



COMPLEXO TECNOLÓGICO DE MEDICAMENTO – CTM
FARMANGUINHOS - FIOCRUZ
RAQUEL DA ROCHA OLIVEIRA

A importância do Gerenciamento de Risco para o Controle de Mudanças na
Indústria Farmacêutica

Rio de Janeiro

2012

RAQUEL DA ROCHA OLIVEIRA

A importância do Gerenciamento de Risco para o Controle de Mudanças na
Indústria Farmacêutica

Monografia apresentada ao curso de Pós-Graduação Lato Sensu como
requisito para obtenção do título de Especialista em Tecnologias Industriais
Farmacêuticas

ORIENTADORA: Prof.^a Elizabeth Nimrichter de Almeida, Msc,
ENSP/FIOCRUZ.

CO-ORIENTADORA: Ana Lucia Sampaio de Araujo, Msc, Farmanguinhos,
FIOCRUZ

RIO DE JANEIRO

2012

T649a Oliveira, Raquel Rocha

A importância do Gerenciamento de Risco para o Controle de Mudanças na Indústria Farmacêutica/ por Raquel da Rocha Oliveira. Rio de Janeiro : [s.n.], 2012

Trabalho de Conclusão de Curso. Fiocruz, Instituto de Tecnologia em Fármacos. Coordenação de Ensino e Capacitação.

Orientador: Elizabeth Nimrichter de Almeida

1. Controle de Mudanças, 2. Indústria Farmacêutica 3.. Controle de Mudanças
4. Gerenciamento de Riscos. 4.Análise de Riscos 5. FMEA 6.Garantia da
Qualidade.

CDD

RAQUEL DA ROCHA OLIVEIRA

Monografia apresentada junto ao Curso de Pós-Graduação Lato Sensu do Instituto de Tecnologia de Fármacos – Farmanguinhos/FIOCRUZ, como requisito final à obtenção do título de Especialista em Tecnologias Industriais Farmacêuticas

ORIENTADORA: Prof. Elizabeth Nimrichter de Almeida, Msc

CO-ORIENTADORA: Ana Lucia Sampaio de Araujo, Msc

BANCA EXAMINADORA

Profa. Elizabeth Nimrichter de Almeida, Msc, ENSP/FIOCRUZ.

Profa. Maraísa Marthinha Gambarra

Profa. Tatiana Fuentes Carreira

AGRADECIMENTOS:

Agradeço a Deus por ter me sustentado durante todo o período deste curso, por não ter deixado desistir mesmo nos momentos mais difíceis, momentos estes onde trabalhei aos sábados ou após o expediente de trabalho para compensar as horas que ficava dedicada ao curso e longe da empresa onde trabalhava.

Aos meus pais pelo incentivo diário, pelas orações, pela dedicação e custeio de todos os meus estudos desde a infância que me proporcionaram alcançar o título de especialização.

Agradeço as minhas irmãs (Dorcas e Darla) pelo carinho e o apoio durante toda essa jornada. Aos meus amigos do trabalho pela compreensão e incentivo durante todo o período do curso.

Agradeço a FIOCRUZ que me proporcionou a oportunidade de conclusão do curso *Latu Sensu* em Tecnologias Industriais Farmacêuticas e o aprimoramento dos meus conhecimentos no campo de atuação na minha vida profissional.

Agradeço as minhas orientadoras, Elizabeth e Ana Lucia pelo tempo dispensado à minha orientação, pelo incentivo no decorrer da confecção deste trabalho.

Agradeço a minha amiga Tatiana Mertz, pela companhia desde os tempos da graduação, pelo encorajamento diário, por compartilhar comigo a oportunidade em concluir mais um curso juntas.

Agradeço ao meu esposo Guilherme pelo carinho, compreensão e pela revisão do meu abstract em inglês.

RESUMO

O consumidor cada vez mais exigente busca em seus produtos uma qualidade nunca antes vista no recente histórico mercadológico do nosso país. Produzir produtos com qualidade requer que os mesmos apresentem padrão em conformidade com as exigências dos clientes, custo benefício adequado ao uso pretendido. Neste contexto, a qualidade assumiu um papel fundamental frente às estratégias a serem adotadas, sendo apresentada por meio do presente trabalho em um Sistema da Qualidade que bem empregado na Indústria Farmacêutica pode contribuir para garantir a qualidade que se espera ao uso pretendido.

Dentre os Sistemas da Qualidade existente numa Indústria Farmacêutica, este presente estudo visa detalhar o Controle de Mudanças e a importância do Gerenciamento de Riscos aplicado a este sistema. O Controle de Mudanças visa gerenciar as mudanças tão corriqueiras no dia-a-dia da Indústria Farmacêutica, de forma que, os seus impactos sejam minimizados e o custo benefício das mesmas maximizados, primando para a melhoria contínua dos produtos e cadeia de produção estudada. Essas mudanças devem ser eficazes, podendo ser monitoradas, controladas, conduzidas e executadas sem que as mesmas afetem a qualidade do produto fabricado nem coloque em risco a segurança do paciente.

Para tanto foi realizada uma revisão bibliográfica nas literaturas e legislações disponíveis, com fim explicativo, de forma que os conceitos de gerenciamento de risco pudessem ser direcionados para auxiliar a avaliação das alterações geridas pelo Controle de Mudanças, identificando as potenciais causas de falha durante o gerenciamento do mesmo, propondo ações para a redução destes riscos ou avaliando até que ponto a convivência com o mesmo é impactante para a segurança e qualidade do produto, garantindo a

integridade e eficácia necessária ao consumidor. A ferramenta selecionada para exemplificar os benefícios da aplicação do Gerenciamento de Risco ao Sistema da Qualidade Controle de Mudanças, de forma a auxiliar este sistema, no gerenciamento de riscos inerentes aos processos/projetos é a Análise de Modos e Efeitos de Falhas (FMEA).

Palavras-chave: Controle de Mudanças, Gerenciamento de Riscos, Análise de Riscos, FMEA, Sistema de Qualidade, Indústria Farmacêutica.

ABSTRACT

The consumer who is getting more and more demanding searches for products that provide a quality which has not been seen before in recent marketing history of our country. Producing quality products requires that they have standard compliance of customer requirements, appropriate cost-benefit for their intended use. In this context, the quality has taken a key role among the strategies to be adopted, as presented by the present study showing how we can manage changes so easily found daily in the pharmaceutical industry, so that their impacts can be minimized and their cost-benefit maximized as well, striving for continuous improvement of products and production chain studied. These changes should be effective and could also be monitored, controlled, conducted and performed without affecting the quality of the product manufactured. These alterations also avoid jeopardizing the patient safety. For this purpose, a survey on scientific articles and available legislations was done so that the concepts of risk management could be targeted in order to help the evaluation of the alterations made by the Change Control, identifying potential causes of failure during the management of it, suggesting actions to reduce these risks or evaluating the extent to which living with it is healthy for the life of the product, ensuring its integrity to meet the required quality desired by the consumer. The tool which has been discussed so that the impact of changes could be minimized is the Analysis of Failure Modes and Effects Analysis (FMEA). This same tool can be used not only to support this system but also to check the management of risks inherent to the projects

Key-words: Changes, Change Control, Risk Analysis, FMEA, Quality System.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Relação entre mudança, risco e o controle de mudanças.....	19
Figura 2: Fluxo do Gerenciamento de Controle de Mudanças.....	29
Figura 3: Visão geral de um processo de gerenciamento de risco.....	31
Figura 4: Elementos básicos do FMEA.....	45
Figura 5: Formulário – FMEA.....	48
Figura 6: Exemplo de Critérios de Risco.....	49
Figura 7: Fluxo de Gerenciamento de Riscos.....	50
Figura 8: Fluxo de Controle de Mudanças.....	52

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

APQP - *Advanced Product Quality Planning*

BPF - Boas práticas de Fabricação

CLM – Comissão Local de Mudanças

FDA – *Food and Drug Administration*

FMEA - Análise dos Modos e Efeitos de Falhas

FMECA – Análise de Modos de Falha, Efeitos e Criticidade

FTA – Análise de Árvore de Falhas

GMP – *Good Manufacturing Practice*

GQ – Garantia da Qualidade

HACCP – Análise de risco e Pontos de Controle Críticos

HAZOP – Análise de Risco de Operabilidade

ICH - Conferência Internacional sobre Harmonização dos Requisitos Técnicos para o registro de Produtos Farmacêuticos para uso humano

IN – Instrução Normativa da ANVISA

ISO - *International Organization of Standardization*

PHA – Análise de Risco Preliminar

RDC – Resolução da Diretoria Colegiada

RE - Resolução

RPN – Número de Prioridade de Risco

QS9000 – Padrão de qualidade desenvolvido por um esforço conjunto das “Três Grandes” montadoras, General Motors, Chrysler e Ford.

NBR5462 - Esta Norma define os termos relacionados com a confiabilidade e a manutenibilidade

SAE - *Society Automotive Engineering*

Cpk - O índice Cpk nos permite avaliar se o processo está sendo capaz de atingir o valor nominal da especificação, já que ela leva em consideração o valor da média do processo. Logo, o índice Cpk pode ser interpretado como uma da CAPACIDADE REAL do processo.

DEFINIÇÃO DOS TERMOS

- Detectabilidade: habilidade de descobrir ou determinar a existência, presença ou fato de um risco.
- Dano: dano à saúde, incluindo o dano que ocorre pela perda da qualidade do produto ou disponibilidade.
- Perigo: fonte potencial de dano.
- Qualidade: grau para o qual um conjunto de propriedades inerentes a um produto, sistema, ou processo atende a todos os requisitos estabelecidos.
- Gerenciamento de Risco da Qualidade: processo sistemático para a avaliação, controle, comunicação, e revisão do risco para a qualidade do medicamento ao longo do ciclo de vida do produto.
- Risco: combinação da probabilidade da ocorrência de um perigo e a severidade deste dano.
- Aceitação do risco: decisão de aceitar um risco.
- Análise de risco: estimativa de risco associada aos perigos identificados.
- Avaliação de Risco: processo sistemático de organizar a informação para embasar uma decisão de risco a ser tomada dentro de um processo de gerenciamento de risco. Consiste na identificação dos perigos, análise e avaliação de riscos associados à exposição daquele risco.

- Identificação do risco: consiste nos passos de identificar sistematicamente os riscos associados com o tema da análise de risco. A identificação do risco responde a pergunta “o que pode dar errado?” e inclui a identificação de possíveis consequências do risco.
- Análise do risco: consiste na estimativa qualitativa ou quantitativa dos riscos associados com perigos/riscos identificados.
- Ocorrência: probabilidade que um evento ocorrerá levando ao dano.
- Detecção: capacidade de descobrir ou determinar a existência, presença ou fato de um risco/perigo.
- Severidade: medida das possíveis consequências de um risco.
- Comunicação de risco: compartilhamento da informação sobre um risco e gerenciamento de risco entre o tomador de decisão e outras partes interessadas.
- Controle de Risco: ações que implementam as decisões tomadas para o gerenciamento de um risco.
- Mudança: qualquer adição, redução, eliminação ou modificação de um sistema, processo, material, produto, especificação, metodologia, equipamento, layout ou instalação, não estando incluídas aqui as mudanças de layout e as correções ortográficas/semânticas em documentos.
- Mudança Emergencial: mudança realizada para sanar dificuldades momentâneas. É considerada mudança emergencial aquela originada de situações emergenciais ou de defeitos técnicos nos equipamentos

que desviem o processo de condições validadas. Deverá ser tratada como um desvio.

- **Mudança Permanente:** mudança planejada que se estabelece em caráter definitivo, sendo necessárias, na maioria dos casos, alterações em procedimentos, processos de fabricação, validação ou qualificação. Deverá ser avaliada quanto ao seu impacto na qualidade do produto e na necessidade de atualização de registro.
- **Controle de Mudanças:** conhecido no meio industrial farmacêutico, como um procedimento que visa estabelecer uma sistemática para propor, documentar, classificar, avaliar, aprovar, implementar e acompanhar as mudanças/alterações definitivas que estão relacionadas, de forma direta ou indireta, com a produção (desenvolvimento, registro, fabricação, acondicionamento e análise dos medicamentos).
- **Gestão de Risco** é um processo decisório baseado na incerteza e possibilidade de futuros eventos ou circunstâncias de riscos intencionais ou não e seus efeitos sobre os objetivos estabelecidos. Esta gestão aborda o gerenciamento de riscos e as análises de risco.

SUMÁRIO

Capítulo I - Introdução.....	13
1.1 Considerações Gerais.....	13
1.2 Objetivo.....	20
1.3 Relevância do estudo.....	20
1.4 Delimitação do estudo.....	22
1.5 Metodologia.....	22
Capítulo II – Revisão da Literatura.....	23
2.1 Controle de Mudanças.....	23
2.2 Gerenciamento de Risco.....	30
2.3 Análise de Risco.....	33
2.4 Análise dos Modos de Falha e Efeito (FMEA).....	39
Capítulo III – Resultados e Discussões.....	50
3.1 Conclusão.....	55
Capítulo IV – Referências Bibliográficas.....	57

CAPÍTULO I – INTRODUÇÃO

1.1 CONSIDERAÇÕES

A globalização eliminou as fronteiras virtuais e permitiu a troca de bens e serviços como se as distâncias não existissem. Adicionalmente, o desenvolvimento da comunicação aumentou esses efeitos a limites desconhecidos.

Segundo entendimento de Ferreira (2004), a competência, profissionalismo, produtividade e inovação são elementos fundamentais para o sucesso de uma organização. Nos tempos atuais, o ambiente globalizado é competitivo e pontuado por mudanças em alta velocidade. O processo de crescimento consolida-se através do investimento em sua força de trabalho, na melhoria contínua de seus processos e num sistema de gerenciamento da Qualidade que garanta a confiabilidade de seus produtos junto ao mercado consumidor.

A Indústria Farmacêutica como um todo, representa um setor importante para a economia, para a política e principalmente para a saúde. O seu produto final (medicamento) é regulamentado por normas próprias, que são obrigatórias para esta indústria e estão inseridas nas Boas Práticas de Fabricação, sendo adotadas pela maioria dos países. Ferreira (2004).

Segundo Longo (1996), Qualidade é um valor conhecido por todos e no entanto definido de formas diferenciadas por diferentes grupos ou camadas da sociedade, a percepção dos indivíduos é diferente em relação aos mesmos produtos ou serviços, em função das suas necessidades, experiências e expectativas.

Já o termo Gestão da Qualidade, segundo Klafke (2004), é um contexto simples, ou seja, basta focalizar toda a atividade produtiva para o atendimento ao consumidor, considerando os (múltiplos) itens que ele considere relevantes.

De acordo com Ferreira (2004) “A Garantia da Qualidade é uma função da empresa, representada por um departamento independente, que tem como finalidade confirmar que todas as atividades da qualidade estão sendo conduzidas da forma requerida”. Portanto, a Garantia da Qualidade pode ser entendida como um “representante” do cliente na empresa, confirmando que todas as ações requeridas para o atendimento das necessidades dos mesmos estão sendo conduzidas de forma completa.

A Garantia da Qualidade dentro da gestão da qualidade é uma conquista onde a produção de produtos ou serviços satisfaz totalmente as necessidades de seus consumidores. Mas ela só é alcançada através de um gerenciamento correto e obstinado de todas as atividades da qualidade, que visa eliminar falhas, pela constante preocupação com a satisfação total das necessidades do consumidor. Ferreira (2004).

Segundo Morette e Santos Jr. (2006), faz-se necessário a implementação de um sistema que sirva como uma ferramenta para assegurar que um determinado produto permanecerá mantendo sua qualidade, segurança e eficácia e que todo o esforço em garantir que o padrão de qualidade para o uso pretendido e requerido pelo registro do medicamento deverá ser rigorosamente realizado e qualquer alteração conduzida pela empresa deverá ser previamente avaliada. Este sistema denomina-se Controle de Mudanças.

Controle de Mudanças enquanto parte das normas de BPF (Boas Práticas de Fabricação), atualmente são regulamentadas por meio da Resolução RDC nº 17, de 16 de abril de 2010, a qual informa quais medidas

devem ser implementadas para a produção de medicamentos, com o objetivo de garantir a qualidade dos mesmos. Este regulamento é utilizado como referência pelas autoridades sanitárias nacionais para as atividades de inspeção das instalações da fábrica, dos processos de produção e controle da qualidade, assim como para o treinamento dos profissionais responsáveis pelo processo de produção e controle da qualidade nas indústrias. As Boas Práticas de Fabricação (BPF) determinam as diretrizes relacionadas às atividades que têm impacto na consistência da qualidade do produto. São aplicáveis em todas as operações da fabricação na Indústria Farmacêutica de forma a garantir que as boas práticas de fabricação foram conduzidas de forma satisfatória, sem colocar em risco a qualidade do produto final e a saúde do paciente.

A Resolução-RDC n.º 17/2010, em seu Capítulo I define que:

“Toda empresa deve ter como parte e escopo do seu Sistema de Qualidade, um sistema de Controle de Mudanças, em que o responsável pela Garantia de Qualidade coordene este sistema e que o mesmo esteja interligado com outros itens também pertinentes a Garantia de Qualidade, como Validação, Revalidações”.

RDC 17/2010, Art. 522. A empresa deve estabelecer um sistema de gerenciamento de mudanças com o objetivo de manter sob controle as alterações que venham a ter impacto sobre sistemas e equipamentos qualificados, bem como sobre processos e procedimentos já validados, podendo ou não ter influência na qualidade dos produtos fabricados.”

Entende-se por Validação, o ato documentado que atesta que qualquer procedimento, processo, equipamento, material, operação ou sistema realmente conduza aos resultados esperados e que Validação e Qualificação possuem, essencialmente, o mesmo conceito. O termo qualificação é normalmente usado para equipamentos, utilidades e sistemas, enquanto

validação se aplicada a processos conforme Guia de Qualidade da ANVISA (2006).

Neste escopo, segundo o Guia de Qualidade ANVISA (2006), requalificações devem ser conduzidas com base em fatores de análise de resultados relacionados a calibração, verificações e manutenção, devendo haver requalificações periódicas, bem como requalificações após mudanças (tais como mudanças em utilidades, sistemas, equipamentos, trabalhos de manutenção e deslocamentos). A requalificação deve ser considerada como parte do procedimento de Controle de Mudanças. E as revalidações ocorrem quando um processo ou procedimento sofrem alterações para garantir que são capazes de atingir os resultados esperados. As revalidações, segundo o guia, ocorrem periodicamente, bem como após mudanças.

Ainda, segundo o Guia de Qualidade da ANVISA (2006), dentro do gerenciamento de mudanças, deve estar prevista a adoção de um procedimento que defina de que maneira as mudanças serão realizadas, bem como estabeleça as ações a serem tomadas, prevendo a necessidade e extensão da qualificação e validação a ser realizada, uma vez avaliada a necessidade das mesmas.

Para a implementação de qualquer mudança, é necessário que sejam definidas e estabelecidas algumas etapas conforme o Guia de Qualidade da ANVISA (2006):

- a) Elaboração;
- b) Avaliação;
- c) Aprovação/ reprovação;
- d) Execução;
- e) Monitoramento.

Respeitar estas etapas é importante para garantir que todo o processo de mudança esteja sob controle e cada etapa a seguir demonstrará as saídas deste processo:

Na etapa de elaboração das mudanças (etapa a), deve estar descrita a mudança propriamente dita e a sua respectiva justificativa. Qualquer área da empresa pode solicitar uma mudança, desde que a mesma seja formalmente solicitada. Nesta etapa deve ser observada a existência de uma avaliação de risco aprovada para a mudança, condição essencial para que as outras etapas do processo possam ocorrer.

A avaliação (etapa b) deve ser realizada pela Garantia da Qualidade prevendo-se todas as ações necessárias para a mudança, observando-se sua interface com as demais áreas. Deve ser definido um responsável por cada ação e data prevista de conclusão. A mudança deve ser avaliada quanto aos seguintes aspectos: seu impacto na qualidade do produto, alteração do registro do medicamento, realização de novos processos de validação, alteração de especificações e documentos, realização de novos estudos de estabilidade, realização de novos treinamentos de pessoal ou outras atividades necessárias.

A etapa de aprovação/reprovação (etapa c) deve ser realizada por pessoa ou área devidamente qualificada e autorizada, observando o resultado da avaliação conduzida, bem como demais aspectos operacionais.

Durante a etapa de execução da mudança (etapa d), os responsáveis têm o papel de observar o cumprimento das ações previstas até então, juntamente com os prazos pré-estabelecidos.

Uma vez concluída a mudança, faz-se necessário o monitoramento (etapa e) de todos os componentes que possuam interface com a mudança proposta. Tal monitoramento deve ser devidamente documentado.

As mudanças podem ser necessárias para o cumprimento das BPF, para atender solicitações de clientes, para garantir a qualidade dos produtos ou minimizar custos (implementação de melhorias).

Neste contexto de qualidade e gestão da qualidade vale ressaltar que mudanças fazem parte da rotina de uma Indústria Farmacêutica e gerenciá-las, requer um sistema robusto de qualidade que possa garantir que alterações em equipamentos, processos, produtos, insumos, sistemas entre outras mudanças possam ser monitoradas, controladas, conduzidas e executadas sem que as mesmas afetem a qualidade do produto fabricado nem coloque em risco a segurança do paciente.

O risco, conforme Guia do ICH Q9 (2011) é a combinação da probabilidade de ocorrência de um dano e a gravidade deste mal. A gestão destes riscos pode ser aplicada em diversas áreas, a saber: áreas de negócios, envolvendo finanças, saúde pública, governamentais ou em qualquer outra operação que envolvam riscos passíveis de avaliação e/ou medição.

Especificamente na Indústria Farmacêutica, sua aplicabilidade se dá na gerenciamento de riscos à qualidade dos nossos serviços e produtos, componente eficaz para medição de um sistema de qualidade, Guia do ICH Q9 (2011).

O uso do gerenciamento do risco na indústria farmacêutica proporciona meios proativos de se identificar potenciais problemas de qualidade no desenvolvimento e fabricação, assim como melhora o processo decisório no caso de defeitos de qualidade. Guia do ICH Q9 (2011).

O primeiro sinal de gerenciamento de risco na área farmacêutica “A guideline Q9A, foi lançado em novembro de 2005 e foi aceito pelo FDA (agência americana regulatória dos mercados de alimentos e drogas

farmacêuticas) em 2006, pelos menos nos moldes praticados na atualidade com a ferramenta FMEA – Failure Mode Effects Analysis, desenvolvida pelo exército norte-americano ainda nos anos de 1940. CARVALHO (2009).

Conforme o Guia do ICH Q9, 2011, O gerenciamento de riscos aplica-se para gerenciar mudanças com base no conhecimento acumulado durante o desenvolvimento e fabricação dos nossos produtos. Sendo eficaz para avaliar o impacto das mudanças sobre a os impactos das mesmas na qualidade do produto final, bem como para avaliar o impacto para as alterações em instalações, equipamentos, processos de fabricação, especificações, registro do produto e para determinar as ações apropriadas para a implementação destas mudanças.

A partir da integração de todos os conceitos abordados nos parágrafos anteriores, o presente trabalho busca avaliar a relevância do Gerenciamento de Controle de Mudanças na Indústria Farmacêutica e a importância de se atrelar o gerenciamento de risco para a avaliação das mudanças, ilustrando esta relação na figura a seguir.

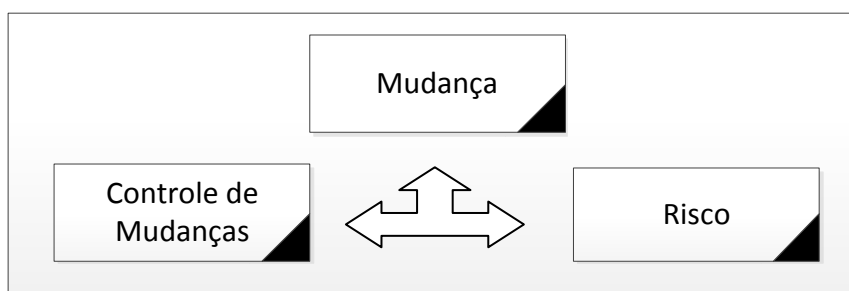


Figura 1: Relação entre mudança, risco e o controle de mudanças.

Fonte: A autora

1.2 OBJETIVO

O principal objetivo deste estudo é identificar a importância do Controle de Mudanças na Indústria Farmacêutica, utilizando o Gerenciamento de Risco como elemento facilitador na análise, elaboração, execução e acompanhamento das etapas deste sistema, utilizando a ferramenta de análise de risco, FMEA, como exemplo para a avaliação na Indústria Farmacêutica.

1.3 RELEVÂNCIA DO ESTUDO

Este estudo visa descrever a importância do Controle de Mudanças, sua relevância para os processos farmacêuticos e como as alterações podem afetar a qualidade, segurança e eficácia dos seu produto final, demonstrando como as saídas deste sistema podem ser avaliados, através da Gerenciamento de Riscos, mitigando seus impactos ou avaliando até que ponto a convivência com o risco é segura no alcance de metas e objetivos corporativos, de relevante importância para o negócio da empresa e para que seus produtos possam ser entregues com as exigências mercadológicas e regulatórias.

Esse objetivo será alcançado, quando as mudanças forem minuciosamente avaliadas. Sua eficácia será garantida, à medida que os membros da empresa compreendam sua importância e as consequências que uma mudança mal planejada pode proporcionar. A confecção e o rigor da gestão de risco devem ser compatíveis com a criticidade e ou potencial impacto da mudança, que deve ser implementadas e avaliadas antes da execução da mudança. Todo esforço em garantir que ações tomadas durante as mudanças em processos, especificações, parâmetros de registro, equipamentos, sistemas, são válidas, no intuito de garantir o padrão de qualidade apropriado para o uso pretendido e requerido pelo registro do medicamento, dentro de um sistema de qualidade na Indústria Farmacêutica.

Um sistema de gestão de risco deve ser implementado para que estas avaliações possam ser executadas, respaldadas pelo apoio irrestrito da alta diretoria da empresa a fim de que se torne tarefa corriqueira e que faça parte da rotina de uma empresa, uma vez que existem diversos processos de mudança em seus processos, produtos, especificações, instalações.

Outra relevância para o estudo é facilitar o entendimento e o trâmite burocrático que faz parte do dia-a-dia do sistema Controle de Mudança, tentando torná-lo mais amigável, minimizando a complexidade das exigências regulatórias de legislações sanitárias, mandatórias para sua implementação e execução, uma vez que um estudo mais detalhado para a implementação das mudanças e as potenciais falhas e impactos já foram avaliados antes de sua implementação, ou seja, garantir que antes da implementação desta mudança foi criada uma avaliação de risco conduzida por um membro da empresa em conjunto com um grupo interdisciplinar capaz de avaliar todos os possíveis impactos e identificar os riscos inerentes desta implementação. Para isto faz-se necessário eleger uma ferramenta de avaliação de risco, que de forma compacta, possa exemplificar esta avaliação quantitativamente. Este estudo será realizado através dos conceitos de uma ferramenta de análise de risco, FMEA.

Segundo Palady (2002) FMEA (Análise dos Modos de Falhas e Efeitos) é uma ferramenta para prognóstico de problemas, sendo uma técnica de baixo risco mais eficiente para prevenção de problemas e identificação das soluções mais eficazes em termos de custos, a fim de prevenir estes problemas. Ela inicia-se na concepção do projeto, processo ou serviço e se mantém através da vida de mercado do produto. Qualquer modificação durante esse período, que afete a qualidade ou a confiabilidade do mesmo, deve ser avaliada e documentada no FMEA. Segundo Toledo, o princípio da metodologia será sempre o mesmo independente da aplicação, ou seja, se aplica a produto, processo ou procedimento novos ou em operação.

Com base na abordagem descrita acima e a partir das informações coletadas, este estudo levantará a importância destes sistemas e os benefícios do gerenciamento de riscos para diminuir os riscos de erros e aumentar a qualidade do procedimento de Controle de Mudanças na Indústria Farmacêutica.

1.4 DELIMITAÇÃO DO ESTUDO

A delimitação deste estudo baseia-se na revisão bibliográfica dos conceitos e aplicação dos sistemas de Controle de Mudanças, Gerenciamento de Riscos, ferramenta de análise de riscos, FMEA, como métodos facilitadores para que os riscos possam ser avaliados antes da implementação das mudanças, através do sistema de Controle de Mudanças na Indústria Farmacêutica.

1.5 METODOLOGIA

Este estudo terá como base, um referencial teórico, através da revisão da literatura tanto sobre legislações relacionadas ao Controle de Mudanças, Gestão e Análise de Riscos, quanto à Manuais de Qualidade, entre outras referências citadas no decorrer deste trabalho, visando, principalmente, explorar todo este processo e prover uma ferramenta de estudo do Controle de Mudanças atrelado ao Gerenciamento de Riscos.

CAPÍTULO II - REVISÃO DA LITERATURA

2. 1 CONTROLE DE MUDANÇAS

Nossa legislação abordou o tema, pela primeira vez, através da Lei 6360/76:

art. 13 “Qualquer modificação de fórmula, alteração de elementos de composição ou de seus quantitativos, adição, subtração ou inovação introduzida na elaboração do produto, dependerá de autorização prévia e expressa do Ministério da Saúde e será desde logo averbada no registro”.

Mais tarde, em 2003 a ANVISA novamente aborda o termo mudanças, através da publicação da Resolução RE n 893 de 29 de maio de 2003, com o "Guia para Realização de Alterações, Inclusões, Notificações e Cancelamento Pós-Registro de Medicamentos". Em 2009 foi publicada a Instrução Normativa IN11/09 que dispõe sobre os procedimentos relacionados à protocolização do Histórico de Mudanças do Produto e define o prazo de análise das petições de alteração ou de inclusão de local de fabricação de medicamentos, com base no disposto na Resolução da Diretoria Colegiada, RDC n° 48 de 6 de outubro de 2009 e pela publicação da RDC 48/09 que dispõe sobre realização de alteração, inclusão, suspensão, reativação, e cancelamento pós registro de medicamentos e dá outras providências.

Recentemente, a ANVISA publicou a RDC 17/10 que Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos, que pela primeira vez abordou o tema Controle de Mudanças no seu escopo, no CAPÍTULO I sobre a GARANTIA DA QUALIDADE, onde este sistema deve garantir um meio apropriado à fabricação de medicamentos e assegurar que a empresa tenha um sistema de Controle de Mudanças e que o responsável pela Garantia de Qualidade coordene o sistema de controle de mudanças. No art. 524, da

mesma RDC, determina-se que as mudanças devem ser formalmente requisitadas, documentadas e aprovadas antes de sua implementação.

O ICH Q7A – *Good Manufacturing Practice Guidance for Active* (guia de boas práticas de Fabricação para o ativo), em seu capítulo VIII, também dispõe sobre um sistema formal de Controle de Mudanças que deve ser estabelecido para avaliar todas as mudanças que possam afetar o controle de produção dos produtos e que o procedimento para este sistema documentar de forma adequadas as mudanças em matérias-primas, especificações, métodos analíticos, instalações, equipamentos, rotulagens, material de embalagem, fornecedores, sistemas informatizados entre outras alterações e que quaisquer propostas de mudanças GMP (*Good Manufacturing Practice* – Boas Práticas de Fabricação) relevantes, devem ser elaborados, revisados e aprovado pela unidade de qualidade.

Para que este sistema se torne efetivo, faz-se necessário entendermos o funcionamento do Controle de Mudanças e que todos os envolvidos nestas mudanças, entendam sua importância e tenham consciência das ações necessárias para sua implementação. Esta consciência está baseada em três pilares: comprometimento, ou seja, se empenhar para que o sistema seja eficaz, responsabilidade, através do cumprimento dos prazos estabelecidos para a elaboração, avaliação, execução e conclusão das mudanças e conhecimento adquirido para que a mudança proposta tenha fundamentação teórico-prática para o alcance do fim desejado.

Segundo Morette e Santos Jr. (2006), o funcionamento do Controle de Mudanças esta intimamente relacionado à oportunidade ou necessidade de mudança, à proposta da mudança, a documentação e classificação da mudança, plano de avaliação, aprovação, implementação, acompanhamento pós-mudança, encerramento da mudança. A empresa deve apresentar um procedimento escrito que tenha objetivo, responsabilidades, abrangência, onde

deve estar claro os critérios de abertura, codificação usada na numeração do controle de mudanças, critérios de classificação, critérios de aprovação, sistemática de implementação, critérios de encerramento e arquivo do formulário de controle de mudanças.

O ponto importante a considerar conforme o (FDA, *Quality System- Document e Change Control*), todas as mudanças devem ser implementadas de acordo com a política da empresa e seu procedimento. Este procedimento deve indicar as responsabilidades de cada área ou departamento envolvido na mudança.

Ainda segundo o manual do FDA (FDA, *Quality System- Document e Change Control*), cada dispositivo alterado, rotulagem, embalagem e processo devem ser cuidadosamente verificados e / ou validados pelos serviços competentes. Em seguida, os resultados do teste executados para a implementação das alterações supracitas e todas as informações relacionadas com este processo deve ser revisto pelo Controle de Mudanças. Este procedimento é o mesmo para a introdução de um novo produto, alteração de processo ou padrão. Fica a cargo da área de Controle de Mudanças, gerenciar os possíveis impactos das mudanças para a qualidade do produto e no registro do mesmo junto às Autoridades Sanitárias. Nesta avaliação do impacto da mudança, o risco ao paciente também deve ser considerado, conforme Guia do ICH Q9, 2011.

Segundo Morette e Santos Jr. (2006), o seguinte fluxo e considerações devem ser estabelecidos para o Controle de Mudanças:

O solicitante inicia a Solicitação de Mudança, descrevendo a condição atual e a proposta de mudança, suas conseqüências, custos e razões para as alterações;

Um departamento específico deve gerenciar o recebimento deste formulário, geralmente, a Garantia de Qualidade, que avalia, numera e depois arquiva os formulários de forma controlada e organizada para propiciar pesquisas futuras.

A Garantia de Qualidade estabelece quais as áreas envolvidas no processo, quando uma mudança for solicitada, considerando-se o tipo e classificação desta mudança. Geralmente, intitula-se de Comissão Local de Mudanças (CLM), onde os especialistas de cada área se reúnem para avaliar a mudança proposta. Estes especialistas podem ser membros das áreas de Validação, Tecnologia Farmacêutica, Produção, Logística, Engenharia, Controle de Qualidade, entre outras.

Neste momento, este grupo é responsável por avaliar a viabilidade da mudança proposta, em conjunto, estabelecer um plano de implementação desta mudança e a necessidade de validações/requalificações, informando também a necessidade de testes, documentações e treinamentos para assegurar que os processos, metodologias, sistemas e equipamentos permaneçam na condição de qualificado/validado. Morette e Santos Jr. (2006), bem como verificar a existência de uma avaliação de risco aprovada por um grupo multidisciplinar, que sejam conhecedores do processo e das ferramentas aplicadas para prosseguir com a implementação da mudança.

Depois de estabelecido o plano de ação, a Solicitação de Mudança pode ser autorizada e o plano de ação executado. Este plano de ação deve ser acompanhado pelo solicitante da mudança, "líder do projeto" que deve informar ao Controle de Mudanças da conclusão das atividades que resultarão na implementação da mudança proposta.

Finalizado este processo, cabe a GQ (Garantia da Qualidade), circular este documento entre os avaliadores para que o mesmo possa ser aprovado,

levando-se em consideração a avaliação da efetividade da mudança proposta. Se a mudança não surtir o efeito esperado, a mesma poderá ser reprovada e a condição original ser retomada.

Cabe a GQ arquivar o documento de forma organizada, finalizada a mudança, a fim de garantir que futuras consultas possam ser realizadas no mesmo.

As responsabilidades deste Sistema na Indústria Farmacêuticas, são estabelecidas por meio de políticas e procedimentos, cabendo ao Diretor da empresa estabelecer tais responsabilidades e garantir o apoio necessário para a sua implementação. Sendo, desta forma, fundamental compreender que o Controle de Mudanças é uma função de gerenciamento e todos os colaboradores devem tomar para si a responsabilidade de assegurar que os controles adequados sejam executados.

Para a implementação deste sistema a empresa pode optar por tipos de formulários de controle de mudanças. Podendo ser formulário em papel ou formulário eletrônico. O formulário em papel tem a vantagem de ser de fácil preenchimento por todos os usuários. A desvantagem é que requer grande espaço físico para armazenamento dos arquivos, dificuldade de rastrear rapidamente formulários abertos, lentidão no fluxo tanto de autorizações quanto de aprovações.

O formulário eletrônico tem a vantagem de se localizar rapidamente os formulários abertos, rapidez e segurança no fluxo de autorizações/aprovações. A desvantagem é que requer treinamento prévio na ferramenta, através de um Sistema Informatizado com software específico, e gasto financeiro de um sistema gerenciador para este tipo de documento. Além disto, requer conhecimento prévio em gerenciamento de mudanças para que seja devidamente implementado e suas funcionalidades sejam aproveitadas.

A figura a seguir resume o fluxo descrito anteriormente, desde a criação da avaliação de risco para a mudança como pré-requisito para a abertura do Controle de Mudanças, até sua implementação e arquivo final.

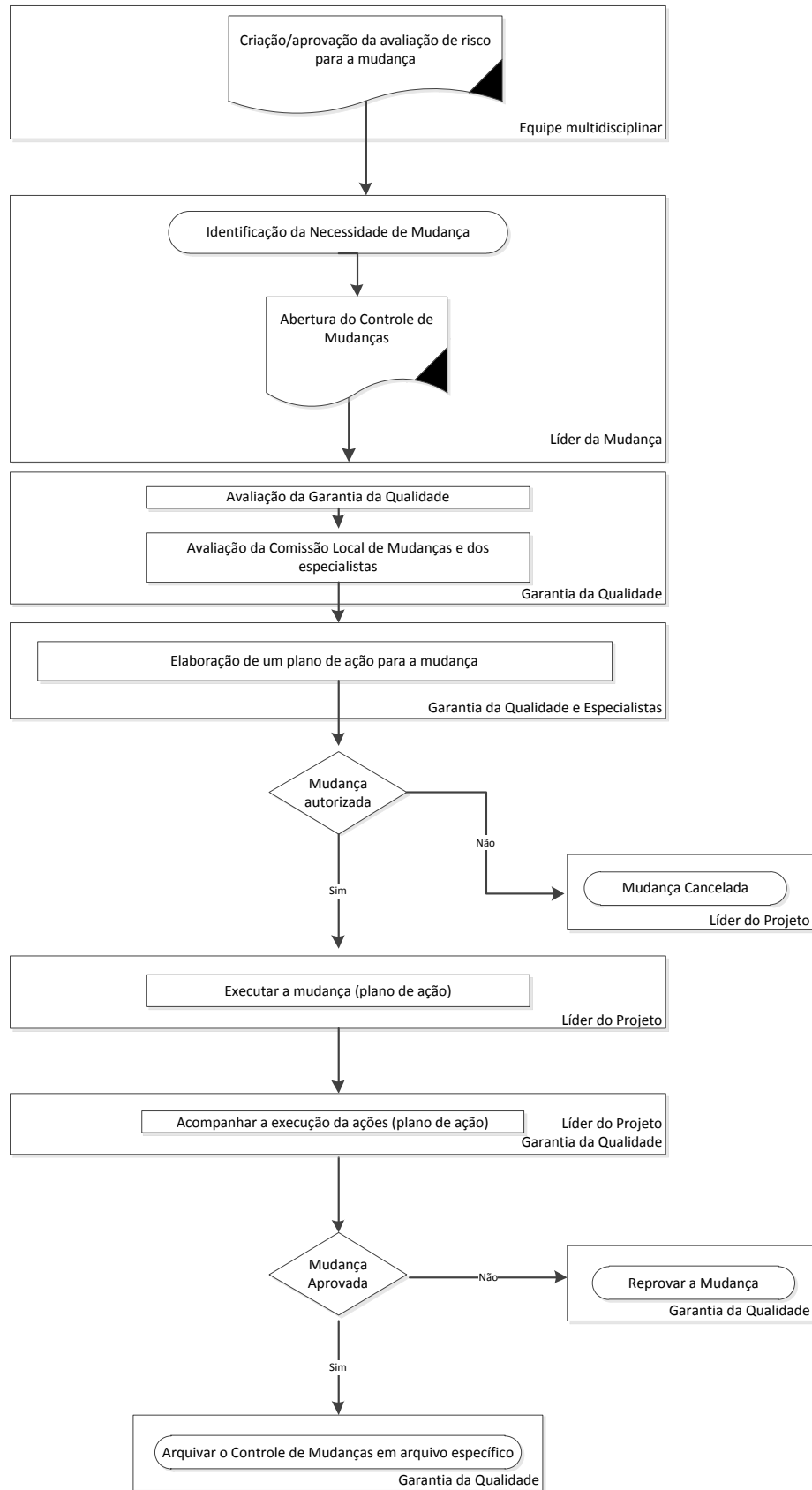


Figura 2 – Fluxo do Gerenciamento de Mudanças.

Fonte: A autora

2.2 GERENCIAMENTO DE RISCO

Ferramenta estruturada e disciplinada que alinha estratégia, processos, pessoas, tecnologia e conhecimento com o objetivo de avaliar e administrar as incertezas que as empresas encontram na criação de valor. Araujo (2009).

Este sistema aborda a empresa como um todo se sobrepondo sobre as barreiras tradicionais, funcionais, departamentais e culturais, de forma integrada e focada no futuro, organizando e gerenciando os principais riscos e oportunidades de negócios para maximizar os investimentos realizados ou a realizar.

De acordo com o ICH Q9 (2011), os dois princípios primários do gerenciamento de risco são:

- A avaliação de risco para a qualidade deve ser baseada no conhecimento científico e por fim relacionado à proteção do paciente;
- O nível de esforço, formalidade, e documentação do processo de gerenciamento de risco da qualidade devem ser proporcionais ao nível do risco.

Conforme definição apresentada pela ICH Q9 (2011), o gerenciamento de risco da qualidade é um processo sistemático para a avaliação, controle, comunicação e revisão dos riscos da qualidade de um medicamento ao longo de seu ciclo de vida. Um modelo de gerenciamento de risco é apresentado no diagrama abaixo (Figura 3), sendo cada etapa do processo de gerenciamento de risco detalhada nos itens a seguir conforme instruções da ICH Q9 (2011).

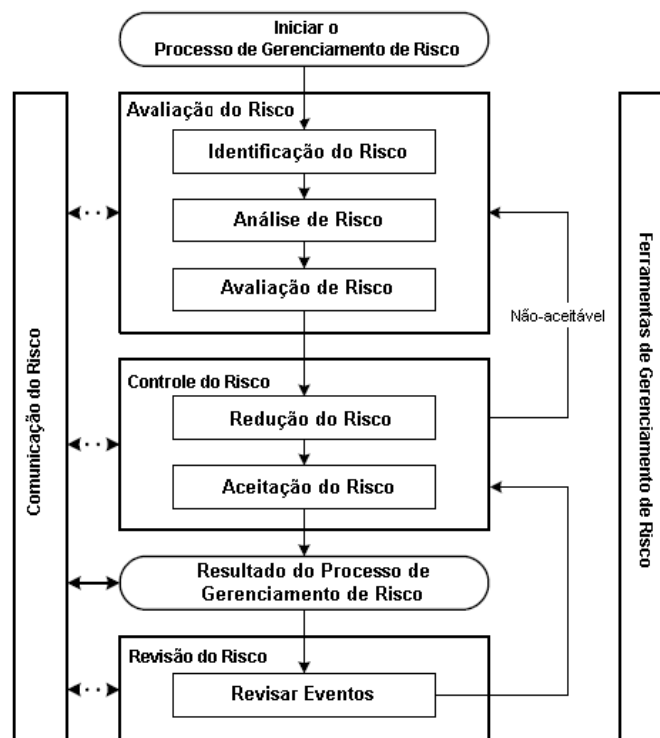


Figura 3 - Visão geral de um processo de gerenciamento de risco.

Fonte: ICH Q9 (2011), adaptado pela autora.

As responsabilidades das atividades de gerenciamento de risco de qualidade são geralmente, empreendidas por times interdisciplinares. Ao compor um time, deve-se buscar incluir especialistas das áreas apropriadas (ex. qualidade, desenvolvimento de negócios, engenharia, assuntos regulatórios, produção, vendas, marketing, legal, estatístico e clínico) além dos indivíduos que são conhecedores sobre o processo de gerenciamento de risco de qualidade ICH Q9 (2011).

A ICH Q9 (2011) informa que os tomadores de decisão devem:

- ser responsáveis por coordenar o gerenciamento do risco da qualidade através de várias funções e departamentos da sua organização;

- garantir que o processo de gerenciamento de risco será definido, desdobrado, revisado e que os recursos estarão disponíveis.

Para se iniciar um gerenciamento de risco que esteja atrelado a qualidade, deve incluir processos sistemáticos projetados de forma a coordenar, facilitar e melhorar a decisão a ser tomada em relação a determinado risco, sendo estas etapas baseadas em dados científicos, conforme preconizado na ISO/IEC 31010:2009.

A metodologia a ser empregada para o gerenciamento de risco de qualidade suporta uma abordagem prática e científica para a tomada de decisões. Fornece métodos documentados, transparentes e reproduzíveis para acompanhar as etapas do processo de gerenciamento de risco baseado em conhecimentos atuais sobre avaliação da probabilidade, severidade, e, às vezes detectabilidade do risco.

Tradicionalmente, riscos para a qualidade têm sido avaliados e gerenciados em uma grande variedade de meios informais (empíricos e/ou procedimentos internos) baseados em, por exemplo, compilação de informações, tendências, e outras informações. Tais abordagens continuam a fornecer informações úteis as quais podem auxiliar tópicos como manuseio de reclamações, defeitos de qualidade, desvios, e alocação de recursos.

Adicionalmente, a Indústria Farmacêutica e órgãos reguladores podem avaliar e gerenciar riscos utilizando ferramentas de gerenciamento de risco altamente reconhecidas. ISO/IEC 31010:2009.

Gestão de Risco é um processo decisório baseado na incerteza e possibilidade de futuros eventos ou circunstâncias de riscos intencionais ou não e seus efeitos sobre os objetivos estabelecidos.

A Gestão de Risco inclui a aplicação de métodos lógicos e sistemáticas para avaliar todo um processo. É válido para identificar, analisar, avaliar e tratar Qualquer risco associado a processo ou função do produto, acompanhar e analisar os riscos e informar e registrar os resultados de forma adequada. É uma avaliação macro onde estão inseridas o Gerenciamento de Risco e Análise de Risco.

2.3 ANÁLISE DE RISCO

A avaliação de risco consiste na identificação de risco e a análise e avaliação dos riscos associados com a exposição àquele risco, começa com a descrição de um problema bem definido ou uma questão de risco. Quando o risco em questão é bem definido, uma ferramenta de risco apropriada e os tipos de informação que irão orientar a questão de risco serão mais prontamente identificados. ISO/IEC 31010:2009.

Identificação de risco é o uso sistemático da informação utilizado para identificar perigos relacionados às questões de risco ou descrição de problemas. As informações podem ser obtidas a partir de dados históricos, análises teóricas, opiniões informadas, e assuntos das partes interessadas. Isto fornece base para os passos adicionais no processo de gerenciamento do risco de qualidade.

A Análise de risco é a estimativa (quantitativa e/ou qualitativa) de risco associada com o perigo identificado. Este é o processo quantitativo ou qualitativo de relação entre probabilidade de ocorrência e severidade de perigos. Em algumas ferramentas de gerenciamento de risco, a habilidade de detectar o perigo (detectabilidade), também é um fator utilizado na estimativa de risco ISO/IEC 31010:2009.

A Avaliação de risco: compara o risco analisado e identificado contra os critérios de risco dados. Ao realizar uma avaliação de risco efetiva, a robustez da série de dados é importante porque determina a qualidade do resultado. Revelando os pressupostos assim como as fontes razoáveis de incerteza, consegue-se melhorar a confiança nestes resultados e/ou auxiliar a revelar suas limitações. A incerteza deve-se a combinação de um conhecimento incompleto sobre um processo e sua variabilidade esperada ou inesperada ISO/IEC 31010:2009.

Fontes típicas de incerteza incluem falhas no conhecimento, falhas no entendimento da ciência e processo farmacêutico, fontes de perigo (ex.: modos de falha de um processo, fontes de variabilidade), e probabilidade de detecção de problemas ISO/IEC 31010:2009.

A ICH (Q9, 2011) define que a avaliação do risco ou análise de risco consiste na identificação de perigos e avaliação dos mesmos. Quando este(s) risco(s) está(ão) bem definido(s), mais facilmente empregaremos uma gestão dos riscos mais eficiente. Para ajudar a definir claramente o risco, três questões são fundamentais para sua identificação:

1. O que pode dar errado?
2. Qual é a probabilidade de dar errado?
3. Quais são as consequências (gravidade) do erro?

O resultado de uma avaliação de risco é uma estimativa quantitativa e/ou qualitativa do nível ou grau de um risco. Quando o risco é expresso quantitativamente, uma quantificação ou classificação numérica é usada diante de critérios pré-estabelecidos. Alternativamente, o risco pode ser expresso usando descritores qualitativos. Tais como “alto”, “médio”, ou “baixo”, os quais devem ser definidos em tantos detalhes quanto possíveis. Às vezes um valor de risco é utilizado para definir descritores adicionalmente em graus de risco.

Em avaliações de risco quantitativas, uma estimativa do risco fornece a probabilidade de uma consequência específica, dado um conjunto de circunstâncias geradoras de risco. Assim, a avaliação de risco quantitativa é útil para uma consequência particular de cada vez. Alternativamente, algumas ferramentas de gerenciamento de riscos usam uma medida relativa do risco para combinar níveis múltiplos de severidade e de probabilidade em uma estimativa total do risco relativo. As etapas intermediárias dentro de um processo de contabilização podem às vezes empregar a avaliação de risco quantitativa (ICH Q9, 2011).

Segundo a ICH Q9 (2011), o controle de risco inclui a tomada de decisões para reduzir e/ou aceitar riscos identificados. O propósito do controle de riscos é reduzir o risco até um nível aceitável. A quantidade de esforço utilizado para o controle de risco deve ser proporcional à significância do risco inerente, principalmente, à qualidade do produto e ao paciente. Os integrantes da empresa responsáveis pela tomada de decisão devem utilizar diferentes processos, incluindo análise custo-benefício, para que possam entender um nível razoável do controle de risco.

A redução de risco centra-se em processos que visam amenizar ou evitar o surgimento de riscos de qualidade quando estes excedem um nível especificado ou aceitável. A redução de riscos pode incluir ações tomadas para abrandar a severidade e a probabilidade do dano. Os processos que melhoram a detectabilidade dos perigos e dos riscos da qualidade podem também ser usados como parte de uma estratégia do controle de risco. A execução de medidas da redução do risco pode introduzir riscos novos no sistema ou aumentar o significado de outros riscos já existentes, ICH Q9 (2011).

A comunicação de risco é o compartilhamento da informação sobre um risco e o gerenciamento entre os tomadores de decisão e os demais. O grupo

pode ser comunicado em qualquer estágio do processo de gerenciamento de risco. O resultado do processo de gerenciamento de risco deve ser comunicado e documentado adequadamente, ou seja, como a organização se estruturou para tratar dos seus riscos, qual a estrutura/metodologia a mesma possui para gerir os riscos sob a ótica organizacional sendo este o arcabouço do Gerenciamento de Riscos e a avaliação de risco são os princípios, estruturas e processos para a gestão dos riscos, como aplicar esta ferramenta para a análise dos riscos. ICH Q9 (2011).

A comunicação pode incluir diversas áreas interessadas. A informação incluída deve se relacionar à existência, natureza, forma, probabilidade, severidade, aceitabilidade, controle, tratamento, detectabilidade, ou outro aspecto de risco à qualidade. A comunicação não precisa ser realizada para cada e toda aceitação de risco. ICH Q9 (2011).

O gerenciamento de risco deve ser uma parte de acompanhamento do processo de gerenciamento de qualidade. Um mecanismo para revisar ou monitorar eventos deve ser implementado ICH Q9 (2011).

Os resultados de uma análise de risco devem ser revisados para se levar em conta novos conhecimentos, acontecimentos, alterações & mudanças ocorridas e experiências. Uma vez que o processo de gerenciamento de risco foi iniciado, aquele processo deve continuar a ser utilizado para eventos que possam impactar a decisão de gerenciamento de risco original, se esses eventos são planejados (ex.: resultados da inspeção de produtos, inspeções, auditorias, controle de mudanças) ou não planejados (ex. causa raiz de investigações de falha, recolhimento de produto). A frequência de qualquer revisão deve ser baseada no nível do risco. A revisão de risco deve incluir reconsideração das decisões de aceitação de risco. ICH Q9 (2011).

Dentre as ferramentas de análise de risco atualmente disponíveis temos:

- Análise de modos de falhas e efeitos (FMEA) – é uma ferramenta poderosa para avaliar processos e o provável efeito de modos de falha sobre processos ou produtos. Pode ser empregado para eliminar, conter, reduzir ou controlar as potenciais falhas. A FMEA pode ser usada para priorizar os riscos e monitorar a eficácia das atividades de controle de risco ICH Q9 (2011).

- Análise de modos de falha, efeitos, e criticidade (FMECA) – A FMEA pode ser estendido para incorporar uma investigação sobre a gravidade das conseqüências de falhas e sua probabilidade de ocorrência e detecção, minimizando assim os riscos.

- Análise de árvore de falhas (FTA) – esta ferramenta avalia sistemas ou sub-sistemas, identificando as causas de falha. Os resultados são representados graficamente, na forma de uma árvore de modos de falha. Pode ser usada para investigar desvios, a fim de compreender totalmente a sua causa raiz e para garantir que melhorias podem resolver totalmente a questão e não cause um problema diferente do investigado.

- Análise de risco e pontos de controle críticos (HACCP) – é uma ferramenta sistemática para garantir a qualidade e segurança do produto. Tem uma abordagem estruturada, que aplica princípios técnicos e científicos para analisar, avaliar e controlar o risco. Segundo a ICH Q9 (2011), esta ferramenta pode ser usada para identificar e gerenciar os riscos físicos, químicos e biológicos.

- Análise de risco de operabilidade (HAZOP) – Conforme ICH Q9 (2011), é baseado na teoria em que os eventos de riscos são causados por desvios a partir de uma intenção operacional. Pode ser aplicado para processos de fabricação de produtos. Também tem sido empregado na Indústria

Farmacêutica, para avaliar a segurança do processo, isto facilita o acompanhamento dos pontos críticos no processo de fabricação.

- Análise de risco preliminar (PHA) – Segundo o ICH Q9, (2011), esta ferramenta esta baseada na aplicação do conhecimento anterior de uma potencial falha, a fim de identificar riscos futuros que possam levar a danos. Pode ser útil para analisarmos sistemas existentes. O PHA é mais comumente usado no início do desenvolvimento de um projeto, quando há pouca informação sobre detalhes do projeto. Normalmente, os riscos identificados no PHA ainda são avaliados através de outras ferramentas de gerenciamento de riscos tais como:

- Classificação e filtração de risco – é uma ferramenta para classificados dos riscos que requerem sistemas complexos e avaliação de múltiplos fatores quantitativos e qualitativos para cada risco. Esses fatores são combinados em um único risco que podem ser usados como filtros para ponderação dos mesmos, podendo ser usados para priorizar inspeções/auditorias de agências sanitárias reguladoras e ou na indústria. ICH Q9 (2011).

- Ferramentas estatísticas de apoio - pode ser adequado adaptar cada uma destas ferramentas para a utilização em áreas específicas pertinentes à qualidade do princípio ativo e do medicamento, ICH Q9 (2011). Os métodos de gerenciamento de risco e ferramentas estatísticas de apoio podem ser usadas em conjunto. A utilização combinada fornece flexibilidade e pode facilitar a aplicação dos princípios de gerenciamento de risco.

Para Palady (2002) dentre todas as ferramentas apresentadas, a análise dos modos de falha e efeitos (FMEA) é uma técnica que oferece três funções distintas:

- 1- é uma ferramenta para prognóstico de problemas.

2- é um procedimento para o desenvolvimento e execução de projetos, processos ou serviços, novos ou revisados.

3- é o diário de um projeto, processo ou serviço.

Sendo uma ferramenta de baixo risco mais eficiente para prevenção de problema e identificação das soluções mais eficazes em termos de custos, a fim de prevenir problemas.

Segundo ainda Palady (2002), FMEA tem sido uma exigência por todas as organizações e normas da qualidade. Todos entendem que o risco de introduzir um novo projeto ou alteração de projeto deve ser totalmente avaliado. A norma QS9000 (Quality System) da industria automobilística já a exigem.

2.4 ANÁLISE DOS MODOS DE FALHA E EFEITOS (FMEA)

O FMEA teve sua origem nos Estados Unidos no dia 9 de novembro de 1949, como um padrão para as operações militares - *Procedures for Performing a Failure Mode, Effects and Criticality Analysis (Military Procedure MIL-P-1629)*. Esta norma foi utilizada como uma técnica de avaliação da confiabilidade para determinar os efeitos nos sistemas e falhas em equipamentos. As falhas foram classificadas de acordo com seus impactos nos sucessos das missões e com a segurança pessoal/equipamento” (www.fmeca.com, 2000). A norma MIL-P- 1629 executa a análise de criticalidade em seu procedimento, logo, não deveria ser FMEA, e sim FMECA.

O FMECA, atualmente, é denominado de *Military Standard MIL-STD-1629A* e teve o seu início na indústria automobilística nos anos 70. Em 1988, a Organização Internacional de Padronização (*International Organization of*

Standardization) lançou a série ISO 9000, dando um impulso às organizações para desenvolverem um Sistema de Gerenciamento de Qualidade formalizado e direcionado às necessidades, desejos e expectativas dos clientes. A QS 9000 é um padrão da indústria automotiva análogo à ISO 9000. As empresas *Chrysler Corporation*, *Ford Motor Company* e *General Motors Corporation* desenvolveram a QS 9000 em um esforço para padronizar o sistema de qualidade fornecedor.

De acordo com a QS 9000 que foi um padrão desenvolvido por um esforço conjunto das “Três Grandes” montadoras, a General Motors, Chrysler e Ford, foi introduzido para a indústria em 1994, os fornecedores de automóveis deveriam utilizar o Planejamento de Qualidade de Produto Avançado (Advanced Product Quality Planning – APQP), incluindo FMEAs de projeto e de processo, e desenvolver um Plano de Controle. Atualmente um novo padrão está sendo desenvolvido pela SAE (Society Automotive Engineering) junto com as empresas: General Motors Corporation, Ford Motor Company e a Chrysler Corporation (www.fmeca.com, 2000). Sakurada, (2001).

Com isso, ao verificar as vantagens da aplicação desta ferramenta nas empresas do ramo automotivo, diversas outras empresas passaram a utilizar esta ferramenta de análise de risco em seu cotidiano.

Segundo a norma NBR 5462 (1994), FMEA é definido como: um método quantitativo de análise de confiabilidade que envolve o estudo dos modos de falhas que podem existir para cada item, e a determinação dos efeitos de cada modo de falha sobre os outros itens e sobre a função requerida do item. Desdobrando o conceito introduzido no item anterior, pode-se afirmar que o FMEA é uma técnica analítica utilizada por profissional ou equipe de forma a garantir que, até a extensão possível, os modos potenciais de falha e suas causas/mecanismos associados tenham sido considerados e localizados. Na sua forma mais rigorosa, o FMEA é um sumário do conhecimento do

profissional ou equipe (incluindo uma análise de itens que poderiam falhar baseado na experiência e em situações passadas) de como um produto ou processo é desenvolvido.

O modo de falha é a expressão utilizada para caracterizar o processo e o mecanismo de falha que ocorre ou possa ocorrer nos itens. O efeito é maneira pela qual o modo de falha se manifesta. Cada item pode ter diferentes modos de falha. Um determinado modo de falha vai se tornar mais ou menos evidente, dependendo da função que o item está desempenhando naquele caso específico. Palady (2002).

A relação entre modo de falha e efeito, se bem controlada, pode tornar-se uma ajuda muito grande para a análise da confiabilidade e também para os processos de manutenção a serem adotados. A dificuldade, entretanto, consiste que às vezes modos de falha distintos podem se manifestar da mesma maneira, ou seja, apresentam o mesmo efeito. Essa complexidade torna-se ainda mais evidente quando da associação de um item a outro. Palady (2002).

Outro aspecto importante a ser abordado na análise do FMEA é a causa geradora do modo de falha. Embora muitos modos de falha sejam inerentes ao item em análise, o estudo das causas permite aprofundar a relação entre o item e a função e gerar procedimentos mais consistentes para aproveitar bem os efeitos, nas suas primeiras manifestações, no sentido de tomar as providências requeridas antecipando-se à perda da função devido à ocorrência do modo de falha Palady (2002).

Com base nas análises feitas sobre os modos de falha e seus efeitos, são tomadas ações que posteriormente sofrerão uma reavaliação e serão formalmente documentadas.

Sendo assim, a correta utilização da análise dos modos de falhas e efeitos permite que as empresas tenham uma visão global de todas as possíveis falhas que podem vir a surgir em um processo/projeto, permitindo que as mesmas tomem medidas que visem a devida prevenção/correção destes eventos, garantindo assim um retorno significativo da qualidade e confiabilidade.

Para Palady (2002), a aplicação do FMEA pode trazer os seguintes benefícios:

- a) Economia nos custos e tempo de desenvolvimento
- b) Serve como guia do planejamento dos testes mais eficientes
- c) Ajuda a desenvolver sistemas eficazes de Manutenção Preventiva
- d) Fornece idéias para testes incorporados ao projeto
- e) Reduz a ocorrência de eventos não previstos durante o planejamento de um processo
- f) Fornece referencia rápida para resolução de problemas
- g) Reduz a necessidade de mudanças de engenharia
- h) Aumenta a satisfação do cliente
- i) Serve como chave para acompanhar o projeto e atualizá-lo em toda a organização

- j) Reduz controles de custos desnecessários no processo
- k) Identifica as preocupações relacionadas à segurança a serem abordadas
- n) Salvaguarda a repetição dos mesmos erros no futuro
- o) Retém o conhecimento do produto e do processo na organização

Ainda conforme Palady, ao estabelecer os procedimentos do FMEA, pode-se definir o grau de risco de segurança por meio da atribuição dos graus de severidade apropriados a cada definição de risco para o cliente.

Essa ferramenta ajuda as empresas a manter sempre o foco no cliente, garantindo sua satisfação e segurança. Assim, facilita a empresa a identificar características críticas para a qualidade .

Há também o benefício de incorporar dentro da organização a atitude de prevenção de falhas, a atitude de cooperação e trabalho em equipe. Este último é importante para, entre outros aspectos, reter o conhecimento coletivo de uma equipe.

Para Palady (2002), dois tipos distintos de FMEA surgiram desde o seu desenvolvimento em meados da década de 60:

- 1) FMEA de projeto
- 2) FMEA de processo

Dentre esses dois tipos surgiram diversas versões e variações do FMEA e dos formulários de FMEA, que compartilham os mesmos objetivos e exigem elementos básicos comuns para alcançar estes objetivos.

Nos diversos tipos de FMEA existentes, a maneira de aplicar a técnica é a mesma, diferenciando-se somente quanto ao objetivo.

O FMEA de projeto é utilizado para avaliar possíveis falhas no projeto do produto antes da sua liberação para a manufatura. O FMEA de projeto enfoca os modos potenciais de falhas causados pelas deficiências do projeto. Esta ferramenta auxilia a definir se existe a necessidade de realizar alterações no projeto do produto, estabelece prioridades para as ações de melhoria, auxilia na definição de testes e validação do produto, na identificação de características críticas e na avaliação dos requisitos e alternativas do projeto.

Já o FMEA de Processo, proposta deste estudo, é utilizado para avaliar as falhas em processos antes da sua liberação para produção. Enfoca as falhas do processo em relação ao cumprimento dos seus objetivos pré-definidos e está diretamente ligado à capacidade do processo em cumprir esses objetivos. FMEA de processo define necessidades de alterações no processo, estabelece prioridades para as ações de melhoria, auxilia na execução do plano de controle do processo e na análise dos processos de manufatura e montagem.

Ainda segundo Palady (2002), os princípios básicos para as variações do FMEA devem incluir cinco elementos básicos, a fim de garantir sua eficácia ou seu sucesso.

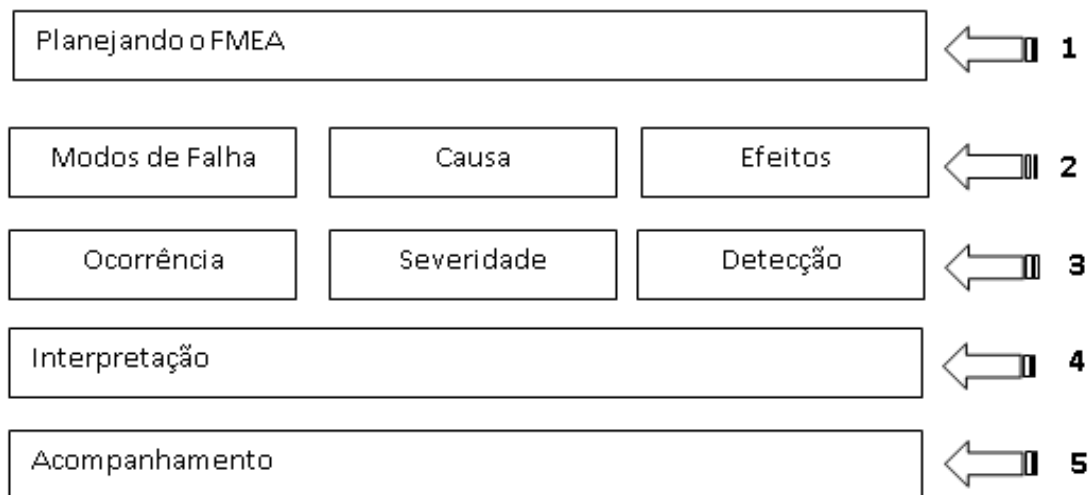


Figura 4: Elementos básicos do FMEA

FONTE - PALADY (2002)

Os cinco elementos descritos na Figura 4 são definidos abaixo:

Selecionar o projeto de FMEA com o maior potencial de retorno de qualidade e confiabilidade para a organização e seus clientes.

Identificar os modos de falhas, causas e efeitos.

A ocorrência, segundo Souza (2008) é caracterizada como “os índices que mostram a probabilidade das causas da falha ocorrer”. A única forma de reduzir efetivamente o índice de ocorrência é a eliminação das causas através de uma alteração no projeto, por exemplo.

Já a severidade, conforme definido por Souza (2008) “é uma avaliação da gravidade do efeito do modo de falha potencial para o próximo componente, subsistema, sistema ou cliente” e também só pode ter seu índice reduzido através da alteração do projeto.

Para Souza (2008) a detecção “é uma avaliação da capacidade dos controles atuais do projeto propostos em identificar uma causa ou a capacidade dos controles atuais do projeto proposto, em identificar o modo de falha subsequente, antes do componente, subsistema ou sistema possa ser liberado para produção”.

Em posse destes conceitos, conclui-se que deve ser implementado um esquema para identificar os modos de falhas mais importantes, ou seja, aqueles relacionados a satisfação do cliente e à qualidade do produto, a fim de mitigar os riscos identificados. Normalmente, realiza-se a quantificação de cada uma destas categorias e, posteriormente, realiza-se a ocorrência e a detecção de cada causa que contribui para o modo de falha, ou avalia-se a ocorrência e a detecção do modo de falha. Independente da abordagem a ser seguida, as conclusões alcançadas devem ser as mesmas.

Priorizar ou selecionar os modos de falhas potenciais que serão tratados em primeiro lugar. A abordagem tradicional utiliza o Número de Prioridade de Risco (RPN), o qual é um índice resultado do produto do índice de ocorrência, de severidade e detecção. Este valor, além de definir a prioridade da falha, é usado para ordenar (classificar) as deficiências do sistema.

Geralmente, os dados devem ser analisados utilizando-se de métodos estatísticos e demais ferramentas de suporte à qualidade e confiabilidade. Estes métodos, além de conferir uma maior segurança ao preencher qualquer uma das colunas da FMEA, proporcionam maior confiabilidade no momento da aprovação das recomendações das medidas corretivas. (Toledo)

O formulário FMEA é um recurso que além de servir como roteiro para a elaboração e desenvolvimento da análise, atua como um registro organizado de todos os dados obtidos. Os layouts do formulário são estabelecidos de

acordo com a necessidade de cada empresa. Sendo que os mesmos devem contar, no mínimo, com os itens apresentados na Figura 5. (Toledo).

É importante notar que o formulário FMEA é um arquivo “vivo” de todas as informações concernentes a um produto/processo. Então, toda vez que ocorrerem alterações no produto ou processo, este documento deverá ser atualizado (Toledo).

Vale ressaltar o documento deve ser revisado periodicamente a fim de incorporar as falhas não previstas. (Toledo).

Análise do Tipo e Efeito de Falha																
Cod_pec : Nome da Peça: Data: Folha No. _____ de _____						<input type="checkbox"/> FMEA de Processo <input type="checkbox"/> FMEA de Produto										
Descrição do produto / processo	Função (ões) do produto	Tipo de Falha Potencial	Efeito de Falha Potencial	Causa da Falha em Potencial	Controles Atuais	Índices				Ações de Melhoria						
						S	O	D	R	Ações recomendadas	Responsável/prazo	Medidas Implantadas	Índices Atuais			
													S	O	D	R
Quem está sendo analisado ?	Quais funções ou características devem ser atendidas ?	Como a função ou característica pode não ser cumprida ?	Que efeitos tem este tipo de falha ?	Quais poderiam ser as causas ?	Quais medidas de prevenção e descoberta poderiam ser tomadas ?					Quais os riscos prioritários? Quais medidas podem ser tomadas para atenuar os riscos?						

S = Severidade **O** = Ocorrência **D** = Detecção **R** = Riscos

Figura 5 - Formulário FMEA

Fonte: Apostila FMEA – Toledo (adaptada pela autora)

SEVERIDADE

Índice	Severidade	Critério
1	Mínima	O cliente mal percebe que a falha ocorreu
2	Pequena	Ligeira deterioração no desempenho com leve descontentamento do cliente;
3		
4	Moderada	Deterioração significativa no desempenho de um sistema com descontentamento do cliente
5		
6		
7	Alta	Sistema deixa de funcionar e grande descontentamento do cliente
8		
9	Muito alta	Idem ao anterior porém afeta a segurança
10		

OCORRÊNCIA			
Índice	Ocorrência	Proporção	Cpk
1	Remota	1:1.000.000	Cpk > 1,67
2	Pequena	1:20.000	Cpk > 1,00
3		1:4.000	
4	Moderada	1:1.000	Cpk < 1,00
5		1:400	
6		1:80	
7	Alta	1:40	
8		1:20	
9	Muito alta	1:8	
10		1:2	

DETECÇÃO		
Índice	Deteccão	Critério
1	Muito Grande	Certamente será detectado
2		
3	Grande	Grande probabilidade de ser detectado
4		
5	Moderada	Provavelmente será detectado
6		
7	Pequena	Provavelmente não será detectado
8		
9	Muito Pequena	Certamente não será detectado
10		

Figura 6: Exemplos de Critérios de Risco

Fonte: Toledo (adaptado pela autora)

CAPÍTULO III - RESULTADOS E DISCUSSÕES

Para entendermos e avaliarmos a interface entre estes sistemas o presente trabalho irá inter-relacionar os fluxogramas destes dois sistemas com as saídas desta relação deixando claro a importância de cada sistema.

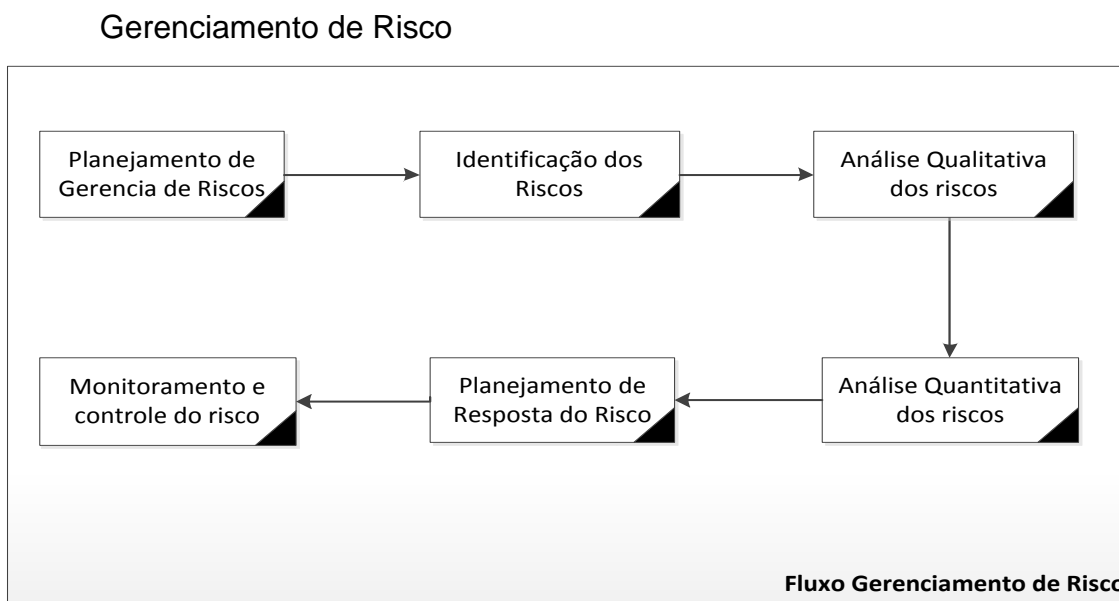


Figura 7 – Fluxo de gerenciamento de risco

Fonte: Apresentação Ana Sampaio (Farmanguinhos-2009)

O planejamento de gerência de riscos prevê como saída a decisão de como abordar, planejar e executar as atividades de Gerenciamento de riscos, através das metodologias aplicadas, funções e responsabilidades, orçamentação, tempos, categorias de risco, definições de probabilidade e impactos dos riscos, revisão das tolerâncias das partes interessadas, formatos de relatórios e acompanhamento.

A identificação dos riscos prevê como saída a lista de riscos identificados, lista de respostas possíveis, causa raiz do risco identificada.

Análise qualitativa dos riscos, visa a priorização dos riscos através da probabilidade, ocorrência e impacto, prazo, tolerância, restrições e custo, cronograma, escopo e qualidade requerida, riscos agrupados por categorias, lista de riscos que exigem resposta a curto prazo.

Análise quantitativa dos riscos é a análise numérica do efeito dos riscos identificados nos objetivos, viabilizando a análise probabilística do cenário ou projeto, probabilidade de realização dos objetivos de custo e tempo, lista de riscos quantificados e tendências dos resultados da análise quantitativa de riscos.

Planejamento de resposta do risco, prevê o desenvolvimento de opções e ações para aumentar as oportunidades e reduzir as vulnerabilidades. As seguintes saídas são propostas, tais como, registro dos riscos, planejamento de gerenciamento do projeto, acordos contratuais e ações relacionadas a riscos.

Monitoramento e controle do risco que é o acompanhamento dos riscos identificados, através de monitoramento dos riscos residuais, identificação dos novos riscos, execução de planos de respostas a riscos e avaliação da sua eficácia durante todo o ciclo de vida do produto, processo ou projeto. Suas saídas se dão através dos registros dos riscos, das mudanças solicitadas, ações corretivas recomendadas, ações preventivas recomendadas, atualizações de processos organizacionais e planos de gerenciamento.

Controle de Mudanças

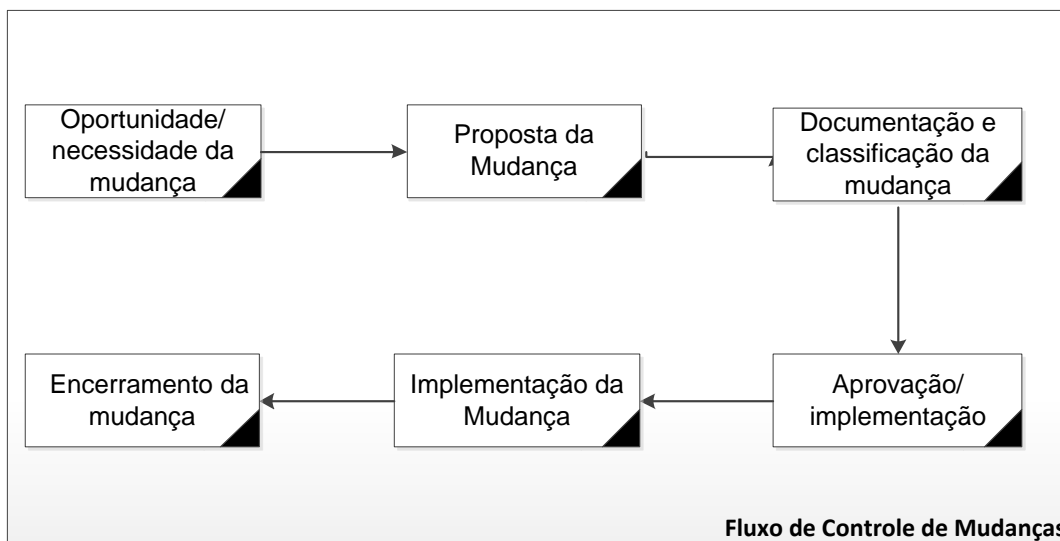


Figura 8: Fluxo de Controle de Mudanças

Fonte: A autora

O Gerenciamento de Mudanças na Indústria Farmacêutica acontece da seguinte forma:

Oportunidade/necessidade da mudança. O processo de controle de Mudanças inicia-se através de uma oportunidade de melhoria em determinada área, sistema, documentação no escopo da Indústria Farmacêutica ou da necessidade de se alterar os sistemas, equipamentos, documentos, procedimentos em vigor. Toda mudança deve ser tratada como um projeto e este deve ser estudado com metodologia específica, tendo como saídas funções e responsabilidades, orçamento, cronograma, tempo, execução, avaliações, documentação e acompanhamento. Esta etapa do Controle de Mudanças está relacionada ao Planejamento de Gerência de Riscos.

Proposta da Mudança. Esta proposta de mudança deve ser documentada e classificada de acordo com o procedimento de Controle de Mudança vigente na organização. Saídas desta etapa: A formalização da mudança de forma documental, ou seja, o registro concreto desta alteração.

Documentação e classificação da mudança. Neste momento avalia-se o plano de implementação, registrando as atividades necessárias para verificar quais serão os impactos sobre cada uma delas e a avaliação da efetividade da mudança. Saídas para este processo, classificações de impacto da mudança, abrangência, impacto regulatório, avaliação do impacto em especificações, validações, qualificações, estabilidade e para o negócio da empresa. Esta etapa está relacionada a identificação dos riscos, a listagem dos riscos identificados para a alteração proposta.

Aprovação/implementação. A mudança sendo aprovada, a mesma segue para execução e acompanhamento dos prazos estabelecidos para cada medida necessária a implementação da mudança. As saídas deste processo cabem a execução das ações propostas, custo de execução, recurso material e humano para sua conclusão, atendimento ao cronograma de execução e entrega além de atender a qualidade requerida após a implementação desta mudança, ou seja análise qualitativa dos riscos.

Implementação da Mudança. É a certificação de que todas as medidas propostas foram realizadas e que toda a documentação de suporte (evidências) necessárias para possíveis rastreamentos esteja anexada ao formulário de Controle de Mudanças. As saídas para esta etapa consistem na evidência da realização e conclusão do projeto dentro do prazo e cronograma previsto, os riscos foram quantificados e que os mesmos foram mitigados através da implementação desta alteração, estando dentro da análise quantitativa dos riscos.

Encerramento da mudança. O acompanhamento da mudança após a conclusão da sua implementação ocorre a partir da avaliação da efetividade. A partir da sua conclusão, toda vez que for necessária uma nova alteração, um novo formulário deverá ser iniciado para cada situação, garantindo que todas as propostas sejam avaliadas, documentadas e rastreadas. A saída para este

processo se dá através dos formulários de mudança, com as ações preventivas e corretivas implementadas, através das atualizações, criações ou alterações dos processos estabelecidos na empresa, podendo desta forma estar atrelado a fase de monitoramento e controle dos riscos.

Através desta abordagem é possível verificar a importância da criação/aprovação de uma avaliação de risco preliminar a criação e implementação das mudanças. Porém nada nos impede de correlacionar todas as saídas do processo de Controle de Mudanças as saídas do process de Gerenciamento de Risco, uma vez que toda mudança é um projeto e a mesma deve ser estudada e avaliada antes da mesma chegar ao setor de Garantia de Qualidade. Desta forma percebemos que as etapas do Gerenciamento de risco podem ser aplicadas as etapas de implementação do Gerenciamento de Mudanças em uma Indústria Farmacêutica e que está correlação é de suma importância para que o Controle de Mudanças possa ser eficaz e alcance o objetivo a que se destina. Com os riscos mapeados, avaliados e documentados é possível implementar mudanças de forma segura para o paciente, para a qualidade do produto e manter o direito de operar da empresa, com esta avaliação será possível ao corpo técnico envolvido nas alterações perceber e quantificar os riscos antes da implementação das alterações podendo mitigar os mesmos, ou avaliar se é possível a convivências com o mesmo de acordo com o proposto pela alteração.

A ferramenta de Gerenciamentos de Riscos dá subsídios para que a empresa possa decidir pelas alterações, possa decidir pela aceitação dos riscos ou possa buscar formas de melhorar e melhor conviver com eles no dia-a-dia da sua rotina de trabalho.

3.1 Conclusão

O Controle de Mudanças é parte integrante do Sistema da Qualidade de uma Indústria Farmacêutica, embora em literatura não seja encontrado subsídios práticos de evidências deste sistema, as legislações, as normas de qualidade descreve suas inúmeras funções e aplicabilidades neste ramo da indústria.

As mudanças serão mais eficazes se forem avaliadas e documentadas de forma segura e eficaz.

Entender Controle de Mudanças no mundo globalizado não é visualizá-lo como um sistema isolado e sim como um sistema interligado a outros sistemas e ferramentas de qualidade.

Desta forma este trabalho buscou exemplificar ferramentas que pudessem servir de modelo para as avaliações de risco provenientes dos processos da indústria farmacêutica, FMEA, por exemplo, que quantifica os riscos inerentes a processos e/ou projetos, de forma que as avaliações de risco contribuam para o gerenciamento dos processos, dentro do escopo do gerenciamento de riscos.

Todas as etapas do processo de Controle de Mudanças foram mapeados e inter-relacionados com o processo de gerenciamento de riscos, suas saídas foram citadas de forma a demonstrar a importância do Gerenciamento de riscos para o Controle de Mudanças e como o mesmo se tornará mais confiável e eficaz quando se tornar rotina nas execuções das mudanças.

Implementar o gerenciamento de risco numa indústria farmacêutica não é fácil, demanda esforços, apoio da alta diretoria da empresa e atrelá-lo ao Controle de Mudanças é uma tarefa desafiadora. Este trabalho demonstrou que as etapas de execução destes sistemas estão alinhadas, as saídas do gerenciamento de risco são perfeitamente aplicáveis ao Controle de Mudanças, treinamento e conscientização da importância de se avaliar os riscos, quantificá-los antes das implementações das mudanças contribuirão para o sucesso da implementação de uma Gestão de Qualidade segura e eficaz, ou seja, garantindo assim que os riscos mapeados não afetarão a segurança dos paciente, a qualidade do produto e que não interferirão nas Boas Práticas de Fabricação no âmbito da Indústria Farmacêutica.

Capítulo IV - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Dispõe sobre as boas práticas de fabricação de medicamentos. Resolução-RDC nº 17, de 16 de abril de 2010. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, Ministério da Saúde, Brasília, 19 abr. 2010. Seção 1, p. 95.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Dispõe sobre as boas práticas de fabricação de medicamentos. Resolução-RDC nº 48, de 06 de outubro de 2009. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, Ministério da Saúde, Brasília, 06 de outubro de 2009.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Dispõe sobre as boas práticas de fabricação de medicamentos. Instrução Normativa nº 11, de 07 de outubro de 2009. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, Ministério da Saúde, Brasília, 07 de outubro de 2009.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Dispõe sobre as boas práticas de fabricação de medicamentos. Lei nº 6360 de 23 de setembro de 1976. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, Ministério da Saúde, Brasília, 24 de setembro de 1976.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Dispõe sobre as boas práticas de fabricação de medicamentos. Resolução - RE nº 893 de 07 de novembro de 2003. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, Ministério da Saúde, Brasília, 07 de novembro de 2003.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Dispõe sobre as boas práticas de fabricação de medicamentos. Lei nº 6360 de 23 de setembro de 1976. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, Ministério da Saúde, Brasília, 24 de setembro de 1976.

GGIMP – Gerência de Inspeção e Controle de Medicamentos e Produtos – ANVISA. **Guia Relacionados à Garantia de Qualidade**. Brasília, 31 de outubro de 2006.

Guia FDA (Food and Drug Administration): **ICH Q7A Guidance for Industry Good - Manufacturing Practice Guidance for Active Pharmaceutical Ingredients**, Estados Unidos de Agosto/ 2001.

FDA (Food and Drug Administration): **Quality Systems Manual – 9 Document and Change Control**.

Guia EMEA (*European Medicines Agency Inspections*): **ICH Q9 Quality Risk Management**, London, 31/01/2011.

ISO/IEC **31010:2009**, Risk management – Risk assessment techniques, ABNT, 2011.

CARVALHO, A.. Consolidação de conceitos no gerenciamento de risco. **Revista da Sociedade Brasileira de Controle de Contaminação**. São Paulo, mar./abr.,2009. p. 6-11. Disponível em:<http://www.sbcc.com.br/sumario_39.htm>. Acesso em: 15 maio 2011.

FERREIRA,H.P.; **Sistema de gestão de qualidade**: estudo de caso farmanguinhos, Rio de Janeiro:FIOCRUZ, 2004.p.20;24-26.

KLAFKE,A.T.; **Medição de desempenho na indústria farmacêutica como estratégia de suporte para a implementação do sistema da qualidade**, Porto Alegre:UFRGS, 2004. p.13. Disponível em:<<http://www.lume.ufrgs.br/handle/10183/12084>>. Acesso em: 20/06/2011.

PALADY, P.; **FMEA** : análise dos modos de falha e efeitos: Prevendo e prevenindo problemas antes que ocorram. 2.ed. São Paulo:IMAM, 2002.

Moretto, L.; Jr Santos, N. **Gerenciamento do Procedimento de Controle de Mudanças na Indústria Farmacêutica**. São Paulo. Federação Brasileira da Industria Farmacêutica -Febrafarma 2006, vol. 7.

Toledo, J. C.; Amaral, D. C. **FMEA – Análise do Tipo e Efeito de Falha.** GEPEQ – Grupo de Estudos e Pesquisa em Qualidade DEP – UFSCar.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **NBR5462: Confiabilidade e Manutenibilidade.** Rio de Janeiro. 11/1994.

Sakurada, E., Y.,. As técnicas de Análise do Modo de Falhas e seus Efeitos e Análise da Árvore de Falhas no desenvolvimento e na avaliação de produtos – UFSC - Dissertação de Mestrado, 2001.

Souza, C., C., FMEA COMO FERRAMENTA DA QUALIDADE: O CASO DO DEPARTAMENTO DE EMBALAGENS DE UMA INDÚSTRIA DO SETOR FARMACÊUTICO – UFOP - Ouro Preto, 2008.

Longo, R. M. J., Gestão da Qualidade: Evolução histórica, Conceitos Básicos e Aplicação na Educação. IPEA Brasília, 1996.

Bonduelle, G., Ferramentas de Controle. UFPR - Curso de Pós-Graduação em Gestão Florestal - mod. Qualidade Total para a Produção Florestal.

Araujo, A. L. S. Gerenciamento e Análise de Riscos. In: aula ministrada no curso lato sensu (Tecnologia Industrial Farmacêutica - TIF) Rio de Janeiro: Farmanguinhos - FIOCRUZ, 2009.