envio a ANVISA
Substituição das etapas de volumetria por gravimetria na produção do IFA da Vacina Febre Amarela Atenuada	Sem impacto
Acompanhamento e ação sobre a biocarga microbiana dos ovos (casca e interno) para melhoria no rendimento produtivo do IFA da Vacina Febre Amarela Atenuada	Sem impacto
Uso de material estéril para vedação do orifício de inoculação na produção do IFA da Vacina Febre Amarela Atenuada	Menor
Uso de solução com eficácia e estabilidade comprovados para sanitização do sitio de inoculação na produção do IFA da Vacina Febre Amarela Atenuada	Menor
Substituição do maçarico e furador no corte dos ovos na produção do IFA da Vacina Febre Amarela Atenuada	Menor

Fonte: A autora

Logo, agora se faz a aplicação da matriz BASICOR nas melhorias propostas.

Quadro 30: Matriz BASICOR aplicada as melhorias propostas

<i>Ações</i>	B	A	S	I	C	O	R	Total (B+A+S+I+C+O+R)
Aumento da diluição do vírus semente usado para inoculação na produção do IFA da Vacina Febre Amarela Atenuada	3	3	4	4	3	4	3	24
Aumento no volume do inóculo na produção do IFA da Vacina Febre Amarela Atenuada	3	3	3	4	3	4	3	23
Otimização da relação embrião/água na trituração na produção do IFA da Vacina Febre Amarela Atenuada	5	5	5	4	3	4	3	29
Aumento no tempo de trituração na produção do IFA da Vacina Febre Amarela Atenuada	3	3	3	4	3	4	3	23
Redução da força centrífuga (g) na centrifugação durante a produção do IFA da Vacina Febre Amarela Atenuada	3	3	3	4	3	4	3	23
Substituição das etapas de volumetria por gravimetria na produção do IFA da Vacina Febre Amarela Atenuada	2	2	3	3	3	3	5	21
Acompanhamento e ação sobre a biocarga microbiana dos ovos (casca e interno) para melhoria no rendimento produtivo do IFA da Vacina Febre Amarela Atenuada	2	2	3	1	3	3	5	19
Uso de material estéril para vedação do orifício de inoculação na produção do IFA da Vacina Febre Amarela Atenuada	2	4	4	4	3	4	5	26
Uso de solução com eficácia e estabilidade comprovados para sanitização do sitio de inoculação na produção do IFA da Vacina Febre Amarela Atenuada	2	3	3	4	3	5	5	25
Substituição do maçarico e furador no corte dos ovos na produção do IFA da Vacina Febre Amarela Atenuada	2	3	5	1	3	1	5	20

Fonte: A autora

Segundo essa Matriz as melhorias deveriam ser priorizadas na seguinte ordem:

- 1- Otimização da relação embrião/água na trituração na produção do IFA da Vacina Febre Amarela Atenuada

- 2- Uso de material estéril para vedação do orifício de inoculação na produção do IFA da Vacina Febre Amarela Atenuada
- 3- Uso de solução com eficácia e holding comprovados para sanitização do sitio de inoculação na produção do IFA da Vacina Febre Amarela Atenuada
- 4- Aumento da diluição do vírus semente usado para inoculação na produção do IFA da Vacina Febre Amarela Atenuada
- 5- Aumento no volume do inóculo na produção do IFA da Vacina Febre Amarela Atenuada, Aumento no tempo de trituração na produção do IFA da Vacina Febre Amarela Atenuada e Redução da força centrífuga (g) na centrifugação durante a produção do IFA da Vacina Febre Amarela Atenuada
- 6- Substituição das etapas de volumetria por gravimetria na produção do IFA da Vacina Febre Amarela Atenuada
- 7- Substituição do maçarico e furador no corte dos ovos na produção do IFA da Vacina Febre Amarela Atenuada
- 8- Acompanhamento e ação sobre a biocarga microbiana dos ovos (casca e interno) para melhoria no rendimento produtivo do IFA da Vacina Febre Amarela Atenuada

4.1.4.4 Estabelecimento da priorização

Baseado nos pontos discutidos anteriormente a Matriz BASICOR foi desenvolvida para atender as necessidades específicas dessa organização.

Cabe ainda ressaltar que o ponto de vista de investimento deve ser cuidadosamente avaliado, já que pela matriz isso também é ponderado, no entanto os recursos da organização muitas vezes são limitados, logo recomenda-se uma etapa de validação na alta direção dos itens priorizados que tenham seu quesito investimentos com pontuações maiores ou iguais a 3 na avaliação da matriz BASICOR. Isso se faz necessário para que haja priorização de recursos/investimentos institucionais e somente a direção teria tal prerrogativa. As melhorias de investimento baixo podem seguir para etapas posteriores sem este passo.

Afim de focar esforços foram selecionados para este trabalho as primeiras priorizações sinalizadas pela matriz BASICOR, são elas em ordem.

Quadro 31: Priorizações de melhorias pela matriz BASICOR

Número da melhoria após priorização	Ação de melhoria
1	Otimização da relação embrião/água na trituração na produção do IFA da Vacina Febre Amarela Atenuada
2	Uso de material estéril para vedação do orifício de inoculação na produção do IFA da Vacina Febre Amarela Atenuada
3	Uso de solução com eficácia e estabilidade comprovados para sanitização do sitio de inoculação na produção do IFA da Vacina Febre Amarela Atenuada
4	Aumento no volume do inóculo na produção do IFA da Vacina Febre Amarela Atenuada

Fonte: A autora

Com objetivo de dar foco ao estudo somente a melhoria 1 será acompanhada para próximos passos.

No entanto ao se avaliar as 4 propostas de melhoria observou-se que a melhoria priorizada como primeira (Otimização da relação embrião/água na trituração na produção do IFA da Vacina Febre Amarela Atenuada) concorre em relação a recursos internos (equipe para executar o processo, equipe para análise de controle de qualidade, equipamentos de processo, equipamentos de controle de qualidade, ...) com a quarta melhoria priorizada (Aumento no volume do inóculo na produção do IFA da Vacina Febre Amarela Atenuada).

Logo, ao se selecionar as melhorias a serem trabalhadas em paralelo uma etapa checagem de concorrência de recursos deve ser executada afim de garantir o pleno andamento das melhorias. Baseado nisso a quarta melhoria apesar de ser priorizada deve aguardar o encerramento das atividades da melhoria que foi priorizada em primeiro lugar para ser conduzida.

As melhorias que foram priorizadas em segundo e terceiro lugar não concorrem com a primeira e poderiam ser conduzidas de forma paralela.

4.2 PARTE 2 – Aprofundamento técnico na melhoria selecionada da etapa anterior tendo caráter essencialmente experimental

4.2.1 Desdobramento da melhoria selecionada

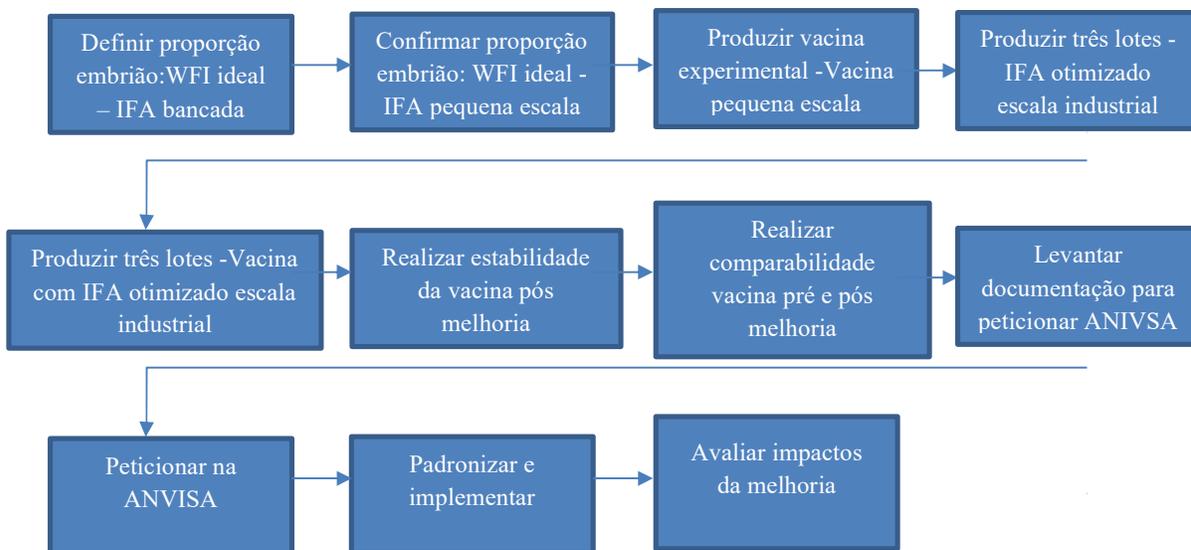
Nesta etapa a melhoria selecionada será desdobrada como um plano de ação 5W1H e seus resultados serão apresentados.

Não se optou pela Matriz 5W2H em função do fator custo já ser ponderado na matriz de priorização e que neste tipo de projeto estimar o custo de cada etapa do plano de ação levaria até mesmo a mais trabalho do que o executar o plano de ação em si, mas isso pode variar dependendo da característica da melhoria em questão.

Em grupo multidisciplinar definiram-se os passos para andamento desta melhoria conforme quadro disponível no APÊNDICE F no formato 5W1H.

Afim de facilitar o entendimento o fluxograma abaixo simplifica os passos até a finalização da melhoria, cada um destes passos serão de desdobrados a seguir, bem como os resultados desta execução.

Figura 11: Fluxograma resumido da condução experimental da melhoria selecionada



Fonte: A autora

4.2.1.1 Definição da proporção embrião: WFI ideal em escala de bancada

Nesta etapa desta melhoria foram analisadas diferentes proporções entre os volumes de embriões e WFI e o seu respectivo impacto na potência do IFA e no teor de ovoalbumina. Foram testadas as proporções conforme Quadro 32. O grupo controle corresponde a proporção atualmente utilizada no processo produtivo.

Quadro 32: Grupos experimentais testados para avaliação de proporção ideal entre embriões:WFI para otimização da produção de IFA

Grupo	Proporção embrião:WFI
Controle	6:1
A	5:2
B	4:3
C	3:4
D	2:5

Fonte: A autora

Foram analisados os resultados de potência e ovoalbumina residual dos IFAs produzidos nos grupos para selecionar aqueles que permanecessem dentro das especificações.

No parâmetro potência os grupos experimentais A, B e C se mantiveram dentro das especificações (potência $\geq 6,0$ logs PFU/mL), enquanto o grupo D não seria aprovado (tabela 1 e 2).

Tabela 1: Primeiro experimento comparativo entre Grupos Controle e A

Grupo	Potência (Log PFU/mL)	Ovoalbumina ($\mu\text{g/mL}$)
Controle	6,23	449,77
A	6,25	91,40

Fonte: A autora

Tabela 2: Segundo experimento comparativo entre Grupos Controle, B, C e D

Grupo	Potência (Log PFU/mL)	Ovoalbumina ($\mu\text{g/mL}$)
Controle	6,38	112,01
B	6,33	60,18
C	6,27	39,75
D	5,74	21,31

Fonte: A autora

A fim de garantir que encontramos o limite entre as proporções que gerariam o efeito esperado se repetiu o teste para os grupos C e D que corroboraram o resultado anterior (tabela 3).

Tabela 3: Terceiro experimento comparativo entre Grupos Controle, C e D

Grupo	Potência (Log PFU/mL)	Ovoalbumina ($\mu\text{g/mL}$)
Controle	6,47	344,28
C	6,29	89,95
D	6,08	37,96

Fonte: A autora

Baseado nos dados acima esta ação do plano de ação foi concluída com a definição de proporção ideal embrião:WFI estabelecida em 3:4. A proporção do processo padrão atualmente e a de 6:1, logo, ao se estabelecer esta proporção ideal se alcança um potencial de duplicar a capacidade produtiva, já que no cenário atual em 1 frascos teríamos 6 partes de embriões para 1 de WFI e no novo cenário com essa mesma quantidade de embriões seria possível produzir dois frascos, considerando que a quantidade de WFI disponível para o processo não é um limitante.

Esta etapa indica que a proporção embriões/ WFI hoje utilizada poderá ser otimizada, obtendo-se volumes de produção maiores do IFA com a mesma quantidade de ovos.

Além disso, todos os grupos experimentais testados apresentaram concentrações de ovoalbumina residual bem menores que as obtidas no processo atual o que aumenta a pureza do produto reduzindo o potencial alergênico. Tem-se assim a possibilidade ampliação de produção do IFA sem investimento logístico e financeiro relevante.

4.2.1.2 Confirmação da proporção embrião: WFI ideal em pequena escala

Com a proporção ideal estabelecida em nível de bancada foram realizados lotes em pequena escala com um alvo de gerar cerca de 15 frascos, já que isso pode variar de acordo com o volume dos embriões que sendo de natureza biológica possuem sua variação intrínseca. Na tabela abaixo temos os resultados do número de frascos em cada lote de pequena escala.

Tabela 4: Número de frascos nos lotes em pequena escala

Lote	Número de frascos
1	14
2	16
3	15

Fonte: A autora

Todos os frascos foram aprovados tanto no quesito esterilidade quanto nas demais avaliações.

Segue na tabela 5 os resultados de potência para os 3 lotes.

Tabela 5: Potência dos lotes em pequena escala

Lote	Potência (Log PFU/mL)
1	6,29
2	6,20
3	6,26

Fonte: A autora

Os resultados obtidos nesta fase da melhoria confirmam os resultados obtidos na etapa anterior confirmando que se definiu a proporção ideal embrião:WFI para este processo e que esta não é a que se utiliza atualmente no processo produtivo.

Logo, tem-se mais uma evidência que o processo pode ser otimizado a baixo investimento.

4.2.1.3 Produção de vacina experimental em pequena escala utilizando o IFA com proporção embrião:WFI ideal previamente estabelecida

Os IFAs anteriormente produzidos e aprovados foram utilizados para produção de uma vacina experimental que foi aprovada em todos os parâmetros de avaliação. Após isto um segundo lote foi produzido, cujos resultados corroboram o primeiro.

Usou-se um IFA comercial como controle deste processo gerando uma vacina experimental produzida no mesmo ciclo de liofilização de forma a servir de parâmetro comparativo. Para funcionamento do liofilizador experimental de menor porte usado nesta etapa usou-se os mesmos parâmetros de liofilização do liofilizador industrial da rota comercial.

Na tabela segue o resumo dos testes realizados para esta comparação.

Tabela 6: Testes realizados e resultados nos lotes de vacinas experimentais

Etapa	Teste	IFA Otimizado	IFA Controle	Especificação de aprovação
IFA	Potência (Log PFU/mL)	Aprovado	Aprovado	$\geq 6,0$
Formulado	Potência (Log PFU/mL)	Aprovado	Aprovado	$\geq 4,59$
Produto Final	Potência (Log PFU/mL)	Aprovado	Aprovado	$\geq 3,73$
	Potência Termoeestabilidade (Log PFU/mL)	Aprovado	Aprovado	$\geq 3,73$ e variação $\leq 1,0$
	Umidade residual (%)	Aprovado	Aprovado	$< 2,5$
	Ovoalbumina ($\mu\text{g}/\text{dose}$)	Aprovado	Aprovado	$< 5,0$

Fonte: A autora

Como citados anteriormente foram realizados 2 lotes de vacinas experimentais com o IFA na proporção ideal, que a partir de agora chamaremos de IFA otimizado e em paralelo foram feitos lotes de vacina utilizando o IFA comercial para servirem de controle.

Com esses resultados optou-se por seguir a um desafio maior da melhoria indo a próxima etapa do plano de ação.

4.2.1.4 Produção de três lotes de IFA otimizado em escala industrial

Foram produzidos 3 lotes de IFA otimizado em escala industrial para avaliação do “scale up” da melhoria.

Estes lotes seguiram como lotes de validação prospectiva para o processo abarcando a melhoria que está sendo proposta. Durante a validação todas as operações são acompanhadas

por analistas da Garantia da Qualidade de forma a gerar evidências que todas as etapas seguiram o que está preconizado nos procedimentos da área, além do registro convencional no dossiê produtivo da área. Além disso todas as amostragens que seguem para controle de qualidade são ampliadas em 50% de forma a aumentar a detectabilidade dos parâmetros de qualidade durante o processo produtivo.

Desta forma tem-se que os 3 processos foram aprovados e seguem resultados nas tabelas abaixo.

Tabela 7: Resultados de potência, ovoalbumina, esterilidade e micoplasma dos lotes em escala industrial de IFA otimizado

	Potência (Log PFU/mL)	Ovoalbumina (µg/mL)	Esterilidade	Micoplasma
Lote 1	6,37	240,59	Aprovado	Ausente
Lote 2	6,44	149,44	Aprovado	Ausente
Lote 3	6,49	317,41	Aprovado	Ausente
Especificação	≥ 6,0	Informativo	Aprovado	Ausente

Fonte: A autora

Tabela 8: Resultados de microbactéria, leucose aviária, identidade e vírus hemaglutinantes dos lotes em escala industrial de IFA otimizado

	Microbactéria	Leucose Aviária	Identidade	Vírus hemaglutinantes
Lote 1	Ausente	Ausente	Positivo	Ausente
Lote 2	Ausente	Ausente	Positivo	Ausente
Lote 3	Ausente	Ausente	Positivo	Ausente
Especificação	Ausente	Ausente	Positivo	Ausente

Fonte: A autora

Cabe ainda destacar que os 3 lotes geraram 34 frascos de produto, sendo este fator determinado pela cobertura da validação asséptica vigente na área produtiva atualmente. Durante o desafio asséptico simula-se o processo com um caldo nutritivo que favorece o crescimento microbiano, tal desafio visa provar que as manobras assépticas, o comportamento do operador, ou a infraestrutura não irão contribuir negativamente no resultado do produto do

ponto de vista de esterilidade. Logo, o número máximo de frascos deve ser simulado neste desafio.

A melhoria proposta idealmente poderia alcançar entre 42 e 44 frascos (o dobro da média atual do processo), mas para isso deveria ocorrer uma nova simulação asséptica em 3 corridas levando a demora na geração de dados para andamento do plano de ação da melhoria.

Entendeu-se que o aumento até 34 frascos traria ganhos significativos sem necessidade de novas simulações assépticas, então decidiu-se seguir por esta estratégia.

Nos 3 lotes em escala industrial do IFA otimizado que não chegaram à capacidade máxima em função da simulação asséptica conforme explicado anteriormente obtiveram-se os seguintes resultados.

Tabela 9: Tamanho dos lotes de escala industrial de IFA otimizado

Lote	Tamanho do lote
Lote 1	16,402L
Lote 2	15,961L
Lote 3	18,130L

Fonte: A autora

Estes lotes foram enviados a estudo de estabilidade para acompanhamento do parâmetro potência.

4.2.1.5 Produção de três lotes de vacina usando IFA otimizado em escala industrial

Foram produzidos 3 lotes de vacina com IFA otimizado em escala industrial para avaliação do “scale up” da melhoria.

Estes lotes seguiram como lotes de validação prospectiva para o processo abarcando a melhoria que está sendo proposta. Durante a validação todas as operações são acompanhadas por analistas da Garantia da Qualidade de forma a gerar evidências que todas as etapas seguiram o que está preconizado dos procedimentos da área além do registro convencional no dossiê produtivo da área. Além disso todas as amostragens que seguem para controle de qualidade são ampliadas em 50% de forma a aumentar a detectabilidade dos parâmetros de qualidade durante o processo produtivo.

Desta forma tem-se que os 3 processos foram aprovados e seguem resultados nas tabelas abaixo.

Tabela 10: Resultados de potência, termoestabilidade, perda e ovoalbumina, dos lotes de vacina em escala industrial com IFA otimizado

	Potência (Log PFU/mL)	Termoestabilidade (Log PFU/mL)	Perda	Ovoalbumina (µg/dose)
Lote 1	5,03	4,77	0,26	0,04
Lote 2	4,55	4,31	0,24	0,08
Lote 3	4,63	4,36	0,27	0,19
Especificação	≥ 3,73	≥ 3,73	≤ 1,00	≤ 5µg/dose

Fonte: A autora

Tabela 11: Resultados de aspecto, pH, Nitrogênio proteico e umidade residual dos lotes de vacina em escala industrial com IFA otimizado

	Aspecto	pH	Nitrogênio proteico (mg/dose)	Umidade residual (%)
Lote 1	Conforme	6,73	0,032	0,53
Lote 2	Conforme	6,54	0,028	0,51
Lote 3	Conforme	6,64	0,032	0,55
Especificação	Conforme	Entre 6,5 e 7,5	≤ 0,25 mg/dose	≤ 3%

Fonte: A autora

Tabela 12: Resultados de esterilidade, endotoxina, identidade e teste de integridade dos lotes de vacina em escala industrial com IFA otimizado

	Teste de integridade	Esterilidade	Endotoxina (EU/dose)	Identidade
Lote 1	Conforme	Ausente	Menor que 0,04	Positivo
Lote 2	Conforme	Ausente	0,03	Positivo
Lote 3	Conforme	Ausente	0,02	Positivo
Especificação	Conforme	Ausente	Menor que 5 UE/dose	Positivo

Fonte: A autora

Os resultados em questão estão todos conformes e compatíveis com os resultados das vacinas que usam o IFA produzido de forma comercial atualmente, observando-se ainda uma redução no teor de ovoalbumina, demonstrando que esta melhoria não afeta os resultados em sua grande maioria e ainda melhora o resultado no que tange o teor de ovoalbumina.

Estes lotes foram enviados a estudo de estabilidade para acompanhamento dos padrões de qualidade na linha do tempo.

4.2.1.6 Acompanhamento dos estudos de estabilidade

A) Estabilidade do IFA otimizado

Os estudos de estabilidade estão em andamento por 3 anos a -80°C e continuarão por 7 anos. Apesar disso os dados até 3 anos já são suficientes para o giro de estoque da produção já permitindo a implementação da melhoria caso a ANVISA autorize.

O IFA atualmente comercial tem validade de 5 anos desde que acondicionado a -80°C .

O principal impacto da melhoria na estabilidade do IFA seria no requisito potência e estes estão sendo acompanhados nos 3 lotes de IFA otimizado nos intervalos de 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36, 48, 60, 72 e 84 meses. Até então, estamos no tempo de 36 meses com resultados conformes (APÊNDICE F). A diferença entre os valores de potência obtidos, é considerada normal e dentro do comportamento esperado entre os tempos de armazenamento.

Até agora é possível afirmar que o IFA otimizado da vacina febre amarela (atenuada), mantém os seus parâmetros de qualidade de acordo com as especificações estabelecidas, por 24 meses quando armazenado a $-80\pm 10^{\circ}\text{C}$.

B) Estabilidade da vacina com IFA otimizado

Os estudos de estabilidade foram conduzidos conforme descrito abaixo:

* Acompanhamento por 3 anos acondicionados a temperatura de 2 a 8°C (conforme registro) - Respeitando a condição de armazenamento descritas no registro do produto, este ensaio foi conduzido até o fim do prazo de validade da vacina. Os testes foram realizados trimestralmente no primeiro ano, semestralmente no segundo, e anualmente até o fim do prazo de validade da vacina (T3, T6, T9, T12, T18, T24, T36).

* Acompanhamento por 3 anos acondicionados a temperatura de a -20°C (conforme registro) - Respeitando a condição de armazenamento descritas no registro do produto, este ensaio foi conduzido até o fim do prazo de validade da vacina. Os testes foram realizados trimestralmente

no primeiro ano, semestralmente no segundo, e anualmente até validade da vacina (T3, T6, T9, T12, T18, T24, T36).

* Acelerado por 6 meses acondicionados a temperatura de 25°C - Com o objetivo de acelerar possíveis degradações e/ou mudanças físicas no produto, este ensaio foi conduzido por 6 meses sob a condição de armazenamento à 25°C. Os testes foram realizados trimestralmente, durante 6 meses (T3, T6).

* Pós reconstituição - Este ensaio foi conduzido com amostras já reconstituídas com seu respectivo diluente e armazenadas a 2-8°C por 8 horas, sendo para todos os lotes no início e para um lote no final do prazo de validade da vacina.

* Estresse - As amostras foram retiradas da sua condição de armazenamento (2-8°C), sendo submetidas a uma temperatura de -20°C por 5 dias, e depois retornaram para sua condição de origem por 3 dias. Posteriormente foram armazenadas a 37°C por 7 dias, e finalmente retornaram para condição de 2 a 8°C até o final do prazo de validade (3 anos).

Os resultados encontram-se disponíveis no APÊNDICE H. Com a mudança proposta espera-se potencial impacto na potência e na umidade residual, o que durante os estudos não ocorreu, mantendo-se dessa forma o produto estável. Além disso um dos grandes benefícios desta melhoria seria a redução no resíduo de ovoalbumina no produto, o que foi comprovado durante os ensaios. Logo, é possível afirmar que a vacina febre amarela, produzida com IFA otimizada na sua formulação, mantém os seus parâmetros de qualidade de acordo com as especificações estabelecidas, por 36 meses quando armazenada a 2-8°C e a -20°C e 6 meses a 25°C. O estudo de pós-reconstituição da vacina comprovou que ela se manteve estável por 8 horas, desde que mantida na temperatura de 2-8°C. O estudo de estresse comprovou que a vacina é capaz de manter os seus parâmetros de qualidade de acordo com as especificações estabelecidas por 36 meses, mesmo após ter sido submetida à temperaturas extremas por um determinado período de tempo (-20°C por 5 dias e 37°C por 7 dias).

4.2.1.7 Comparabilidade vacina comercial x vacina com IFA otimizado

Afim de garantir que a melhoria preservou as características da vacina de febre amarela atenuada foi realizada a comparabilidade dos resultados de estabilidade de acompanhamento e acelerada, para comparar os resultados do produto comercial e o produto fabricado utilizando o IFA otimizado.

Para isto foi utilizado na avaliação estatística o teste não paramétrico de Mann-Whitney (U), onde a hipótese nula de igualdade entre as etapas de pré e pós melhoria será aceita quando o valor de p for maior que o nível de significância preestabelecido de 0,05.

Conforme APÊNDICE I que evidencia as etapas e resultados da aplicação do teste estático todos os valores de p foram maiores que 0,05, indicando que não há diferenças estatisticamente significativas.

4.2.2 Listagem dos documentos a serem enviados a ANVISA para autorização de implementação da mudança.

Foram levantados de acordo com as normas vigentes os itens necessários a serem enviados a ANVISA no momento da protocolização da mudança para avaliação do órgão regulador, sendo esta mudança categorizada como moderada.

Quadro 33: Resumo de necessidades segundo legislação para envio para avaliação da ANVISA

Necessidade legislação	Forma de atendimento
Dados que justifiquem a classificação da(s) alteração(ões) como maior, moderada ou não crítica em termos do seu impacto na qualidade da substância ativa.	Justificativa técnica explicando a base da mudança em uma operação unitária mantendo os requisitos de aprovação e estabilidade, ainda reduzindo o resíduo de ovoalbumina.
Descrição dos lotes e resumo dos resultados dos testes de controle em processo e liberação em um formato tabular comparativo para um lote em escala de produção comercial da substância ativa pré e pós-alteração.	Relatório de comparabilidade de liberação de vacina comercial (dados históricos) e vacina com IFA otimizado
Resultados comparativos de estabilidade de longa duração pré e pós-alteração para pelo menos um lote de substância ativa produzido em escala comercial com as alterações propostas e armazenado sob condições de estresse e/ou aceleradas por	Relatório de estabilidade parcial para o IFA otimizado e final para a vacina com IFA otimizado. Relatório de comparabilidade de estabilidade de vacina comercial (dados históricos) e vacina com IFA otimizado

<p>um mínimo de 3 meses.</p> <p>Resultados de estabilidade de longa duração de pelo menos 6 meses também deve ser fornecidos.</p>	
<p>Para substâncias ativas obtidas ou fabricadas com insumos provenientes de fontes com potencial risco de transmissão de agentes da encefalopatia espongiforme bovina/encefalopatia espongiforme transmissível (EEB/EET), informações que indiquem que o material não apresenta risco de transmissão de EEB/EET, conforme legislação específica vigente (ou justificativa, caso não seja aplicável).</p>	<p>Listagem de materiais envolvidos e que não são fonte com potencial risco de transmissão.</p>
<p>Resultados da validação do processo.</p>	<p>Relatório de validação do processo.</p>
<p>Comparabilidade da substância ativa pré e pós-alteração em relação às propriedades físico-químicas, atividade biológica, pureza, impurezas e contaminantes, conforme apropriado.</p>	<p>Relatório de comparabilidade de liberação de IFA comercial (dados históricos) e do IFA otimizado</p>
<p>Certificado de Boas Práticas de Fabricação válido emitido pela Anvisa para o(s) fabricante(s) da substância ativa e seus intermediários, conforme o caso</p>	<p>Envio de CBPF Bio-manguinhos para IFA</p>
<p>Informações sobre a fórmula do lote, processos de fabricação e controles de processo, controles de etapas críticas e intermediários, resultados de validação do processo.</p>	<p>Formula mestra do produto Febre Amarela atenuada</p>
<p>Análise de risco</p>	<p>Análise de risco do processo do IFA otimizado</p>

Justificativa técnica contemplando as razões de ordem técnica para a alteração	Justificativa técnica das vantagens da mudança
Fluxograma do(s) processo(s) de fabricação proposto(s), incluindo controles em processo, e uma breve descrição do(s) processo(s) de fabricação proposto(s).	Fluxograma do processo do IFA

Fonte: a autora

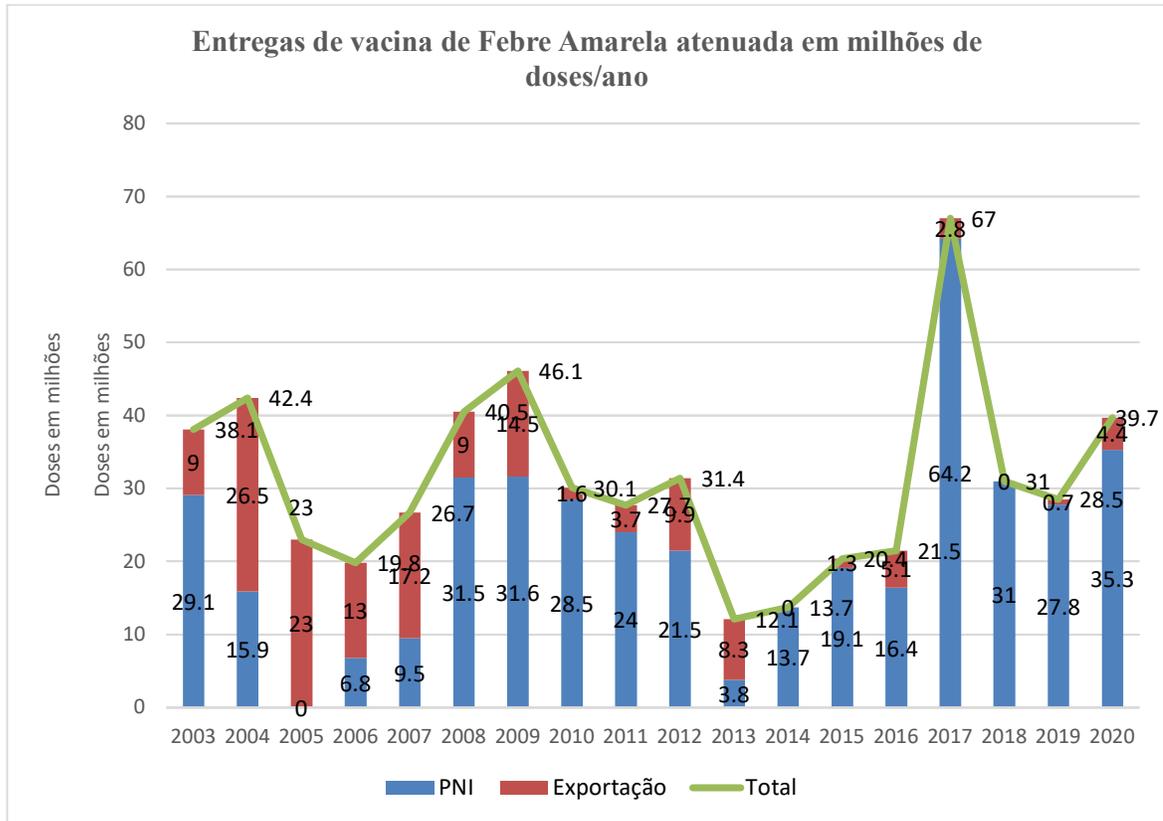
Os documentos serão organizados e enviados a ANVISA no momento do peticionamento da mudança, serão controlados esses na forma de check list para garantir que tudo necessário para o peticionamento está disponível. Após a avaliação da ANVISA que tem prazo para ocorrer em até 6 meses a mudança será implementada caso autorizada ou serão solicitadas novas informações na forma de exigência pelo órgão regulador para complementação e nova avaliação.

4.2.3 Benefícios oriundos da melhoria proposta

Um dos principais limitantes ao abastecimento de Vacina de Febre Amarela de forma global seria a combinação entre a capacidade produtiva do IFA e a capacidade de processamento final da vacina (que consiste em formular, envasar e liofilizar o produto final). Como o processo produtivo do IFA se trata de um processo biológico de alta complexidade sua ampliação se torna mais complexa. A ampliação do processamento final pode ocorrer com expansão das linhas de formulação, envase e liofilização na própria empresa ou até mesmo com a contratação de empresa terceira que possa executar tal operação com qualidade e anuência da ANVISA para garantir que ambos locais de fabricação chegam ao mesmo produto, sendo isto considerado média complexidade.

No gráfico abaixo pode-se observar a entrega ao PNI de doses de vacina de Febre Amarela desde 2003, bem como as entregas de exportação a organismos internacionais.

Figura 12: Entregas de Vacina de Febre Amarela atenuada em milhões de doses / ano



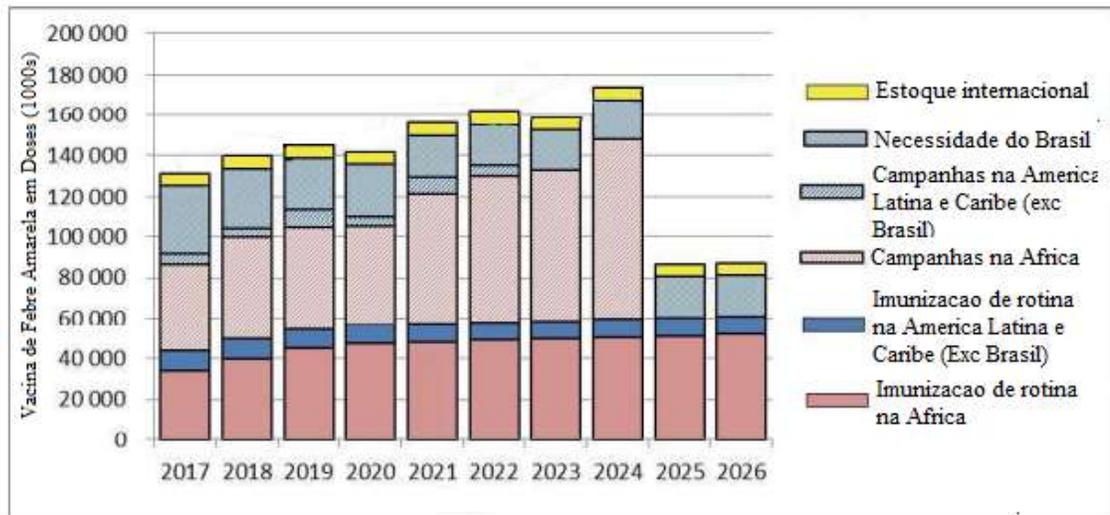
Fonte: A autora

Nesta figura observa-se uma média de atendimento de 31 milhões de doses/ano, que oscilam entre 12,1 (ano de 2013) a 67 (ano de 2017) milhões de doses/ano. Observa-se ainda que a maior parte da produção se destina ao mercado nacional (73%) e que avaliando isoladamente a exportação decaiu significativamente nos últimos anos.

Baseado nisto tem-se a importância da implementação desta melhoria, que permite um atendimento integral as demandas nacionais e uma ampliação de atendimento a demanda internacional contribuindo significativamente para o atendimento da estratégia global de eliminação de epidemias de febre amarela lançado pela OMS (OMS, 2018a).

A figura abaixo é uma projeção de demanda para os próximos anos, a iniciar de 2017 indo até 2026, que é o horizonte de planejamento do plano de estratégia global para eliminação de epidemias de febre amarela (OMS, 2018a).

Figura 13: Demanda mundial estimada de vacina de Febre Amarela entre 2017 e 2026



Fonte: Autora adaptado de OMS, 2018a

Logo, a implementação desta melhoria em conjunto com as iniciativas de ampliação do processamento final da Vacina conferiria ao Brasil um papel protagonista nesta iniciativa de saúde pública global, já que a demanda média estimada seria de 120 milhões de doses por ano (COSTA, 2019) e o pico de demanda estimada seria em 2024 com cerca de 170 milhões de doses demandadas nesse ano. Estando a capacidade produtiva de IFA no patamar de 107 milhões de doses/ano, logo, caso trabalhasse em sua capacidade máxima restariam apenas 63 milhões de doses a serem fornecidas pelos outros 3 fornecedores qualificados no pico e se trabalharia muito próxima da demanda média estimada de forma global.

O objetivo da estratégia global para eliminação de epidemias de febre amarela seria imunizar mais 1,3 bilhão de indivíduos nos anos entre 2017 e 2026 (OMS, 2018a). Segundo Barret (2017) um ponto de destaque é que levou 75 anos para imunizar 650 milhões de pessoas e o plano é imunizar o dobro desse número em um intervalo de tempo razoavelmente curto comparativamente, logo, todos os esforços se fazem necessários.

Além disso cabe ressaltar que a redução da ovoalbumina tem papel relevante, já que quanto mais reduzida esta for na vacina menor o potencial alergênico desta na população, fazendo com que seu uso seja ampliado e a chance de efeitos colaterais a vacina seja reduzido. Logo, do ponto de vista de qualidade esta melhoria seria muito promissora.

Outro aspecto relevante a ser discutido é em relação ao custo do IFA otimizado x IFA comercial atual. Segundo levantamento no sistema de controle da produção, chegou-se aos seguintes dados.

Quadro 34: Custo da IFA comercial x IFA otimizada e percentual de redução

Custo em reais/L de IFA		Redução (%)
Comercial atual	Otimizado	
19.340,27	6.101,73	68,46%

Fonte: A autora

Em função de se usar por unidade triturada metade da quantidade de embriões do processo comercial atual, era de se esperar uma redução de 50% no custo, no entanto a redução foi mais acentuada. Ao se avaliar a composição de custo observou-se que estes 18,46% a mais eram provenientes de dois fatores: o tempo de processo foi reduzido em relação ao processo comercial atual e o volume a ser aspirado por frasco foi maior do que do processo comercial proporcionalmente.

O tempo de processo sendo reduzido reduz os custos associados a tempo de disponibilidade da mão de obra e da área em si. Essa redução foi causada pela redução da entrada de ovos para o processo, já que com as limitações da simulação asséptica vigente não se poderia gerar o máximo de 44 frascos, e sim somente 36 frascos, logo, reduziu-se a quantidade de ovos iniciais no processo o que reduziu o tempo de processo de forma global. Do ponto de vista da qualidade essa redução é salutar, já que quanto menor o tempo de processo, menor exposição ao produto, menor a chance de fadiga do operador e menores riscos de contaminação.

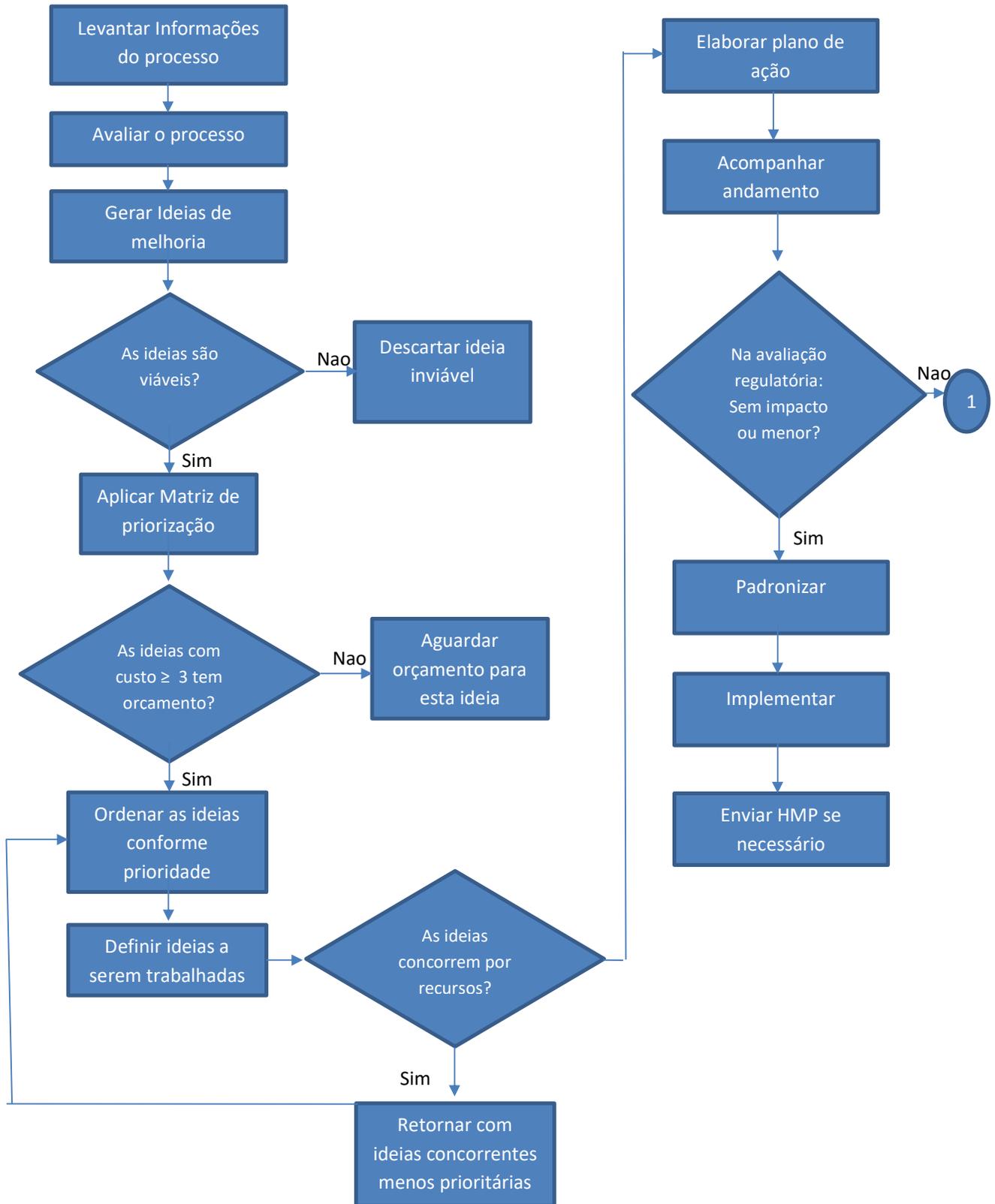
O volume médio aspirado por frasco no processo otimizado foi 8,7% maior que no processo comercial atual. Tal fato pode ser explicado pelo fato de o “pellet” formado ao final da centrifugação ser menor do que o formado no processo comercial, já que com a redução do número de embriões tem-se menor quantidade de material sólido a ser depositado.

Tal redução de custo se torna significativa no aspecto saúde pública, já que permite um uso racional da verba pública da saúde, podendo esta ser direcionada a outros produtos ampliando o acesso a população de outros produtos importantes para a saúde pública com o mesmo investimento.

4.3 PARTE 3 - Sistematização generalizada do conceitual após validação com todas as etapas percorridas no estudo de caso.

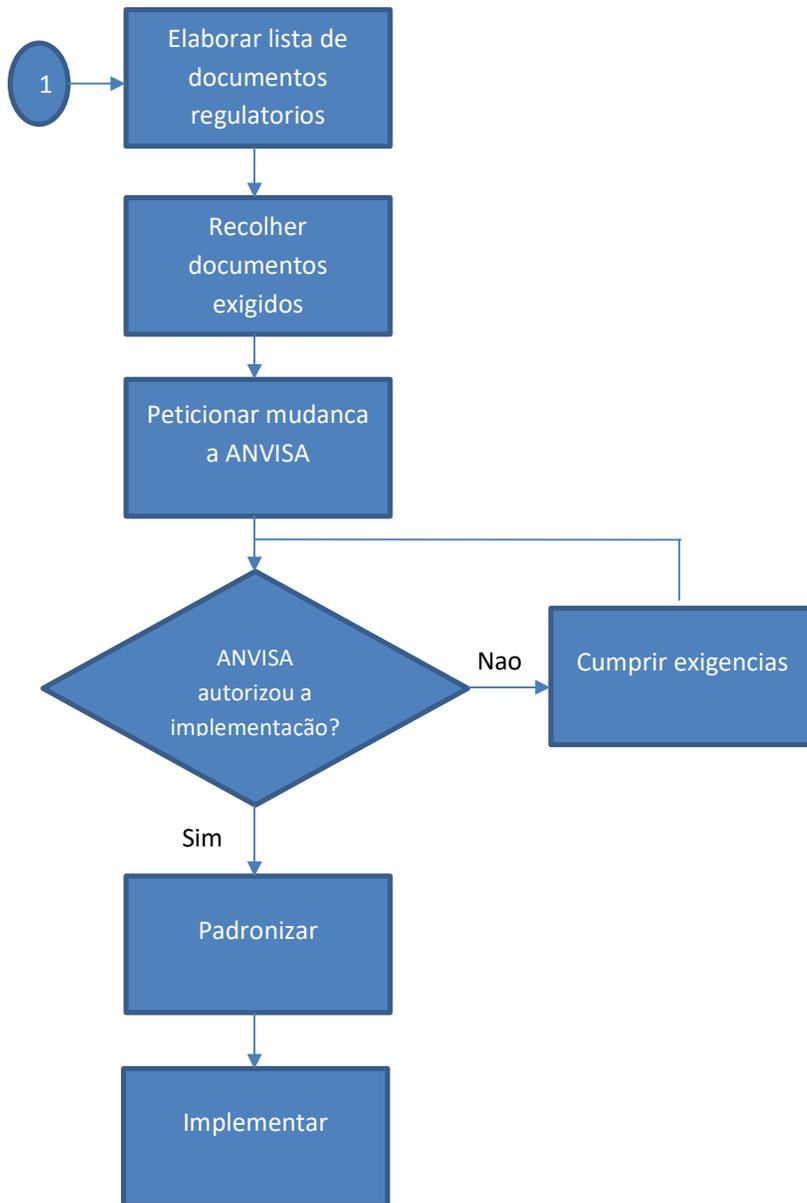
Baseado no estudo de caso conduzido propõem-se a seguinte padronização do fluxo de melhoria contínua na organização.

Figura 14: Fluxograma sistematizado do processo de melhoria continua



Fonte: A autora

Figura 15: Fluxograma sistematizado do processo de melhoria continua (continuação)



Fonte: A autora

Caso esse passo a passo seja seguido ao se avaliar a melhoria continua de diferentes processos produtivos na organização alcança-se os benefícios oriundos dessa prática.

Como visto neste estudo de caso para esta organização recomenda-se as seguintes ferramentas:

- A) Geração de ideias – Brainstorm – a ferramenta se mostrou eficiente e de simples entendimento facilitando sua aplicação. Em apenas um ciclo de melhoria deste estudo de caso se alcançou o patamar de 11 ideias sendo bastante produtivo seu uso.
- B) Aplicação de Matriz de Priorização – o uso da Matriz BASICOR concebida para atender as necessidades desta organização se mostrou satisfatória, onde consegue-se uma percepção clara do quanto importante o benefício a saúde pública e a questão das exigências regulatórias podem ser para uma tomada de decisão entre diversas ideias entrantes.
- C) Construção do plano de ação – 5W1H - a ferramenta se mostrou eficiente e de simples entendimento facilitando sua aplicação. Dependendo da melhoria pode-se optar pela 5W2H.
- D) Recolhimento de documentos a serem enviados a ANVISA – Check list – a ferramenta tem aplicação simples e eficiente e permite garantir que nenhum documento ficará pendente no momento do peticionamento.

Para que o processo de melhoria continua ocorra de forma sistemática em qualquer organização além de sistematizar as práticas e definir ferramentas é essencial que a responsabilidade sobre esse processo seja clara dentro da organização e que esta não seja uma iniciativa pontual, face a perfil gerencial e sim uma estratégia de alcance de objetivos do ponto de vista estratégico.

5 CONCLUSÃO

Um dos fatores relevantes a este estudo foi o estabelecimento de nova matriz de priorização, BASICOR que surgiu fruto de um melhoramento da matriz original BASICO que por sua natureza atendia a interesses predominantemente de empresas privadas. A proposta da matriz BASICOR consiste no uso e priorização da questão Benefício a Saúde Pública e Requisitos Regulatórios, que converge com a missão de instituições de saúde pública reguladas pela ANVISA, logo, sua utilização em organizações de natureza farmacêutica e públicas seria de grande valia. Durante o estudo de caso a proposta foi desafiada e atendeu as expectativas do estudo. Cabe ainda ressaltar que a BASICOR poderia ser utilizada por outras instituições públicas que visam saúde pública e possuem agências reguladoras, ampliando seu horizonte de aplicação.

Como já discutido anteriormente a melhoria priorizada e acompanhada quando autorizada a ser implementada aumentará consideravelmente a capacidade produtiva anual do LAFAM. Baseado nesses dados estima-se que cada lote produzido após a implementação da melhoria tenha uma média de 16,8L. Com certeza este dado representa apenas uma estimativa e com a implementação da melhoria se apresentará a média histórica real, mas para avaliação de impacto este número já seria suficiente. Mantendo a rotina produtiva em número de lotes atual e esta média de volume por lote a expectativa seria alcançar a capacidade produtiva anual de 107 milhões de doses em IFA. Atualmente essa capacidade é cerca de 60 milhões de doses/ano.

Caso não houvesse o limitante de produção em 36 frascos (que pode ser alcançado com plano de ação específico) o lote otimizado poderia chegar ao dobro da média de frascos atuais, que seria segundo dados históricos um alcance de 44 frascos/lote, o que de forma estimada levaria a lotes de 20,5L. Mantendo a rotina produtiva em número de lotes atual e esta média de volume por lote a expectativa seria alcançar a capacidade produtiva anual de 130 milhões de doses em IFA.

A redução custo da produção e melhoria dos aspectos de qualidade em uma vacina que vem sendo produzida por mais de 80 anos propiciará a produção de uma maior quantidade de doses da vacina, logo, comprova-se através desse estudo de caso que a melhoria continua pode ser de fato vantajosa quando aplicado a processos de empresas públicas de interesse para a saúde pública, contribuindo significativamente para o pleno abastecimento nacional bem como para o projeto de eliminação da Febre Amarela no escopo da OMS de forma internacional, tendo dessa forma o Brasil uma enorme relevância no campo da saúde pública internacional.

De forma a facilitar o uso destas ferramentas por outras instituições e até mesmo dentro da própria instituição sistematizou-se as práticas discutidas e desafiadas neste estudo em forma de fluxograma, levando a efetividade da proposta.

Baseado nos resultados e discussões realizadas, no que tange ao atendimento regulatório da RDC 301/2019, com esta proposta de sistematização de melhoria continua construída e desafiada neste estudo geram-se todas as evidências necessárias para inspeções que as rotinas de melhoria contínua estão implementadas de forma sólida, sistemática, padronizada e pró ativa dentro da organização, com alto impacto ao objetivo institucional de promover saúde pública além de salientar todos os demais benefícios que podem ser alcançados através desta implementação.

Baseado na adaptação e ponderações relevantes de modelos relacionados a melhoria contínua e ferramentas de gestão conseguiu-se propor uma sistemática viável de ser implementada no universo deste estudo chegando-se a resultados relevantes.

O ineditismo do estudo se reafirma em 3 pontos relevantes:

- A matriz de priorização BASICOR onde os aspectos de priorização Benefício a Saúde Pública e Requisito Regulatório figuram diretamente na matriz mostrando sua relevância durante a priorização;

- A adaptação e uso das metodologias e ferramentas de melhoria contínua sob a ótica da saúde pública e do requisito regulatório e não mais com a roupagem da administração e da engenharia de produção como comumente observado;

- O fruto do estudo de caso como uma melhoria incremental inédita no IFA da Vacina Febre Amarela atenuada, que permite um significativo abastecimento nacional e internacional desta vacina contribuindo relevantemente para a saúde pública global, bem como uma significativa redução de custo nesta produção, levando ao melhor uso dos recursos públicos aplicados em saúde.

Recomenda-se ainda para futuros trabalhos neste campo investigar como um sistema de medição de desempenho pode ser construído em consonância com os objetivos da melhoria contínua em cada nível hierárquico neste tipo de organização; o elo de convergência e divergência entre a gestão do conhecimento, a gestão da qualidade e a cultura da melhoria contínua neste tipo de organização; a relação entre o perfil gerencial desejado no campo de recursos humanos e a cultura da melhoria contínua neste tipo de organização e desafiar a metodologia adaptada proposta neste trabalho em organizações e processos afins como forma de esgotar o modelo proposto.

REFERÊNCIAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução nº 134 de 13 de julho de 2001. Determinar a todos os estabelecimentos fabricantes de medicamentos, o cumprimento das diretrizes estabelecidas no Regulamento Técnico das Boas Práticas para a Fabricação de Medicamentos. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, 16 set. 2001. Seção 1.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução nº 210 de 14 de agosto de 2003. Determinar a todos os estabelecimentos fabricantes de medicamentos, o cumprimento das diretrizes estabelecidas no Regulamento Técnico das Boas Práticas para a Fabricação de Medicamentos. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, 14 ago. 2003. Seção 1.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução RDC nº 17, de 16 de abril de 2010. Estabelecer os requisitos mínimos a serem seguidos na fabricação de medicamentos para padronizar a verificação do cumprimento das Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos (BPF) de uso humano durante as inspeções sanitárias. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, 19 abr. 2010. Seção 1.

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**, Brasília, 22 ago. 2019. Seção 1.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Instrução Normativa nº 35, de 21 de agosto de 2019. Dispõe sobre as Boas Práticas complementares a Medicamentos Estéreis. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, 27 ago. 2019. Seção 1.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução nº 413, de 20 de agosto de 2020. Dispõe sobre alterações pós-registro e cancelamento de registro de produtos biológicos. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, 27 ago. 2020. Seção 1.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Instrução Normativa nº 65, de 20 de agosto de 2020. Regulamenta a classificação das alterações pós-registro e condições e documentos técnicos necessários para instruir as petições de alteração pós-registro e de cancelamento de registro dos produtos biológicos. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, 27 ago. 2020. Seção 1.

ATTADIA, L. C. L.; MARTINS, R. A. Martins Medição de desempenho como base para evolução da melhoria contínua. **Revista Produção**, v. 13, n. 2, 2003.

BARBIERI, J. C.; ÁLVARES, A. C. T.; CAJAZEIRAS, J. E. R. **Gestão de ideias para inovação contínua**. Porto Alegre: Bookman, 2009.

BARBIERI, J. C. B.; ÁLVARES, A. C. T.; CAJAZEIRA, J. E. R. Geração de idéias para inovações: estudos de casos e novas abordagens. **Revista Gestão Industrial**, v. 5, n. 3, p. 01-20, 2009.

BARRETT, A. D. T. Yellow fever live attenuated vaccine: A very successful live attenuated vaccine but still we have problems controlling the disease. **Vaccine**, v. 35, n. 44, p. 5951–5955, 2017.

BARRETO, A. G; SCHREINER, A. S; FRANÇA, S. Ações Táticas e Comportamentais para Implementação de um Modelo de Metodologia de Análise e Melhoria de Processo 2008. In: IV CONGRESSO NACIONAL DE EXCELÊNCIA EM GESTÃO, 2018, Niterói. **Anais eletrônicos...** Niterói: UFF, 2018. Disponível em: <http://ojs.ingepro.com.br/index.php/ingepro/article/viewFile/289/252>. Acesso em: 18 de junho 2018.

BESSANT, J.; CAFFYN, S.; GILBERT, J.; HARDING R; WEBB, S. Rediscovering continuous improvement. **Technovation**, v. 14, n. 1, p. 17-29, 1994.

BESSANT, J., CAFFYN, S.; GALLAGHER, M. An evolutionary model of continuous improvement behaviour. **Technovation**, v. 21, n. 1, p. 67-77, 2001.

BESSANT, J.R. **High-Involvement Innovation- building and sustaining competitive advantage through continuous change**. Inglaterra: John Wiley and Sons, 2003.

BIO-MANGUINHOS. **Carga máxima**. Disponível em: <https://www.bio.fiocruz.br/index.php/noticias/1435-carga-maxima> em marco 2017. Acesso em: maio, 2017

BIO-MANGUINHOS, 2018, **Manual da Qualidade de Bio-Manguinhos**, Fiocruz, Rio de Janeiro

BIO-MANGUINHOS, 2020a, **Programa de controle e monitoramento de biocarga**, Fiocruz, Rio de Janeiro.

BRASIL. Lei nº 9782, de 26 de janeiro de 1999. Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, 27 jan. 1999 a. Seção 1.

BRASIL. Secretaria-Geral da Marinha. SGM-107 **Normas Gerais de Administração**. 6 Revisão, vol. 1. Brasília, 2015.

BOEDDRICH, H. J. Ideas in the workplace: a new approach towards organizing the fuzzy front end of the innovation process. **Creativity and Innovation Management**, Malden, v. 13, n. 4, p. 274-285, 2004.

BOOZ, ALLEN, HAMILTON. **Management of new products**. Nova York: The Company, 1968.

BUZAN, T.; BUZAN, B. **The Mind Map Book**. BBC Books, 1995.

CAFFYN, S. Development of a continuous improvement selfassessment tool. **International Journal of Operations & Production Management**, v. 19, n. 1, p. 1138-1153, 1999.

CAMACHO, José Luiz Tito. **Qualidade total para os serviços da saúde**. São Paulo: Editora Nobel, 165 p, 1998.

CAVALCANTE. <http://repositorio.enap.gov.br/handle/1/3120> Cavalcante, Pedro Luiz Costa
Curso: **Metodologias de Inovação em Governo**
Disponível em mar 2018. Acesso em junho 2021.

COSTA, B. G. B. **Produção de vacina contra febre amarela por laboratório oficial durante epidemia: situação crítica do estoque e estratégia para cumprimento da demanda**. 2019. 85f. Trabalho de conclusão de curso (Pós Graduação em Tecnologias Industriais Farmacêuticas) – Farmanguinhos/FIOCRUZ, Rio de Janeiro, 2019.

DEUS, F. J. T.; SÁ, P. F. G. Evolução da normatização de boas práticas de fabricação (BPF) e o seu impacto na qualidade de medicamentos comercializados no Brasil. In: MOSTRA DE PRODUÇÃO CIENTÍFICA DA PÓS-GRADUAÇÃO LATO SENSU DA PUC GOIÁS, 6, 2011, Goiás. **Livro de resumos**. Goiás: Pontifícia Universidade Católica, 2011.

DIAS, E. E. P. **Análise de melhoria de processos: aplicações a indústria automobilística**. 2006. 100f. Dissertação (Mestrado em Sistemas de Gestão) – Universidade Federal Fluminense, Rio de Janeiro, 2006.

DOROW, P. F.; MEDEIROS, C.; SOUZA, J. A.; DANDOLINI, G.A. **Barreiras e facilitadores para a geração de ideias**. Revista Eletrônica de Estratégia & Negócios, Florianópolis, v.6, n.3, set./dez.2013.

EISENHARDT, K. M. Building Theories from Case Study Research. Academy of Management. **The Academy of Management Review**, Oct 1989, v.14, n.4. ABI/INFORM Global, p. 532-550. 1989.

EXÉRCITO BRASILEIRO. PROGRAMA DE EXCELÊNCIA GERENCIAL DO EXÉRCITO BRASILEIRO. Disponível em: <http://www.eb.mil.br/excelencia-gerencial> em julho de 2007. Acesso em: março, 2017

FERRAZ, T. C. P.; SOUZA, L. G. M.; MELLO, C. H. P. Nível de excelência organizacional em melhoria contínua: estudo de caso em organizações do ramo automotivo. **Gestão da Produção, Operações e Sistemas**, Ano 2, vol. 3, p. 143-152, mai-jun 2007.

FONTANINI, J. I. C. **Fatores e mecanismos associados à inovação incremental em processos no ambiente industrial: o caso da café Iguaçu**. 2005. 80 f. Dissertação (Mestrado em Engenharia de Produção) - Centro Federal de Educação Tecnológica do Paraná, Paraná, 2005.

GALVÃO, C. A. C.; MENDONÇA, M. **Fazendo acontecer a qualidade total – análise e melhoria de processos**. Qualitymark, Rio de Janeiro, 1996

GIL, A. C. **Métodos e técnicas de pesquisa social**, 2 ed. São Paulo: Atlas. 206p. 1989.

GIROTRA, K., TERWIESCH, C.; ULRICH, K. T. Idea generation and the quality of the best idea. **Management Science**, Hannover, v. 56, n. 4, p. 591-605, 2010.

GOMES, L. G. S. Reavaliação e melhoria dos processos de beneficiamento de não tecidos com base em reclamações de clientes. **Revista produção**, v. 6, n. 2, 2006.

GRAY, D. E. **Pesquisa no mundo real**. Porto Alegre: Penso, 2012.

HARRINGTON, H. Performance improvement: was W. Edwards Deming wrong? **The TQM Magazine**, v. 10, n. 4, p. 230-237, 1998.

HEGEDUS, C. E. **Gerenciamento da Qualidade Total**, Escola de Administração de Mauá, 2004.

HOMMA, A.; LEAL, M.L.F.L.; MOREIRA, M.S.M.; PINA, F.O.; BAETAS, R.B.G.B.; PIZARRO, A.P.B.; COUTO, A.R.; 2005, “**Desenvolvimento e Produção de Vacinas no Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos (Bio-Manguinhos) da Fiocruz**”. In Buss, P.M., Temporão, J.G., Carvalheiro, J.R., 2005, *Vacinas, Soros e Imunizações no Brasil*, Editora Fiocruz, Rio de Janeiro.

HORNBURG, S.; WILL, D. Z.; GARGIONI, P.C. Introdução da filosofia de melhoria contínua nas fábricas através de eventos kaizen. In: ENEGEP 2007, Foz do Iguaçu. **Livro de resumos**. Paraná: Enegep, 2007.

INSTITUTO BRASILEIRO DE QUALIDADE NUCLEAR. Disponível em agosto de 1997. Acessado em 5 junho de 2017.

IMAI, M. **Kaizen: a estratégia para o sucesso competitivo**. 5. ed. São Paulo: IMAM, 1994.

IMAI, M. **Gemba kaizen. Estratégias e técnicas do kaizen no piso de fábrica**. São Paulo: IMAM, 1996.

JURAN, J. M. **Juran planejando para a qualidade**. São Paulo: Pioneira, 1992.

JUSTO, A. S. **Priorização de projetos: conheça 4 ferramentas para selecionar as melhores iniciativas para o seu negócio**. Disponível em setembro de 2019. Acesso em fevereiro de 2021

LARANJA, M.D.; SIMÕES, V.C.; FONTES, M. **Inovação Tecnológica- experiência das empresas portuguesas**. Lisboa: Texto Editora, 1997.

LEE, R.; DALE, B. Policy deployment: an examination of the theory. **International Journal of Quality and Reliability Management**, v. 15, n. 5, p. 520-540, 1998.

LEIFER, R.; MCDERMOTT, C. M.; O'CONNOR, G. C.; PETERS, L.S.; RICE, M. P.; VERYZER, R. W. **Radical innovation: how mature companies can outsmart upstars**. Boston: HBSP, 2000.

LEONEL, C. E. L. **Sistematização do processo de planejamento da inovação de produtos com enfoque em empresas de pequeno e médio porte**. 2006. 80f. Dissertação de mestrado do Programa de Pós-Graduação em Engenharia Mecânica, UFSC, Florianópolis, 2006.

LIMA, L. F. **A prática da melhoria contínua em processos sustentáveis: estudo de caso sobre a redução do consumo de água em uma indústria automobilística.** 2010. 92f. Dissertação de mestrado. Juiz de fora, 2010.

LUNA, A, V. M. **Gestão e melhoria de processos em uma indústria farmacêutica pública: estudo de caso do processo de fabricação de comprimidos revestidos.** 2013. 102f. Dissertação (Mestrado em Sistemas de Gestão) – Universidade Federal Fluminense, Rio de Janeiro, 2013.

OLIVEIRA, S. B. **Gestão por Processos: fundamentos, técnicas e modelos de implementação.** 2 a. ed. Rio de Janeiro: Qualitymark, 316 p, 2012.

MEIRELES, M. **Ferramentas administrativas para indicar, observar e analisar problemas.** São Paulo: Arte & Ciência, 2001.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portal da Saúde. Disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/secretarias/svs/noticias-svs/28006-febre-amarela-brasil-adota-dose-unica-da-vacina-por-recomendacao-da-oms>> Acesso em: agosto, 2017.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. INFORME ESPECIAL FEBRE AMARELA NO BRASIL Nº 01/2017. Disponível em: < <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/leia-mais-o-ministerio/619-secretaria-svs/11-svs/27300-febre-amarela-informacao-e-orientacao>>. Acesso em: abril, 2017.

MINICUCCI, A. **Técnicas do trabalho de grupo.** São Paulo: Atlas, 2001.

MOLINARI, M. A.; QUELHAS, A.P.H.F; Avaliação de oportunidades de produção mais limpa para a redução de resíduos sólidos na fabricação de tintas. **Produção.** 2011.

OLIVEIRA, N.S.F.; SANTOS, M.; MARTINS, E.R. Aplicação da Matriz BASICO como boa prática de governança em instituições públicas e privadas: Desenvolvimento de um aplicativo de apoio à tomada de decisão. In: SIMPÓSIO DE PESQUISA OPERACIONAL E

LOGÍSTICA DA MARINHA, 19., 2019, Rio de Janeiro, RJ. **Anais** [...]. Rio de Janeiro: Centro de Análises de Sistemas Navais, 2019.

PAGLIUSI, S., LEITE, L. C. C., DATLA, M., MAKHOANA, M., GAO, Y., SUHARDONO, M., ... HOMMA, A. Developing countries vaccine manufacturers network: Doing good by making high-quality vaccines affordable for all. **Vaccine**, n. 31, suppl 2, p. B176–B183, 2013.

PAHL, G.; BEITZ, W. **Engineering Design**. Springer, 2007.

PALISKA, G., PAVLETIC D., SOKOVIC, M. Quality tools – systematic use in process industry, **Journal of Achievements in Material and Manufacturing Engineering**, v. 25, n 1, 2007.

PETROCCHI, M. **Turismo: Planejamento e Gestão**. São Paulo: Ed. Futura, 1998.

RIBEIRO, M. A. R. Saúde pública e as empresas químico-farmacêuticas'. **História, Ciências, Saúde - Manguinhos**, v. 3, n.3, p. 607-626, nov. 2000-fev. 2001.

ROSSATO, I. F. **Uma metodologia para a análise e solução de problema**. 1996. 70 f. Dissertação (Mestrado em Engenharia de produção e Sistema) - Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 1996.

SAVOLAINEN, T. Cycles of continuous improvement: realizing competitive advantages through quality. **International Journal of Operations & Production Management**. v. 19, n.11, p.1203-1222, 1999.

SEBRAE. **Ferramenta 5W2H**. Disponível em: <
<https://www.sebrae.com.br/sites/PortalSebrae/artigos/3-ferramentas-para-ajudar-a-gerenciar-melhor-o-seu-dia,9519201221455510VgnVCM1000004c00210aRCRD>> disponível em junho de 2008. Acesso em: setembro, 2017.

STEVENS, G A.; BURLEY, J. 3,000 raw ideas = 1 commercial success! Research. **Technology Management**. May. /jun., p: 16-27, 1997.

KING, B.; SCHLICKSUPP, H. **Criatividade: uma vantagem competitiva**. Rio de Janeiro: Qualitymark Editora S.A., 2002.

ORGANIZACAO MUNDIAL DA SAUDE. Report número 61 TRS 978 Annex 5. Disponível em: <http://www.who.int/biologicals/expert_committee/TRS_978_61st_report.pdf>. Acesso em: maio de 2016 a.

ORGANIZACAO MUNDIAL DA SAUDE. Febre Amarela. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs100/en/>>. Acesso em: agosto 2017.

ORGANIZACAO MUNDIAL DA SAUDE. Situation Report: Yellow Fever... Disponível em: <<http://who.int/emergencies/yellow-fever/situation-reports/30-september-2016/en/>> Acesso em: outubro 2016 b.

ORGANIZACAO MUNDIAL DA SAUDE. A global strategy to Eliminate Yellow fever Epidemics 2017–2026. Disponível em: <<http://who.int/emergencies/yellow-fever/> /en/> Acesso em: abril 2018 a.

ORGANIZACAO MUNDIAL DA SAUDE. List of WHO pre-qualified vaccine manufacturers. Disponível em: http://www.who.int/immunization_standards/vaccine_quality/PQ_vaccine_list_en/en/ Acesso em: junho 2018b

YIN, R. **Estudo de Caso: planejamento e métodos**. Porto Alegre: Bookman, 2010.

SOARES, P. F. **Compreendendo se e como os condicionantes dos laboratórios públicos produtores de imunobiológicos no brasil interferem na atuação do gestor público**. 2012. 434f. Tese (Doutorado em Engenharia de produção) - Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2012.

TIDD, J.; BESSNT, J.; PAVITT, K. **Managing innovation - integrating technological, market and organizational change**. 2nd ed. England: John Wiley & Sons Ltd, 2001.

VACINA FEBRE AMARELA (ATENUADA). Maria da Luz F. Leal. Rio de Janeiro: Bio-
manguinhos, 2015. Bula de remédio.

VERGARA, S. C. **Projetos e relatórios de pesquisa em administração**. 12a ed. São Paulo:
Atlas. 2010.

APÊNDICES

APÊNDICE A - Média de frascos por lote nos anos

Quadro 35: Média de frascos por lote nos anos

Lotes	Número de frascos por lote		
	2020	2019	2018
1	16	22	16
2	20	23	20
3	26	24	17
4	26	24	20
5	18	24	27
6	21	19	26
7	20	20	16
8	25	23	18
9	18	12	18
10	20	22	17
11	22	22	14
12	21	25	20
13	22	21	20
14	18	22	21
15	25	23	19
16	24	24	17
17	20	17	23
18	22	24	21
19	*	19	20
20		20	20
21		18	23
22		20	25
23		22	24
24		24	24
25		21	26
26		23	23
27		23	23
28		18	20
29		20	34
30		20	20
31		24	22
32		21	25
33		24	24
34		20	22
35		23	25
36		22	27

37		22	34
38		23	34
39		25	26
40		16	22
41		17	22
42		22	24
43		22	25
44		26	24
45		25	26
46		24	25
47		21	25
48		24	23
49		22	27
50		25	25
51		20	25
52		24	23
53		19	22
54		20	23
55		20	22
56		23	21
57		21	24
58		18	22
59		21	17
60		21	19
61		19	23
62		18	25
63		24	23
64		23	24
65		21	23
66		21	20
67		19	17
68		22	21
69		20	21
70		21	11
71		26	18
72		18	16
73		24	17
74		22	21
75		27	17
76		18	19
77		21	22
78		**	21

79			18
80			24
81			21
82			23
83			19
84			24
85			24
Media	21	22	22
Mediana	21	22	22

Fonte: A autora

* Em 2020 as produções foram interrompidas em função da pandemia do COVID-19, a área possuía alto estoque estratégico, baseado nisso seus colaboradores foram mobilizados a áreas com maior demanda

** Em 2019 foram realizados menos lotes que em 2018 em função de feriados

APÊNDICE B – Contaminantes encontrados em Frascos nos anos de 2020, 2019 e 2018

Quadro 36: Contaminantes encontrados em Frascos nos anos de 2020, 2019 e 2018

Enterococcus faecalis	Comamonas testosteroni
Enterococcus casseliflavus	Bastonete Gram positivo (Inc.p/VITEK2)
Enterococcus gallinarum	Staphylococcus warneri
Pseudomonas putida	Fungo filamentoso
Bacillus badius	Granulicatella elegans
Penicillium sp.	Coco Gram-positivo não identificado p/ VITEK 2
Pseudomonas fluorescens	Pseudomonas alcaligenes
Pseudomonas aeruginosa	Pseudomonas oleovorans
Acinetobacter lwoffii	Pseudomonas stutzeri
Leuconostoc mesenteroides ssp.	Ralstonia mannitolilytica
Cremoris	Achromobacter xylosoxidans
Acinetobacter haemolyticus	Lysinibacillus sp.
Staphylococcus warneri	Enterococcus hirae
Staphylococcus vitulinus	Achromobacter xylosoxidans
Stenotrophomonas maltophilia	Achromobacter sp.
Sphingobacterium multivorum	Proteus mirabilis
Alicyclobacillus acidoterrestris	
Alicyclobacillus acidocaldarius	
Acinetobacter baumannii complex	
Escherichia coli	
Enterococcus sp.	
Rhizobium radiobacter	
Brevibacillus choshinensis	
Enterococcus faecium	
Kocuria varians	
Granulicatella adiacens	
Micrococcus luteus	
Micrococcus lylae	

Fonte: A autora

APÊNDICE C - Média de frascos de vírus semente por lote nos anos

Quadro 37: Média de frascos de vírus semente por lote nos anos

Lotes	Número de frascos de vírus semente por lote		
	2020	2019	2018
1	9	10	10
2	9	10	10
3	10	10	10
4	10	10	10
5	8	9	8
6	9	9	10
7	9	9	10
8	10	10	9
9	8	10	9
10	9	10	9
11	10	10	9
12	10	10	9
13	10	10	9
14	9	10	9
15	10	10	8
16	10	10	8
17	9	9	10
18	9	10	10
19	*	10	9
20		8	9
21		9	10
22		10	10
23		10	10
24		9	10
25		9	9
26		10	9
27		10	10
28		8	9
29		8	10
30		10	8
31		10	10
32		10	10
33		10	9
34		10	10
35		10	10
36		10	10

37		10	8
38		10	10
39		10	10
40		8	9
41		9	9
42		10	10
43		10	10
44		10	10
45		10	10
46		10	10
47		9	10
48		9	10
49		10	10
50		10	10
51		9	10
52		10	10
53		9	10
54		9	10
55		10	9
56		10	9
57		10	10
58		10	10
59		10	10
60		10	10
61		10	10
62		9	10
63		10	10
64		10	10
65		10	9
66		10	10
67		9	10
68		9	10
69		10	10
70		10	10
71		10	10
72		10	10
73		10	10
74		10	10
75		10	10
76		9	10
77		10	10
78		**	10

79			10
80			10
81			10
82			10
83			10
84			10
85			10
Media	9	10	10
Mediana	9	10	10

Fonte: A autora

* Em 2020 as produções foram interrompidas em função da pandemia do COVID-19, a área possuía alto estoque estratégico, baseado nisso seus colaboradores foram mobilizados a áreas com maior demanda

** Em 2019 foram realizados menos lotes que em 2018 em função de feriados

APÊNDICE D - Média de ovos nas etapas de inoculação e coleta

Quadro 38: Média de ovos na etapa de inoculação

Lotes	Número de ovos por lote na inoculação		
	2020	2019	2018
1	3160	3619	3505
2	3228	3771	3464
3	3782	3683	2962
4	3876	3790	2942
5	3090	3590	3820
6	3335	3214	3876
7	3443	3255	3200
8	3835	3699	3258
9	3374	3686	3507
10	3381	3710	3584
11	3681	3835	2801
12	3723	3814	3498
13	3707	3678	3483
14	3483	3799	3451
15	3750	3809	3074
16	3641	3936	2997
17	3240	3247	3671
18	3347	3745	3747
19		3762	3269
20		3132	3261
21		3245	3717
22		3724	3697
23		3817	3804
24		3236	3840
25		3401	3379
26		3716	3429
27		3834	3745
28	*	2967	3517
29		3042	3793
30		3772	3163
31		3962	3711
32		3780	3841
33		3931	3304
34		3658	3407
35		3747	3793
36		3903	3856
37		4069	3751

38		3711	2784
39		3938	3890
40		3046	3251
41		3299	2517
42		3706	3929
43		3694	3804
44		3722	3800
45		3904	3892
46		3706	3737
47		3540	3736
48		3546	3795
49		3735	3792
50		3965	3913
51		3478	3750
52		3760	3657
53		3306	3706
54		3384	3875
55		3688	3242
56		3758	3224
57		3679	3762
58		3653	3813
59		3780	3809
60		3664	3766
61		3748	3888
62		3508	3840
63		3642	3814
64		3814	3808
65		3721	3691
66		3861	3694
67		3210	3693
68		3392	3696
69		3791	3760
70		3668	3682
71		3935	3729
72		3609	3582
73		3787	3687
74		3705	3764
75		3755	3744
76		3606	3796
77		3843	3891
78		**	3728
79			3737

80			3888
81			3679
82			3788
83			3758
84			3727
85			3913
Media	3504	3647	3606
Mediana	3463	3710	3728

Fonte: A autora

Quadro 39: Media de ovos na etapa de coleta

Lotes	Número de ovos por lote na coleta		
	2020	2019	2018
1	2142	2636	2407
2	2486	2647	2421
3	2834	2832	2494
4	2897	2817	2130
5	2305	2710	2899
6	2412	2370	3008
7	2608	2442	2216
8	2901	2543	2111
9	2243	1436	2511
10	2438	2933	2426
11	2497	2737	2054
12	2657	2868	2561
13	2710	2960	2589
14	2260	2770	2628
15	2857	2897	2524
16	2796	2836	2328
17	2409	2400	2748
18	2577	2535	2762
19		2814	2526
20		2535	2473
21		2304	2745
22		2392	2992
23		2938	2695
24	*	2905	3074
25		2505	2599
26		2664	2608
27		2790	2677
28		2297	2542
29		2276	1852

30		2739	2441
31		2910	2557
32		3129	2970
33		2923	2716
34		2504	2629
35		3027	2897
36		3068	3283
37		2819	2238
38		2872	2049
39		2935	3086
40		2356	2386
41		2143	2789
42		2759	2661
43		3152	2959
44		3049	2563
45		3069	3029
46		2836	2994
47		2822	3016
48		2937	2665
49		2913	2887
50		2861	2967
51		2831	2618
52		2998	2817
53		2501	2450
54		2335	2816
55		2498	2273
56		2869	2505
57		2627	2559
58		2685	2376
59		2724	2151
60		2829	2178
61		2235	2734
62		2631	2694
63		2910	2598
64		2888	2650
65		2954	2603
66		2633	2216
67		2475	2291
68		2409	2308
69		2789	2570
70		2659	1085
71		2969	2416

72		2682	1847
73		2987	2139
74		2762	2150
75		2935	2200
76		2633	2175
77		2671	2783
78		**	2341
79			2635
80			2656
81			2594
82			2389
83			2515
84			2684
85			2898
Media	2557	2711	2545
Mediana	2537	2770	2570

Fonte: A autora

* Em 2020 as produções foram interrompidas em função da pandemia do COVID-19, a área possuía alto estoque estratégico, baseado nisso seus colaboradores foram mobilizados a áreas com maior demanda

** Em 2019 foram realizados menos lotes que em 2018 em função de feriados

APÊNDICE E – Matriz 5W1H

Quadro 40: Implementação do plano de ação no formato 5W1H para a melhoria

What? – O que?	Why? – Por que?	Where? – Onde?	When? – Quando?	Who? – Quem?	How? – Como?
Realizar avaliações em diferentes proporções de embrião:WFI em escala de bancada afim de estabelecer qual a proporção ideal	Para estabelecer no nível de bancada a proporção ideal	* Laboratório de Febre Amarela (LAFAM) (experimento) * LACOM ou Laboratório de Tecnologia Viroológica (LATEV) (avaliações de controle de qualidade)	2017	* Equipe da produção (experimento) * Equipe do controle de qualidade ou do laboratório de desenvolvimento (avaliações de qualidade)	* Realizando um desenho experimental onde somente se varia a proporção entre embrião : WFI e se mantem as demais operações do processo
Realizar o processo do IFA com a proporção ideal em pequena escala	Para se avaliar se a proporção ideal seria mantida com aumento de escala e gerar volume de IFA para desafio com processo de vacina	* LAFAM (experimento) * LACOM ou LATEV (avaliações de controle de qualidade)	2017	* Equipe da produção (experimento) * Equipe do controle de qualidade ou do laboratório de desenvolvimento (avaliações de qualidade)	* Realizando um processo de maior escala, mas ainda considerada pequena em relação ao industrial somente com a proporção ideal embrião: WFI
Realizar lote de vacina experimental em pequena escala com o IFA produzido em pequena escala	Avaliar se o uso de IFA em proporção ideal afetaria os resultados da vacina final em pequena escala	* Divisão de Formulação (DIFOR), LATEV e Núcleo de Liofilização experimental	2017	* Equipe da produção ou do laboratório de desenvolvimento (experimento)	* Realizando lote de vacina experimental em pequena escala, mas com os mesmos parâmetros

		(NULEX) (experimento) * LACOM ou LATEV (avaliações de controle de qualidade)		* Equipe do controle de qualidade ou do laboratório de desenvolvimento (avaliações de qualidade)	utilizados na escala industrial
Realizar lote de IFA em escala industrial com proporção ideal	*Realizar lote em escala industrial para avaliar se a proporção ideal se manteria em um processo de escala industrial * realizar uma repetição de 3 lotes para validar o processo *Gerar volume de IFA para fazer vacinas de escala industrial *Gerar amostras para acompanhamento da estabilidade	* LAFAM (experimento) * LACOM (avaliações de controle de qualidade)	2017/2018	* Equipe da produção (experimento) * Equipe do controle de qualidade (avaliações de qualidade)	* executando lotes de produção de IFA com a proporção ideal de embrião:WFI já na escala industrial
Realizar lote de vacina em escala industrial com IFA feito na	*Realizar lote em escala industrial para avaliar se a IFA na proporção	* LAFAM (experimento) * LACOM (avaliações de	2017/2018	* Equipe da produção (experimento)	* Realizando 3 lotes de vacina já na escala industrial usando

escala industrial e na proporção ideal	ideal não afetaria a vacina na escala industrial * realizar uma repetição de 3 lotes para validar o processo *Gerar amostras para acompanhamento da estabilidade	controle de qualidade)		* Equipe do controle de qualidade (avaliações de qualidade)	o IFA industrial com a proporção ideal de embriões: WFI
Acompanhar resultados de estabilidade tanto do IFA em escala comercial quanto da vacina	* Garantir que a melhoria proposta não afetaria negativamente nenhum parâmetro de qualidade de forma negativa	* LACOM (avaliações de controle de qualidade) * Seção de Documentação (SEDOC) (acompanhar o estudo de estabilidade)	2017 a 2021	* Equipe do controle de qualidade (avaliações de qualidade)	* Realizando acompanhamentos periódicos dos resultados de estabilidade tanto dos 3 lotes de IFA em escala industrial com a proporção ideal de embriões: WFI, bem como dos 3 lotes de vacina industrial produzidos com o IFA em questão
Realizar a comparabilidade de resultados entre a vacina comercial e a	* Comprovar que a o perfil de resultados entre produto antes e	* Seção de Documentação (SEDOC) (acompanhar o	2021	* Equipe do controle de qualidade (avaliações de qualidade)	* Realizando comparações dos resultados da vacina comercial e

vacina com IFA otimizado	após a mudança e o mesmo	estudo de estabilidade)			da vacina com IFA otimizado
Gerar documentação necessária a alteração do registro	* Para que a ANVISA autorize a implementação da melhoria	* SEDOC (organizar a documentação para submissão regulatória) * Assessoria de Assuntos Regulatórios (ASREG) (organizar e submeter a documentação regulatória)	2021	* Equipe do controle de qualidade (organização de documentos) * Equipe de assuntos regulatórios (organização e submissão regulatória)	* Compilando os resultados e dados de comparabilidade para envio a ANVISA de acordo com a legislação
Implementar a melhoria na rotina após aprovação da ANVISA	* Para que o processo seja otimizado em sua rotina	* LAFAM (produção)	2022	* Equipe da produção	* Estabelecendo os procedimentos relacionados a melhoria como os documentos padrões do processo produtivo e realizando os ajustes e treinamentos necessários

Fonte: A autora

APÊNDICE F - Resultados de estabilidade do IFA otimizado

Tabela 13: Avaliação da estabilidade da Potência do Lote 1 de IFA otimizado

Testes	Especificações	Tempo (meses)											
		0	3	6	9	12	18	24	36	48	60	72	84
01. Potência	> 6,0 log 10 PFU/mL.	6,37	6,29	6,53	6,08	6,07	6,52	6,24	Laudo não liberado	2022	2023	2024	2025

Fonte: Relatório de estabilidade Parcial de Bio-manguinhos (Adaptado)

Tabela 14: Avaliação da estabilidade da Potência do Lote 2 de IFA otimizado

Testes	Especificações	Tempo (meses)											
		0	3	6	9	12	18	24	36	48	60	72	84
01. Potência	> 6,0 log 10 PFU/mL.	6,44	6,43	6,47	6,28	6,07	6,55	6,50	Laudo não liberado	2022	2023	2024	2025

Fonte: Relatório de estabilidade Parcial de Bio-manguinhos (Adaptado)

Tabela 15: Avaliação da estabilidade da Potência do Lote 3 de IFA otimizado

Testes	Especificações	Tempo (meses)											
		0	3	6	9	12	18	24	36	48	60	72	84
01. Potência	> 6,0 log 10 PFU/mL.	6,49	6,43	6,51	6,57	6,29	6,55	6,54	Laudo não liberado	2022	2023	2024	2025

Fonte: Relatório de estabilidade Parcial de Bio-manguinhos (Adaptado)

**APÊNDICE G - Resultados de estabilidade da vacina febre amarela atenuada
produzida com o IFA otimizado**

Tabela 16: Avaliação da estabilidade 2 a 8 °C do Lote 1 de vacina com IFA otimizado

Testes	Especificações	Tempo (meses)							
		0	3	6	9	12	18	24	36
01. Aspecto	Pastilha móvel, inteiriça de coloração suavemente amarelada a creme. Após reconstituição da forma liofilizada o sólido deve estar completamente dissolvido não deixando resíduos visíveis nem materiais insolúveis e a solução reconstituída deve estar suavemente amarelada a creme, límpida e livre de partículas estranhas observáveis na inspeção visual.	C	C	C	C	C	C	C	C
02. pH	Entre 6,5 e 7,5.	6,73	6,88	6,82	6,98	6,86	6,83	6,79	6,80
03. Umidade residual	Menor ou igual a 3%.	0,53	0,65	0,86	0,80	0,83	0,89	1,26	1,34
04. Nitrogênio proteico	Menor ou igual a 0,25 mg/dose.	0,032	0,027	0,027	0,032	0,029	0,035	0,019	0,028
05. Teste de Integridade	Nenhuma presença de corante deve ser detectada no interior de qualquer frasco testado.	C	NP	NP	NP	C	NP	C	C
06. Esterilidade	Ausência de crescimento microbiano.	C	NP	NP	NP	C	NP	C	C
07. Endotoxina	< 5 UE/dose	<0,04	NP	NP	NP	<0,0125	NP	0,02445	<0,0125
08. Ovoalbumina	≤ 5 µg/dose	0,04	NP	NP	NP	0,04	NP	0,08485	0,0573
09. Identidade	Positivo	P	NP	NP	NP	P	NP	P	P
10. Potência	Maior ou igual a 3,73 log 10 PFU/DH	5,03	4,78	5,06	4,97	4,52	4,74	4,70	4,75
	maior ou igual 3,00 log10 UI/ DH	4,69	4,52	4,65	4,48	4,17	4,51	4,36	4,32
11. Termoestabilidade	Maior ou igual a 3,73 log 10 PFU/DH	4,77	4,53	4,75	4,76	4,14	4,32	4,46	4,48
	maior ou igual 3,00 log10 UI/ DH	4,43	4,27	4,34	4,27	3,79	4,09	4,12	4,05
12. Perda	Menor ou igual a 1,00 log 10 PFU/DH	0,26	0,25	0,31	0,21	0,38	0,42	0,24	0,27
	menor ou igual a 1,00 log 10 UI/DH	0,26	0,25	0,31	0,21	0,38	0,42	0,24	0,27

C: conforme; P: positivo; NP: Não programado.

Fonte: Relatório de estabilidade de Bio-manguinhos

Tabela 17: Avaliação da estabilidade 2 a 8 °C do Lote 2 de vacina com IFA otimizado

Testes	Especificações	Tempo (meses)							
		0	3	6	9	12	18	24	36
01. Aspecto	Pastilha móvel, inteiriça de coloração suavemente amarelada a creme. Após reconstituição da forma liofilizada o sólido deve estar completamente dissolvido não deixando resíduos visíveis nem materiais insolúveis e a solução reconstituída deve estar suavemente amarelada a creme, límpida e livre de partículas estranhas observáveis na inspeção visual.	C	C	C	C	C	C	C	C
02. pH	Entre 6,5 e 7,5.	6,54	6,77	6,74	6,63	6,87	6,73	6,52	6,70
03. Umidade residual	Menor ou igual a 3%.	0,51	0,93	0,95	0,80	1,24	1,00	1,50	1,07
04. Nitrogênio proteico	Menor ou igual a 0,25 mg/dose.	0,028	0,027	0,022	0,027	0,023	0,031	0,014	0,028
05. Teste de Integridade	Nenhuma presença de corante deve ser detectada no interior de qualquer frasco testado.	C	NP	NP	NP	C	NP	C	C
06. Esterilidade	Ausência de crescimento microbiano.	C	NP	NP	NP	C	NP	C	C
07. Endotoxina	< 5 UE/dose	0,03	NP	NP	NP	<0,0125	NP	0,0467	0,0240
08. Ovoalbumina	≤ 5 µg/dose	0,08	NP	NP	NP	0,03	NP	0,06144	0,0277
09. Identidade	Positivo	P	NP	NP	NP	P	NP	P	P
10. Potência	Maior ou igual a 3,73 log 10 PFU/DH	4,55	4,68	4,71	4,70	4,54	4,39	4,46	4,49
	maior ou igual 3,00 log10 UI/ DH	4,22	4,42	4,30	4,21	4,18	4,04	3,94	4,06
11. Termoestabilidade	Maior ou igual a 3,73 log 10 PFU/DH	4,31	4,15	4,35	4,14	4,12	4,08	3,97	4,07
	maior ou igual 3,00 log10 UI/ DH	3,98	3,89	3,94	3,65	3,76	3,73	3,55	3,64
12. Perda	Menor ou igual a 1,00 log 10 PFU/DH	0,24	0,53	0,36	0,56	0,42	0,31	0,49	0,42
	menor ou igual a 1,00 log 10 UI/DH	0,24	0,53	0,36	0,56	0,42	0,31	0,49	0,42

C: conforme; P: positivo; NP: Não programado.

Fonte: Relatório de estabilidade de Bio-manguinhos

Tabela 18: Avaliação da estabilidade 2 a 8 °C do Lote 3 de vacina com IFA otimizado

Testes	Especificações	Tempo (meses)							
		0	3	6	9	12	18	24	36
01. Aspecto	Pastilha móvel, inteiriça de coloração suavemente amarelada a creme. Após reconstituição da forma liofilizada o sólido deve estar completamente dissolvido não deixando resíduos visíveis nem materiais insolúveis e a solução reconstituída deve estar suavemente amarelada a creme, límpida e livre de partículas estranhas observáveis na inspeção visual.	C	C	C	C	C	C	C	C
02. pH	Entre 6,5 e 7,5.	6,64	6,78	6,74	6,86	6,90	6,76	6,70	6,71
03. Umidade residual	Menor ou igual a 3%.	0,55	0,69	1,10	0,71	1,02	1,07	1,37	0,92
04. Nitrogênio proteico	Menor ou igual a 0,25 mg/dose.	0,032	0,032	0,019	0,026	0,027	0,029	0,017	0,042
05. Teste de Integridade	Nenhuma presença de corante deve ser detectada no interior de qualquer frasco testado.	C	NP	NP	NP	C	NP	C	C
06. Esterilidade	Ausência de crescimento microbiano.	C	NP	NP	NP	C	NP	C	C
07. Endotoxina	< 5 UE/dose	0,02	NP	NP	NP	<0,0125	NP	0,0172	<0,0125
08. Ovoalbumina	≤ 5 µg/dose	0,19	NP	NP	NP	0,33	NP	0,6588	0,2741
09. Identidade	Positivo	P	NP	NP	NP	P	NP	P	P
10. Potência	Maior ou igual a 3,73 log ₁₀ PFU/DH	4,63	4,48	4,78	4,68	4,58	4,46	4,47	4,59
	maior ou igual 3,00 log ₁₀ UI/DH	4,26	4,19	4,30	4,17	4,22	4,11	3,95	4,18
11. Temoestabilidade	Maior ou igual a 3,73 log ₁₀ PFU/DH	4,36	4,21	4,45	4,43	4,22	4,19	4,17	4,13
	maior ou igual 3,00 log ₁₀ UI/DH	3,99	3,92	3,97	3,92	3,86	3,84	3,65	3,72
12. Perda	Menor ou igual a 1,00 log ₁₀ PFU/DH	0,27	0,27	0,33	0,25	0,36	0,27	0,30	0,46
	menor ou igual a 1,00 log ₁₀ UI/DH	0,27	0,27	0,33	0,25	0,36	0,27	0,30	0,46

C: conforme; P: positivo; NP: Não programado.

Fonte: Relatório de estabilidade de Bio-manguinhos

Tabela 19: Avaliação da estabilidade -20 °C do Lote 1 de vacina com IFA otimizado

Testes	Especificações	Tempo (meses)							
		0	3	6	9	12	18	24	36
01. Aspecto	Pastilha móvel, inteiriça de coloração suavemente amarelada a creme. Após reconstituição da forma liofilizada o sólido deve estar completamente dissolvido não deixando resíduos visíveis nem materiais insolúveis e a solução reconstituída deve estar suavemente amarelada a creme, limpa e livre de partículas estranhas observáveis na inspeção visual.	C	C	C	C	C	C	C	C
02. pH	Entre 6,5 e 7,5.	6,73	6,90	6,81	6,86	6,78	6,87	6,84	6,74
03. Umidade residual	Menor ou igual a 3%.	0,53	1,00	0,98	0,65	0,68	0,68	0,61	0,65
04. Nitrogênio proteico	Menor ou igual a 0,25 mg/dose.	0,032	0,023	0,037	0,029	0,023	0,013	0,015	0,040
05. Teste de Integridade	Nenhuma presença de corante deve ser detectada no interior de qualquer frasco testado.	C	NP	NP	NP	C	NP	C	C
06. Esterilidade	Ausência de crescimento microbiano.	C	NP	NP	NP	C	NP	C	C
07. Endotoxina	< 5 UE/dose	<0,04	NP	NP	NP	<0,0125	NP	<0,0125	0,0261
08. Ovalbumina	≤ 5 µg/dose	0,04	NP	NP	NP	0,04	NP	0,0384	0,0614
09. Identidade	Positivo	P	NP	NP	NP	P	NP	P	P
10. Potência	Maior ou igual a 3,73 log ₁₀ PFU/DH	5,03	4,99	4,85	4,70	4,85	4,86	4,97	4,52
	maior ou igual 3,00 log ₁₀ UI/ DH	4,69	4,49	4,39	4,39	4,49	4,53	4,54	4,17
11. Termoequilíbrio	Maior ou igual a 3,73 log ₁₀ PFU/DH	4,77	4,70	4,58	4,48	4,68	4,65	4,77	4,30
	maior ou igual 3,00 log ₁₀ UI/ DH	4,43	4,20	4,12	4,17	4,32	4,32	4,34	3,95
12. Perda	Menor ou igual a 1,00 log ₁₀ PFU/DH	0,26	0,29	0,27	0,22	0,17	0,21	0,20	0,22
	menor ou igual a 1,00 log ₁₀ UI/DH	0,26	0,29	0,27	0,22	0,17	0,21	0,20	0,22

C: conforme; P: positivo; NP: Não programado.

Fonte: Relatório de estabilidade de Bio-manguinhos

Tabela 20: Avaliação da estabilidade -20 °C do Lote 2 de vacina com IFA otimizado

Testes	Especificações	Tempo (meses)								
		0	3	6	9	12	18	24	36	
01. Aspecto	Pastilha móvel, inteiriça de coloração suavemente amarelada a creme. Após reconstituição da forma liofilizada o sólido deve estar completamente dissolvido não deixando resíduos visíveis nem materiais insolúveis e a solução reconstituída deve estar suavemente amarelada a creme, límpida e livre de partículas estranhas observáveis na inspeção visual.	C	C	C	C	C	C	C	C	C
02. pH	Entre 6,5 e 7,5.	6,54	6,85	6,67	6,83	6,88	6,83	6,71	6,65	
03. Umidade residual	Menor ou igual a 3%.	0,51	0,76	1,07	0,70	0,66	0,86	0,83	0,67	
04. Nitrogênio proteico	Menor ou igual a 0,25 mg/dose.	0,028	0,022	0,010	0,023	0,023	0,010	0,023	0,042	
05. Teste de Integridade	Nenhuma presença de corante deve ser detectada no interior de qualquer frasco testado.	C	NP	NP	NP	C	NP	C	C	
06. Esterilidade	Ausência de crescimento microbiano.	C	NP	NP	NP	C	NP	C	C	
07. Endotoxina	< 5 UE/dose	0,03	NP	NP	NP	<0,0125	NP	0,0176	0,0730	
08. Ovoalbumina	≤ 5 µg/dose	0,08	NP	NP	NP	0,054	NP	0,0375	0,0698	
09. Identidade	Positivo	P	NP	NP	NP	P	NP	P	P	
10. Potência	Maior ou igual a 3,73 log ₁₀ PFU/DH	4,55	4,73	4,69	4,67	4,51	4,51	4,65	4,33	
	maior ou igual 3,00 log ₁₀ UI/DH	4,22	4,23	4,28	4,36	4,06	4,06	4,23	3,98	
11. Termoequilíbrio	Maior ou igual a 3,73 log ₁₀ PFU/DH	4,31	4,33	4,41	4,26	4,11	4,18	4,37	4,12	
	maior ou igual 3,00 log ₁₀ UI/DH	3,98	3,83	4,00	3,95	3,66	3,73	3,95	3,77	
12. Perda	Menor ou igual a 1,00 log ₁₀ PFU/DH	0,24	0,40	0,28	0,41	0,40	0,33	0,28	0,21	
	menor ou igual a 1,00 log ₁₀ UI/DH	0,24	0,40	0,28	0,41	0,40	0,33	0,28	0,21	

C: conforme; P: positivo; NP: Não programado.

Fonte: Relatório de estabilidade de Bio-manguinhos

Tabela 21: Avaliação da estabilidade -20 °C do Lote 3 de vacina com IFA otimizado

Testes	Especificações	Tempo (meses)								
		0	3	6	9	12	18	24	36	
01. Aspecto	Pastilha móvel, inteiriça de coloração suavemente amarelada a creme. Após reconstituição da forma liofilizada o sólido deve estar completamente dissolvido não deixando resíduos visíveis nem materiais insolúveis e a solução reconstituída deve estar suavemente amarelada a creme, límpida e livre de partículas estranhas observáveis na inspeção visual.	C	C	C	C	C	C	C	C	C
02. pH	Entre 6,5 e 7,5.	6,64	6,84	6,74	6,85	6,88	6,81	6,68	6,68	
03. Umidade residual	Menor ou igual a 3%.	0,55	0,85	1,70	0,66	0,57	0,98	0,74	1,12	
04. Nitrogênio proteico	Menor ou igual a 0,25 mg/dose.	0,032	0,021	0,012	0,031	0,024	0,012	0,029	0,042	
05. Teste de Integridade	Nenhuma presença de corante deve ser detectada no interior de qualquer frasco testado.	C	NP	NP	NP	C	NP	C	C	
06. Esterilidade	Ausência de crescimento microbiano.	C	NP	NP	NP	C	NP	C	C	
07. Endotoxina	< 5 UE/dose	0,02	NP	NP	NP	<0,0125	NP	< 0,0125	<0,0125	
08. Ovoalbumina	≤ 5 µg/dose	0,19	NP	NP	NP	0,060	NP	0,4643	0,5443	
09. Identidade	Positivo	P	NP	NP	NP	P	NP	P	P	
10. Potência	Maior ou igual a 3,73 log 10 PFU/DH	4,63	4,70	4,72	4,44	4,59	4,52	4,72	4,42	
	maior ou igual 3,00 log10 UI/ DH	4,26	4,21	4,31	4,15	4,14	4,07	4,30	4,12	
11. Termoestabilidade	Maior ou igual a 3,73 log 10 PFU/DH	4,36	4,46	4,48	4,12	4,21	4,34	4,48	4,07	
	maior ou igual 3,00 log10 UI/ DH	3,99	3,97	4,07	3,83	3,76	3,89	4,06	3,77	
12. Perda	Menor ou igual a 1,00 log 10 PFU/DH	0,27	0,24	0,24	0,32	0,38	0,18	0,24	0,35	
	menor ou igual a 1,00 log 10 UI/DH	0,27	0,24	0,24	0,32	0,38	0,18	0,24	0,35	

C: conforme; P: positivo; NP: Não programado.

Fonte: Relatório de estabilidade de Bio-manguinhos

Tabela 22: Avaliação da estabilidade 25 °C do Lote 1 de vacina com IFA otimizado

Testes	Especificações	Tempo (meses)		
		0	3	6
01. Aspecto	Pastilha móvel, inteiriça de coloração suavemente amarelada a creme. Após reconstituição da forma liofilizada o sólido deve estar completamente dissolvido não deixando resíduos visíveis nem materiais insolúveis e a solução reconstituída deve estar suavemente amarelada a creme, límpida e livre de partículas estranhas observáveis na inspeção visual.	C	C	C
02. pH	Entre 6,5 e 7,5.	6,73	6,89	6,78
03. Umidade residual	Menor ou igual a 3%.	0,53	0,90	1,63
04. Nitrogênio proteico	Menor ou igual a 0,25 mg/dose.	0,032	0,024	0,016
05. Teste de Integridade	Nenhuma presença de corante deve ser detectada no interior de qualquer frasco testado.	C	NP	C
06. Esterilidade	Ausência de crescimento microbiano.	C	NP	C
07. Endotoxina	< 5 UE/dose	<0,04	NP	<0,01
08. Ovalbumina	≤ 5 µg/dose	0,04	NP	0,05
09. Identidade	Positivo	P	NP	P
10. Potência	Maior ou igual a 3,73 log 10 PFU/ DH	5,03	4,34	4,58
	maior ou igual 3,00 log10 UI/ DH	4,69	4,00	4,11
11. Termoestabilidade	Maior ou igual a 3,73 log 10 PFU/ DH	NP	NP	NP
	maior ou igual 3,00 log10 UI/ DH	NP	NP	NP
12. Perda	Menor ou igual a 1,00 log 10 PFU/DH	NP	NP	NP
	menor ou igual a 1,00 log 10 UI/DH	NP	NP	NP

C: conforme; P: positivo; NP: Não programado.

Fonte: Relatório de estabilidade de Bio-manguinhos

Tabela 23: Avaliação da estabilidade 25 °C do Lote 2 de vacina com IFA otimizado

Testes	Especificações	Tempo (meses)		
		0	3	6
01. Aspecto	Pastilha móvel, inteiriça de coloração suavemente amarelada a creme. Após reconstituição da forma liofilizada o sólido deve estar completamente dissolvido não deixando resíduos visíveis nem materiais insolúveis e a solução reconstituída deve estar suavemente amarelada a creme, límpida e livre de partículas estranhas observáveis na inspeção visual.	C	C	C
02. pH	Entre 6,5 e 7,5.	6,54	6,77	6,63
03. Umidade residual	Menor ou igual a 3%.	0,51	1,19	1,46
04. Nitrogênio proteico	Menor ou igual a 0,25 mg/dose.	0,028	0,021	0,010
05. Teste de Integridade	Nenhuma presença de corante deve ser detectada no interior de qualquer frasco testado.	C	NP	C
06. Esterilidade	Ausência de crescimento microbiano.	C	NP	C
07. Endotoxina	< 5 UE/dose	0,03	NP	<0,01
08. Ovoalbumina	≤ 5 µg/dose	0,08	NP	0,08
09. Identidade	Positivo	P	NP	P
10. Potência	Maior ou igual a 3,73 log 10 PFU/ DH	4,55	4,42	4,33
	maior ou igual 3,00 log10 UI/ DH	4,22	4,08	3,86
11. Termoestabilidade	Maior ou igual a 3,73 log 10 PFU/ DH	NP	NP	NP
	maior ou igual 3,00 log10 UI/ DH	NP	NP	NP
12. Perda	Menor ou igual a 1,00 log 10 PFU/DH	NP	NP	NP
	menor ou igual a 1,00 log 10 UI/DH	NP	NP	NP

C: conforme; P: positivo; NP: Não programado.

Fonte: Relatório de estabilidade de Bio-manguinhos

Tabela 24: Avaliação da estabilidade 25 °C do Lote 3 de vacina com IFA otimizado

Testes	Especificações	Tempo (meses)		
		0	3	6
01. Aspecto	Pastilha móvel, inteiriça de coloração suavemente amarelada a creme. Após reconstituição da forma liofilizada o sólido deve estar completamente dissolvido não deixando resíduos visíveis nem materiais insolúveis e a solução reconstituída deve estar suavemente amarelada a creme, límpida e livre de partículas estranhas observáveis na inspeção visual.	C	C	C
02. pH	Entre 6,5 e 7,5.	6,64	6,79	6,74
03. Umidade residual	Menor ou igual a 3%.	0,55	1,30	1,83
04. Nitrogênio proteico	Menor ou igual a 0,25 mg/dose.	0,032	0,025	0,010
05. Teste de Integridade	Nenhuma presença de corante deve ser detectada no interior de qualquer frasco testado.	C	NP	C
06. Esterilidade	Ausência de crescimento microbiano.	C	NP	C
07. Endotoxina	< 5 UE/dose	0,02	NP	<0,01
08. Ovoalbumina	≤ 5 µg/dose	0,19	NP	0,22
09. Identidade	Positivo	P	NP	P
10. Potência	Maior ou igual a 3,73 log 10 PFU/ DH	4,63	4,72	4,41
	maior ou igual 3,00 log10 UI/ DH	4,26	4,38	4,03
11. Temoestabilidade	Maior ou igual a 3,73 log 10 PFU/ DH	NP	NP	NP
	maior ou igual 3,00 log10 UI/ DH	NP	NP	NP
12. Perda	Menor ou igual a 1,00 log 10 PFU/DH	NP	NP	NP
	menor ou igual a 1,00 log 10 UI/DH	NP	NP	NP

C: conforme; P: positivo; NP: Não programado.

Fonte: Relatório de estabilidade de Bio-manguinhos

Tabela 25: Avaliação da estabilidade pós reconstituição dos 3 Lotes de vacina com IFA otimizado no início da validade

Testes	Especificações	Lote 1				Lote 2				Lote 3			
		Tempo (horas)				Tempo (horas)				Tempo (horas)			
		0	3	6	8	0	3	6	8	0	3	6	8
06. Esterilidade	Ausência de crescimento microbiano.	C	NP	NP	C	C	NP	NP	C	C	NP	NP	C
10. Potência	Maior ou igual a 3,73 log 10 PFU/dose equivalente em LDS0.	4,98	4,99	4,90	4,77	4,73	4,66	4,43	4,25	4,73	4,68	4,51	4,37
	Maior ou igual 3,00 log 10 UI/ DH.	4,50	4,50	4,41	4,29	4,25	4,17	3,94	3,77	4,25	4,19	4,02	3,89

C: conforme; P: positivo; NP: Não programado.

Fonte: Relatório de estabilidade de Bio-manguinhos

Tabela 26: Avaliação da estabilidade pós reconstituição do Lote 1 de vacina com IFA otimizado no final da validade

Testes	Especificações	Lote 1			
		Tempo (horas)			
		0	3	6	8
06. Esterilidade	Ausência de crescimento microbiano.	C	NP	NP	C
10. Potência	Maior ou igual a 3,73 log ₁₀ PFU/dose equivalente em LD50.	4,82	4,83	4,73	4,60
	Maior ou igual 3,00 log ₁₀ UI/ DH.	4,43	4,37	4,26	4,29

C: conforme; P: positivo; NP: Não programado.

Fonte: Relatório de estabilidade de Bio-manguinhos

Tabela 27: Avaliação de estresse do Lote 1 de vacina com IFA otimizado

Testes	Especificações	Tempo (meses)			
		0	Pós-estresse	24	36
01. Aspecto	Pastilha móvel, inteiriça de coloração suavemente amarelada a creme. Após reconstituição da forma liofilizada o sólido deve estar completamente dissolvido não deixando resíduos visíveis nem materiais insolúveis e a solução reconstituída deve estar suavemente amarelada a creme, límpida e livre de partículas estranhas observáveis na inspeção visual.	C	C	C	C
02. pH	Entre 6,5 e 7,5.	6,73	6,69	6,73	6,76
03. Umidade residual	Menor ou igual a 3%.	0,53	1,11	1,23	1,42
04. Nitrogênio proteico	Menor ou igual a 0,25 mg/dose.	0,032	0,034	0,021	0,028
05. Teste de Integridade	Nenhuma presença de corante deve ser detectada no interior de qualquer frasco testado.	C	NP	C	C
06. Esterilidade	Ausência de crescimento microbiano.	C	NP	C	C
07. Endotoxina	< 5 UE/dose	<0,04	NP	0,02468	<0,0125
08. Ovaalbumina	≤ 5 µg/dose	0,04	NP	0,0269	0,0329
09. Identidade	Positivo	P	NP	P	P
10. Potência	Maior ou igual a 3,73 log ₁₀ PFU/ DH	5,03	4,63	4,65	4,67
	maior ou igual 3,00 log ₁₀ UI/ DH	4,69	4,26	4,29	4,26
11. Termoestabilidade	Maior ou igual a 3,73 log ₁₀ PFU/ DH	4,77	4,38	4,39	4,39
	maior ou igual 3,00 log ₁₀ UI/ DH	4,43	4,01	4,03	3,98
12. Perda	Menor ou igual a 1,00 log ₁₀ PFU/DH	0,26	0,25	0,26	0,28
	menor ou igual a 1,00 log ₁₀ UI/DH	0,26	0,25	0,26	0,28

C: conforme; P: positivo; NP: Não programado.

Fonte: Relatório de estabilidade de Bio-manguinhos

Tabela 28: Avaliação de estresse do Lote 2 de vacina com IFA otimizado

Testes	Especificações	Tempo (meses)			
		0	Pós-estresse	24	36
01. Aspecto	Pastilha móvel, inteiriça de coloração suavemente amarelada a creme. Após reconstituição da forma liofilizada o sólido deve estar completamente dissolvido não deixando resíduos visíveis nem materiais insolúveis e a solução reconstituída deve estar suavemente amarelada a creme, limpa e livre de partículas estranhas observáveis na inspeção visual.	C	C	C	C
02. pH	Entre 6,5 e 7,5.	6,54	6,61	6,66	6,66
03. Umidade residual	Menor ou igual a 3%.	0,51	1,70	1,26	1,58
04. Nitrogênio proteico	Menor ou igual a 0,25 mg/dose.	0,028	0,033	0,024	0,028
05. Teste de Integridade	Nenhuma presença de corante deve ser detectada no interior de qualquer frasco testado.	C	NP	C	C
06. Esterilidade	Ausência de crescimento microbiano.	C	NP	C	C
07. Endotoxina	< 5 UE/dose	0,03	NP	0,0541	0,0139
08. Ovoalbumina	≤ 5 µg/dose	0,08	NP	0,04938	0,0511
09. Identidade	Positivo	P	NP	P	P
10. Potência	Maior ou igual a 3,73 log 10 PFU/ DH	4,55	4,24	4,14	4,28
	maior ou igual 3,00 log10 UI/ DH	4,22	3,94	3,88	3,98
11. Termoestabilidade	Maior ou igual a 3,73 log 10 PFU/ DH	4,31	4,06	4,03	3,90
	maior ou igual 3,00 log10 UI/ DH	3,98	3,76	3,77	3,60
12. Perda	Menor ou igual a 1,00 log 10 PFU/DH	0,24	0,18	0,11	0,38
	menor ou igual a 1,00 log 10 UI/DH	0,24	0,18	0,11	0,38

C: conforme; P: positivo; NP: Não programado.

Fonte: Relatório de estabilidade de Bio-manguinhos

Tabela 29: Avaliação de estresse do Lote 3 de vacina com IFA otimizado

Testes	Especificações	Tempo (meses)			
		0	Pós-estresse	24	36
01. Aspecto	Pastilha móvel, inteiriça de coloração suavemente amarelada a creme. Após reconstituição da forma liofilizada o sólido deve estar completamente dissolvido não deixando resíduos visíveis nem materiais insolúveis e a solução reconstituída deve estar suavemente amarelada a creme, límpida e livre de partículas estranhas observáveis na inspeção visual.	C	C	C	C
02. pH	Entre 6,5 e 7,5.	6,64	6,61	6,71	6,68
03. Umidade residual	Menor ou igual a 3%.	0,55	1,16	1,28	1,12
04. Nitrogênio proteico	Menor ou igual a 0,25 mg/dose.	0,032	0,033	0,013	0,042
05. Teste de Integridade	Nenhuma presença de corante deve ser detectada no interior de qualquer frasco testado.	C	NP	C	C
06. Esterilidade	Ausência de crescimento microbiano.	C	NP	C	C
07. Endotoxina	< 5 UE/dose	0,02	NP	0,1555	<0,0125
08. Ovalbumina	≤ 5 µg/dose	0,19	NP	0,6747	0,5443
09. Identidade	Positivo	P	NP	P	P
10. Potência	Maior ou igual a 3,73 log ₁₀ PFU/ DH	4,63	4,29	4,33	4,42
	maior ou igual 3,00 log ₁₀ UI/ DH	4,26	3,33	3,99	4,12
11. Termoestabilidade	Maior ou igual a 3,73 log ₁₀ PFU/ DH	4,36	4,13	4,11	4,07
	maior ou igual 3,00 log ₁₀ UI/ DH	3,99	3,83	3,77	3,77
12. Perda	Menor ou igual a 1,00 log ₁₀ PFU/DH	0,27	0,16	0,22	0,35
	menor ou igual a 1,00 log ₁₀ UI/DH	0,27	0,16	0,22	0,35

C: conforme; P: positivo; NP: Não programado.

Fonte: Relatório de estabilidade de Bio-manguinhos

APÊNDICE H – Análise estatística de comparabilidade vacina comercial x vacina com IFA otimizado

Tabela 30: Análise descritiva do momento T0 da estabilidade de acompanhamento de 3 lotes da vacina febre amarela comercial

Variáveis	Estudo de Longa Duração, pré alteração, T0, 10 doses							
	Estatística Descritiva							
	Número de Lotes*	Média	Mediana	Mínimo	Máximo	Amplitude	Desvio	DPR (%)
pH	3	6,80	6,80	6,80	6,80	0,00	0,00	0,00
Umidade residual (%)	3	0,73	0,75	0,68	0,76	0,08	0,04	5,97
Nitrogênio proteico (mg/dose)	3	0,056	0,054	0,051	0,062	0,011	0,006	10,21
Potência (Log 10 PFU/DH)	3	4,94	4,94	4,83	5,04	0,21	0,11	2,13
Termoestabilidade (Log 10 PFU/DH)	3	4,67	4,69	4,61	4,71	0,10	0,05	1,13
Perda (Log 10 PFU/DH)	3	0,27	0,23	0,14	0,43	0,29	0,15	55,66

Fonte: Relatório de comparabilidade de Bio-manguinhos

Tabela 31: Análise descritiva do momento T0 da estabilidade de acompanhamento de 3 lotes da vacina febre amarela com IFA otimizado

Variáveis	Estudo de Longa Duração, pós alteração, T0, 10 doses							
	Estatística Descritiva							
	Número de Lotes*	Média	Mediana	Mínimo	Máximo	Amplitude	Desvio	DPR (%)
pH	3	6,64	6,64	6,54	6,73	0,19	0,10	1,43
Umidade residual (%)	3	0,53	0,53	0,51	0,55	0,04	0,02	3,77
Nitrogênio proteico (mg/dose)	3	0,031	0,032	0,028	0,032	0,004	0,002	7,53
Potência (Log 10 PFU/DH)	3	4,74	4,63	4,55	5,03	0,48	0,26	5,43
Termoestabilidade (Log 10 PFU/DH)	3	4,48	4,36	4,31	4,77	0,46	0,25	5,63
Perda (Log 10 PFU/DH)	3	0,26	0,26	0,24	0,27	0,03	0,02	5,95

Fonte: Relatório de comparabilidade de Bio-manguinhos

Tabela 32: Análise descritiva do momento T24 da estabilidade de acompanhamento de 3 lotes da vacina febre amarela comercial

Variáveis	Estudo de Longa Duração, pré alteração, T24, 10 doses							
	Estatística Descritiva							
	Número de Lotes*	Média	Mediana	Mínimo	Máximo	Amplitude	Desvio	DPR (%)
pH	3	6,78	6,78	6,77	6,80	0,03	0,02	0,23
Umidade residual (%)	3	1,39	1,16	1,02	1,98	0,96	0,52	37,40
Nitrogênio proteico (mg/dose)	3	0,070	0,050	0,040	0,120	0,080	0,044	62,27
Potência (Log 10 PFU/DH)	3	4,71	4,68	4,64	4,82	0,18	0,09	2,01
Termoestabilidade (Log 10 PFU/DH)	3	4,46	4,48	4,33	4,56	0,23	0,12	2,62
Perda (Log 10 PFU/DH)	3	0,26	0,26	0,16	0,35	0,19	0,10	37,03

Fonte: Relatório de comparabilidade de Bio-manguinhos

Tabela 33: Análise descritiva do momento T24 da estabilidade de acompanhamento de 3 lotes da vacina febre amarela com IFA otimizado

Variáveis	Estudo de Longa Duração, pós alteração, T24, 10 doses Estatística Descritiva							
	Número de Lotes*	Média	Mediana	Mínimo	Máximo	Amplitude	Desvio	DPR (%)
pH	3	6,67	6,70	6,52	6,79	0,27	0,14	2,06
Umidade residual (%)	3	1,38	1,37	1,26	1,50	0,24	0,12	8,73
Nitrogênio proteico (mg/dose)	3	0,017	0,017	0,014	0,019	0,005	0,003	15,10
Potência (Log 10 PFU/ DH)	3	4,54	4,47	4,46	4,70	0,24	0,14	2,99
Termoestabilidade (Log 10 PFU/ DH)	3	4,20	4,17	3,97	4,46	0,49	0,25	5,87
Perda (Log 10 PFU/ DH)	3	0,34	0,30	0,24	0,49	0,25	0,13	38,01

Fonte: Relatório de comparabilidade de Bio-manguinhos

Tabela 34: Resultado do teste Mann-Whitney no t0 da estabilidade de acompanhamento

Teste Mann-Whitney		
Teste	Estatística de Mann Whitney	Valor p
pH	1,75	0,08
Umidade residual (%)	1,75	0,08
Nitrogênio proteico (mg/dose)	1,75	0,08
Potência (Log 10 PFU/ DH)	0,87	0,38
Termoestabilidade (Log 10 PFU/ DH)	0,44	0,66
Perda (Log 10 PFU/ DH)	-0,44	0,66

Fonte: Relatório de comparabilidade de Bio-manguinhos

Tabela 35: Resultado do teste Mann-Whitney no t24 da estabilidade de acompanhamento

Teste Mann-Whitney		
Teste	Estatística de Mann Whitney	Valor p
pH	0,87	0,38
Umidade residual (%)	-0,44	0,66
Nitrogênio proteico (mg/dose)	1,75	0,08
Potência (Log 10 PFU/ DH)	0,87	0,38
Termoestabilidade (Log 10 PFU/ DH)	1,31	0,19
Perda (Log 10 PFU/ DH)	-0,44	0,66

Fonte: Relatório de comparabilidade de Bio-manguinhos

Tabela 36: Análise descritiva do momento T3 da estabilidade acelerada de 3 lotes da vacina febre amarela comercial

Variáveis	Estudo Acelerado, pré alteração, T3, 10 doses							
	Estatística Descritiva							
	Número de Lotes*	Média	Mediana	Mínimo	Máximo	Amplitude	Desvio	DPR (%)
pH	3	6,80	6,80	6,80	6,80	0,00	0,00	0,00
Umidade residual (%)	3	1,21	1,21	1,18	1,24	0,06	0,03	2,48
Nitrogênio proteico (mg/dose)	3	0,074	0,080	0,050	0,093	0,033	0,022	29,67
Potência (Log 10 PFU/DH)	3	4,69	4,65	4,59	4,84	0,25	0,13	2,78

Fonte: Relatório de comparabilidade de Bio-manguinhos

Tabela 37: Análise descritiva do momento T3 da estabilidade acelerada de 3 lotes da vacina febre amarela com IFA otimizado

Variáveis	Estudo Acelerado, pós alteração, T3, 10 doses							
	Estatística Descritiva							
	Número de Lotes*	Média	Mediana	Mínimo	Máximo	Amplitude	Desvio	DPR (%)
pH	3	6,82	6,79	6,77	6,89	0,12	0,06	0,94
Umidade residual (%)	3	1,13	1,19	0,90	1,30	0,40	0,21	18,29
Nitrogênio proteico (mg/dose)	3	0,023	0,024	0,021	0,025	0,004	0,002	8,92
Potência (Log 10 PFU/DH)	3	4,49	4,42	4,34	4,72	0,38	0,20	4,46

Fonte: Relatório de comparabilidade de Bio-manguinhos

Tabela 38: Resultado do teste Mann-Whitney no t3 da estabilidade acelerada

Teste Mann-Whitney		
Teste	Estatística de Mann Whitney	Valor p
pH	0,44	0,66
Umidade residual (%)	0,00	1,00
Nitrogênio proteico (mg/dose)	1,75	0,08
Potência (Log 10 PFU/DH)	0,87	0,38

Fonte: Relatório de comparabilidade de Bio-manguinhos