

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ  
FARMANGUINHOS - INSTITUTO DE TECNOLOGIA EM FÁRMACOS

MARCIO SCHIAVELLI DE TOLEDO

**COMPARATIVO ENTRE INSPEÇÃO AUTOMÁTICA E INSPEÇÃO VISUAL  
MANUAL DA VACINA TRÍPLICE VIRAL E ANÁLISE DE RISCOS DE SEU  
PROCESSO PRODUTIVO EM BIO-MANGUINHOS**

RIO DE JANEIRO

2014

MARCIO SCHIAVELLI DE TOLEDO

**COMPARATIVO ENTRE INSPEÇÃO AUTOMÁTICA E INSPEÇÃO VISUAL  
MANUAL DA VACINA TRÍPLICE VIRAL E ANÁLISE DE RISCOS DE SEU  
PROCESSO PRODUTIVO EM BIO-MANGUINHOS**

Monografia apresentada ao Curso de Pós-Graduação *Lato Sensu* de Farmanguinhos - Fiocruz para obtenção de grau de Especialista em Tecnologias Industriais Farmacêuticas.

Orientador: M.Sc. Alexander da Silva Neves

RIO DE JANEIRO

2014

Ficha catalográfica elaborada pela  
Biblioteca de Medicamentos e Fitomedicamentos/ Farmanguinhos / FIOCRUZ - RJ

T649c Toledo, Marcio Schiavelli de

Comparativo entre inspeção automática e inspeção visual manual da vacina tríplice viral e análise de riscos de seu processo produtivo em Bio-Manguinhos. / Marcio Schiavelli de Toledo. – Rio de Janeiro, 2014.

xiii, 50f : il. ; 30 cm.

Orientador: Alexander da Silva Neves, MSc.

Monografia (especialização) – Instituto de Tecnologia em Fármacos – Farmanguinhos, Pós-graduação em Tecnologias Industriais Farmacêuticas, 2014.

Bibliografia: f. 47-50

1. Vacina. 2. Liófilo. 3. Desvios. 4. Inspeção visual manual.  
5. Inspeção automática. I. Título.

CDD 615.372

MARCIO SCHIAVELLI DE TOLEDO

**COMPARATIVO ENTRE INSPEÇÃO AUTOMÁTICA E INSPEÇÃO VISUAL  
MANUAL DA VACINA TRÍPLICE VIRAL E ANÁLISE DE RISCOS DE SEU  
PROCESSO PRODUTIVO EM BIO-MANGUINHOS**

Monografia apresentada ao Curso de Pós-Graduação *Lato Sensu* de Farmanguinhos - Fiocruz para obtenção de grau de Especialista em Tecnologias Industriais Farmacêuticas.

Orientador: M.Sc. Alexander da Silva Neves

BANCA EXAMINADORA

---

Nome: M.Sc. Alexander da Silva Neves  
Local: Bio-Manguinhos (Fiocruz)

---

Nome: M.Sc. Frank Eduardo de Moraes Rego Fairbairn Coelho  
Local: Bio-Manguinhos (Fiocruz)

---

Nome: M.Sc. Ricardo da Costa Lopes  
Local: Bio-Manguinhos (Fiocruz)

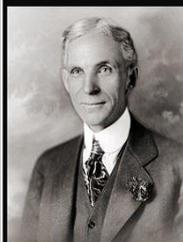
Rio de Janeiro, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2014.

## **DEDICATÓRIA**

Dedico este trabalho aos meus avós (*in memoriam*),  
aos meus pais, irmã, esposa e filha.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço ao meu orientador Alexander da Silva Neves e aos colegas Gisele Cotias Netto, Pedro de Oliveira e Anselmo Marques de Oliveira. Todos tiveram importância na realização deste trabalho.



Qualidade significa fazer certo quando ninguém está olhando.

(Henry Ford)

1863-1947

## RESUMO

TOLEDO, M. S. **Comparativo entre inspeção automática e inspeção visual manual da vacina tríplice viral e análise de riscos de seu processo produtivo em Bio-manguinhos**. Rio de Janeiro, 2014. Monografia: Pós-Graduação em Tecnologias Industriais Farmacêuticas. Farmanguinhos, Fiocruz, Rio de Janeiro, 2014. 50p.

Bio-Manguinhos, uma unidade da Fiocruz, possui entre vários objetivos a produção de vacinas sob a demanda do Ministério da Saúde. Uma delas é a Vacina Sarampo, Caxumba, Rubéola. Ao longo do seu processo produtivo, esta vacina deve sofrer um processo de estabilização, no intuito de garantir sua qualidade ao longo de todo o prazo de validade, chamado de liofilização, que desidrata a vacina transformando-a em um líofilo de baixo teor de umidade. Logo após, os frascos com a vacina são recravados e a inspeção visual manual de prováveis desvios ocorre. No entanto, este último representa um risco de frascos defeituosos não serem percebidos e retirados pelo operador devido à velocidade da máquina recravadora e a fadiga que tal processo causa ao ser humano. Este trabalho tem como objetivo comparar o método de inspeção visual manual vigente e o método de inspeção automático para o qual a empresa irá migrar em 2014 e sugerir quais serão os desafios nos quais o novo método de inspeção deverá ter maior foco para atender aos critérios de qualidade de Bio-Manguinhos. Para tal, foi realizada a compilação de perdas dos lotes produzidos da Vacina Sarampo, Caxumba, Rubéola no ano de 2013 após a inspeção visual manual e a realização de análise de risco do seu processo produtivo utilizando a ferramenta de Análise de Modo e Efeito de Falha (FMEA) e Análise de Pareto de forma a demonstrar os principais desvios deste processo. Com o mapeamento e as análises realizadas foi possível verificar onde ocorrem as maiores perdas do processo e demonstrar que a aquisição de uma revisora automática de frascos também traz desvantagens ao processo. Porém, mesmo com algumas desvantagens, a diminuição do risco de aprovação de desvios se sobrepõe ao se tratar da qualidade dos produtos a serem entregues ao mercado.

**Palavras-chave:** Bio-Manguinhos. Fiocruz. Vacina. Recravados. Liofilização. Líofilo. Frasco. Desvios. FMEA. Gráfico de Pareto. Inspeção visual manual. Revisão automática.

## ABSTRACT

TOLEDO, M. S. **Comparativo entre inspeção automática e inspeção visual manual da vacina tríplice viral e análise de riscos de seu processo produtivo em Bio-manguinhos**. Rio de Janeiro, 2014. Monografia: Pós-Graduação em Tecnologias Industriais Farmacêuticas. Farmanguinhos, Fiocruz, Rio de Janeiro, 2014. 50p.

Bio-Manguinhos, a unit from Fiocruz, has among many objectives the production of vaccines under demand of the Ministério da Saúde (Ministry of Health). One of its main is the Sarampo, Caxumba, Rubéola vaccine (Measles, Mumps, Rubella). Because of its formulation, the TVV vaccine within the production steps must undergo a critical stabilization process called lyophilization, which dehydrate the vaccine turning it into a low humidity solid pellet. Afterwards, the vials with the vaccine are sealed and the visual inspection of probable deviances occur.

Nevertheless, the manual inspection process represents a risk of defective vials not being perceived and removed by the operator because of the sealing machine speed and the fatigue that such process causes to the human being.

This work has as objective compare the current visual inspection method and the automatic one to which the company is going to migrate in 2014 and suggest the challenges on which this new inspection method must be focused to attend the quality criteria of Bio-Manguinhos.

To achieve this, a losses compilation from de 2013 batches of the TVV vaccine after visual inspection and the realization of the Pareto Analysis and risk analysis using the FMEA tool (Failure Mode and Effect Analysis) in order to demonstrate the most main process deviances.

With the mapping and analysis held, it was possible to verify where most process losses occur and demonstrate that the acquisition of a automatic vial inspection machine also brings disadvantages to the process. However, even with such disadvantages, the decrease of approval risk worth it in the case of the quality of the products delivered to the market.

**Key-words:** Bio-Manguinhos. Fiocruz. Vaccine. Crimping. Lyophilization. Wafer. Vial. Deviance. FMEA. Pareto Graphic. Visual inspection. Automatic inspection.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>Figura 1</b>	Esquema produtivo da vacina TVV 10 doses.	<b>Página 7</b>
<b>Figura 2</b>	Representação da administração de diluente.	<b>Página 8</b>
<b>Figura 3</b>	Cartucho e frasco.	<b>Página 8</b>
<b>Figura 4</b>	Selos ou lacres de $\varnothing = 20$ mm feitos de alumínio.	<b>Página 10</b>
<b>Figura 5</b>	Esquema de recravação mostrando frasco, rolha e lacre.	<b>Página 12</b>
<b>Figura 6</b>	Exemplo de frascos antes e após a recravação.	<b>Página 12</b>
<b>Figura 7</b>	Frasco perfeitamente recravado.	<b>Página 13</b>
<b>Figura 8</b>	Desvio: frasco mal recravado.	<b>Página 13</b>
<b>Figura 9</b>	Desvio: liófilo na rolha.	<b>Página 13</b>
<b>Figura 10</b>	Desvio: volume baixo (pouco liófilo).	<b>Página 13</b>
<b>Figura 11</b>	Desvio: “puff” alto (liófilo esponjoso) acima do ombro.	<b>Página 14</b>
<b>Figura 12</b>	Desvio: liófilos mal formados. Conteúdo ainda liquefeito.	<b>Página 14</b>
<b>Figura 13</b>	Desvio: frascos vazios.	<b>Página 14</b>
<b>Figura 14</b>	Desvio: explosão do liófilo.	<b>Página 14</b>
<b>Figura 15</b>	Desvio: frasco sem rolha.	<b>Página 14</b>
<b>Figura 16</b>	Desvio: frascos quebrados/rachados.	<b>Página 14</b>
<b>Figura 17</b>	Desvio: frascos mal arrolhados ou semiabertos.	<b>Página 15</b>
<b>Figura 18</b>	Desvio: liófilo no ombro.	<b>Página 15</b>
<b>Figura 19</b>	Desvio: liófilos com partículas.	<b>Página 15</b>
<b>Figura 20</b>	Nova revisora automática de inspeção.	<b>Página 15</b>
<b>Figura 21</b>	Tele câmera dupla para inspeção de frascos.	<b>Página 16</b>
<b>Figura 22</b>	Tele câmera individual para inspeção do fundo dos frascos.	<b>Página 16</b>
<b>Figura 23</b>	Captura de imagem do liófilo.	<b>Página 17</b>
<b>Figura 24</b>	Análise de imagem do liófilo.	<b>Página 17</b>
<b>Figura 25</b>	Unidade de Inspeção 1.	<b>Página 18</b>
<b>Figura 26</b>	Unidade de Inspeção 2.	<b>Página 18</b>
<b>Figura 27</b>	Unidade de Inspeção 3.	<b>Página 18</b>
<b>Figura 28</b>	Unidade de Inspeção 4.	<b>Página 18</b>

<b>Figura 29</b>	Unidade de Inspeção 5.	<b>Página 18</b>
<b>Figura 30</b>	Unidade de Inspeção 6.	<b>Página 18</b>
<b>Figura 31</b>	Unidade de Inspeção 7.	<b>Página 19</b>
<b>Figura 32</b>	Unidade de Inspeção 8.	<b>Página 19</b>
<b>Figura 33</b>	Layout das Unidades de Inspeção.	<b>Página 19</b>
<b>Figura 34</b>	Gráfico de Pareto.	<b>Página 35</b>
<b>Figura 35</b>	Gráfico de Rosca.	<b>Página 35</b>
<b>Figura 36</b>	Liófilo na posição vertical.	<b>Página 42</b>

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b>	Critérios de severidade, ocorrência e detecção.	<b>Página 24</b>
<b>Tabela 2</b>	Modelo proposto de formulário FMEA com fluxograma de preenchimento.	<b>Página 26</b>
<b>Tabela 3</b>	Compilação dos lotes 2013 da vacina TVV e suas perdas não recravadas após inspeção visual manual.	<b>Páginas 28 a 30</b>
<b>Tabela 4</b>	Compilação dos lotes 2013 da vacina TVV e suas perdas recravadas após inspeção visual manual.	<b>Páginas 31 a 33</b>
<b>Tabela 5</b>	Somatório das tabelas 3 e 4, cálculos das porcentagens e das ocorrências dos desvios.	<b>Página 33</b>
<b>Tabela 6</b>	Dados para Gráfico de Pareto (em ordem decrescente dos quantitativos dos desvios).	<b>Página 33</b>
<b>Tabela 7</b>	Formulário FMEA para a inspeção visual manual.	<b>Página 37</b>
<b>Tabela 8</b>	Quantitativos e porcentagens de aprovações e rejeitos pela inspeção automática.	<b>Página 38</b>
<b>Tabela 9</b>	Modos de falha do processo de inspeção visual manual e unidades de inspeção onde poderão ser detectados pelo método automático.	<b>Página 39</b>

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

<b>ABNT</b>	Associação Brasileira de Normas Técnicas
<b>AIDS</b>	<i>Acquired ImmunoDeficiency Syndrome</i>
<b>Anvisa</b>	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
<b>Bio-Manguinhos</b>	Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos
<b>BPF</b>	Boas Práticas de Fabricação
<b>CFR</b>	<i>Code Of Federal Regulations</i>
<b>CPFI</b>	Centro de Processamento Final de Imunobiológicos
<b>CPR</b>	Coeficiente de Prioridade do Risco
<b>CTV</b>	Complexo Tecnológico de Vacinas
<b>DST</b>	Doenças Sexualmente Transmissíveis
<b>DTP</b>	Difteria, tétano e <i>pertussis</i>
<b>FDA</b>	<i>Food and Drug Administration</i>
<b>FMEA</b>	<i>Failure Modes and Effects Analysis</i>
<b>Fiocruz</b>	Fundação Oswaldo Cruz
<b>IA</b>	Inspeção Automática
<b>ICH</b>	<i>International Conference On Harmonization</i>
<b>IEC</b>	<i>International Electrotechnical Commission</i>
<b>IFA</b>	Ingrediente Farmacêutico Ativo
<b>ISO</b>	<i>International Organization of Standardization</i>
<b>IVM</b>	Inspeção Visual Manual
<b>Hib</b>	<i>Haemophilus influenzae</i> tipo B
<b>OMS</b>	Organização Mundial de Saúde
<b>PNI</b>	Programa Nacional de Imunização
<b>SUS</b>	Sistema Único de Saúde
<b>TVV</b>	<i>Triple Viral Vaccine</i>
<b>WFI</b>	<i>Water For Injection</i>

## SUMÁRIO

<b>CAPÍTULO 1 - REFERENCIAL CONCEITUAL</b> .....	4
1.1 O INSTITUTO DE TECNOLOGIA EM IMUNOBIOLOGICOS (BIOMANGUINHOS) .....	4
1.2 A VACINA SARAMPO, CAXUMBA, RUBÉOLA E SEU FLUXO PRODUTIVO .....	6
<b>1.2.1 A liofilização</b> .....	8
<b>1.2.2 A recravação</b> .....	10
<b>1.2.3 A inspeção visual manual (IVM)</b> .....	12
<b>1.2.4 Critérios de seleção de frascos com desvio nos processos de IVM</b> .....	13
1.3 A REVISORA AUTOMÁTICA DE INSPEÇÃO .....	15
<b>1.3.1 Descrição do processo</b> .....	16
1.4 GRÁFICO DE PARETO E GRÁFICO DE ROSCA .....	20
1.5 GESTÃO DE RISCOS E ANÁLISE DE RISCOS PELO MÉTODO FMEA ...	21
<b>1.5.1 O método FMEA</b> .....	21
<b>1.5.2 Os tipos de FMEA</b> .....	22
<b>1.5.3 Metodologia de execução do FMEA</b> .....	22
<b>1.5.4 O formulário FMEA</b> .....	25
<b>CAPÍTULO 2 – METODOLOGIA DO TRABALHO</b> .....	27
2.1 COLETAS DE DADOS PARA CONHECIMENTOS DOS DEFEITOS CRÍTICOS, CÁLCULOS DAS OCORRÊNCIAS E PORCENTAGENS CUMULATIVAS .....	27
2.2 PREENCHIMENTO DOS FORMULÁRIOS FMEA PARA O PROCESSO DE INSPEÇÃO VISUAL MANUAL .....	36
2.3 PREVISÃO DE PERFORMANCE DO PROCESSO DE INSPEÇÃO AUTOMÁTICO .....	38
<b>CAPÍTULO 3 – ANÁLISE DE RESULTADOS</b> .....	40
3.1 ANÁLISE DE RESULTADOS DO PROCESSO DE INSPEÇÃO VISUAL MANUAL .....	40
3.2 ANÁLISE DE RESULTADOS DO PROCESSO DE INSPEÇÃO AUTOMÁTICA .....	42
<b>CAPÍTULO 4 – CONCLUSÃO</b> .....	44
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	47

## INTRODUÇÃO

O Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos (Bio-Manguinhos) é uma unidade da Fiocruz (Fundação Oswaldo Cruz) – cuja missão definida em seu VI Congresso Interno (2010) é:

Produzir, disseminar e compartilhar conhecimentos e tecnologias voltados para o fortalecimento e a consolidação do Sistema Único de Saúde (SUS) e que contribuam para a promoção da saúde e da qualidade de vida da população brasileira, para a redução das desigualdades sociais e para a dinâmica nacional de inovação, tendo a defesa do direito à saúde e da cidadania ampla como valores centrais.

Bio-Manguinhos realiza a produção de vacinas, biofármacos, e *kits* reagentes para diagnósticos de doenças para atender às demandas do Ministério da Saúde em suprir o Programa Nacional de Imunização (PNI) do Sistema Único de Saúde (SUS) e, no caso dos *kits*, ao Programa de Doenças Sexualmente Transmissíveis (DST) e AIDS. O excedente de produção de algumas vacinas é exportado a outros países da América Latina, Ásia, África e Oceania.

Um dos produtos do portfólio de Bio-Manguinhos é a Vacina Sarampo, Caxumba, Rubéola ou TVV (*Triple Viral Vaccine*), que previne contra essas três doenças virais. Uma das etapas do processo produtivo desta vacina é a inspeção ou revisão de seu produto liofilizado ou desidratado. Os frascos de vacinas previamente vindos das etapas anteriores são inspecionados por um processo visual manual onde os operadores devem observar e analisar todos os frascos e separá-los em uma mesa giratória quanto aos diversos tipos de desvios de qualidade que os processos prévios possam originar no produto (ex.: frascos vazios, selos mal recravados, líofilos mal formados, presença de fragmentos de vidro e outras partículas estranhas) após a recravação dos mesmos.

Porém, ao longo dos anos foi constatado que, apesar de os operadores serem todos qualificados para essa função, este tipo de inspeção apresenta alguns riscos quanto a utilização final dos produtos, pois se trata de um procedimento visual manual, não automatizado, havendo a possibilidade de haver o risco de aprovação de vacinas com desvio pela limitação da visão humana frente a velocidade da mesa

giratória por onde os frascos com vacina passam e pelos vários tipos de desvios a serem considerados durante o processo.

Com o intuito de modernizar e diminuir o risco de produtos com desvio que possam chegar ao mercado, Bio-Manguinhos adquiriu para a sua linha de produção de vacinas liofilizadas uma máquina revisora automática com previsão de funcionamento para 2014.

O objetivo deste trabalho é de comparar o método atual (visual) e o automático com o qual a empresa irá iniciar em 2014 e sugerir através de uma análise de risco pelo método de Análise de Modo e Efeito de Falha (FMEA - *Failure Modes and Effects Analysis*) e Gráfico de Pareto quais serão os desafios que o novo método de inspeção de desvios de qualidade da vacina tríplice viral a nova revisora deve ter maior foco para atender aos critérios de qualidade de Bio-Manguinhos, os quais são fundamentados por regulações nacionais e internacionais.

Como metodologia para a análise de riscos, uma pesquisa bibliográfica foi realizada em relação às normas atualmente vigentes que têm como temas a Gestão de Riscos (ISO 31000, IEC 60812 e ICH Q9) e registros eletrônicos e assinaturas eletrônicas (CRF 21 – part 11). Foram realizados um levantamento histórico e avaliação dos registros de produção dos 109 lotes da vacina TVV produzidos em 2013 em Bio-Manguinhos para obtenção das informações referentes aos desvios encontrados nas etapas de recravação e inspeção visual manual (IVM). Os resultados foram compilados englobando os tipos de perdas, quantidades, e rendimentos totais de cada lote, demonstrando porcentagens e proporções de cada desvio. Cada desvio serviu de base para o preenchimento do formulário de análise de riscos FMEA e confecção de Gráfico de Pareto e, conseqüente, para as devidas conclusões.

Como justificativa de realização, este trabalho demonstra a importância da melhoria contínua da qualidade na Indústria Farmacêutica, seja pela aquisição de novas máquinas, modernização de processos produtivos ou redefinição de seus processos através do conhecimento, de forma a manter ou atingir a excelência da qualidade dos produtos.

Este trabalho foi dividido em capítulos, a saber:

No Capítulo 1, será apresentado o referencial conceitual. A importância histórica de Bio-Manguinhos, a apresentação da vacina TVV e a descrição do seu processo produtivo com as etapas fundamentais para a compreensão do processo.

Em seguida, os conceitos de Gestão de Riscos com enfoque principal ao método FMEA incluindo seus tipos, metodologia de execução e preenchimento de formulário além da Análise de Pareto que será explicitado.

Logo após, será exemplificado o modo de funcionamento da revisora automática e como seu processo está sendo desenhado.

No capítulo 2 a metodologia do trabalho será explicada com a demonstração dos dados coletados durante a pesquisa.

No capítulo 3 será realizada a análise de resultados do levantamento realizado para a inspeção visual manual e para a inspeção automática comparando os dois tipos de processo.

No capítulo 4, por fim, será apresentada a conclusão deste trabalho.

## CAPÍTULO 1 – REFERENCIAL CONCEITUAL

### 1.1 - O INSTITUTO DE TECNOLOGIA EM IMUNOBIOLOGICOS (BIO-MANGUINHOS)

Importância histórica: o Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos (Bio-Manguinhos) é uma unidade técnico-científica da Fundação, situada no *campus* de Manguinhos, na Avenida Brasil, pertencendo, portanto, à área original de surgimento da Fiocruz (PORTAL BIOMANGUINHOS, 2014).

Foi fundado em 4 de maio de 1976, então como sendo um conjunto de pequenos laboratórios concentrados na pesquisa de febre tifoide, cólera, febre amarela e meningite. Neste ano, assinou contrato de transferência de tecnologia com o Instituto Mérieux da França para produção da vacina meningocócica AC (PORTAL BIO-MANGUINHOS, 2014).

Ainda nos anos 80 iniciou a produção de antígenos de *Salmonella typhi* e também de reativos para diagnóstico de *Escherichia coli*. Realizou transferência de tecnologia do Japão (Instituto Biken) para fabricação de vacinas contra sarampo e de poliomielite, dando início à produção de ambas (PORTAL BIO-MANGUINHOS, 2014).

Nos anos 90 houve a construção do Complexo Tecnológico de Vacinas (CTV) e do Centro de Processamento Final de Imunobiológicos (CPFI) como parte do seu complexo industrial. Realiza a transferência de tecnologia também com o Instituto Biken da vacina contra rubéola e inicia a produção da vacina *Haemophilus influenzae b* (Hib) após acordo de transferência de tecnologia da Smithkline Biologicals da Bélgica (PORTAL BIOMANGUINHOS, 2014).

Já no século XXI, obtém o Certificado de Boas Práticas de Fabricação (BPF) emitido pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) para a vacina

da febre amarela e logo a seguir a pré-qualificação da Organização Mundial da Saúde (OMS) para fornecê-la internacionalmente; realiza transferência de tecnologia com a GlaxoSmithKline da vacina sarampo, caxumba, rubéola (tríplice viral) e com o Biocen de Cuba para os biofármacos alfaepoetina 2b e alfaepoetina; desenvolve e lança vários testes rápidos para diagnóstico; obtém o Certificado de BPF (Boas Práticas de Fabricação) para todas as linhas de vacinas e diluentes, entre outras grandes realizações (PORTAL BIOMANGUINHOS, 2014).

O portfólio de Bio-Manguinhos engloba dez vacinas essenciais para o Ministério da Saúde e seu calendário básico de imunização. São elas:

- a) a Vacina adsorvida Difteria, Tétano, *Pertussis* e *Haemophilus Influenzae* b (conjugada) ou tetravalente: bacteriana;
- b) a Vacina Febre Amarela (atenuada) ou antiamarílica: viral. Primeiro processo realizado em 1937;
- c) a Vacina *Haemophilus influenzae* b (conjugada): bacteriana, imuniza contra este microrganismo que provoca meningite, pneumonia, infecções no sangue, etc.;
- d) a Vacina Meningocócica AC (polissacarídica): bacteriana, previne infecções por *Neisseria meningitidis* de sorogrupos A e C que provocam meningite;
- e) a Vacina Pneumocócica 10-valente: bacteriana. Previne infecção pelo *Streptococcus pneumoniae* que causa otite em bebês;
- f) a Vacina poliomielite 1, 2 e 3 (atenuada): viral. Utiliza cepas de vírus atenuados Sabin tipos I, II e III. Imuniza contra a poliomielite;
- g) a Vacina poliomielite 1, 2 e 3 (inativada): viral. Utiliza cepas de vírus atenuados Sabin tipos I, II e III. Imuniza contra a poliomielite;
- h) a Vacina Rotavirus Humano: viral, contra surgimento de gastroenterites por rotavirus;
- i) a Vacina Sarampo, Caxumba, Rubéola (tríplice viral ou TVV): viral. Imuniza contra essas três doenças;
- j) a Vacina Sarampo, Caxumba, Rubéola e Varicela (tetravalente): viral. Imuniza contra essas quatro doenças.

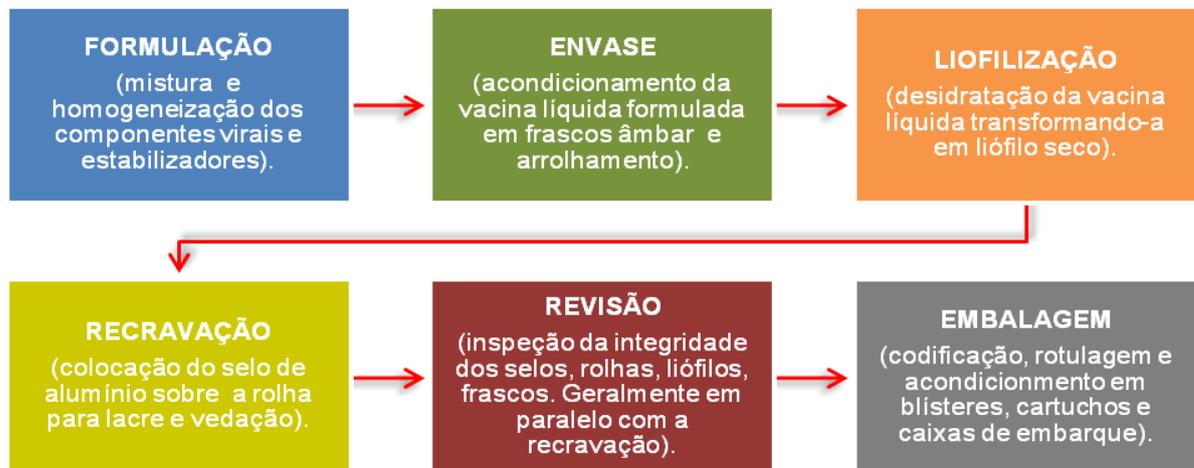
## 1.2 A VACINA SARAMPO, CAXUMBA, RUBÉOLA E SEU FLUXO PRODUTIVO

A Vacina Sarampo, Caxumba, Rubéola ou TVV era o único imunobiológico constante no calendário básico de vacinação que era importado pelo Ministério da Saúde até a transferência de tecnologia com a GlaxoSmithkline em 2003. É formulada para possuir 10 doses em cada frasco dos três concentrados virais atenuados ou IFAs (Ingredientes Farmacêuticos Ativos), de sarampo (cepa Schwarz), caxumba (cepa RIT 4385 derivada da Jeryl-Lynn) e rubéola (cepa Wistar RA27/3).

O processo de produção desde a formulação até a embalagem final é realizado no CPFÍ (Centro de Processamento Final de Imunobiológicos) de Bio-Manguinhos e possui as seguintes etapas (figura 1):

- a) a primeira etapa é a formulação, onde em um tanque de aço inox são adicionados estabilizadores e logo após os três componentes virais seguindo uma sequência de adição e mistura pré-determinadas conforme dossiê de produção. Esta etapa é realizada em um ambiente controlado (sob fluxo laminar grau A). Durante o processo é realizado o monitoramento ambiental microbiológico e por contagem de partículas;
- b) após a formulação, o tanque com a vacina formulada segue para a área de envase onde o lote será fracionado através da máquina de envase em frascos âmbar. Os frascos são envasados e semi-arrolhados, acondicionados em bandejas inox com aros ao seu redor e transportados para um dos equipamentos de liofilização. Assim como na formulação, esta etapa é realizada em um ambiente controlado;
- c) após transporte das bandejas para frente da câmara do liofilizador, os frascos são colocados nas prateleiras do equipamento retirando-se a bandeja e mantendo-se o aro em torno dos frascos. Ao final do processo de envase e com o liofilizador carregado com a vacina o ciclo de liofilização se inicia.
- d) a vacina é liofilizada para a formação de uma pastilha desidratada, também chamada de líófilo. Ao final do processo de liofilização as prateleiras se aproximam e se sobrepõem, arrolhando definitivamente os frascos.

- e) com o término do processo de liofilização e com os frascos já fechados com a rolha, a vacina é descarregada do liofilizador e encaminhada para a selagem dos frascos com selo de alumínio num processo chamado recravação. Ao longo do processo de recravação a vacina é inspecionada visualmente em uma mesa giratória. Os frascos que possuem algum desvio como, por exemplo, liófilos mal formados, ausência de conteúdo, selos mal recravados, presença de objetos estranhos, são retirados.
- f) o processamento final da produção da vacina TVV se encerra com a etapa de rotulagem e embalagem. Os frascos são rotulados com a codificação do lote, data de fabricação e validade, e acondicionados em caixas tipo cartucho e estes embalados em caixas de embarque para expedição. São armazenados sob temperatura de 2°C e 8°C para garantir sua conservação e estabilidade pelo prazo de validade de 24 meses se inviolado. A figura 1 demonstra o processamento final da vacina TVV de sua formulação até embalagem do lote.



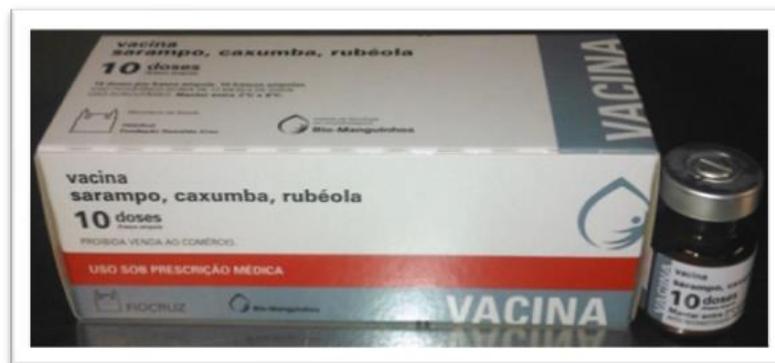
**Figura 1** - Esquema do processo produtivo da vacina TVV 10 doses. Fonte: o autor.



**Figura 2** - representação da administração de diluente. Fonte: o autor.

Para que a vacina seja administrada via intramuscular, o líofilo deve ser diluído em água para injetáveis (WFI - *water for injection*), ou seja, do mais alto grau de pureza, estéril e apirogênica. O selo em seu topo tem o *flip* removido expondo a rolha, por onde deverá ser injetado com uma agulha todo o conteúdo de WFI previamente coletado da ampola. Após reconstituição, esta solução formada tem validade de 8 horas sob refrigeração.

A WFI, também chamada de diluente pela sua função, é fornecida sob a apresentação de ampolas de 6,4 mL cada. Também são produzidas e fornecidas por Bio-Manguinhos, na proporção de uma ampola para cada frasco de vacina. Ou seja, após reconstituição, promoverá um volume de vacina para 10 doses de 0,5mL cada.



**Figura 3** - cartucho e frasco. Fonte: o autor.

### 1.2.1 A liofilização

Como princípio, tem-se que todo o material orgânico existente é de algum modo hidrossolúvel, ou no mínimo sensível em algum grau à água. Posto isso, pode-se afirmar que soluções aquosas de várias substâncias orgânicas e biológicas, ainda que possuam pequenas quantidades de água, tendem, por sua presença, a sofrer mudanças ou alterações físicas, químicas e/ou microbiológicas muitas vezes indesejáveis, nocivas à saúde podendo às vezes ter consequências letais (FRANKS, 2007).

Por definição, a liofilização é o processo pelo qual a água é removida de um produto depois que este é congelado e posto sob vácuo, permitindo que o gelo sofra sublimação, ou seja, passe diretamente do estado sólido para vapor sem passar pela fase líquida (FDA - *Guide to Inspection of Lyophilization of Parentals*, 2009).

O objetivo do processo é de desidratar o material em questão a ponto de minimizar os efeitos degradantes da presença da água, além de diminuir o volume e o peso do material, facilitando o transporte, o armazenamento e a conservação (maior estabilidade) do material seco, visto que um ambiente quase anidro é altamente desfavorável ao desenvolvimento microbiano e da realização de reações enzimáticas.

O processo possui três etapas separadas, únicas e interdependentes: a primeira é o de congelamento do material com a criação de uma matriz susceptível a desidratação. A segunda é a secagem primária, onde o produto é submetido a vácuo e aquecido a temperaturas onde ocorre a sublimação. Com isto, o gelo muda seu estado físico diretamente a vapor, sem passar pela fase líquida preservando os componentes virais. A terceira é a desidratação secundária ou dessorção, quando a água é removida até que o nível de umidade residual atinja o valor desejado.

Atualmente esse método é amplamente difundido pelo mundo em diversos tipos de indústria: desde a alimentícia até a farmacêutica (de medicamentos convencionais e de biofarmacêuticos, vacinas humanas e veterinárias, elementos constituintes do sangue, ossos, culturas de leveduras e de células, enzimas industriais, etc.).

O processo de liofilização apresenta as seguintes vantagens (NEVES, 2013 e FRANKS, 2007):

- a) baixas temperaturas protegem o produto durante o ciclo;
- b) é aprovado por autoridades regulatórias de vários países;
- c) pode ser executado sob condições estéreis (no caso de vacinas, é um pré-requisito);
- d) produto final desidratado aumenta a estabilidade;

- e) o resultado final (líofilo) é mundialmente reconhecido e aceito pelos usuários finais;
- f) é um processo considerado sinônimo de qualidade.

Apesar de amplamente aceito e difundido, este processo possui as seguintes desvantagens (NEVES, 2013 e FRANKS, 2007):

- a) é considerado muito caro devido ao alto custo de aquisição do liofilizador e de seu elevado consumo energético;
- b) pode exigir grandes espaços para instalação, pois muitos equipamentos possuem tamanhos bastante consideráveis;
- c) muitos ciclos de liofilização levam várias horas podendo levar até dias para se completarem. Por esta razão, o processo de liofilização é comumente considerado como um gargalo na cadeia produtiva. No caso da vacina tríplice viral, o tempo médio total para a conclusão do ciclo é de 85 horas;
- d) o alto consumo energético e o grande tempo de execução do ciclo impactam diretamente no custo e na duração da validação do processo.

### 1.2.2 A Recravação



**Figura 4** – selos ou lacres de Ø = 20 mm feitos de alumínio.  
Fonte: o autor.

Realizada no equipamento denominado de recravadora, o processo tem o objetivo de fixar um selo de alumínio sobre a rolha do frasco por flangeamento (dobradura interna da parte inferior da borda), ajudando a manter a junção hermética entre o frasco e a rolha. Deve ser forte o suficiente para suportar as condições normais de processamento, manuseio, transporte e estocagem, permitindo o isolamento da rolha em seu interior, sendo mais uma barreira de proteção ao líofilo no interior do frasco (embalagem primária). É o processo que vem imediatamente após a liofilização. O maquinário utilizado possui capacidade de até 24.000 frascos/hora.

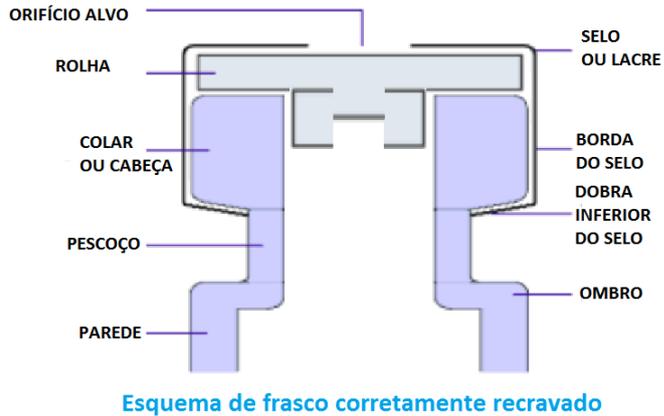
Para a vacina TVV são utilizados selos (lacres) de alumínio de forma a diferenciá-la de outros produtos, os quais fazem uso de lacres de cores e tamanhos diferentes no intuito de evitar contaminação cruzada.

A recravação inicia-se ao mesmo tempo em que as vacinas são descarregadas do liofilizador. No processo de descarregamento, o operador retira as vacinas do liofilizador pelo aro e as coloca novamente nas bandejas inox onde são encaminhadas para uma sala anexa de recravação/revisão. Até os frascos serem recravados a vacina permanece sob grau A.

O processo de recravação apresenta-se resumidamente da seguinte forma:

- a) a recravadora é alimentada com frascos de vacina liofilizada através das bandejas de inox que foram utilizadas para a descarga do liofilizador. Neste momento frascos com desvio observados pelo operador são retirados. Esses frascos são contabilizados por tipo de falha, e esses dados são lançados em uma tabela e registrados como “perdas não recravadas”;
- b) os frascos são conduzidos através de esteira até recebem os selos ou lacres de alumínio.
- c) o selo é então fixado aos frascos realizando a selagem do mesmo;
- d) na saída, os frascos já recravados são transportados para uma mesa giratória onde se encontra um operador para realizar a inspeção visual manual.

Um esquema de frasco recravado encontra-se na figura 5, onde podemos ver as seguintes partes: orifício alvo para administração de WFI, rolha, o selo ou lacre, borda do selo, dobra inferior do selo, ombro, parede e pescoço do frasco, e colar ou cabeça do frasco. A figura 6 é uma foto que mostra o frasco à esquerda antes da recravação com a rolha exposta e aquele à direita após esse processo.



**Figura 5** - esquema de recravação mostrando frasco, rolha e lacre. Fonte: <http://www.labhut.com/education-centre/product-guides/vials-and-accessories/education-correct-crimping-technique.html>.

**Figura 6** - exemplo de frascos antes e após a recravação. Fonte: o autor.

### 1.2.3 A inspeção visual manual (IVM)

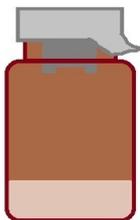
A inspeção dos frascos ocorre simultaneamente ao processo de recravação. Os frascos selados são transportados a uma mesa giratória. Na entrada da mesa há uma guia que faz com que os frascos sejam enfileirados um a um na borda externa da mesa. Nela, um operador qualificado para o processo, sob o auxílio de uma iluminação auxiliar, deverá observar 100% dos frascos e separar aqueles com algum desvio. Após passarem pela revisão, os frascos aprovados entram em uma esteira final onde outro operador os armazena em caixas tipo polionda e as empilha em um carro-gaiola. Cada polionda recebe uma etiqueta de identificação constando nome do setor, lote e nome da vacina, liofilizador utilizado, data do envase e numeração sequencial. Ao final do processo, o carro-gaiola é identificado, lacrado e colocado em câmara fria com temperatura controlada entre 2 a 8°C para conservação até o momento de ser levado à rotulagem de acordo com a programação de produção. O processo todo leva em média 3,5 horas para um lote de cerca de 37.300 frascos.

### 1.2.4 Critérios de seleção de frascos com desvio nos processos de IVM

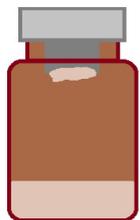
Segundo critérios de Bio-Manguinhos, alguns dos tipos de desvios que os operadores deverão identificar ao longo do processo de IVM são como se seguem com breve explicação (figuras 8 a 19), tendo como referência comparativa a figura 7 que mostra um frasco aprovado:



- a) **figura 7** - frasco perfeitamente recravado. Selo sem danos, alinhado e flangeado por toda a circunferência do gargalo. Líofilado perfeitamente formado de volume conforme, sem partículas estranhas, com altura e volume adequados, e de posição horizontal. Superfície interna do frasco livre de resíduos.



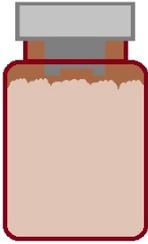
- b) **figura 8** - desvio: frasco mal recravado. Selo amassado, torto e/ou mal flangeado. As possíveis origens deste tipo de desvio podem ser selo e/ou rolhas fora de especificação ou desvios na máquina de recravar.



- c) **figura 9** - desvio: líofilado na rolha. Possíveis origens: tombamento do frasco em seu acondicionamento nas bandejas inox durante envase ou no carregamento do liofilizador ou no processo de liofilização durante a secagem do produto.



- d) **figura 10** - desvio: volume baixo (pouco líofilado). Possíveis origens: tombamento dos frascos promovendo perda de conteúdo, bico injetor durante envase não alinhado em relação ao gargalo, jogando parcialmente conteúdo para fora.



- e) **figura 11** - desvio: “puff” alto (líófilo esponjoso) próximo do ombro do frasco. Possível origem: processo de liofilização durante a secagem.



- f) **figura 12** - desvio: líófilos mal formados. Conteúdo ainda liquefeito. Possíveis origens: falha no processo de liofilização na etapa de congelamento e/ou falha na altura da rolha quando colocada no frasco durante o processo de envase.



- g) **figura 13** - desvio: frascos vazios. Possível origem: falha na máquina de envase.



- h) **figura 14** - desvio: explosão do líófilo. Líófilo espalhado por toda a parede interna do frasco e com baixo volume. Possível origem: processo de liofilização na etapa de secagem.



- i) **figura 15** - desvio: frasco sem rolha. Possíveis origens: falha de arrolhamento no processo de envase ou retirada da rolha durante o processo de carga ou fechamento dos frascos no liofilizador.



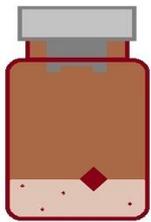
- j) **figura 16** - desvio: frascos quebrados/rachados/fissuras. Possíveis origens: fornecedor, processo de despirogenização, fechamento dos frascos no liofilizador no fechamento (arrolhamento total) dos frascos.



- k) **figura 17** - desvio: frascos mal arrolhados ou semiabertos. Possíveis origens: fechamento incompleto durante a liofilização ou fornecedor de rolhas.



- l) **figura 18** - desvio: líófilo o ombro. Possível origem: tombamento do frasco em seu acondicionamento nas bandejas inox durante envase e/ou no carregamento do liofilizador, ou o processo de liofilização na etapa de secagem.



- m) **figura 19** - desvio: líófilos com partículas. Possível origem: geralmente de vidro, proveniente da quebra de frascos no processo de envase e despirogenização.

### 1.3 A REVISORA AUTOMÁTICA DE INSPEÇÃO



**Figura 20** - nova revisora automática de inspeção.  
Fonte: o autor.

Com a prioridade de minimizar os riscos da etapa de revisão de vacinas liofilizadas num processo de melhoria contínua, Bio-Manguinhos adquiriu no ano de 2012 uma máquina revisora automática de frascos. Esta revisora consiste basicamente de:

- a) um módulo mecânico, que é inserido na linha e transporta os frascos ao longo do caminho de inspeção por movimento contínuo. É equipado com uma esteira transportadora para alimentação de frascos da revisora, e duas saídas, uma para frascos rejeitados e outra para os aprovados.

- b) um painel de controle externo e móvel com botões de início, parada convencional e parada de emergência, além de uma tela LCD touch-screen para uso do software e visualização de informações e controle do processo.

### 1.3.1 Descrição do processo

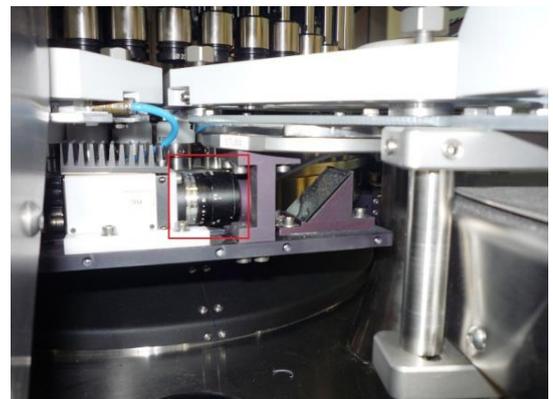


**Figura 21** – tele câmera dupla para inspeção de frascos. Fonte: o autor.

A inspeção é totalmente automatizada. Cada frasco é submetido a uma série de inspeções ao longo da revisora por meio de tele câmeras que fazem uso de sensores para captação de imagens. Cada unidade consiste de uma ou duas tele câmeras e um dispositivo de processamento de imagens. O frasco é aprovado se todos os resultados de inspeções comparados com as imagens dos frascos validados e seus limites de aceitação na máquina forem considerados conforme pelo sistema. Cada dispositivo roda um único programa de processamento de imagens. Vários programas podem

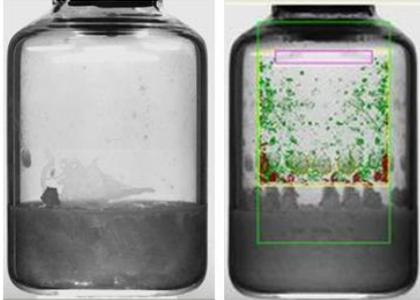
ser alimentados no sistema e cada um pode ser designado a uma ou mais unidades de inspeção.

Quando um produto é selecionado para inspeção tendo seus dados carregados do banco de dados, todos os programas e parâmetros de sensibilidade de análise de imagens são carregados com as corretas atribuições em cada unidade de inspeção. Todos os programas de inspeção são identificados por nomes e datas de lançamento, e os parâmetros de inspeção são protegidos por senha para segurança e sigilo conforme a CFR 21 – parte 11, uma norma internacional discutida mais adiante.



**Figura 22** – tele câmera individual para inspeção do fundo dos frascos via captura de imagem com uso de espelho. Fonte: o autor.

Durante a inspeção, as informações do processo são exibidas em tempo real na tela do computador, inclusive se qualquer adversidade ocorrer, como por exemplo, a quebra de um frasco, quando então a revisora interrompe o processo e aciona um alarme correspondente a falha detectada.

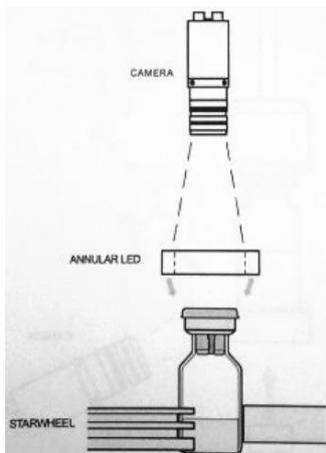


**Figuras 23 e 24** - à esquerda, captura da imagem de frasco com líófilo. À direita, análise da imagem quanto a presença de resíduos de líófilo nas paredes internas do frasco. Fonte: site do fabricante em < <http://www.brevetti-cea.com/product-on-the-glass.html>>.

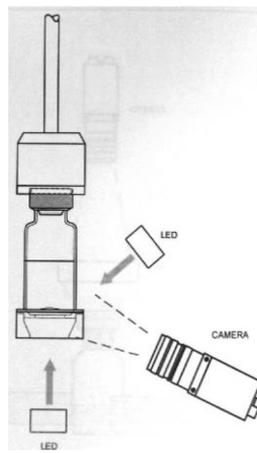
Os frascos são inspecionados ao longo de engrenagens e esteiras transportadoras enquanto são submetidos a movimentos de rotação, permitindo assim sua visualização de 360° por 14 tele câmeras em oito unidades de inspeção (U1 a U8 - figura 33) ao longo do caminho para análise de imagens das seguintes partes, listadas na ordem em que se dá o processo:

- a) U1: cor e integridade dos selos. A inspeção é realizada via iluminação e câmera sobre o frasco em posição superior perpendicular na medida em que é transportado. Unidade de inspeção com 1 tele câmera (figura 25);
- b) U2: defeitos no frasco nas bordas inferiores durante movimento de rotação. Iluminação pela parte inferior (fundo) e frontal superior. Unidade com 2 tele câmeras (figura 26);
- c) U3: flangeamento completo dos selos, presença e integridade da rolha (ausência de líófilo). Análise de toda a lateral com iluminação traseira e frontal dos frascos enquanto mantidos em movimento de rotação. Unidade de inspeção com 2 tele câmeras (figura 27);
- d) U4: defeitos no frasco via inspeção pela parte superior. Iluminação frontal e traseira dos frascos em movimento de rotação. Unidade de inspeção com 2 tele câmeras (figura 28);

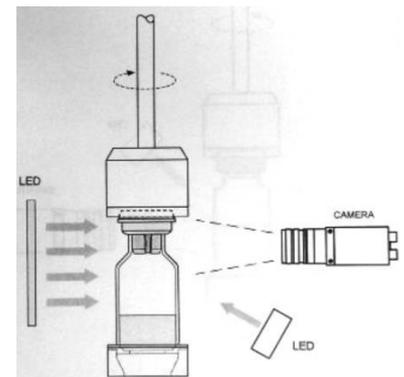
- e) U5: superfície superior do líofilo – detecção de partículas de vidro refletivas. Frascos sob rotação e iluminação dupla por trás na diagonal de cima para baixo. Unidade de inspeção com 2 tele câmeras (figura 29);
- f) U6: superfície lateral do líofilo – detecção de partículas brancas. Frascos sob rotação. Iluminação traseira, frontalmente por cima e pelo fundo. Unidade de inspeção com 2 tele câmeras (figura 30);
- g) U7: superfície superior do líofilo – detecção de partículas escuras. Frasco sob rotação com iluminação inclinada frontalmente pelo topo, lateral e fundo. Unidade de inspeção com 2 tele câmeras (figuras 21 e 31);
- h) U8: fundo do líofilo: frasco iluminado por cima e pelo fundo enquanto passa pela engrenagem de saída. Unidade de inspeção com 1 tele câmeras, que analisa o fundo do frasco por intermédio de um espelho (figuras 22 e 32).



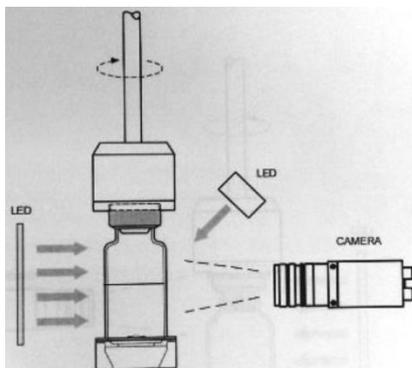
**Figura 25** - Unidade de Inspeção 1 (fonte: manual do fabricante).



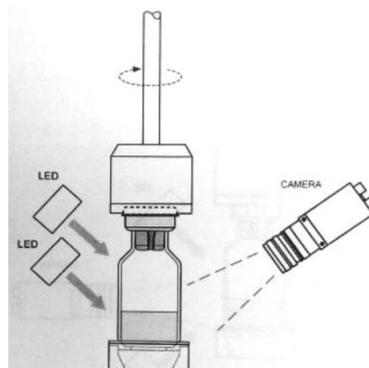
**Figura 26** - Unidade de Inspeção 2 (fonte: manual do fabricante).



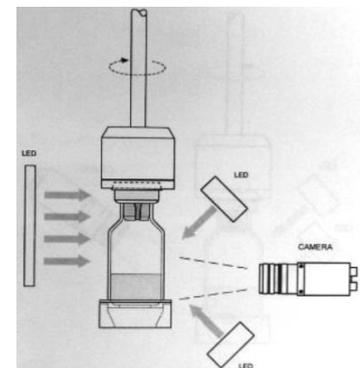
**Figura 27** - Unidade de Inspeção 3 (fonte: manual do fabricante).



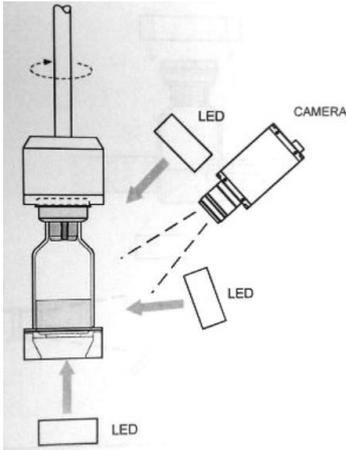
**Figura 28** - Unidade de Inspeção 4 (fonte: manual do fabricante).



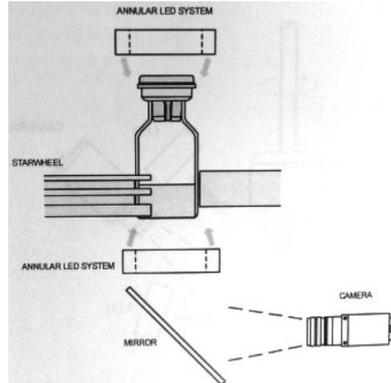
**Figura 29** - Unidade de Inspeção 5 (fonte: manual do fabricante).



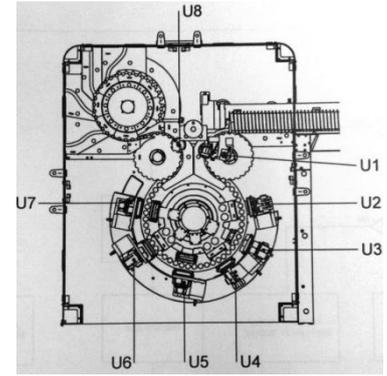
**Figura 30** - Unidade de Inspeção 6 (fonte: manual do fabricante).



**Figura 31** - Unidade de Inspeção 7 (fonte: manual do fabricante).



**Figura 32** - Unidade de Inspeção 8 (fonte: manual do fabricante).



**Figura 33** - layout das unidades de inspeção (fonte: manual do fabricante).

Cada unidade atribui o resultado "bom" ou "rejeitado" a cada frasco inspecionado. Dada a aprovação do frasco em todas as unidades de inspeção, este será levado a saída da revisora destinada aos frascos aprovados. Do contrário, se apenas uma unidade dentre todas rejeitar um frasco, este será levado à saída destinada aos frascos rejeitados.

O computador da revisora é comandado por um software previamente validado pelo fabricante em obediência a norma internacional CRF 21 - part 11 da *Food and Drug Administration* (FDA).

O *Code Of Federal Regulations* (CFR) é um conjunto de regras e regulamentações gerais (algumas vezes chamadas de leis administrativas) publicadas pelos departamentos e agências executivos do governo federal dos Estados Unidos. É dividido em 50 títulos que representam diversas áreas sujeitas a regulamentação Federal.

O título 21 aplica-se a alimentos e medicamentos (é administrado pela FDA e pela *Drug Enforcement Administration*). A Part 11 é a parte do título 21 que estabelece regras sobre Registros Eletrônicos e Assinaturas Eletrônicas. Permite que registros em papel e assinaturas manuscritas sejam substituídos por suas respectivas versões eletrônicas. Esses registros devem ser indeletáveis, incorruptíveis e invioláveis. Desse modo, garante que qualquer dado armazenado eletronicamente seja assim feito de forma confiável, desde a fase de desenvolvimento do produto até a pós-venda (RITSCHEL, 2010).

Porém, mesmo com um sistema mais moderno vacinas sem desvio podem ser rejeitadas pela máquina criando um falso rejeito. Isto se deve a particularidade do produto e da sensibilidade colocada no maquinário e será melhor explorada mais adiante.

#### 1.4 GRÁFICO DE PARETO E GRÁFICO DE ROSCA

Segundo Batistti (2014), a Análise de Pareto tem como base o “Princípio 80/20” proposto pelo italiano Vilfredo Pareto. Esta análise afirma que para muitos fenômenos, 80% das consequências advêm de 20% das causas, ou seja, uma pequena parte das ações leva a maior parte dos resultados. Para a nossa análise de riscos do processo produtivo da vacina TVV, podemos adaptar esse princípio para “80% do total da quantidade de frascos com desvio deve-se a 20% dos modos de falha”. Certamente esses valores são apenas para referência e não devem servir como padrão.

O resultado desta análise é o Gráfico (ou Diagrama) de Pareto, que consiste de um gráfico de barras composto por dois eixos verticais: o da esquerda para o quantitativo geral dos modos de falhas e o da direita para os percentuais de 0 a 100, e o horizontal que nomeia todos os modos de falhas em ordem decrescente de ocorrência (do mais frequente ao mais raro), ao mesmo tempo em que uma linha de tendência ascendente indica o aumento do percentual acumulado das falhas.

Já o Gráfico de Rosca é usado para ilustrar a relação entre as partes e o todo, com seus dados de valor exibidos como porcentagem desse todo em fatias individuais (*MICROSOFT SQL SERVER*, 2014).

## 1.5 GESTÃO DE RISCOS E A ANÁLISE DE RISCOS PELO MÉTODO FMEA

Para o entendimento e aplicação da Gestão de Riscos há duas normas mais utilizadas: o ICH Q9/2005 (internacional), e a norma brasileira ABNT ISO 31000/2009. Como definição pode-se afirmar que Gestão de Riscos “é um processo sistemático para avaliação, controle, comunicação e análise de riscos da qualidade do produto medicinal ao longo do prazo de validade do produto” (ICH Q9/2005). Já a ISO 31000/2009 diz que Gestão de Riscos “refere-se à arquitetura (princípios, estrutura e processo) para gerenciar riscos eficazmente”.

Pode-se entender o conceito de risco como sendo a “combinação da probabilidade de ocorrência de dano e a severidade desse dano” (ICH Q9/2005). Já a ABNT ISO 31000/2009 diz que risco é o efeito que fatores internos e externos tornam incertos se as empresas atingirão seus objetivos.

Aplicando-se o princípio da Gestão de Riscos na indústria farmacêutica, a previsão, identificação, prevenção e eliminação de riscos aos produtos e a seus processos produtivos são de grande importância e deve considerar todo o período de validade dos mesmos. Além disso, a existência de um programa de Gestão de Riscos pode promover uma melhor tomada de decisões caso um desvio surja, além de beneficiar a imagem da empresa frente a agências reguladoras que terão mais confiança sobre ela no tratamento e resolução de potenciais riscos (ICH Q9/2005).

### 1.5.1 O método FMEA

Dentre as diversas metodologias de análise de riscos utilizados na indústria farmacêutica há o método FMEA (Failure Mode and Effect Analysis - Análises do Modo e Efeito de Falha). Segundo a norma internacional IEC 60812/2006, “é um procedimento sistemático para a análise de um sistema para identificar os potenciais modos de falha [termo atribuído aos desvios de qualidade], suas causas e efeitos no desempenho do sistema”, podendo o termo “sistema” ser aplicado a um processo produtivo, entre outros, permitindo uma avaliação de

potenciais falhas em processos de produção e seus possíveis efeitos na qualidade dos produtos, sem esquecer das propostas de melhoria (minimização dos riscos). Este método é comumente utilizado e bem aceito, pois compreende os modos de falha, suas causas e seus efeitos com a possibilidade da escolha de priorizar os riscos com maior probabilidade de ocorrência e/ou que promovam mais danos, e também permite uma clara análise de um processo produtivo e de seu efeito na qualidade do produto. Por essas vantagens e de permitir uma análise quantitativa do processo que o método FMEA foi escolhido para este trabalho.

### **1.5.2 Tipos de FMEA**

O FMEA de projeto é realizado ainda na fase de desenvolvimento do produto, do processo e/ou na construção da planta produtiva mediante um raciocínio indutivo. É de um raciocínio mais precoce, portanto. Tem como objetivo prever falhas no produto ou processo por possíveis erros de projeto.

O FMEA de processo, como o nome já diz, é realizado sobre o produto já fabricado e seu processo produtivo, portanto é de um raciocínio mais tardio. Prevê problemas no processo em função dos desvios encontrados no produto, ou seja, no acúmulo da experiência. Será o tipo de FMEA utilizado neste trabalho.

### **1.5.3 Metodologia de execução do FMEA**

A análise de riscos por FMEA deve ser realizada por uma equipe multidisciplinar (ICH Q9, 2005). Não há uma regra de quantos membros são necessários, mas deve ter obrigatoriamente um representante da cadeia produtiva, incluindo ainda representantes da manutenção, da Garantia da Qualidade (para suporte de Boas Práticas de Fabricação e assuntos regulatórios), e se necessário da diretoria ou setor financeiro, caso as propostas para adequações gerem custos. O tamanho da equipe também não possui tamanho fixo, mas deve conter de 4 a 6

membros. Há pelo menos uma recomendação de que a equipe não deve ser numerosa, pois, segundo o ICH Q9 página 1, torna-se difícil alcançar um entendimento em comum da aplicação da gestão de risco entre diversos “tomadores de decisão” (termo atribuído aos membros da equipe nessa norma), pois cada um pode perceber diferentes danos potenciais e atribuir diferentes probabilidades e severidades a cada dano ocorrido, ou seja, pode gerar mais discussão entre os membros do que o necessário, atrasando a tomada de decisões.

Inicialmente os membros do grupo fazem a escolha do processo a ser analisado. Depois, através de sessões de *brainstorming*, discutem sobre o processo produtivo minuciosamente, elencando cada etapa detalhadamente. Para cada uma dessas etapas, o grupo faz uma descrição de todas as falhas ou desvios (modos de falha é o termo utilizado) que possam ocorrer, das mais frequentes até as de probabilidade mais rara, incluindo as mais diversas causas. Como se trata de FMEA de processo, o histórico de falhas é de fundamental importância fazendo um levantamento retroativo de dados (histórico). Nada impede e é recomendável que o grupo levante possibilidades de falha que nunca tenham ocorrido, demonstrando assim maiores conhecimentos do processo e precaução.

Identificados todos os modos de falha, atribui-se a cada um deles índices (ou pontuações) que vão de 1 a 10 para três critérios: ocorrência, severidade e detecção. Foi utilizada como modelo a tabela 1, adaptada da proposta realizada por Toledo e Amaral (2006).

**Tabela 1** - critérios de severidade, ocorrência e detecção (adaptação de TOLEDO e AMARAL, 2006).

SEVERIDADE		
ÍNDICE	SEVERIDADE	CRITÉRIOS
1	Mínima	O paciente mal percebe que a falha ocorreu.
2	Pequena	Ligeira deterioração do desempenho do sistema com leve descontentamento do paciente.
3		
4	Moderada	Deterioração significativa no desempenho do sistema com descontentamento do cliente.
5		
6		
7	Alta	Sistema deixa de funcionar e grande descontentamento do paciente.
8		
9	Muito alta	Idem ao anterior, porém afeta a segurança (risco à saúde).
10		
OCORRÊNCIA		
ÍNDICE	OCORRÊNCIA	PROPORÇÕES
1	Remota	1 : 1.000.000
2	Pequena	1 : 20.000
3		1 : 4.000
4	Moderada	1 : 1.000
5		1 : 400
6		1 : 80
7	Alta	1 : 40
8		1 : 20
9	Muito alta	1 : 8
10		1 : 2
DETECÇÃO		
ÍNDICE	DETECÇÃO	CRITÉRIOS
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		

A severidade (ou gravidade) é definida como o grau de importância da consequência da falha. A ocorrência, como a probabilidade ou chance da falha ocorrer. A detecção, a probabilidade de a falha ser identificada antes do produto ser distribuído.

Por fim é calculado o Coeficiente de Prioridade do Risco (CPR), que é o resultado da multiplicação das pontuações de severidade, ocorrência e detecção de cada modo de falha. Esses dados serão utilizados para o preenchimento do formulário FMEA.

#### 1.5.4 O formulário FMEA

A base para a aplicação desta metodologia é o formulário FMEA. Cada empresa pode ter um formato do formulário adequado às suas necessidades individuais, pois também não há uma regra universal. Para ciência, a IEC 60812/2006, em sua página 77 figura A.1, trata o formulário apenas como um “exemplo”. O formulário FMEA proposto neste trabalho foi adaptado desta norma (ver modelo na tabela 2).

O formulário, na verdade uma tabela, consiste de uma série de linhas que devem ser preenchidas com os seguintes dados (definições adaptadas do IEC 60812/2006):

- a) funções do processo: descrever resumidamente o que se espera do processo. No caso deste trabalho, a revisão visual e a automática de frascos liofilizados;
- b) modos de falha em potencial: descrever quais os desvios de qualidade que poderão ser encontrados, ou seja, forma como as características podem deixar de ser atendidas. Utilizar uma linha para cada modo;
- c) efeito de falha potencial: consequências do modo de falha (desvio) sobre o produto e sobre o paciente;
- d) causa da falha em potencial: causas e condições que podem ser responsáveis pelo tipo de falha;
- e) controles atuais: medidas preventivas e de detecção que estão sendo realizados regularmente antes das tomadas de ação pelo resultado da análise de riscos;
- f) índices S (severidade), O (ocorrência) e D (detecção): ver seção 4.3;
- g) índice CPR (Coeficiente de Prioridade do Risco): resultado da multiplicação  $S \times O \times D$ ;
- h) ações recomendadas: sugestão do que fazer para diminuir os riscos;

- i) responsável e prazo: nome do responsável e data limite para adequações;
- j) medidas implantadas: o que foi feito de fato para diminuir os riscos;
- k) índices atuais S, O, D e CPR: novos índices após resultados das medidas implantadas e nova avaliação.

Para facilitar o procedimento, os membros do grupo ao longo da dinâmica de *brainstorming* podem fazer algumas perguntas entre si durante o preenchimento do formulário, como exemplifica a tabela 2.

**Tabela 2** - modelo proposto de formulário FMEA com fluxograma que mostra a ordem de preenchimento baseada em perguntas que podem ser feitas pelo grupo em cada etapa (formulário adaptado da IEC 60812 e perguntas de TOLEDO e AMARAL, 2006).

FMEA - ANÁLISE DO TIPO E EFEITO DE FALHA															
PRODUTO: produto objeto da análise [quem está sendo analisado?]										[ ] FMEA de processo					
PROCESSO: processo objeto da análise [o que está sendo analisado?]										[ ] FMEA de produto					
Funções do processo	Modos de falha em potencial	Efeito de falha potencial	Causa da falha em potencial	Controles atuais	Índices				Ações de melhoria						
					S	O	D	CPR	Ações recomendadas	Responsável e prazo	Medidas implantadas	Índices atuais			
					S E V E R I D A D E	O C O R R Ê N C I A	D E T E C Ç Ã O	CPR				S	O	D	CPR
Função e/ou características que devem ser atendidas pelo processo.  Quais funções ou características devem ser atendidas?	Forma e modo como as características ou funções podem deixar de ser atendidas.  Como a função ou característica pode não ser cumprida?	Efeitos (consequências) do modo de falha sobre o produto e sobre o cliente.  Que efeitos possui este tipo de falha?	Causas e condições que podem ser responsáveis pelo modo de falha em potencial.  Quais poderiam ser as causas?	Medidas preventivas e de detecção que já tenham sido tomadas e/ou são regularmente utilizadas no processo.  Quais medidas de prevenção estão sendo tomadas?				Coefficiente de Prioridade do Risco  CPR	Ações recomendadas para as diminuição dos riscos.  Quais os riscos prioritários para tomarem-se as medidas para atenuar os riscos?	Responsável e prazo.	O que foi feito para diminuir os riscos após avaliação.				
S = SEVERIDADE    D = DETECÇÃO    O = OCORRÊNCIA    CPR = COEFICIENTE DE PRIORIDADE DO RISCO															

## **CAPITULO 2 – METODOLOGIA DO TRABALHO**

### **2.1 COLETAS DE DADOS PARA CONHECIMENTO DOS DEFEITOS CRÍTICOS, CÁLCULO DAS OCORRÊNCIAS E PORCENTAGENS CUMULATIVAS**

Primeiramente, realizou-se a coleta de dados dos dossiês de produção dos 109 lotes da vacina TVV produzidas em 2013 por Bio-Manguinhos, e com eles foram confeccionadas duas tabelas: uma relativa às perdas chamadas de não recravadas após processo de IVM, ou seja, as perdas anteriores ao início da recravação (tabela 3) e a outra relativa às perdas após recravação também pelo processo de IVM (tabela 4).

**Tabela 3** - compilação dos lotes 2013 da vacina TVV e suas perdas não recravadas após inspeção visual manual.

LOTES	Total saído da liofilização	Frascos quebrados	Frascos sem rolha	Frascos vazios	Volume baixo	Mal arrolhados	Puff alto	Frascos mal recravados	Liófilo na rolha	Liófilos mal formados	Explosão do liófilo	Totais das perdas	% em relação ao total liofilizado
131VVA001Z	36.705	59	-	337	-	166	182	-	-	18	-	762	2,08
131VVA002Z	37.127	41	21	79	-	-	346	-	96	89	-	672	1,81
131VVA003Z	37.416	18	19	5	-	-	1	-	190	303	-	536	1,43
131VVA004Z	Descartado	////	////	////	////	////	////	////	////	////	////	////	////
132VVA005Z	37.473	3	26	8	-	-	1	-	9	10	-	57	0,15
133VVA006Z	37.186	2	52	72	-	-	154	-	50	-	-	330	0,89
133VVA007Z	37.373	3	9	22	-	-	35	-	30	-	-	99	0,26
133VVA008Z	36.903	8	52	27	-	-	-	-	-	-	-	87	0,24
133VVA009Z	37.387	-	100	25	-	-	-	-	-	-	-	125	0,33
133VVA010Z	37.441	-	-	132	-	-	-	-	-	-	-	132	0,35
133VVA011Z	37.070	5	27	-	-	-	18	38	-	-	-	88	0,24
133VVA012Z	37.325	5	55	18	-	-	-	-	-	-	-	78	0,21
134VVA013Z	37.437	8	-	57	-	-	403	220	-	-	-	688	1,84
135VVA014Z	37.416	6	25	12	-	-	19	-	-	-	-	62	0,17
135VVA015Z	37.375	-	24	-	-	-	52	-	-	-	-	76	0,20
135VVA016Z	37.360	18	70	56	-	-	72	-	-	-	-	216	0,58
135VVA017Z	37.641	-	5	10	-	-	302	-	-	45	-	362	0,96
135VVA018Z	37.179	9	55	32	-	-	173	-	-	-	-	269	0,72
135VVA019Z	37.595	12	-	71	-	-	1.800	-	1.283	420	-	3.586	9,54
135VVA020Z	37.317	15	-	130	-	-	2.145	-	600	1.216	-	4.106	11,00
135VVA021Z	36.679	-	-	-	-	-	153	-	244	-	-	397	1,08
135VVA022Z	37.401	-	11	57	-	48	262	-	-	254	-	632	1,69
135VVA023Z	37.351	-	126	7	-	-	168	-	50	117	-	468	1,25
135VVA024Z	36.672	7	47	12	-	-	423	-	-	276	-	765	2,09
135VVA025Z	37.511	13	-	51	-	-	685	-	32	371	-	1.152	3,07
135VVA026Z	37.496	26	-	90	-	251	4.283	-	315	1.830	-	6.795	18,12
135VVA027Z	37.011	-	-	-	-	-	1.580	-	390	400	-	2.370	6,40
135VVA028Z	37.293	18	72	25	-	48	1.103	-	75	841	-	2.182	5,85
135VVA029Z	37.169	-	-	22	-	-	387	-	-	401	-	810	2,18
135VVA030Z	36.911	-	-	-	-	150	90	-	-	40	-	280	0,76
135VVA031Z	37.095	20	-	28	-	32	1.880	-	1.215	1.005	-	4.180	11,27
135VVA032Z	37.300	-	-	8	-	-	1.002	-	-	570	-	1.580	4,24
135VVA033Z	37.050	-	-	83	-	-	2.158	-	-	1.002	-	3.243	8,75
135VVA034Z	37.146	-	4	18	-	-	88	-	-	-	-	110	0,30
135VVA035Z	36.929	36	-	50	-	45	1.215	-	150	840	-	2.336	6,33
135VVA036Z	36.073	-	100	140	-	37	1.106	-	-	-	-	1.383	3,83
136VVA037Z	37.166	-	-	25	-	-	897	-	368	-	-	1.290	3,47

LOTES	Total saído da liofilização	Frascos quebrados	Frascos sem rolha	Frascos vazios	Volume baixo	Mal arrolhados	Puff alto	Frascos mal recravados	Liófilo na rolha	Liófilos mal formados	Explosão do liófilo	Totais das perdas	% em relação ao total liofilizado
136VVA038Z	37.300	-	-	239	-	-	1.321	-	507	538	-	2.605	6,98
136VVA039Z	37.067	35	-	391	-	-	1.583	-	594	261	-	2.864	7,72
136VVA040Z	37.460	13	-	92	2	28	918	-	316	530	-	1.899	5,07
136VVA041Z	36.946	6	108	12	-	124	202	-	-	-	-	452	1,22
136VVA042Z	37.501	36	-	-	-	-	536	-	428	-	-	1.000	2,67
136VVA043Z	37.333	16	32	2	-	-	1.490	-	273	50	-	1.863	4,99
136VVA044Z	37.381	15	-	36	2	13	543	-	51	235	-	895	2,39
136VVA045Z	37.409	8	-	5	-	11	149	-	73	96	-	342	0,91
137VVA046Z	37.203	-	-	192	-	-	1.007	-	-	416	-	1.615	4,34
137VVA047Z	36.520	11	-	-	12	19	653	-	178	512	-	1.385	3,79
137VVA048Z	37.641	9	-	80	-	-	1.345	-	-	811	-	2.245	5,96
137VVA049Z	37.634	-	-	33	-	-	673	-	-	98	-	804	2,14
137VVA050Z	37.692	11	5	17	-	20	1.757	-	236	1.543	-	3.589	9,52
137VVA051Z	36.921	90	210	-	-	-	580	-	-	-	-	880	2,38
137VVA052Z	37.222	-	78	-	-	-	1.080	-	-	1.038	-	2.196	5,90
137VVA053Z	37.244	27	-	21	-	13	1.115	-	331	437	-	1.944	5,22
137VVA054Z	37.696	-	-	-	-	-	836	-	464	-	-	1.300	3,45
137VVA055Z	37.521	-	12	20	-	8	2.494	-	10	-	-	2.544	6,78
137VVA056Z	37.536	8	31	12	-	-	437	-	297	189	-	974	2,60
137VVA057Z	37.455	-	-	-	-	-	400	-	-	290	-	690	1,84
137VVA058Z	37.807	14	-	16	-	50	317	-	343	210	-	950	2,51
137VVA059Z	37.312	-	41	36	-	-	590	-	-	-	-	667	1,79
137VVA060Z	37.647	52	-	58	-	33	1.863	-	486	895	-	3.387	9,00
137VVA061Z	37.564	12	-	16	-	93	915	-	773	-	-	1.809	4,82
137VVA062Z	37.437	-	-	-	-	-	600	-	-	220	-	820	2,19
137VVA063Z	37.609	-	-	320	-	82	2.839	-	990	-	-	4.231	11,25
137VVA064Z	37.570	13	-	50	-	117	1.882	-	451	585	2	3.100	8,25
137VVA065Z	37.595	7	-	80	-	-	620	-	-	103	-	810	2,15
137VVA066Z	37.679	22	-	72	-	143	3.043	-	655	1.897	-	5.832	0,16
137VVA067Z	37.282	40	-	-	-	-	600	-	-	250	-	890	2,39
138VVA068Z	36.977	-	-	150	-	-	396	-	-	54	-	600	1,62
138VVA069Z	37.126	10	-	14	-	22	461	-	280	420	-	1.207	3,25
138VVA070Z	37.224	17	-	103	-	-	400	-	-	161	-	681	1,83
138VVA071Z	36.671	34	-	32	8	76	873	-	895	882	-	2.800	7,64
139VVA072Z	37.544	-	-	130	-	-	350	-	-	50	-	530	1,41
139VVA073Z	37.721	17	-	28	2	53	415	-	263	632	-	1.410	3,74
139VVA074Z	37.604	-	-	-	-	-	540	-	293	-	-	833	2,22
139VVA075Z	37.518	24	-	30	-	34	1617	-	226	545	-	2.476	6,60
139VVA076Z	37.411	-	-	42	-	-	283	-	225	-	194	744	1,99
139VVA077Z	37.613	5	14	9	-	-	387	-	127	64	-	606	1,61

LOTES	Total saído da liofilização	Frascos quebrados	Frascos sem rolha	Frascos vazios	Volume baixo	Mal arrolhados	Puff alto	Frascos mal recravados	Liófilo na rolha	Liófilos mal formados	Explosão do liófilo	Totais das perdas	% em relação ao total liofilizado
139VVA078Z	37.543	7	-	13	-	28	615	-	157	318	-	1.138	3,03
139VVA079Z	37.083	-	-	63	-	-	180	-	-	8	-	251	0,68
139VVA080Z	37.219	78	7	1	-	6	200	-	125	-	-	417	1,12
139VVA081Z	37.476	12	27	10	-	-	480	-	370	203	-	1.102	2,94
13PVVA082Z	37.529	-	16	10	-	-	270	-	-	-	-	296	0,79
13PVVA083Z	37.286	8	-	-	-	26	237	-	83	258	-	612	1,64
13PVVA084Z	37.308	15	-	34	2	27	405	-	45	284	-	812	2,18
13PVVA085Z	37.197	30	-	-	-	-	-	-	-	530	-	560	1,51
13PVVA086Z	37.115	21	16	2	-	-	160	-	52	-	-	251	0,68
13PVVA087Z	37.491	30	28	22	-	-	202	-	-	-	-	282	0,75
13PVVA088Z	37.065	12	120	72	-	-	725	-	171	-	-	1.070	2,89
13PVVA089Z	37.705	16	-	27	-	-	38	-	-	120	-	201	0,53
13PVVA090Z	37.691	9	17	6	-	-	303	-	-	-	-	335	0,89
13PVVA091Z	36.005	30	120	40	-	101	241	-	-	-	-	532	1,48
13PVVA092Z	37.181	10	-	28	-	17	357	-	139	293	-	844	2,27
13PVVA093Z	37.479	21	22	8	-	-	28	-	-	-	-	79	0,21
13PVVA094Z	37.300	62	84	18	-	-	430	-	-	108	-	702	1,88
13PVVA095Z	37.724	8	13	10	-	-	401	-	-	310	-	742	1,97
13UVVA096Z	37.493	17	24	18	-	-	374	-	-	-	-	433	1,15
13UVVA097Z	37.451	20	27	16	-	-	348	-	-	-	-	411	1,10
13UVVA098Z	37.615	-	8	20	-	-	40	-	-	-	-	68	0,18
13UVVA099Z	37.711	14	22	3	-	-	113	-	26	106	-	284	0,75
13UVVA100Z	37.146	-	31	41	-	-	110	-	-	-	-	182	0,49
13UVVA101Z	37.425	-	30	80	-	-	380	-	-	-	-	490	1,31
13UVVA102Z	37.438	40	77	81	-	-	502	-	565	120	-	1.385	3,70
13UVVA103Z	37.461	21	30	8	-	-	159	-	42	-	-	260	0,69
13UVVA104Z	36.571	13	-	17	-	34	427	-	112	271	-	874	2,39
13UVVA105Z	37.716	-	-	170	-	-	69	-	210	105	-	554	1,47
13UVVA106Z	37.531	18	27	9	-	-	164	-	24	57	-	299	0,80
13UVVA107Z	37.040	25	-	10	-	23	360	-	98	211	-	727	1,96
13UVVA108Z	37.855	45	-	38	-	-	172	-	-	17	-	272	0,72
13UVVA109Z	37.628	4	-	12	-	10	85	-	73	98	-	282	0,75
13UVVA110Z	37.161	378	-	-	-	-	310	-	-	418	-	1.106	2,98
<b>TOTAIS</b>	<b>4.067.211</b>	<b>1.848</b>	<b>2.177</b>	<b>4.934</b>	<b>28</b>	<b>1.988</b>	<b>70.178</b>	<b>258</b>	<b>17.154</b>	<b>27.895</b>	<b>196</b>	<b>126.656</b>	<b>3,11</b>
<b>%</b>	<b>100</b>	<b>0,0454</b>	<b>0,0535</b>	<b>0,1213</b>	<b>0,0001</b>	<b>0,0489</b>	<b>1,7255</b>	<b>0,0063</b>	<b>0,4218</b>	<b>0,6858</b>	<b>0,0048</b>	<b>3,1134</b>	<b>-</b>

**Tabela 4** - compilação dos lotes 2013 da vacina TVV e suas perdas recravadas após inspeção visual manual.

LOTES	Total saído da liofilização	Frascos quebrados	Frascos mal recravados	Frascos vazios	Puff alto	Volume baixo	Mal arrolhados	Liófilo na rolha	Liófilo no ombro	Liófilos mal formados	Liófilos com vidro	Explosão do liófilo	Totais das perdas	% em relação ao total	Nº de revisões feitas
131VVA001Z	36.705	-	-	140	508	-	-	604	-	-	-	-	1.252	3,41	1
131VVA002Z	37.127	-	-	14	11.569	31	-	151	-	1412	-	-	13.177	35,49	1
131VVA003Z	37.416	-	-	135	913	-	-	500	-	-	-	-	1.548	4,14	1
131VVA004Z	Descartado	////	////	////	////	////	////	////	////	////	////	////	////	////	////
132VVA005Z	37.473	1	-	65	487	27	-	560+72	-	260	-	-	1.472	3,93	2
133VVA006Z	37.186	22	-	45	1.294	-	-	399	155	-	-	-	1.915	5,15	1
133VVA007Z	37.373	-	-	74	1.260	-	-	998	120	-	-	-	2.452	6,56	1
133VVA008Z	36.903	1	1	71	2.019	-	-	-	-	2.360	-	-	4.452	12,06	1
133VVA009Z	37.387	1	-	85	1.322	-	-	1.454	-	-	-	-	2.862	7,66	1
133VVA010Z	37.441	-	-	426	1.410	-	-	813	-	-	-	308	2.957	7,90	1
133VVA011Z	37.070	-	1	-	1.189	7	-	888	-	1.036	-	-	3.121	8,42	1
133VVA012Z	37.325	-	-	98	930	-	-	526	-	216	-	-	1.170	3,14	1
134VVA013Z	37.437	-	-	14	711	-	-	600	480	-	-	-	1.805	4,82	1
135VVA014Z	37.416	1	-	23	592	3	-	758	-	433	-	-	1.810	4,84	1
135VVA015Z	37.375	-	-	29	1.110	-	-	405	-	-	-	-	1.544	4,13	1
135VVA016Z	37.360	-	-	268	1.480	-	-	246	-	98	3	-	2.095	5,61	1
135VVA017Z	37.641	-	-	22	13.104	1	-	170	-	3.024	-	-	16.321	43,36	1
135VVA018Z	37.179	3	54	49	2343	-	-	272	-	1.536	-	-	4.257	11,45	1
135VVA019Z	37.595	-	-	42	1.430	-	-	380	-	800	-	-	2.652	7,05	1
135VVA020Z	37.317	-	-	8	2414	-	-	236	-	144	-	-	2.802	7,51	1
135VVA021Z	36.679	-	-	33	2.658	-	-	312	-	1.805	-	-	4.808	13,11	1
135VVA022Z	37.401	7	-	2	782	3	-	284	-	1.300	-	-	2.378	6,36	1
135VVA023Z	37.351	1	47	3	815	-	-	665	-	185	-	-	1.716	4,59	1
135VVA024Z	36.672	10	73	16	1.137	17	-	732	-	760	-	-	2.745	7,49	1
135VVA025Z	37.511	7	2	3	1.697	7	-	339	-	158	-	-	2.213	5,90	1
135VVA026Z	37.496	-	-	29	2.621	-	-	313	-	221	-	-	3.184	8,49	1
135VVA027Z	37.011	13	5	25	16.790	-	-	235	-	10.034	-	-	27.102	73,23	1
135VVA028Z	37.293	-	-	28	525	3	-	447	-	63	-	-	1.066	2,86	1
135VVA029Z	37.169	12	48	64	2.303	-	-	1.181	-	697	1	-	4.306	11,59	1
135VVA030Z	36.911	12	24	221	5.845	8	-	758	-	1.880	-	-	8.748	23,70	1
135VVA031Z	37.095	6	2	4	2.012	11	-	471	665	-	-	-	3.171	8,55	1
135VVA032Z	37.300	16	489	9	2.457	2	-	347	-	-	-	-	3.320	8,90	1
135VVA033Z	37.050	22	-	37	1.947	16	-	457	-	1.489	-	-	3.968	10,71	1
135VVA034Z	37.146	-	-	57	2.012+51	-	-	392+223	-	1.479	-	-	4.214	11,34	2
135VVA035Z	36.929	10	-	40	3.839+40	5	-	693+200	-	1.382+2	-	-	6.211	16,82	2
135VVA036Z	36.073	-	108	37	2.121	-	-	839	-	1.028	-	-	4.133	11,46	1
136VVA037Z	37.166	21	12	16	928	11	-	525	-	467	-	-	1.980	5,33	1
136VVA038Z	37.300	3	-	51	1.435	8	-	394	-	693	-	-	2.584	6,93	1
136VVA039Z	37.067	-	21	40	312	17	-	594	-	187	-	-	1.171	3,16	1
136VVA040Z	37.460	-	-	71	1.983	49	-	525	-	316	-	-	2.944	7,86	1
136VVA041Z	36.946	-	-	-	-	-	-	764+691	-	-	-	-	1.455	3,94	2
136VVA042Z	37.501	-	0+15	-	2.884	-	-	223+283	-	815	-	-	4.220	11,25	2

LOTES	Total saída da liofilização	Frascos quebrados	Frascos mal recravados	Frascos vazios	Puff alto	Volume baixo	Mal arrolhados	Liófilo na rolha	Liófilo no ombro	Liófilos mal formados	Liófilos com vidro	Explosão do liófilo	Totais das perdas	% em relação ao total	Nº de revisões feitas
136VVA043Z	37.333	-	18	9	1.471+153	23	-	209+306+250	-	0+94	-	-	2.533	6,78	3
136VVA044Z	37.381	-	-	13	573	83	-	645	-	465	-	-	1.779	4,76	1
136VVA045Z	37.409	-	-	59	664	30	-	447	-	591	-	-	1.791	4,79	1
137VVA046Z	37.203	8	-	58	1.980	38	-	850	-	1.320	-	-	4.254	11,54	1
137VVA047Z	36.520	-	185	30	447	-	-	403	-	210	-	-	1.275	3,49	1
137VVA048Z	37.641	9	17	23	900	5	-	1.100	-	360	-	-	2.414	6,41	1
137VVA049Z	37.634	7	6	6	1.380	4	-	430+413	-	730	-	-	2.976	7,91	2
137VVA050Z	37.692	-	-	-	1.362	8	-	648+448	-	124	-	-	2.590	6,87	2
137VVA051Z	36.921	-	-	82	1.279	43	-	844	-	233	1	-	2.482	6,72	1
137VVA052Z	37.222	8	-	5	789	7	-	580	-	2.790	-	-	4.179	11,23	1
137VVA053Z	37.244	2	-	21	1.167	-	-	753	-	359	-	-	2.302	6,18	1
137VVA054Z	37.696	-	-	-	1.115	-	-	-	-	-	-	-	1.115	2,96	1
137VVA055Z	37.521	-	-	-	2.249	-	-	36+739	-	-	-	-	3.024	8,06	2
137VVA056Z	37.536	6	13	4	1.542	-	-	779+723	-	341	-	-	3.408	9,08	2
137VVA057Z	37.455	9	18	15	1.498	9	-	457+161+15	87	638	-	-	2.907	7,76	3
137VVA058Z	37.807	3	-	5	102	4	-	237	-	97	-	-	448	1,18	1
137VVA059Z	37.312	-	-	6	2.363	4	-	594	-	644	-	-	3.611	9,68	1
137VVA060Z	37.647	-	-	30	1.454	-	-	1.533+199	153	636	-	-	4.005	10,64	2
137VVA061Z	37.564	-	-	3	466	-	-	867+203+30	-	19	-	-	1.588	4,23	3
137VVA062Z	37.437	7	-	4	1.129	8	-	398	-	257	-	-	1.803	4,82	1
137VVA063Z	37.609	4	-	23	1.269	11	-	542	-	290	1	-	2.140	5,69	1
137VVA064Z	37.570	-	-	10	441+99	-	-	650+67	-	231	-	-	1.498	3,99	2
137VVA065Z	37.595	17	-	49	830	-	-	410	-	375	-	-	1.681	4,47	1
137VVA066Z	37.679	2	3	10	438	-	-	224	-	92	-	-	769	2,05	1
137VVA067Z	37.282	4	-	89	448	19	-	503	-	402	-	-	1.465	3,93	1
138VVA068Z	36.977	10	-	99	622	20	-	263+92	-	315	-	-	1.421	3,84	2
138VVA069Z	37.126	-	-	6	230	-	-	781+88	-	136	-	-	1.241	3,34	2
138VVA070Z	37.224	4	-	27	641	-	-	674	-	366	-	-	1.712	4,60	1
138VVA071Z	36.671	-	-	9	1.018	-	-	1.600+129	-	595	-	-	3.351	9,14	2
139VVA072Z	37.544	4	-	68	725	2	-	560	-	295	2	-	1.656	4,41	1
139VVA073Z	37.721	-	-	25	113	-	-	118	-	98	-	-	354	0,94	1
139VVA074Z	37.604	-	-	105	1396	-	-	262	-	841	-	-	1.604	4,27	1
139VVA075Z	37.518	-	-	29	300	4	-	341	-	104	-	-	778	2,07	1
139VVA076Z	37.411	-	-	80	629	20	337	273	-	298	-	-	1.637	4,38	1
139VVA077Z	37.613	21	18	-	747	49	-	446	-	237	-	-	1.518	4,04	1
139VVA078Z	37.543	-	-	-	230	-	-	75+12	-	115	-	-	432	1,15	2
139VVA079Z	37.083	2	-	31	352	21	-	465	-	324	1	-	1.196	3,22	1
139VVA080Z	37.219	-	3	7	921	-	-	621+10	-	-	-	-	1.562	4,20	2
139VVA081Z	37.476	7	21	10	774	13	-	387+97	-	382	-	-	1.691	4,51	2
13PVVA082Z	37.529	4	95	8	360	5	-	379	-	246	-	-	1.097	2,92	1
13PVVA083Z	37.286	-	58	43	1.244	-	-	50	-	413	-	-	1.808	4,85	1
13PVVA084Z	37.308	-	-	74	317	-	-	35	-	227	-	-	653	1,75	1
13PVVA085Z	37.197	9	17	32	854	7	376	-	-	513	-	-	1.808	4,86	1
13PVVA086Z	37.115	12	28	34	645	194	-	483+17+8	-	62	-	-	1.483	4,00	3
13PVVA087Z	37.491	14	-	6	410	3	-	560	-	190	-	-	1.183	3,16	1
13PVVA088Z	37.065	-	-	-	540	-	-	37	-	143	2	-	722	1,95	1

LOTES	Total saído da liofilização	Frascos quebrados	Frascos mal recravados	Frascos vazios	Puff alto	Volume baixo	Mal arrolhados	Liófilo na rolha	Liófilo no ombro	Liófilos mal formados	Liófilos com vidro	Explosão do liófilo	Totais das perdas	% em relação ao total	Nº de revisões feitas
13PVVA089Z	37.705	-	-	48	715	-	-	638+658	-	123	-	-	2.182	5,79	2
13PVVA090Z	37.691	-	-	8	302	-	-	28	-	210	-	-	548	1,45	1
13PVVA091Z	36.005	-	-	38	286	15	-	32	-	187	-	-	558	1,55	1
13PVVA092Z	37.181	-	-	27	445	-	-	42+172+11	-	212	-	-	909	2,45	3
13PVVA093Z	37.479	12	8	40	270	13	-	626	-	281	-	-	1.250	3,35	1
13PVVA094Z	37.300	22	17	10	877	21	-	336+10	-	219	-	-	1.512	4,05	2
13PVVA095Z	37.724	5	-	7	445	18	-	768+11	-	96	-	-	1.350	3,58	2
13PVVA096Z	37.493	-	-	21	441	-	34	538+13	-	59	-	-	1.106	0,30	2
13UVVA097Z	37.451	-	-	-	-	-	-	861	-	-	-	-	861	2,30	1
13UVVA098Z	37.615	-	47	49	780	53	-	592	-	360	-	-	1.881	5,00	1
13UVVA099Z	37.711	1	8	19	140	32	-	568	-	77	-	-	845	2,24	1
13UVVA100Z	37.146	-	-	42	147	38	-	143	-	48	-	-	418	1,12	1
13UVVA101Z	37.425	4	4	3	574	19	-	485	-	149	-	-	1.238	3,31	1
13UVVA102Z	37.438	3	19	1	54	-	-	580	-	73	1	-	731	1,95	1
13UVVA103Z	37.461	-	-	23	536	54	-	72+8	-	247	-	-	940	2,51	2
13UVVA104Z	36.571	-	-	12	607	48	-	104	-	277	-	-	1.048	2,87	1
13UVVA105Z	37.716	-	-	51	582	-	-	106	-	105	-	-	844	2,24	1
13UVVA106Z	37.531	-	-	32	1.219	43	-	771	273	415	-	-	2.753	7,34	1
13UVVA107Z	37.040	-	-	44	340	-	-	84+5	-	174+7	-	-	654	1,77	2
13UVVA108Z	37.855	5	10	30	500	55	-	475	-	266	-	-	1.341	3,54	1
13UVVA109Z	37.628	-	-	120	268	-	-	132	-	158	-	-	678	1,80	1
13UVVA110Z	37.161	28	9	80	960	40	-	340+13	-	320	-	-	1.790	4,82	2
<b>TOTAIS</b>	<b>4.067.211</b>	<b>420</b>	<b>1.524</b>	<b>4.315</b>	<b>154.091</b>	<b>1.288</b>	<b>747</b>	<b>58.232</b>	<b>1.933</b>	<b>57.217</b>	<b>7</b>	<b>308</b>	<b>280.082</b>	<b>6,89</b>	<b>143</b>
<b>%</b>	<b>100</b>	<b>0,0103</b>	<b>0,0375</b>	<b>0,1061</b>	<b>3,7886</b>	<b>0,0317</b>	<b>0,0184</b>	<b>1,4317</b>	<b>0,0475</b>	<b>1,4067</b>	<b>0,0002</b>	<b>0,0076</b>	<b>6,8863</b>	<b>6,89</b>	<b>-</b>

**Tabela 5** – somatório das tabelas 3 e 4, cálculos das porcentagens e das ocorrências dos desvios.

	Totais das perdas	Puff alto	Liófilos mal formados	Liófilo na rolha	Frascos vazios	Mal arrolhados	Frascos quebrados	Frascos sem rolha	Liófilo no ombro	Frascos mal recravados	Volume baixo	Explosão do liófilo	Liófilos com vidro
<b>TOTAIS</b>	<b>406.738</b>	<b>224.269</b>	<b>85.112</b>	<b>75.386</b>	<b>9.249</b>	<b>2.735</b>	<b>2.268</b>	<b>2.177</b>	<b>1.933</b>	<b>1.782</b>	<b>1.316</b>	<b>504</b>	<b>7</b>
<b>%</b>	<b>100</b>	<b>55,1384</b>	<b>20,9255</b>	<b>18,5343</b>	<b>2,2739</b>	<b>0,6724</b>	<b>0,5576</b>	<b>0,5352</b>	<b>0,4752</b>	<b>0,4381</b>	<b>0,3236</b>	<b>0,1239</b>	<b>0,0017</b>
<b>Proporções</b>	<b>1 : 1</b>	<b>1 : 1,81</b>	<b>1 : 4,78</b>	<b>1 : 5,39</b>	<b>1 : 43,98</b>	<b>1 : 148,72</b>	<b>1 : 179,34</b>	<b>1 : 186,83</b>	<b>1 : 210,42</b>	<b>1 : 228,25</b>	<b>1 : 309,07</b>	<b>1 : 807,02</b>	<b>1 : 58.105,43</b>

**Tabela 6** - dados para Gráfico de Pareto (em ordem decrescente dos quantitativos dos desvios).

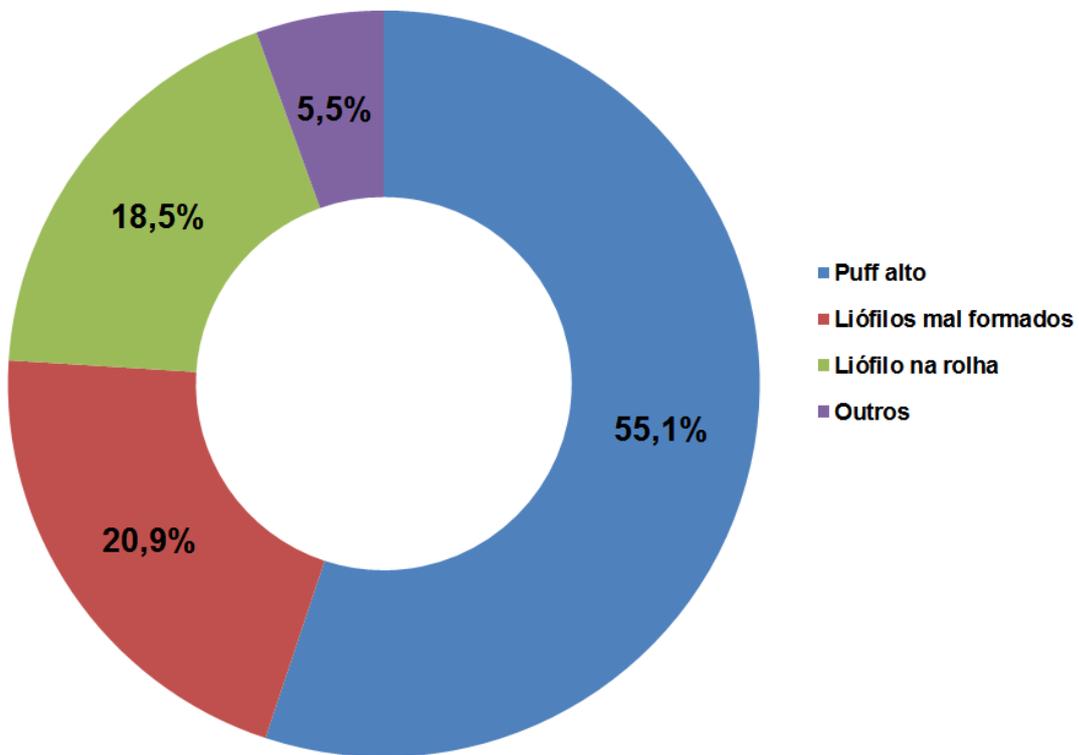
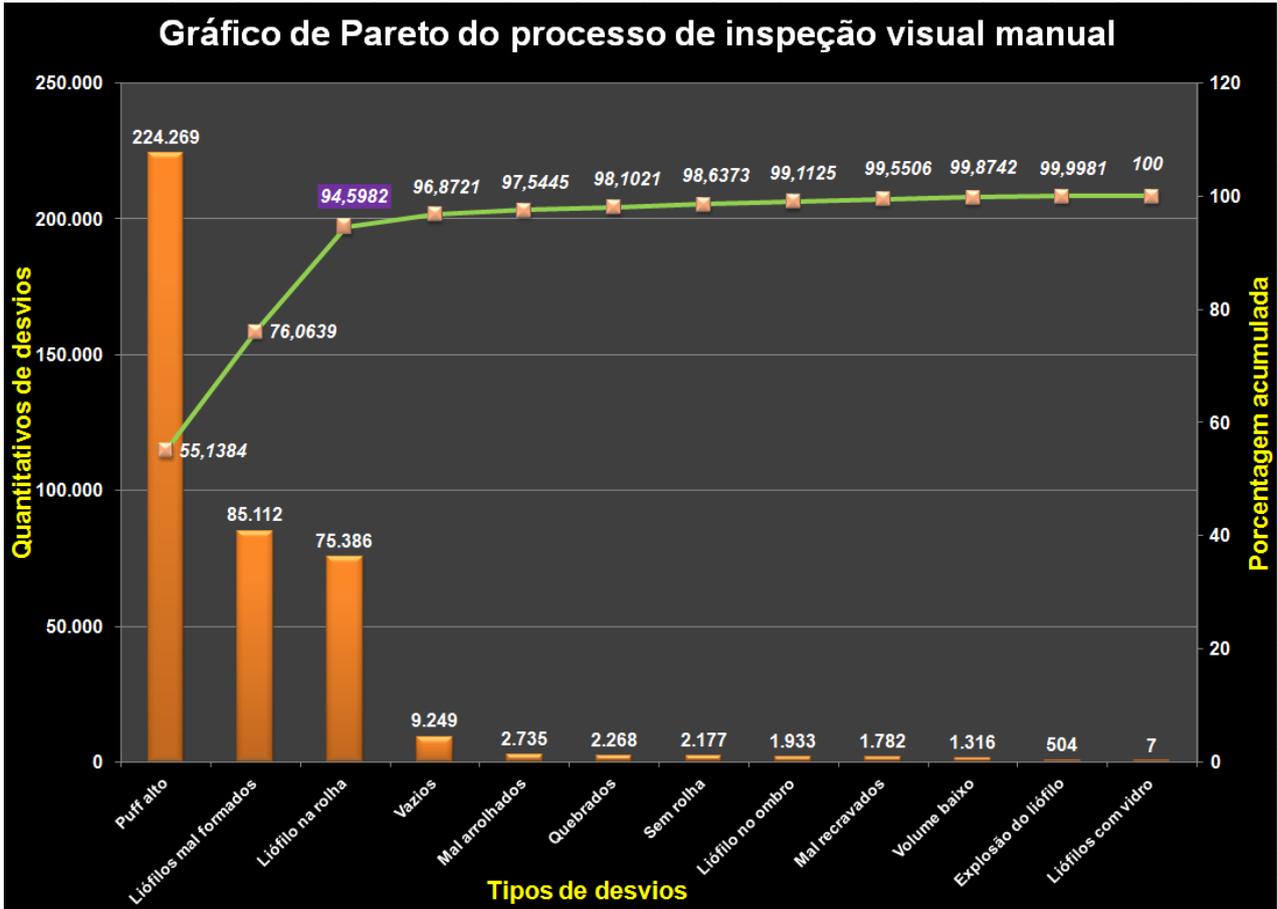
	Totais das perdas	Puff alto	Liófilos mal formados	Liófilo na rolha	Frascos vazios	Mal arrolhados	Frascos quebrados	Frascos sem rolha	Liófilo no ombro	Frascos mal recravados	Volume baixo	Explosão do liófilo	Liófilos com vidro
<b>TOTAIS</b>	<b>406.738</b>	<b>224.269</b>	<b>85.112</b>	<b>75.386</b>	<b>9.249</b>	<b>2.735</b>	<b>2.268</b>	<b>2.177</b>	<b>1.933</b>	<b>1.782</b>	<b>1.316</b>	<b>504</b>	<b>7</b>
<b>% acumulado</b>	<b>100</b>	<b>55,1384</b>	<b>76,0639</b>	<b>94,5982</b>	<b>96,8721</b>	<b>97,5445</b>	<b>98,1021</b>	<b>98,6373</b>	<b>99,1125</b>	<b>99,5506</b>	<b>99,8742</b>	<b>99,9981</b>	<b>100,0000</b>

Na tabela 3 e 4 são mostradas, lote a lote, o total de frascos liofilizados (ou seja, que ainda não foram recravados nem sofreram revisão), além dos tipos de desvios (perdas ou modos de falha) encontrados e seus quantitativos individuais. Nas últimas colunas encontram-se os totais das perdas e as suas porcentagens em relação ao total recebido da liofilização para cada lote. A tabela 4 possui uma coluna extra indicando o número de revisões que foram necessárias para cada lote. Ao final de cada tabela há os totais pelo somatório de todas as colunas: o total geral de frascos liofilizados para os 109 lotes (4.067.211 unidades), os totais gerais de cada desvio individualmente e no geral, e sua porcentagem em relação ao total liofilizado em todo o ano de 2013.

Os desvios das tabelas 3 e 4 foram somados e os resultados encontram-se na tabela 5. Nela, como valor de referência, há o total geral de todas as perdas dos processos de revisão dos frascos antes e após a recravação, além das somas dos totais de perdas para cada desvio, os cálculos das porcentagens e das ocorrências em relação ao todo. Os resultados das ocorrências serão utilizados para alimentar o formulário FMEA o processo de revisão visual.

A tabela 6 possui os dados para o Gráfico de Pareto. Mostra os mesmos totais vistos na tabela 5 mais as porcentagens cumulativas. Para isso, os desvios foram colocados em ordem decrescente em relação aos seus quantitativos. O cálculo das porcentagens cumulativas foi feito somando as porcentagens de cada desvio à soma de todos os anteriores. Ao final, ao incluir a soma do último desvio (o de menor ocorrência, portanto), o total deve ser de 100%. Para sua interpretação serão considerados os desvios que somados correspondem a 80% ou mais do total. Esses desvios de maior ocorrência foram usados para o Gráfico de Rosca, e os restantes foram agrupados e tratados como "outros".

O Gráfico de Pareto (figura 34) e o de Rosca (figura 35) serão usados para obter-se uma rápida e eficiente visualização das principais perdas do processo, onde é possível identificar onde e quais são as mais frequentes falhas para realização de adequações.



Figuras 34 e 35 - Gráficos de Pareto e de Rosca (fonte: o autor).

## 2.2 PREENCHIMENTO DO FORMULÁRIO FMEA PARA O PROCESSO DE INSPEÇÃO VISUAL MANUAL

O formulário FMEA resultante para o processo IVM é a tabela 7, que inclui estimativas dos índices de detecção antes e após medidas implantadas sugeridas, sugestão dos índices de severidade e cálculos dos índices de ocorrência.

Para os índices de ocorrências foram utilizados os valores das proporções de cada desvio como pode ser observado na última linha da tabela 5. Como exemplo, a proporção calculada para o desvio "volume baixo" é aproximadamente de 1 frasco para cada 309 (1 : 309). Utilizando-se como referência a tabela 1 (seção 1.5.3) atribui-se o índice de valor 5.

Como os valores das proporções indicados pela tabela 1 possuem grandes variações entre si, os índices de ocorrência calculados foram estimados por aproximação. Por exemplo, a proporção real do desvio "frascos mal recravados" é de cerca de 1 : 228 (tabela 5). Consultando a tabela 1 observamos que essa proporção possui um índice de ocorrência entre 5 e 6, porém o correto é o de valor 6 por mais se aproximar de 1:80 e não de 1 : 400, portanto é de ocorrência classificada como moderada.

Ao preencher o formulário, os valores de severidade (S) nunca deverão ser alterados após as ações de melhoria, pois os efeitos das falhas (suas consequências) serão sempre os mesmos independentemente da ocorrência e detecção. Num exemplo hipotético, o efeito de um volume baixo de líófilo será sempre crítico, pois haverá o comprometimento da imunização por reduzir a concentração de vacina após reconstituição com o volume padrão de WFI, não importando se ocorrer esse desvio em 10 ou 10.000 frascos. Ao final, espera-se sempre uma redução de CPR para todos os desvios após a implementação das medidas corretivas sugeridas. Os valores de detecção (D) também serão constantes, pois não foram propostas mudanças para o método de revisão visual.

Tabela 7 - Formulário FMEA para a inspeção visual manual.

FMEA - ANÁLISE DO TIPO E EFEITO DE FALHA															
PRODUTO: VACINA SARAMPO, CAXUMBA, RUBÉOLA 10 DOSES											[ X ] FMEA de processo				
PROCESSO: REVISÃO VISUAL DE FRASCOS											[ ] FMEA de produto				
Funções do processo	Modos de falha em potencial	Efeito de falha em potencial	Causa da falha em potencial	Controles atuais	Índices				Ações de melhoria						
					S	O	D	CPR	Ações recomendadas	Responsável e prazo	Medidas implantadas	Índices atuais			
												S	O	D	CPR
Revisão e segregação de frascos com desvios de qualidade no líofilo, selo de alumínio, rolha e no próprio frasco.	Puff alto	Desvio do produto a nível visual	Processo de liofilização	Ajustes no ciclo	5	10	2	100	Melhor ajuste no ciclo	Nome e data	Melhores ajustes no ciclo	5	8	2	80
	Liófilos mal formados	Diminuição da estabilidade	Processo de liofilização e/ou falha na altura da rolha quando colocada no frasco durante o processo de envase	Ajuste dos processos	9	10	4	360	Melhor ajuste dos processos	Nome e data	Melhor ajuste dos processos	9	8	4	288
	Liófilo na rolha	Risco de dissolução incompleta na reconstituição. Dosagem inadequada.	Frasco tombado antes ou durante liofilização ou durante envase	Maior controle das bandejas durante carregamento do liofilizador	6	9	5	270	Maior controle das bandejas durante carregamento	Nome e data	Maior controle das bandejas durante carregamento	6	7	5	210
	Frascos vazios	Não há vacina para administrar	Processo de envase	Controle de processo	7	7	2	98	Melhor controle de processo	Nome e data	Melhor controle de processo	7	6	2	84
	Frascos mal enrolhados	Exposição do líofilo causa contaminação	Fechamento incompleto durante a liofilização ou fornecedor de rolhas	Controle de processo	9	6	4	216	Mudança de fornecedor; melhor ajuste do processo	Nome e data	Mudança de fornecedor; melhor ajuste do processo	9	5	4	180
	Frascos quebrados	Exposição do líofilo causa contaminação. Pode haver fragmentos de vidro.	Fornecedor, processo de despirogenização, fechamento dos frascos no liofilizador	Ajuste dos processos	9	6	3	162	Mudança de fornecedor; melhor ajuste dos processos	Nome e data	Mudança de fornecedor; melhor ajuste dos processos	9	5	3	135
	Frascos sem rolha	Exposição do líofilo causa contaminação	Falha de enrolhamento no envase	Ajuste dos processos	9	6	5	270	Melhor ajuste dos processos	Nome e data	Melhor ajuste dos processos	9	5	5	225
	Liófilo no ombro do frasco	Dissolução incompleta na reconstituição causando dosagem inadequada.	Tombamento do frasco antes da liofilização ou desajuste na máquina de envase	Maior controle das bandejas durante carregamento; ajuste do processo de envase	6	6	5	180	Maior controle das bandejas durante carregamento e melhor ajuste do processo de envase	Nome e data	Maior controle das bandejas durante carregamento e melhor ajuste do processo de envase	6	5	5	150
	Frascos mal recravados	Risco de abertura da rolha e contaminação	Fornecimento de selo e rolhas fora de especificação ou desvios na máquina de recravar	Controle de processo	5	6	4	120	Melhor controle de processo, usar rolhas de outro fornecedor	Nome e data	Melhor controle de processo, usar rolhas de outro fornecedor	5	6	4	120
	Volume baixo	Vacina abaixo da dosagem após reconstituição afeta imunização	Envase ou carregamento do liofilizador	Ajuste de processos	9	5	5	225	Melhor ajuste de processos	Nome e data	Melhor ajuste de processos	9	5	5	225
	Explosão do líofilo	Vacina abaixo da dosagem após reconstituição	Processo de liofilização	Ajuste no ciclo de liofilização	9	4	3	108	Melhor ajuste no ciclo de liofilização	Nome e data	Melhor ajuste no ciclo de liofilização	9	4	3	108
	Liófilos com vidro	Grave consequência à saúde do paciente	Proveniente da quebra de frascos	Ajuste dos processos de despirogenização e liofilização	9	2	6	108	Mudança de fornecedor; melhor ajuste dos processos	Nome e data	Mudança de fornecedor; melhor ajuste dos processos	9	2	6	108

S = SEVERIDADES

O = OCORRÊNCIAS

D = DETECÇÕES

CPR = COEFICIENTE DE PRIORIDADE DO RISCO

### 2.3 PREVISÃO DA PERFORMANCE DO PROCESSO DE INSPEÇÃO AUTOMÁTICO (FALTA ALTERAR QUANTIDADES DE APROVADOS x REJEITOS)

Como parte da qualificação do processo, Bio-Manguinhos utilizou-se de um lote comercial da vacina TVV, onde foram inspecionados pela revisora automática 37.208 frascos, correspondendo portanto ao tamanho de um lote padrão. Os resultados encontram-se na tabela 8 abaixo, onde constam os parâmetros analisados por unidade de inspeção, quantitativos e porcentagens da detecção de cada tele câmera, e por fim os totais parciais e gerais.

**Tabela 8** – quantitativos e porcentagens de aprovações e rejeitos pela inspeção automática.

Unidades de Inspeção	Parâmetros analisados	Tele câmera nº	Quantitativos de rejeitos	%	Totais	%
U1	Cor e integridade dos selos – inspeção SUPERIOR	1	0	0	0	0
U2	Defeitos na borda do frasco – inspeção INFERIOR	1	833	2,24	1.540	4,14
	Defeitos na borda do frasco – inspeção INFERIOR	2	707	1,90		
U3	Selagem dos lacres, presença e integridade da rolha	1	1.939	5,21	3.815	10,25
	Selagem dos lacres, presença e integridade da rolha	2	1.876	5,04		
U4	Defeitos no corpo do frasco – inspeção SUPERIOR	1	5.015	13,48	9.823	26,40
	Defeitos no corpo do frasco – inspeção SUPERIOR	2	4.808	12,92		
U5	Superfície superior do liófilo – partículas de vidro refletivas – inspeção SUPERIOR	1	410	1,10	1.172	3,15
	Superfície superior do liófilo – partículas de vidro refletivas – inspeção SUPERIOR	2	762	2,05		
U6	Superfície lateral do liófilo – partículas brancas	1	1.569	4,22	2.998	8,06
	Superfície lateral do liófilo – partículas brancas	2	1.429	3,84		
U7	Superfície superior do liófilo – partículas negras	1	1.102	2,96	2.196	5,90
	Superfície superior do liófilo – partículas negras	2	1.094	2,94		
U8	Superfície inferior do liófilo (vista da base do frasco)	1	1.014	2,73	1.014	2,73
<b>Total dos quantitativos de rejeitos</b>			<b>22.558</b>	<b>60,63</b>		
<b>Total de frascos revisados</b>			<b>37.208</b>	<b>100,00</b>		
<b>Total real de frascos rejeitados</b>			<b>13.209</b>	<b>35,50</b>		
<b>Total real de frascos aprovados</b>			<b>23.999</b>	<b>64,50</b>		

Esta tabela é uma reprodução dos resultados do relatório de processo que o equipamento, através de software e impressora, emite após completar-se a revisão de todo o lote, sob comando do operador qualificado com uso de login e senha particulares.

Um detalhe que podemos observar é que os 12 modos de falha da revisão visual estarão distribuídos entre 8 unidades de inspeção da revisora automática. Isso não significa qualquer tipo de deficiência do novo método, ou que alguns modos de falha serão ignorados. Na verdade, devido à natureza do aspecto da vacina TVV as unidades de inspeção podem reprovar um frasco por mais de um

motivo sendo também programadas para detectar ao mesmo tempo mais de um modo de falha, como mostra a tabela 9.

**Tabela 9** – modos de falha do processo de inspeção visual manual e unidades de inspeção onde poderão ser detectados pelo método automático.

<b>Modos de falha da inspeção visual manual</b>	<b>Onde será detectado na inspeção automática</b>
<b>Puff alto</b>	U3 e U4
<b>Liófilos mal formados</b>	U4, U5, U6, U7 e U8
<b>Liófilo na rolha</b>	U3
<b>Frascos vazios</b>	U2, U3, U4, U5, U6, U7 e U8
<b>Mal arrolhados</b>	U3
<b>Frascos quebrados</b>	U2 e U4
<b>Frascos sem rolha</b>	U3
<b>Liófilo no ombro</b>	U3 e U4
<b>Frascos mal recravados</b>	U1
<b>Volume baixo</b>	U6 e U8
<b>Explosão do liófilo</b>	U4, U5, U6, U7 e U8
<b>Liófilos com vidro</b>	U5 e U7

## CAPITULO 3 – ANÁLISE E RESULTADOS

### 3.1 ANÁLISE DE RESULTADOS DO PROCESSO DE INSPEÇÃO VISUAL MANUAL

Interpretando o Gráfico de Pareto (figura 34) tomamos para análise os desvios que, em ordem decrescente de ocorrência, tiveram a porcentagem acumulada igual ou superior a 80% obedecendo assim ao princípio da Análise de Pareto. Podemos observar que dos doze modos de falha ocorridos três se destacaram nitidamente dos outros, caracterizados por grandes barras. São eles: puff alto (55,1384%), liófilos mal formados (20,9255%) e liófilo na rolha (18,5343%), que possuem uma porcentagem acumulada de 94,60% de todas as ocorrências de desvios no produto no ano de 2013. Valor bem superior aos 80% mínimos preconizados pela Análise de Pareto, o que quase foi alcançado com a porcentagem acumulada de apenas os dois principais desvios: 76,06%.

Analisando o Gráfico de Rosca (figura 35), temos outra visão do que o Gráfico de Pareto mostra, com os três desvios de maior ocorrência preenchendo a sua quase totalidade e a soma dos outros nove modos de falha correspondendo a uma pequena porcentagem de 5,5% do todo.

Ao se dividir as quantidades de desvios (perdas) pelo tamanho de lote médio aproximado de 37.313 frascos (cálculo obtido dividindo-se o total geral de 4.067.211 por 109 lotes), podemos afirmar o seguinte:

- a) A quantidade de desvios por puff alto (224.269) corresponde a cerca de 6 lotes ou 5,51% do total geral;
- b) A quantidade de desvios por liófilos mal formados (85.112) corresponde a 2,3 lotes ou 2,09%;

- c) A quantidade de desvios por líofilo na rolha (75.386) corresponde a 2 lotes ou 1,85%;
- d) A quantidade dos outros nove desvios somados (21.971) corresponde a 0,6 lote ou 0,54%;
- e) Por fim, a soma dos desvios (406.738) corresponde a quase 11 lotes (10,9), ou exatamente 10,0% do total geral, divididos entre 3,11% detectados na revisão visual dos pré-recravados e 6,89% na detecção por revisão visual após a recravação.

Observa-se na tabela 7 (FMEA) que os índices de ocorrência para os desvios tiveram seus valores reduzidos por estimativa em 1 ou 2 pontos exceto para quatro desvios: frascos mal recravados, volume baixo, explosão do líofilo e líofilos com vidro onde se mantiveram constantes, pois se acredita que, após implantação das medidas de melhoria sugeridas, as proporções desses desvios em relação ao total de frascos não diminuiriam o suficiente para que a pontuação também caísse. Por exemplo, a ocorrência para volume baixo é de 1 : 309, daí a pontuação (índice) 5 para a ocorrência. Para obter uma pontuação de valor 2 a proporção teria de ser mais próxima de 1 : 20.000, o que é uma grande distância para que o ajuste em algumas etapas do processo proposto possa promover essa mudança tão grande.

A análise FMEA mostrou que o desvio com maior CPR é o de líofilos mal formados com um alto índice de 360 pontos, favorecido pela pontuação máxima para ocorrência (10) e quase tal (9) para severidade. Abaixo na sequência, observamos um grupo de duas falhas com CPR iguais: líofilo na rolha e frascos sem rolha (270 para ambos), seguidos de volume baixo e frascos mal arrolhados (225 e 216 aproximadamente). O desvio puff alto, o de maior quantidade dentre as perdas com 55,14%, obteve apenas a penúltima posição dentre os doze desvios, certamente devido à baixíssima pontuação de detecção (2), o que é bastante desejável, pois indica que certamente será detectado contribuindo para um CPR muito baixo, porém longe de ser ignorado.

### 3.2 ANÁLISE DE RESULTADOS DO PROCESSO DE INSPEÇÃO AUTOMÁTICA

De início devemos atentar para um valor mostrado na tabela 8: a quantidade real de rejeitos (13.209 ou 35,50%). Este não confere com o total dos rejeitos da U1 até U8, bem maior (22.558). Isso se deve porque há muitos frascos que são rejeitados por mais de um modo de falha por câmeras de unidades de inspeção diferentes, ou pelo mesmo modo de falha pelas duas câmeras de uma mesma unidade de inspeção, por conseguinte são contabilizados mais de uma vez. O total real de aprovados, portanto, é de 23.999 frascos ou 64,50%.

Analisando a tabela 8 pode-se notar que a porcentagem de rejeitos (35,50% do lote) é 3,5 vezes maior do que a da revisão visual manual (10%). Desses, a maior parte deles (26,40% ou 9.823 unidades) foi detectado pela U4 seguido pela U3 com 10,25% (ou 3.815 unidades). Somando os resultados apenas dessas duas unidades de inspeção tem-se 13.638 frascos que correspondem a 36,65% do lote e 60,46% do total rejeitado.



**Figura 36** - Liófilo na posição vertical (fonte: o autor).

Essa alta taxa de rejeitos (35,50% do total do lote) não é por causa de defeitos na revisora ou de problemas do processo, tampouco o lote comercial revisado estava insatisfatório. Na verdade, a revisora automática, com toda sua tecnologia, não possui determinados critérios de análise e julgamento para certas situações na escolha entre aprovados e reprovados. Por exemplo, um liófilo em perfeitas condições pode estar desprendido do fundo do frasco estando numa posição inclinada ou na vertical (figura 36). Na IVM ele será imediatamente tratado como aprovado, bastando apenas de um leve balanço do frasco para posicionar o liófilo de volta ao fundo, porém, no método automático, a inspeção lateral identificará um liófilo com excesso de altura e a inspeção inferior pelo fundo do frasco acusará frasco vazio ou liófilo mal formado, diagnosticando-o assim como rejeitado. Outros exemplos são selos com discretos amassados ou pequenos resíduos de liófilo na parede do frasco. Nenhum desses mínimos desvios traduz-se em riscos ao paciente. Um amassado mínimo continuará protegendo a rolha e pequenos resíduos na parede serão completamente dissolvidos na reconstituição, não prejudicando a dose. Serão rejeitados pelo método automático,

porém aprovados no visual. Estes frascos considerados como aprovados e rejeitados pela máquina são denominados de falso rejeito.

O motivo de tamanha taxa de rejeitos, portanto, é pela segurança do processo. Como o equipamento não possui a sensibilidade da visão humana nessas situações específicas, a máquina durante a sua validação foi programada para rejeitar quaisquer frascos que difiram do padrão de frascos perfeitos ou acima de certos níveis de aceitabilidade, sendo portanto um grande requisito para contribuição da melhoria da qualidade.

Podemos observar até aqui o uso do termo "rejeitados" para os frascos com desvios na inspeção automática e não "reprovados", como na visual. Isso se deve porque os frascos rejeitados não estão necessariamente reprovados, o que se traduziria em descarte de cerca de um terço dos lotes acarretando enormes prejuízos e tornando a aquisição do equipamento sem sentido.

Os frascos rejeitados pela máquina serão levados a um outro processo de inspeção visual manual, diferente daquele apresentado neste trabalho após o processo de recravação em linha. Os frascos aprovados pela máquina serão amostrados pelo controle de qualidade.

Esse novo processo de inspeção visual manual dos frascos rejeitados pela máquina será realizado em área específica por operadores certificados para tal através do uso de um painel bicolor ou visor com iluminação definida e dividido em duas partes, sendo uma metade branca para análise de particulados escuros e outra metade preta para particulados claros, sob iluminação adequada, além é claro de analisar os outros "desvios" que a revisora julgou como critérios para rejeição conforme já exemplificado. A inspeção visual manual possui tempos definidos para visualização dos frascos e para descanso dos operadores de forma a evitar a fadiga visual e problemas relacionados à repetição de movimentos. Após inspeção visual manual dos rejeitos, os frascos aprovados pelos operadores serão amostrados pelo controle de qualidade. Os frascos aprovados irão somar àqueles aprovados pela máquina revisora, e os rejeitos não conformes serão e agora sim tratados como reprovados e descartados.

## CAPÍTULO 4 – CONCLUSÃO

O processo produtivo de vacinas liofilizadas, mais especificamente da vacina TVV, possui uma alta taxa de perdas de processo se comparado a outros produtos liofilizados pelo CPF. Calculou-se 10% da etapa de envase até o fim da atual inspeção visual manual. Embora ao final da etapa de revisão o processo produtivo ainda não estar completo, faltando ainda a rotulagem e embalagem final dos frascos, as perdas nessas duas etapas subsequentes são desprezíveis, portando pode-se afirmar que os 10% de perdas são aplicáveis a todo o processo.

A coleta de dados aliada a Análise de Pareto e do Gráfico de Rosca mostrou que dos 12 modos de falha que o atual processo de inspeção visual manual consegue detectar, a maioria (94,6% aproximadamente) se resume a apenas três: puff alto, líofilos mal formados e líofilos na rolha.

O método FMEA mostrou ser uma grande ferramenta de estudo na detecção das falhas e origens de perdas do processo produtivo. Dentre os três principais desvios mostrados pelo FMEA, dois correspondem à Análise de Pareto e um dirige-se em sentido oposto. Através do preenchimento do formulário visualizamos que os três desvios principais pela ordem de CPR são líofilos mal formados, líofilo na rolha e frascos sem rolha. Os dois primeiros confirmam a Análise de Pareto. Porém, os frascos sem rolha não deverão ser levados em conta devido a sua quantidade detectada (2.177 do total) mas sim os com puff alto, de longe o desvio com maior ocorrência com mais da metade das perdas (224.269 unidades).

Como sugestões para tentativa de redução dessa alta quantidade de perdas (10%), um melhor acompanhamento e ajustes no processo de liofilização são fundamentais de forma a diminuir a frequência desses três desvios. Como já explicado anteriormente, a liofilização é um processo bastante complexo e crítico à qualidade da vacina, processo este que é dificultado devido às características da formulação da TVV, justificando os resultados apresentados.

Como melhorias para o processo de forma a diminuir a incidência de desvios sugere-se acompanhar melhor o processo de arrolhamento durante envase que pode se traduzir em queda da quantidade de rejeitos por líófilos mal formados. Para líófilos na rolha, sugere-se melhorias através de treinamento dos operadores no processo de acondicionamento dos frascos nas bandejas inox ao final do envase e do subsequente carregamento das prateleiras do liofilizador, ambos processos manuais. O transporte ao liofilizador pode ser automatizado de forma a balançar menos os frascos evitando molhar a rolha com a solução envasada.

Contudo, a empresa vem realizando testes microbiológicos e físico-químicos e entrando em contato com seu transferidor de tecnologia de forma a verificar a possibilidade de aprovação dos desvios de líófilo na rolha e altura do puff uma vez que testes preliminares demonstram que os frascos com estes aspectos não se traduzem em perda da potência da vacina.

O método de inspeção automática, apesar de mostrar resultados de quantitativos de desvios mais bem distribuídos entre os modos de falha, de certa forma confirma a tendência de perdas: as unidades de inspeção U3 e U4 eliminaram 60,46% do total de rejeitos. Nelas, são inspecionados, entre outros, altura do puff, resíduos de líófilo na rolha e má formação dos líófilos.

Ao novo método de inspeção automática fica a sugestão de regular as unidades de inspeção para maior sensibilidade à análise e segregação desses três tipos de modos de falha que, juntos, somaram 406.738 de frascos perdidos em 2013, o que equivalem a 10,0% de todas as unidades de vacinas produzidas (considerando lote médio de 37.313 aproximadamente).

Apesar da velocidade do equipamento de inspeção automática, esta deve ser complementada por um posterior método de inspeção visual manual dos rejeitos pelos operadores. Soma-se ao fluxo de processo mais uma etapa que poderá aumentar em várias horas a liberação do produto para a área de embalagem, o que poderá criar um novo gargalo dentro da produção de produtos liofilizados.

Sugere-se que seja feito um estudo da nova área a ser criada de inspeção visual manual aliado a quantidade de pessoas e estabelecimento de

método de inspeção de forma que a previsão de gargalo não se torne uma realidade.

A nova inspeção automática proporcionará ao processo da TVV uma maior segurança nesta parte do processo diminuindo os riscos de aprovação de frascos com desvio que poderiam chegar ao mercado. Ela também irá contribuir para um melhor entendimento das falhas que ocorrem nos processos anteriores de forma que decisões e ajustes possam ser tomados de forma mais rápida e eficiente. A rastreabilidade das informações através da máquina qualificada pela CRF 21 - part 11 também apresenta vantagens e se traduz em um processo com melhores práticas de qualidade. As melhorias que serão implementadas atendem aos requisitos de boas práticas de fabricação e de melhoria contínua de processos e a constante necessidade da manutenção da qualidade dos produtos e da busca pela excelência operacional de Bio-Manguinhos.

## REFERÊNCIAS

ABNT NBR 6023. **Informação e documentação – Referências – Elaboração.** Associação Brasileira de Normas Técnicas. Rio de Janeiro, ago. 2002.

ANÁLISE DE PARETO PARA IDENTIFICAÇÃO DE PROBLEMAS. Disponível em <<http://www.devmedia.com.br/analise-de-pareto-para-identificacao-de-problemas/27815>>. Acesso em 14 fev. 2014.

CHANG, B.S. and PATRO, S.Y. 2004. **Freeze-drying Process Development for Protein Pharmaceuticals.** in “Lyophilization of Biopharmaceuticals” (Costantino, H.R. and Pikal, M.J. eds) American Association of Pharmaceutical Scientists. Pp.113-138.

FDA: U.S. Food And Drug Administration. **Guide To Inspections of Lyophilization Of Parenterals.** Última atualização em 30/04/2009. Disponível em <<http://www.fda.gov/ICECI/Inspections/InspectionGuides/ucm074909.htm>>. Acesso em 01 fev. 2014.

FDA: U.S. Food And Drug Administration. **CFR - Code Of Federal Regulations Title 21 - Part 11.** Revised as of April 1, 2013.

FIOCRUZ. **VI Congresso Interno da Fiocruz: A Fiocruz como instituição pública estratégica de Estado para a saúde. Relatório Final.** Rio de Janeiro, 2010. 90 p. Bibliografia: p. 21.

FRANKS, Felix. In association with Tony Auffret. **Freeze-drying of Pharmaceuticals and Biopharmaceuticals.** First edition. RSC Publishing. United Kingdom, 2007.

GIAMPIETRO, M. C. **Validação de Sistemas Computadorizados e o CFR 21 - Part 11**. Revista Controle de Contaminação, p. 12-14, nov. 2005.

INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONIZATION (ICH) OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICAL FOR HUMAN USE. **Quality Risk Management – Q9**. Step 4 version. 9 nov. 2005.

JORNAL BRASILEIRO DE PATOLOGIA E MEDICINA LABORATORIAL. Rio de Janeiro, v. 38, n. 2, 2002, p. 75. Disponível em <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1676-24442002000200001](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1676-24442002000200001)>. Acesso em 28 jan. 2014.

MACHADO, Ricardo Luiz e MELO, Gilbia de Castro Melo. **Utilização do FMEA na melhoria de Processos de Fabricação da Indústria Farmacêutica**. XXVII Encontro Nacional de Engenharia de Produção. Foz do Iguaçu, 09 a 11 out. 2007.

MICROSOFT SQL SERVER. **Gráficos de Rosca (Consultor de Relatórios 1.0)**. Disponível em <[http://technet.microsoft.com/pt-br/library/aa337217\(v=sql.100\).aspx](http://technet.microsoft.com/pt-br/library/aa337217(v=sql.100).aspx)>. Acesso em 09 mai. 2014.

NEVES, Alexander da Silva. **Otimização do ciclo de liofilização de uma vacina viral**. Alexander da Silva Neves, 2013.

PASSO A PASSO DE COMO FAZER O DIAGRAMA DE PARETO. Disponível em <<http://blog.qualidadesimples.com.br/2013/07/29/passo-a-passo-de-como-fazer-o-diagrama-de-pareto/?>>. Acesso em 14 fev. 2014.

PORTAL BIOMANGUINHOS. História. Disponível em <<http://www.bio.fiocruz.br/index.php/home/historia>>. Acesso em 30 jan. 2014.

PORTAL BIOMANGUINHOS. Tríplice Viral. Disponível em <<http://www.bio.fiocruz.br/index.php/produtos/vacinas/virais/triplice-viral>>. Acesso em 31 jan. 2014.

PORTAL FIOCRUZ. Linha do Tempo. Disponível em <[http://www.fiocruz.br/linhadotempo/linha\\_do\\_tempo.html](http://www.fiocruz.br/linhadotempo/linha_do_tempo.html)>. Acesso em 28 jan. 2014.

PORTAL FIOCRUZ. A Fundação. Disponível em <<https://portal.fiocruz.br/pt-br/content/fundacao>>. Acesso em 28 jan. 2014.

PORTAL FIOCRUZ. História. Disponível em <<https://portal.fiocruz.br/pt-br/node/119>>. Acesso em 28 jan. 2014.

PORTAL FIOCRUZ. Oswaldo Cruz. Disponível em <<https://portal.fiocruz.br/pt-br/content/oswaldo-cruz>>. Acesso em 27 jan. 2014.

PORTAL FIOCRUZ. Pesquisa e Ensino. Disponível em <<https://portal.fiocruz.br/pt-br/content/pesquisa-e-ensino>>. Acesso em 27 jan. 2014.

PORTAL FIOCRUZ. Produção e Inovação. Disponível em <<https://portal.fiocruz.br/pt-br/content/producao-e-inovacao>>. Acesso em 27 jan. 2014.

PORTAL FIOCRUZ. Disponível em  
<<http://www.bio.fiocruz.br/index.php/home/historia>>. Acesso em 27 jan. 2014.

RIETSCHEL, Roney. **21 CFR Part11**. SBCC - Revista Brasileira de Controle de Contaminação, n. 49, p. 37-41, nov/dez 2010.

SAIBA COMO CRIAR GRÁFICO NO EXCEL COM DOIS EIXOS NA VERTICAL. Disponível em <<http://tecnologia.uol.com.br/album/2012/05/04/saiba-como-criar-grafico-no-excel-com-dois-eixos-na-vertical.htm#fotoNav=12>>. Acesso em 14 fev. 2014.

SAVAGET, Daniela. **O Que a Fundação Produz?** in “Jornal Linha Direta” p. 6 a 9, jul/ago 2013.

TOLEDO, José Carlos e AMARAL, Daniel Capaldo. **FMEA – Análise do Tipo e Efeito de Falha**. Grupo de Estudos e Pesquisa em Qualidade da UFSCar, 2006.