

Cíntia Cardoso da Costa

**Avaliação de riscos do processo de monitoramento ambiental de áreas controladas para injetáveis em uma indústria biofarmacêutica**

Rio de Janeiro

2012

Cíntia Cardoso da Costa

**Avaliação de riscos do processo de monitoramento ambiental de áreas controladas para injetáveis em uma indústria biofarmacêutica**

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

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Tereza Cristina dos Santos

Rio de Janeiro

2012

**Ficha catalográfica elaborada pela  
Biblioteca de Ciências Biomédicas/ ICICT / FIOCRUZ - RJ**

C837 Costa, Cíntia Cardoso da

Avaliação de riscos do processo de monitoramento ambiental de áreas controladas para injetáveis em uma indústria biofarmacêutica / Cíntia Cardoso da Costa. – Rio de Janeiro, 2012.  
xviii, 170 f. : il. ; 30 cm.

Dissertação (Mestrado) – Instituto de Tecnologia em Fármacos, Pós-Graduação em Gestão, Pesquisa e Desenvolvimento na Indústria Farmacêutica, 2012.

Bibliografia: f. 115-123

1. Análise de riscos. 2. HACCP. 3. Monitoramento ambiental. 4. Áreas controladas. 5. Indústria biofarmacêutica. I. Título.

**CDD 615.19**

Cíntia Cardoso da Costa

**Avaliação de riscos do processo de monitoramento ambiental de áreas controladas para injetáveis em uma indústria biofarmacêutica**

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

Aprovada em 29 de junho de 2012.

Banca Examinadora:

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Maristela Rezende  
Instituto de Tecnologia em Fármacos

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Núbia Boechat  
Instituto de Tecnologia em Fármacos

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Verônica Viana Vieira  
Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde

Rio de Janeiro

2012

## DEDICATÓRIA

À minha mãe Luiza, cujo amor e entrega foram, são e serão incentivo e base para todas as minhas conquistas e realizações. Às minhas irmãs Érica e Débora, minhas sobrinhas Brunna e Aléxia e minha amiga Adriana que completam minha vida de modo único.

## AGRADECIMENTOS

“O agradecimento é a memória do coração” - Lao-Tsé.

Por isso, agradeço com imensa felicidade àqueles que em diversos momentos da minha vida, em especial o desenvolvimento desta dissertação, me impulsionaram a buscar e alcançar meus sonhos:

- A Deus, meu Senhor e amigo, por todas as bênçãos e amor incondicional.
- À minha família que tanto amo, especialmente à minha mãe Luiza, minhas irmãs Érica e Débora, minhas sobrinhas Brunna e Aléxia, meus primos Jonatan e Valentina, meus avós Sidéa (*in memoriam*) e Bruno e meus cunhados Alexandre e Luiz pela inesgotável compreensão e encorajamento e amor imenso que jamais serei capaz de retribuir.
- Aos amigos que tanto amo e há tempos são parte integrante e essencial da minha vida e família: Victor, Allan, Thiago, Adriana, Marcelo, Guilherme e Marcela - pela amizade fraternal, amor e paz que me proporcionam.
- Às amigas Irene Maria Alonso, Maria Teresa Dias, Josiane Mattoso, Gisele Chads, Simone Cascardo e Luciane Medeiros que foram e vão muito além da amizade em momentos cruciais da minha vida profissional e pessoal.
- Aos amigos Marília Stella Belart e Daniel Arêas pela amizade, confiança, incentivo, troca de ideias e informações valiosíssimas ao meu crescimento profissional.
- Ao amigo Gilberto Talina por todos os conselhos dados sem qualquer sutileza, especialmente pelo telefonema à prof<sup>a</sup> Tereza com tanta calma (?) em meio ao caos...
- À querida amiga Vanessa Calumby de Mello e todo o seu apoio.
- À SEPIN: minha equipe de coração.
- Aos operadores e gestores das áreas de produção de Bio-Manguinhos sempre atenciosos e prestativos.
- À Rita de Cássia Benedetti pelo apoio dado nos primeiros passos deste trabalho.
- À Maria da Luz Leal, Darcy Akemi, Lília Seródio, Antônio Barbosa e Elaine Teles pela confiança que possuem em meu trabalho.
- À professora Denise Perdomo do Instituto Federal do Rio de Janeiro pelo enriquecimento científico proporcionado em tão poucos encontros.

- Aos professores, equipe de apoio e companheiros da primeira turma do Mestrado Profissional em Gestão, Pesquisa e Desenvolvimento na Indústria Farmacêutica, especialmente aos queridos amigos Caroline Alves e Eduardo Sousa.
- Às professoras da banca Maristela Rezende, Núbia Boechat e Verônica Viana pela imensa e gentil contribuição à melhoria deste trabalho.
- À professora e querida Tereza Cristina dos Santos pela orientação, compreensão, cobrança e, principalmente, estímulo para que este trabalho fosse realizado e concluído com êxito.

Arrisque-se! Toda vida é um risco. O homem que vai mais longe é geralmente aquele que está disposto a fazer e a ousar. O barco da segurança nunca vai muito além da margem.

*Dale Carnegie*



## RESUMO

COSTA, Cíntia Cardoso da. *Avaliação de riscos do processo de monitoramento ambiental de áreas controladas para injetáveis em uma indústria biofarmacêutica*. 2012. 188f. Dissertação do Mestrado Profissional em Gestão, Pesquisa e Desenvolvimento na Indústria Farmacêutica - Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2012.

Os testes de monitoramento ambiental representam importante ferramenta de verificação da qualidade do ar ambiente de áreas onde preparações estéreis são produzidas e controladas quanto a possíveis contaminações. Define-se risco como potencial perigo de ocorrer um dano ao processo ou, em termos de saúde, reações adversas às pessoas expostas a ele. Descrever os perigos envolvidos no processo de monitoramento ambiental, a segurança na execução destes testes e a avaliação dos resultados obtidos pelos mesmos, seu controle e monitoramento, além de propor melhorias foi o objetivo principal desta dissertação. A ferramenta qualitativa HACCP foi escolhida, pois se aplica a todas as etapas de um processo baseada no prévio conhecimento do mesmo visando à prevenção de falhas. Todos os princípios da ferramenta HACCP foram aplicados ao Programa de Monitoramento Ambiental de uma indústria biofarmacêutica. O diagnóstico dos potenciais perigos que cercam o processo e seus impactos foi propiciado com a análise de riscos realizada. Com a análise de riscos do processo de monitoramento ambiental concluiu-se que o mesmo é seguro, robusto, apresentando resultados confiáveis e compatíveis às condições reais do ambiente monitorado.

Palavras-chave: análise de riscos; HACCP; monitoramento ambiental; áreas controladas; indústria biofarmacêutica.

## ABSTRACT

COSTA, Cíntia Cardoso da. *Risk assessment of environmental monitoring process of controlled areas for injection in a biopharmaceutical industry*. 2012. 188pages. Master Professional's Dissertation in Management, Research and Development in Pharmaceutical Industry - Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2012.

Environmental monitoring tests are an important tool for checking the quality of ambient air in areas where sterile preparations are produced and controlled for possible contamination. Risk is defined as a potential damage to the process or, in terms of health, adverse reactions to people exposed to it. Describing the hazards involved in environmental monitoring, the safety in performing these tests and the evaluation of results obtained by them, their control and monitoring, and to propose improvements was the main goal of this dissertation. The HACCP qualitative tool was chosen because it applies to all stages of a process based on prior knowledge of it, preventing failures. All the principles of HACCP tool were applied to the Environmental Monitoring Program of a biopharmaceutical industry. The diagnosis of the potential dangers surrounding the process and its impact was facilitated with the risk analysis performed. With the risk analysis of the environmental monitoring process it was concluded that it is safe, robust, showing reliable results consistent with the real conditions of the monitored environment.

Key words: risk analysis; HACCP; environmental monitoring; controlled areas; biopharmaceutical industry.

**LISTA DE FIGURAS**

Figura 1	- Correlação entre os graus de limpeza de áreas controladas de produção e antecâmaras de passagem imediatamente adjacentes.....	32
Figura 2	- Modelos de contador de partículas.....	41
Figura 3	- Diferentes culturas de <i>Aspergillus candidus</i> em três tipos de meio de cultura distintos.....	44
Figura 4	- Esquema funcional do amostrador de Andersen de único estágio.....	48
Figura 5	- Modelos de amostrador de ar.....	49
Figura 6	- Estrutura para implementação da análise e gerenciamento de riscos conforme PMBOK.....	55
Figura 7	- Modelo para o gerenciamento de riscos à qualidade.....	58
Figura 8	- Árvore de decisão para auxílio na identificação de PCC.....	63
Figura 9	- Símbolos básicos para elaboração de uma árvore de falhas..	65
Figura 10	- Representação ilustrativa de uma árvore de falhas.....	66
Figura 11	- Símbolos utilizados no diagrama do processo de monitoramento ambiental e sua descrição.....	75

## LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1	- Exemplo de carta de controle.....	69
Gráfico 2	- Exemplo de histograma.....	70
Gráfico 3	- Responsabilidade de execução das etapas do processo de monitoramento ambiental.....	89
Gráfico 4	- Natureza dos perigos identificados em relação às 500 possibilidades de perigo potencial.....	93
Gráfico 5	- Natureza dos perigos identificados.....	94
Gráfico 6	- Relação entre os perigos identificados e as áreas responsáveis pela realização das etapas.....	98
Gráfico 7	- Classificação do impacto do perigo identificado ao processo de monitoramento ambiental.....	101
Gráfico 8	- Existência ou não de monitoramento dos PCC identificados.....	102

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1	- Definições de qualidade baseadas em suas abordagens....	25
Quadro 2	- Correlação entre os princípio ativo e função dos principais agentes de limpeza e desinfecção.....	37
Quadro 3	- Frequência mínima requerida para realização de testes de monitoramento ambiental em operação.....	40
Quadro 4	- Correlação entre o tipo de meio de cultura e sua finalidade.....	46
Quadro 5	- Classificação dos riscos conforme impacto do perigo.....	80
Quadro 6	- Regras para estabelecimento da hierarquização das etapas do processo de monitoramento ambiental para tomada de ações.....	84
Quadro 7	- Identificação das etapas com perigo ao processo de 1 natureza que não possuem medidas de controle estabelecidas.....	96
Quadro 8	- Identificação das etapas com perigo ao processo de 2 naturezas distintas com medidas de controle.....	97
Quadro 9	- Identificação das etapas com perigo ao processo de 3 naturezas distintas com medidas de controle.....	97
Quadro 10	- Etapas com perigos identificados sem medidas de controle e sem acompanhamento do PCC.....	103
Quadro 11	- Etapas com perigos de alto impacto ao processo com acompanhamento do PCC e ações preventivas/corretivas existentes satisfatórios.....	106
Quadro 12	- Avaliação das 9 etapas do processo cuja identificação do PCC ocorreu através da pergunta 5 da árvore de decisão...	111

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1	- Limites de aceitação de partículas viáveis e não viáveis em repouso/como construída e em operação das áreas controladas.....	33
Tabela 2	- Tipo de etapas do processo de monitoramento ambiental, descrição e quantitativo.....	88
Tabela 3	- Documentos e/ou registros gerados nas etapas do processo de monitoramento ambiental.....	90
Tabela 4	- Documentos, registros e tipos de comunicação consultados e/ou associados ao processo de monitoramento ambiental.....	91
Tabela 5	- Relação entre a natureza dos perigos identificados às 500 possibilidades de perigo potencial.....	93
Tabela 6	- Distribuição da natureza dos perigos identificados em relação às etapas do processo de monitoramento ambiental.....	95
Tabela 7	- Relação entre a natureza dos perigos identificados e as áreas responsáveis pela etapa do processo de monitoramento ambiental.....	99
Tabela 8	- Perguntas que classificaram os PCC.....	100
Tabela 9	- Relação entre os perigos do processo de monitoramento ambiental e existência de medidas de controle.....	102
Tabela 10	- Relação entre as áreas responsáveis pelos acompanhamentos existentes dos PCC.....	104
Tabela 11	- Alterações propostas nas áreas responsáveis pelo acompanhamento dos PCC.....	107
Tabela 12	- Responsabilidades individuais e corresponsabilidades no acompanhamento dos PCC existentes e após alterações propostas.....	108

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- ANSI - *American National Standards Institute* - Instituto Nacional Americano de Padronização
- ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária
- APAQ - *Allied Quality Assurance Publication* - Publicação Aliada de Garantia da Qualidade
- BFA - *Bouncing Failure Analysis* - Análise de Falhas por Salto
- BPF - Boas Práticas de Fabricação
- CWQC - *Company Wide Quality Control* - Controle da Qualidade Amplo Empresarial
- CY20S - *Czapek Yeast Extract Agar with 20% sucrose* - Meio de cultura agar de Czapek com extrato de levedura e sacarose a 20%
- CYA - *Czapek Yeast Extract Agar* - Meio de cultura ágar de Czapek com extrato de levedura
- d.C. - depois de Cristo
- DI - Documento Interno
- DFMEA - *Design Failure Mode and Effect Analysis* - FMEA de Projeto
- EDTA - *Ethylenediamine tetraacetic acid* - Ácido etilenodiamino tetra-acético
- EMA - *European Medicines Agency* - Agência Europeia de Medicamentos
- EUA - Estados Unidos da América
- FAO - *Food and Agricultural Organization of the United Nations* – Organização das Nações Unidas para Alimentação e Agricultura
- FMEA - *Failure Modes and Effect Analysis* - Análise de Modos de Falha e Efeito
- FMECA - *Failure Mode, Effects, and Criticality Analysis* - Análise de Modos de Falha, Efeito e Criticidade
- FTA - *Fault Tree Analysis* - Análise da Árvore de Falhas
- HACCP - *Hazard Analysis Critical Control Points* - Análise de Perigo e Pontos Críticos de Controle
- HAZOP - *Hazard and Operability Studies* - Estudo do Perigo e Operabilidade

- HEPA - *High-Efficiency Particulate Air Filters* - Filtros de Alta Eficiência de Partículas de Ar
- HVAC - *Heating, Ventilation, and Air-Conditioning System* - Sistema de Aquecimento, Ventilação e Ar Condicionado
- ICH - *International Conference on Harmonization* - Conferência Internacional de Harmonização
- ICH-Q9 - *ICH-Quality 9<sup>th</sup>* - Nono guia da qualidade do ICH
- IEC - *International Electrotechnical Commission* - Comissão Eletrotécnica Internacional
- ISO - *International Standardization Organization* - Organização Internacional para Padronização
- MBNQA - *Malcolm Baldrige National Quality Award* - Prêmio Nacional da Qualidade Malcolm Baldrige
- MEA - *Malt Extract Agar* - Meio de cultura ágar extrato de malte
- NASA - *National Aeronautics and Space Administration* – Administração Nacional do Espaço e da Aeronáutica dos Estados Unidos da América
- OMS - Organização Mundial da Saúde
- ONU - Organização das Nações Unidas
- OTAN - Organização do Tratado do Atlântico Norte
- PCC - Ponto Crítico de Controle
- PIC/S - *Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme* - Esquema de Cooperação em Inspeção Farmacêutica
- PDCA - *Plan, Do, Check, Act* - Planejar, Fazer, Checar, Agir
- PFMEA - *Process Failure Mode and Effect Analysis* - FMEA de Processo
- PHA - *Preliminary hazard analysis* - Análise Preliminar de Perigo
- PMA - Programa de Monitoramento Ambiental
- PMBOK - *Project Management Body of Knowledge* - Base do Conhecimento do Gerenciamento de Projetos
- PMI - *Project Management Institute* - Instituto de Gerenciamento de Projetos



- PNQ - Prêmio Nacional da Qualidade
- RDC - Resolução da Diretoria Colegiada da ANVISA
- RODAC - *Replicate Organism Detection and Counting* - Detecção e contagem da replicação de organismos
- TC - *Technical Committee* - Comitê Técnico
- TSA - *Tryptone Soy Agar* - Ágar triptona de soja
- UFC - Unidade Formadora de Colônia
- USP - *United States Pharmacopeia* - Farmacopéia Norte Americana
- WHO - *World Health Organization* - Organização Mundial da Saúde

## SUMÁRIO

<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>19</b>
1.1 <b>Boas práticas de fabricação .....</b>	<b>19</b>
1.2 <b>Produtos injetáveis.....</b>	<b>19</b>
1.3 <b>Gerenciamento de riscos.....</b>	<b>20</b>
1.4 <b>Justificativa para escolha do tema .....</b>	<b>21</b>
<b>2 REVISAO DE LITERATURA .....</b>	<b>22</b>
2.1 <b>O histórico da qualidade.....</b>	<b>22</b>
2.1.1 <u>Definições para qualidade.....</u>	24
2.2 <b>Qualidade na indústria de injetáveis.....</b>	<b>26</b>
2.3 <b>RDC nº 17 de 2010 .....</b>	<b>28</b>
2.3.1 <u>Área controlada.....</u>	29
2.3.2 <u>Controle de contaminação.....</u>	35
2.4 <b>Programa de monitoramento ambiental .....</b>	<b>38</b>
2.4.1 <u>Contagem de partículas totais.....</u>	41
2.4.2 <u>Contagem de partículas viáveis.....</u>	42
2.4.2.1 Meio de cultura.....	43
2.4.2.2 Amostragem ativa do ar .....	47
2.4.2.3 Amostragem passiva do ar.....	49
2.4.2.4 Amostragem de contato de superfícies .....	50
2.4.2.5 Amostragem de contato de luvas dos operadores .....	51
2.5 <b>Análise e gerenciamento de riscos.....</b>	<b>52</b>
2.5.1 <u>Definições para risco.....</u>	52
2.5.2 <u>Histórico da análise e gerenciamento de riscos .....</u>	53
2.5.3 <u>ICH.....</u>	55
2.5.3.1 FMEA .....	59
2.5.3.2 HACCP.....	61
2.5.3.3 HAZOP .....	64
2.5.3.4 FTA .....	64
2.5.3.5 BFA .....	67
2.5.3.6 PHA.....	67
2.5.3.7 Análise <i>what if</i> (e se) .....	68

2.5.3.8	Hierarquização de filtros de riscos .....	68
2.5.3.9	Ferramentas estatísticas de suporte .....	69
2.6	<b>A indústria biofarmacêutica estudada.....</b>	<b>71</b>
3	<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>73</b>
3.1	<b>Objetivos específicos.....</b>	<b>73</b>
4	<b>MATERIAIS E MÉTODOS .....</b>	<b>74</b>
4.1	<b>Revisão bibliográfica.....</b>	<b>74</b>
4.2	<b>Diagrama do processo .....</b>	<b>74</b>
4.3	<b>Escolha da ferramenta .....</b>	<b>76</b>
4.4	<b>Lista das etapas do processo e documentos gerados/associados .....</b>	<b>76</b>
4.5	<b>Planilha de determinação de perigos e pontos críticos de controle - HACCP .....</b>	<b>77</b>
4.6	<b>Descrição dos acompanhamentos dos PCC e definição das ações preventivas/corretivas .....</b>	<b>79</b>
4.7	<b>Propostas de melhorias ao processo de monitoramento ambiental .....</b>	<b>82</b>
4.8	<b>Priorização das etapas para tomada de ações .....</b>	<b>83</b>
5	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO.....</b>	<b>87</b>
5.1	<b>Diagrama do processo .....</b>	<b>87</b>
5.2	<b>Lista das etapas do processo e documentos gerados/associados .....</b>	<b>87</b>
5.3	<b>Planilha de determinação de perigos e pontos críticos de controle - HACCP .....</b>	<b>92</b>
5.4	<b>Descrição dos acompanhamentos dos PCC e definição das ações preventivas/corretivas .....</b>	<b>100</b>
5.5	<b>Propostas de melhorias ao processo de monitoramento ambiental .....</b>	<b>105</b>
5.6	<b>Priorização das etapas para tomada de ações .....</b>	<b>112</b>
6	<b>CONCLUSÕES.....</b>	<b>114</b>
	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>115</b>
	<b>GLOSSÁRIO.....</b>	<b>124</b>
	<b>APÊNDICE A - DIAGRAMA DO PROCESSO DE MONITORAMENTO AMBIENTAL.....</b>	<b>128</b>
	<b>APÊNDICE B - LISTA DAS ETAPAS DO PROCESSO DE MONITORAMENTO AMBIENTAL E DOCUMENTOS GERADOS/ASSOCIADOS.....</b>	<b>137</b>
	<b>APÊNDICE C - PLANILHA DE DETERMINAÇÃO DE PERIGOS E PONTOS CRÍTICOS DE CONTROLE .....</b>	<b>143</b>

<b>APÊNDICE D - DESCRIÇÃO DOS MONITORAMENTOS DOS PCC E DEFINIÇÃO DAS AÇÕES PREVENTIVAS/CORRETIVAS .....</b>	<b>165</b>
<b>APÊNDICE E - PROPOSTAS DE MELHORIAS AO PROCESSO DE MONITORAMENTO AMBIENTAL.....</b>	<b>173</b>
<b>APÊNDICE F - PRIORIZAÇÃO DAS ETAPAS PARA TOMADA DE AÇÕES.....</b>	<b>182</b>

## **INTRODUÇÃO**

### **1.1 Boas práticas de fabricação**

O desenvolvimento de novas tecnologias de fins farmacêuticos, combinado com o mercado amplamente globalizado, impele as organizações a constante busca da melhoria de seus processos e maiores desempenhos produtivos.

As BPF (Boas Práticas de Fabricação) na indústria farmacêutica são um conjunto de medidas a serem adotadas para assegurar a produção consistente e controlada dentro dos padrões de qualidade apropriados e requeridos pelos medicamentos de acordo com o uso pretendido<sup>(1)</sup>. As BPF têm caráter obrigatório e designam os requisitos mínimos a serem seguidos na fabricação de medicamentos<sup>(1)</sup>. Entretanto, por terem características regulatórias, não contemplam maior capacidade de produção ou mesmo obtenção de produtos mais competitivos.

Para alcançarem os resultados desejados, as indústrias farmacêuticas vêm agregando aos seus processos técnicas e procedimentos que propiciem vantagens competitivas. Elas buscam reduzir a variabilidade das características da qualidade de interesse ao processo produtivo e aumentar a confiabilidade do produto final<sup>(2)</sup>.

A garantia da qualidade dentro de uma organização farmacêutica é a área que gerencia todo ciclo de vida do processo. As BPF estão incorporadas à garantia da qualidade e visam à diminuição dos riscos inerentes a qualquer produção biofarmacêutica.

### **1.2 Produtos injetáveis**

Em se tratando de produtos injetáveis que deverão ser envasados assepticamente, sua fabricação e controle requerem procedimentos mais rígidos, principalmente no que diz respeito ao controle de contaminação microbiológica.

Os testes de monitoramento ambiental representam importante ferramenta de verificação nos processos de produção e de controle, junto aos resultados dos testes

de esterilidade<sup>(1)</sup>, além da documentação do lote em si. Eles colaboram para a análise do ambiente onde uma determinada etapa do processo ocorre quanto a possíveis contaminações, sejam estas viáveis ou não viáveis\*, e auxiliam na indicação do impacto destas contaminações na própria etapa e nas etapas posteriores.

Ante o exposto, agências regulatórias nacionais e internacionais vêm aumentando a cada publicação de regulamento ou inspeção realizada o foco nos testes de monitoramento ambiental. As especificações destes testes também passaram por grandes mudanças nos últimos anos, onde os critérios de aceitação decaíram consideravelmente com objetivo de garantir um ambiente produtivo mais adequado aos processos que envolvem a produção de injetáveis.

### 1.3 Gerenciamento de riscos

A confiabilidade dos processos produtivos tem sido conseguida através de ensaios exaustivos e da utilização de técnicas de controle e prevenção de riscos, o que conduz as empresas a preverem tantas falhas potenciais quanto possível. Deste modo, ferramentas que auxiliam às organizações no âmbito do gerenciamento e análise de riscos são introduzidas com frequência cada vez maior. Tais ferramentas colaboram para a tomada de decisão de modo mais assertivo, caso desvios sejam identificados.

Uma vez que a garantia da qualidade deve assegurar a não disponibilização de medicamentos aos clientes sem que seus processos produtivos tenham ocorrido em conformidade aos requisitos preestabelecidos e que, quando problemas forem percebidos, estes sejam devidamente investigados, as ferramentas de análise e gerenciamento de riscos complementam as práticas existentes conduzindo a processos mais seguros.

Sendo assim, estabelecer metodologias de análise e gerenciamento de riscos adequadas aos objetivos da instituição é uma das maneiras de agregar qualidade na condução dos processos<sup>(3)</sup>.

---

\* Definições de termos técnicos podem ser visualizadas no item Glossário, página 124, desta dissertação.

A habilidade de colocar rapidamente no mercado produtos que desempenhem adequadamente suas funções com um número mínimo de falhas distingue as melhores empresas das demais.

#### **1.4 Justificativa para escolha do tema**

Baseada na crescente visibilidade dos testes de monitoramento ambiental para a segurança quanto à produção e liberação ao mercado de produtos injetáveis, aliada a busca das indústrias biofarmacêuticas pela minimização dos impactos negativos dos riscos inerentes ou não aos processos, foi realizada a escolha do tema desta dissertação.

Neste trabalho serão identificados e analisados os perigos do processo de monitoramento ambiental que ocorre em áreas controladas destinadas à produção e ao controle de injetáveis de uma indústria biofarmacêutica.

## 2 REVISAO DE LITERATURA

### 2.1 O histórico da qualidade

Desde os anos mais remotos, verifica-se o termo qualidade como um atributo importante, qualquer que seja a concepção do que se deseja caracterizar<sup>(4)</sup>. Na pré-história, instrumentos de qualidade eram capazes de prover alimento e a manutenção da vida a quem fazia uso destes<sup>(4)</sup>.

Os artesãos, especialistas com domínio em todo o ciclo de vida de uma determinada produção, buscavam atender individualmente as necessidades dos clientes e sua reputação era mantida de acordo com a percepção de qualidade de seus produtos e/ou serviços<sup>(5)</sup>.

Com a Revolução Industrial, uma nova ordem produtiva instaurou-se e a customização foi substituída pela padronização e a produção em larga escala<sup>(5)</sup>. Com o desenvolvimento de máquinas projetadas para obter grande volume de produção, uma reestruturação organizacional foi necessária. Deste modo, o trabalho foi fragmentado e o trabalhador passou a conhecer parte do processo e sua tarefa era repetida inúmeras vezes ao longo do dia. Surgiu então, a função do inspetor, que respondia pela inspeção de 100% da produção<sup>(5)</sup>.

Ao mesmo tempo em que o conhecimento das necessidades dos clientes e a busca por sua satisfação, bem como a participação do trabalhador nas etapas de produção deixaram de ser consideradas, Henry Ford investiu em melhorias na linha de montagem do carro Ford T, adotando conceitos de especificação, tolerância e conformidade<sup>(5;6)</sup>.

Em 1924 ocorreu um novo salto no conceito de qualidade por intermédio de Walter A. Shewhart com o desenvolvimento das cartas de controle e o ciclo PDCA (*plan-do-check-act* - planejar-fazer-chechar-agir) que conduzia as atividades de análise e solução de problemas<sup>(5;7)</sup>. Em seguida, técnicas de amostragem para reduzir as inspeções foram desenvolvidas e as primeiras normas específicas para a qualidade, aprovadas<sup>(5)</sup>.

No período pós Segunda Guerra Mundial, a área da qualidade consolidou-se: estruturaram-se as primeiras associações de profissionais; as primeiras publicações



foram lançadas; e surgiram os primeiros prêmios de incentivo às empresas que se destacavam na área<sup>(8)</sup>.

Com a intenção de reconstruir o país, aprimoraram-se no Japão os modelos orientais de qualidade com auxílio de W. Edwards Deming e Joseph M. Juran. Os conceitos de produção enxuta e sem desperdícios, aperfeiçoamento junto aos operadores quanto à qualidade do que produziam, seleção e desenvolvimento de fornecedores e aferição dos defeitos em partes por milhão, fazem parte do modelo japonês CWQC (*Company Wide Quality Control* - Controle da Qualidade Amplo Empresarial) que se difundiu rapidamente<sup>(5)</sup>.

A Guerra Fria (1947 - 1991) introduziu no campo militar conceitos de qualidade e confiabilidade e a OTAN (Organização do Tratado do Atlântico Norte) adotou as normas da APAQ (*Allied Quality Assurance Publication* - Publicação Aliada de Garantia da Qualidade), considerada a primeira grande publicação voltada para a garantia da qualidade<sup>(6)</sup>.

Armand Feigenbaum em 1956 abordou os conceitos de qualidade de forma sistêmica nas organizações, o TQC (*Total Quality Control* - Controle de Qualidade Total), onde a qualidade resultaria de um trabalho em conjunto de todos os que estão envolvidos no desempenho da organização e não apenas de um grupo de pessoas<sup>(7;8)</sup>.

Estimulados pela APAQ, surgiu o grupo de trabalho ISO (*International Standardization Organization* - Organização internacional para padronização) em 1976, então denominado TC 176 (*Technical Committee 176* - Comitê técnico 176)<sup>(6)</sup>. Em decorrência dos estudos do TC 176, instituiu-se em 1987 o modelo normativo da ISO para a área de Garantia da Qualidade, a série 9000<sup>(5)</sup>. Em sua terceira revisão, publicada no ano 2000, adotou a visão de Gestão da Qualidade e não mais de garantia da qualidade, introduzindo elementos da gestão por processos e foco no cliente<sup>(5)</sup> recuperando, assim, atributos da época artesanal.

No início da década de 1980, uma forte mobilização de executivos e líderes acadêmicos dos EUA (Estados Unidos da América) associados ao Congresso norte americano, instituiu a criação do MBNQA (*Malcolm Baldrige National Quality Award* - Prêmio Nacional da Qualidade Malcolm Baldrige)<sup>(9;10)</sup> com objetivo de aumentar a conscientização quanto à qualidade e reconhecer as empresas norte americanas que demonstram a qualidade e a excelência no desempenho através de seus

sistemas de gestão da qualidade<sup>(10)</sup>. Esta premiação foi estabelecida tendo como referência os conceitos TQC<sup>(6)</sup>.

Em seguida, várias premiações similares a MBNQA foram estabelecidas, como por exemplo, o Prêmio Europeu de Qualidade (1991) e o brasileiro PNQ (Prêmio Nacional da Qualidade) de 1992, entretanto, desde 1951, as empresas japonesas de destaque na área da qualidade são anualmente recompensadas pelo Prêmio Deming<sup>(5)</sup>.

### 2.1.1 Definições para qualidade

Ao longo da história, vários autores consagrados surgiram e diversas definições para o termo qualidade foram empregadas. De acordo com a época e com as diferentes abordagens, os conceitos de qualidade empregados propiciavam aplicações e objetivos diferentes.

No Quadro 1, página 25, pode-se verificar as principais distinções entre os conceitos de qualidade tendo em vista suas abordagens<sup>(5)</sup>.

Abordagem	Definição
Transcendental	Qualidade é sinônimo de excelência inata. É absoluta e universalmente reconhecível.
Baseada no produto	Qualidade é uma variável precisa e mensurável, oriunda dos atributos do produto.
Baseada no usuário	Qualidade é uma variável subjetiva. Produtos de melhor qualidade atendem melhor aos anseios do consumidor.
Baseada na produção	Qualidade é uma variável precisa e mensurável, oriunda do grau de conformidade entre o planejado e o executado.
Baseada no valor	Abordagem que mistura dois conceitos distintos: excelência e valor destacando a qualidade <i>versus</i> o preço.

Quadro 1: Definições de qualidade baseadas em suas abordagens

Fonte: Adaptado pela autora<sup>(5)</sup>

Como pode ser observado, há várias formas de entendimento quanto à qualidade e, conforme o produto, processo ou serviço<sup>(11)</sup>, o cliente, seja ele interno ou externo, atribuirá a sua visão que pode ser entendida e aplicada com base em uma ou mais de uma abordagem diferente.

Sendo assim, a qualidade para indústrias biofarmacêuticas envolve um aspecto externo - a segurança do paciente, e um aspecto interno que lida com a constância e a eficiência da produção<sup>(2)</sup>. Ambos aspectos estão cada vez mais estabelecidos e controlados por regulamentos técnicos e guias nacionais e internacionais de produção e controle de seus produtos.

## 2.2 Qualidade na indústria de injetáveis

Os medicamentos biológicos, entre eles os injetáveis, são produtos importantes para a prevenção e tratamento de doenças. Vacinas contra doenças transmissíveis, por exemplo, são administradas em indivíduos saudáveis, por vezes crianças no início de suas vidas e, assim, uma forte ênfase deve ser colocada sobre a sua qualidade para garantir que são eficazes na prevenção ou tratamento de doenças com risco de morte<sup>(12)</sup>.

Ao contrário das drogas químicas, agentes biológicos são demasiadamente complexos para serem caracterizados por métodos químicos e físicos<sup>(12)</sup>. A produção e os métodos de controle de qualidade devem ser altamente padronizados para explicar a variabilidade biológica inerente às matérias-primas, o potencial de contaminação com agentes adventícios, a relativa instabilidade de muitos ingredientes ativos e a equivalência entre seus fabricantes<sup>(12)</sup>.

Quanto à regulamentação da área biofarmacêutica, há várias instituições mundialmente reconhecidas que propiciam a base técnico-científica de apoio e de farmacovigilância em seus países.

Nesta dissertação, serão abordados os principais órgãos de estabelecimento de normas voltadas à área da saúde, incluindo a avaliação prática destas normas, para as indústrias nacionais de produtos biofarmacêuticos: a OMS (Organização Mundial da Saúde), como organismo internacional, e a ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária), órgão público nacional.

### OMS

Baseados na proposta prévia de delegados brasileiros à ONU (Organização das Nações Unidas) quanto ao estabelecimento de um "organismo internacional de saúde pública de alcance mundial"<sup>(13)</sup>, em 1948 foi fundada a OMS<sup>(12;13)</sup>.

A OMS é a liderança em matéria de saúde dentro do sistema das Nações Unidas tendo como objetivo maior "desenvolver ao máximo possível o nível de

saúde de todos os povos”<sup>(12)</sup>, além de estabelecer normas e prestar apoio técnico na área da saúde, entre outros<sup>(12)</sup>.

O Departamento de Imunização, Vacinas e Produtos Biológicos da OMS tem como missão a realização de "um mundo em que todas as pessoas em risco sejam protegidas contra doenças evitáveis por vacinas"<sup>(12)</sup>. Este departamento desempenha papel-chave no desenvolvimento de orientações e recomendações quanto à produção e controle de produtos biológicos<sup>(12)</sup>. Baseadas em ampla consulta científica e em consenso internacional, tais orientações e recomendações são destinadas a apoiar os países membros da OMS no sentido de assegurar a qualidade e a segurança dos medicamentos biológicos<sup>(12)</sup>.

Com a aprovação das orientações e recomendações da OMS em suas farmacopéias ou legislações, os governos nacionais asseguram que os produtos utilizados em seus países estão em conformidade com os padrões internacionais vigentes<sup>(12)</sup>.

## ANVISA

Em decorrência de exigências sociais e políticas externas, o Governo Federal instituiu através da Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999 a criação da ANVISA<sup>(14)</sup>. A administração pública então, deixou de ser fornecedor exclusivo ou principal de serviços públicos voltados à vigilância sanitária atuando, preferencialmente, na função de controle<sup>(14)</sup>.

A finalidade da Agência é:

“Promover a proteção da saúde da população por intermédio do controle sanitário da produção e da comercialização de produtos e serviços submetidos à vigilância sanitária, inclusive dos ambientes, dos processos, dos insumos e das tecnologias a eles relacionados”<sup>(14)</sup>.

A Agência exerce ainda o controle de portos, aeroportos e fronteiras e a interlocução junto ao Ministério das Relações Exteriores e instituições estrangeiras como, por exemplo, a OMS, para tratar de assuntos internacionais na área de vigilância sanitária<sup>(14)</sup>.

Sendo o Brasil um dos 193 países membros da OMS desde a sua criação<sup>(13)</sup>, é responsabilidade da ANVISA internalizar as orientações e determinações da OMS.

Deste modo, é através da ANVISA que os produtos para a saúde disponíveis no Brasil, importados ou oriundos da produção nacional, possuem qualidade e eficácia comprovadas<sup>(14;15)</sup>.

### 2.3 RDC nº 17 de 2010

Em Abril de 2010 a ANVISA publicou a RDC (Resolução da Diretoria Colegiada) nº 17 que “dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos”<sup>(1)</sup>. Nesta resolução são estabelecidos

“os requisitos mínimos a serem seguidos na fabricação de medicamentos para padronizar a verificação do cumprimento das BPF de uso humano durante as inspeções sanitárias”<sup>(1)</sup>.

Para garantir que a produção de medicamentos possua qualidade e eficácia comprovadas, as BPF determinam que:

- Os processos estejam cobertos por instruções e procedimentos formalmente aprovados escritos de forma clara, concisa e inequívoca e revisados periodicamente<sup>(1)</sup>;
- Todas as qualificações e validações necessárias aos processos sejam realizadas e estejam registradas em documentos formalmente aprovados, vigentes e, sempre que necessário, requalificados e revalidados<sup>(1)</sup>;
- Todos os recursos necessários aos processos sejam fornecidos<sup>(1)</sup>;
- Os funcionários estejam treinados e sejam aptos a desempenharem os procedimentos envolvidos no decorrer do processo<sup>(1)</sup>;

- As atividades de produção e controle das etapas dos processos sejam registradas comprovando que todas as instruções e procedimentos foram adequadamente seguidos e estejam em conformidade, garantindo a rastreabilidade completa dos lotes processados<sup>(1)</sup>;

- Todo e quaisquer desvios sejam devidamente registrados e investigados, bem como ocorra à análise e tratamento de reclamações<sup>(1)</sup>. Todas as ações e providências quanto à prevenção de reincidências dos desvios devem ser adotadas<sup>(1)</sup>;

- O armazenamento e a distribuição dos produtos processados não propiciem riscos à qualidade dos mesmos<sup>(1)</sup>;

- A indústria/empresa possua capacidade para recolher quaisquer lotes após sua comercialização e/ou distribuição<sup>(1)</sup>;

- A indústria/empresa cumpra com as diretrizes da RDC nº 17 de 2010 em todas as operações envolvidas na fabricação de medicamentos<sup>(1)</sup>.

A RDC nº 17 de 2010 descreve que, para operações assépticas, o controle microbiológico do ambiente controlado seja monitorado e que este monitoramento ocorra durante toda a operação<sup>(1)</sup>. Descreve ainda que, cada etapa de fabricação requer uma condição ambiental específica de acordo com suas características, visando a minimização da contaminação microbiológica e por partículas do produto, dos materiais utilizados no processo e seus operadores<sup>(1)</sup>.

### 2.3.1 Área controlada

Os produtos biofarmacêuticos injetáveis possuem especificações de pureza intrínsecas à sua via de administração e a possibilidade de liberação ao mercado de produtos com quantidades remotas de vírus, micoplasmas e bactérias indesejáveis é inaceitável<sup>(16)</sup>.

Devido às características e necessidades especiais, os produtos injetáveis são produzidos em ambientes cuja construção, instalação e operação destinam-se a garantir condições ambientais que diminuam a probabilidade de contaminação do produto.

Tais ambientes são conhecidos como “ambientes controlados”, “áreas controladas” ou ainda “áreas/salas limpas”, contudo, nesta dissertação o termo empregado é área controlada.

Verifica-se como definição para estas áreas:

“Área com controle ambiental definido em termos de contaminação por partículas viáveis e não viáveis, projetada, construída e utilizada de forma a reduzir a introdução, geração e retenção de contaminantes em seu interior”<sup>(1;17)</sup>.

De acordo com as etapas de produção de um produto injetável e de suas características, verifica-se a necessidade de menor ou maior controle de contaminação da área onde esta etapa será processada.

As áreas controladas são, então, classificadas em 4 diferentes graus de limpeza, sendo estes<sup>(1;16;17)</sup>:

- Grau A - área na qual ocorrem as etapas de produção de alto risco de contaminação do produto<sup>(1;16;17)</sup>.

- Grau B - área que circunda as áreas de grau A em produções de alto risco de contaminação do produto<sup>(1;16;17)</sup>.

- Grau C e grau D - áreas que circundam as áreas de grau A em etapas de produção: (i) menos críticas na fabricação de produtos injetáveis; (ii) onde não há exposição do produto (sistema fechado); (iii) que ocorrem em isolador<sup>(1;16;17)</sup>.

As áreas controladas destinadas ao acesso de pessoal nas áreas de produção ou a entrada de materiais e/ou equipamentos, denominadas nesta dissertação como antecâmaras de passagem, devem ser igualmente construídas tal qual uma área controlada destinada à produção. O grau de limpeza das antecâmaras de passagem deve corresponder ao da área controlada adjacente de mais alto grau de limpeza<sup>(16)</sup>.

Para cada grau de limpeza das áreas controladas e de acordo com seus processos, vestimentas protetoras e sapatos próprios às mesmas devem ser paramentados nas antecâmaras de passagem a fim de evitar contaminações provenientes das áreas externas<sup>(1)</sup>, conforme abaixo:



- Grau D - vestimentas protetoras; sapatos fechados próprios para a área ou protetores de calçados; cabelo, barba e bigode cobertos<sup>(1)</sup>.

- Grau C - roupas que não desprendam partículas, protetoras, amarradas no pulso e de gola alta; sapatos fechados próprios para a área ou protetores de calçados; cabelo, barba e bigode cobertos<sup>(1)</sup>.

- Grau B e A - capuz cobrindo todo o cabelo, barba e bigode com sua borda inferior inserida por dentro da vestimenta, além de máscara de rosto; olhos cobertos por óculos de segurança ou pelo visor do capuz; vestimenta que não desprenda partículas ou fibras com característica de reter partículas liberadas pelo corpo; botas desinfetadas ou esterilizadas cobrindo a barra das calças da vestimenta; luvas de borracha sem pó estéreis que devem cobrir as mangas da vestimenta<sup>(1)</sup>.

O processo de vestimenta nas antecâmaras de passagem deve ocorrer de modo a minimizar a contaminação da própria antecâmara de passagem e da área controlada onde serão realizadas as operações do processo<sup>(1)</sup>.

A Figura 1, página 32, exemplifica a correlação entre os graus de limpeza de áreas controladas de produção e os graus de limpeza das antecâmaras de passagem imediatamente adjacentes às mesmas.

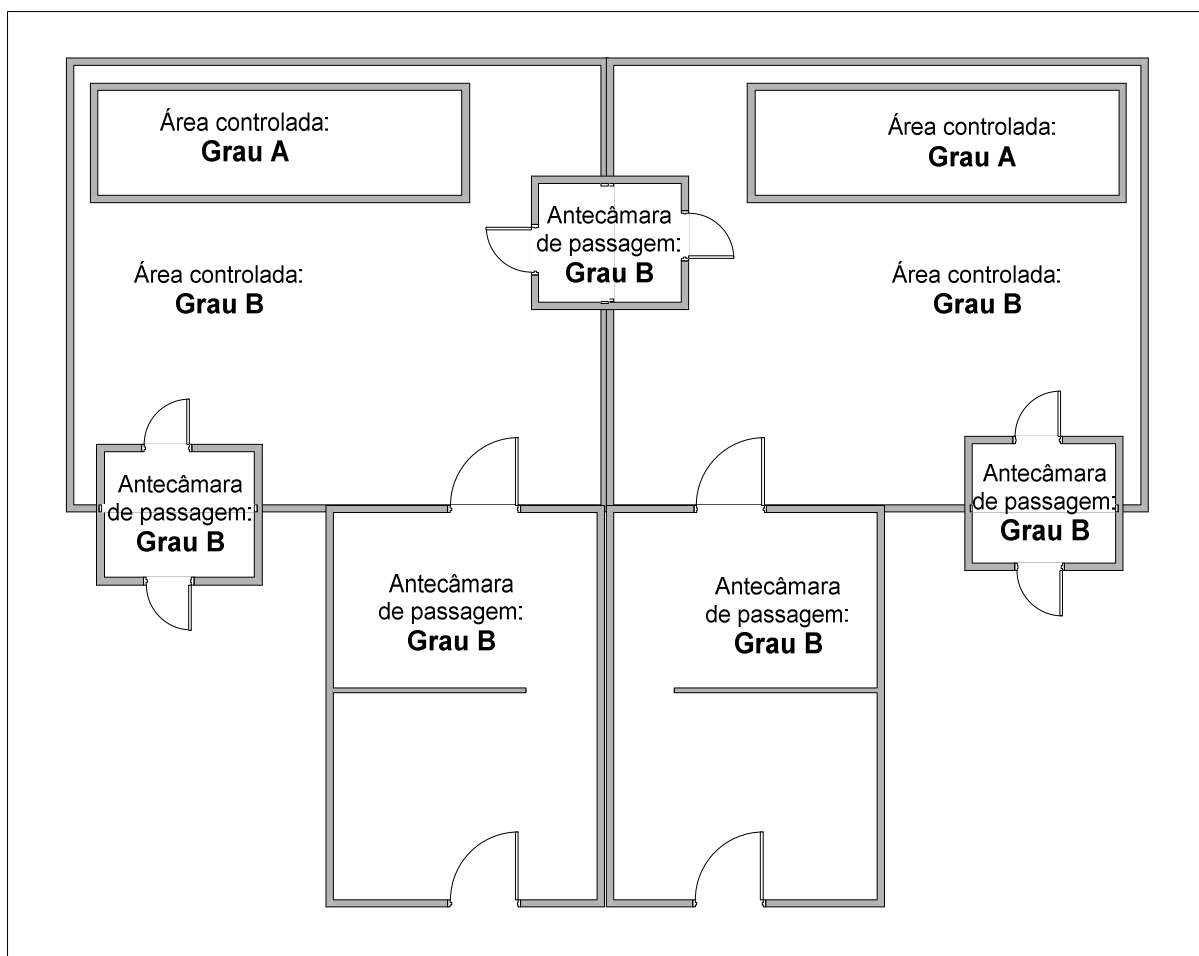


Figura 1: Correlação entre os graus de limpeza de áreas controladas de produção e antecâmaras de passagem imediatamente adjacentes

Muito embora os diferentes graus de limpeza das áreas controladas sejam premissa para os processos que ocorrerão no interior destes ambientes, a classificação destes níveis de limpeza ocorre por critérios rígidos desafiados durante a qualificação destas áreas controladas.

Entre outros testes de suma importância para qualificação de uma área controlada, a classificação de um ambiente ocorre através de verificações dos níveis de partículas viáveis e não viáveis em momentos diferentes nas áreas controladas<sup>(18)</sup>. A Tabela 1, página 33, apresenta os critérios para classificação de partículas viáveis e não viáveis quanto à caracterização das áreas controladas<sup>(16)</sup>.

Tabela 1: Limites de aceitação de partículas viáveis e não viáveis em repouso/como construída e em operação das áreas controladas

Grau de limpeza	Partículas viáveis				Partículas não viáveis			
	Número máximo permitido em repouso/como construída e em operação				Número máximo de partículas permitido/m <sup>3</sup> em repouso/como construída		Número máximo de partículas permitido/m <sup>3</sup> em operação	
	Amostragem ativa de ar (UFC/m <sup>3</sup> )*	Amostragem passiva de ar** (UFC/<4horas)	Amostragem de contato de superfícies*** (UFC/placa)	Amostragem de contato das luvas**** (UFC/placa)	Partículas ≥ 0,5 µm	Partículas ≥ 5,0 µm	Partículas ≥ 0,5 µm	Partículas ≥ 5,0 µm
<b>A</b>	< 1	< 1	< 1	< 1	3.520	20	3.520	20
<b>B</b>	10	5	5	5	3.520	29	352.000	2.900
<b>C</b>	100	50	25	Não avaliado	352.000	2.900	3.520.000	29.000
<b>D</b>	200	100	50	Não avaliado	3.520.000	29.000	Não avaliado	Não avaliado

Notas: \* UFC: Unidade Formadora de Colônia

\*\*Placas de meio de cultura de 90mm de diâmetro.

\*\*\*Placas de meio de cultura de 55mm de diâmetro.

\*\*\*\*Amostragem de contato dos 5 dedos

Fonte: Adaptada pela autora<sup>(16)</sup>

As áreas controladas devem ser projetadas e construídas para atender aos critérios de classificação para as qualificações em três momentos distintos, que são:

- Como construída - condição em que a construção e instalação da área controlada está finalizada com todas as utilidades em funcionamento, porém, sem a presença de equipamentos/instrumentos e materiais de produção ou pessoal<sup>(18)</sup>.

- Em repouso - condição em que a área controlada construída e instalada possui todas as utilidades em funcionamento, bem como, equipamentos/instrumentos do ambiente ligados, entretanto, sem a presença de operadores<sup>(18)</sup>.

- Em operação - condição em que a área controlada está em funcionamento para uma operação definida, com número especificado de operadores em seu interior e em produção<sup>(18)</sup>.

Independente do grau de limpeza da área controlada, uma importante característica de construção é o insuflamento de ar limpo ao ambiente através do sistema HVAC (*Heating, Ventilation, and Air-Conditioning System* - Sistema de Aquecimento, Ventilação e Ar Condicionado) combinado a filtros absolutos do tipo HEPA (*High-Efficiency Particulate Air Filters* - filtros de alta eficiência de partículas de ar)<sup>(19)</sup>.

De acordo com o grau de limpeza da área controlada e de seu propósito operacional, os sistemas de HVAC são desenvolvidos com variados componentes, entre eles e não somente, caldeiras, torres de resfriamento, ventiladores para exaustão, controladores de aquecimento e de refrigeração<sup>(20;21)</sup>. Podem ser estabelecidos em uma planta central de HVAC ou em unidades independentes<sup>(20)</sup>. Associados aos sistemas de HVAC com a intenção de prover às áreas controladas ar de alto nível de pureza estão os filtros absolutos tipo HEPA<sup>(20)</sup>.

Os filtros absolutos tipo HEPA, ou simplesmente, filtros HEPA, são desenvolvidos para filtrar as partículas do ar com eficiência de 99,97%<sup>(18)</sup>.

O ar tratado conforme a necessidade da área controlada, por exemplo, aquecido ou desumidificado, passa por filtros de grande porosidade responsáveis pela retenção de partículas maiores - pré-filtros, para em seguida, passar pelos filtros HEPA e ser insuflado para o interior da área controlada<sup>(19)</sup>.

Uma vez que o insuflamento do ar para o interior da área controlada seja realizado com uma pressurização adequada às características dimensionais e de produção desta área, haverá trocas de ar no ambiente suficiente para que as partículas em suspensão decorrentes dos processos ocorridos ou em andamento sejam removidas<sup>(22)</sup>.

Um apropriado balanceamento da pressão de ar insuflada na área controlada e suas áreas adjacentes, onde a área controlada é distinguida por possuir pressão maior que suas áreas adjacentes, impede a entrada de partículas das áreas adjacentes de menor grau de limpeza<sup>(1)\*\*</sup>.

A quantidade de trocas de ar que ocorre nas áreas controladas em concordância com seu tamanho e processo obtida pelo sistema de HVAC converge para uma renovação do ar do ambiente e, conseqüentemente, remoção dos possíveis contaminantes em suspensão.

Sistemas de HVAC compatíveis às necessidades dos processos em conjunto a filtros HEPA e, ambos associados a outras características construtivas, entre elas, cantos arredondados, equipamentos e instalações de aço inoxidável e superfícies lisas e impermeáveis tendem a diminuir ou evitar a retenção de contaminantes, sejam estes viáveis ou não viáveis nas áreas controladas<sup>(1)</sup>. Entretanto, processos de limpeza e desinfecção das áreas controladas são requeridos para manutenção das condições ideais de limpeza<sup>(1;23)</sup>.

### 2.3.2 Controle de contaminação

Mesmo que o projeto de uma nova área controlada seja adequadamente planejado e estabelecido de acordo com as necessidades do processo e o sistema de HVAC promova todas as condições de insuflamento do ar limpo e trocas de ar necessárias, contaminantes podem ser introduzidos nestes ambientes continuamente<sup>(16)</sup>.

---

\*\* Alguns processos de produção geram aerossóis ou partículas em suspensão no ambiente que precisam ser contidas em seu interior. Nestes casos, o balanceamento da pressão entre as áreas é realizado de modo que a área por onde o ar contaminado será retirado seja menos pressurizada que as demais áreas adjacentes<sup>(1)</sup>.

A entrada de equipamentos, instrumentos e/ou materiais de processo, assim como os operadores do processo podem carrear para o interior das áreas controladas micro-organismos indesejáveis e potencialmente perigosos ao produto e ao paciente, foco da produção de injetáveis<sup>(16)</sup>.

Com a finalidade de manter as áreas controladas de acordo com seus graus de limpeza correspondentes, procedimentos de limpeza e desinfecção devem ser estabelecidos e aplicados antes e após quaisquer processos conforme estabelecido pela validação de limpeza desses ambientes<sup>(24)</sup>.

Uma grande variedade de agentes de limpeza e desinfecção está disponível no mercado e a maioria possui um ou mais princípios ativos associados<sup>(25)</sup>.

A escolha dos agentes de limpeza e desinfecção deve ser baseada nas características da área limpa e dos processos que ocorrem no interior desses ambientes<sup>(25)</sup>. Tais agentes devem ser seguros aos operadores responsáveis pelo preparo das soluções de limpeza e desinfecção e aos operadores responsáveis pelo processo de limpeza das áreas controladas<sup>(25)</sup>. Além do custo, outra consideração importante à escolha dos agentes de limpeza e desinfecção é a interação agente-superfície que não deve propiciar manchas e corrosões às superfícies e equipamentos da área controlada<sup>(25)</sup>.

No Quadro 2, página 37, visualiza-se a correlação entre os ingredientes ativos dos principais agentes de limpeza e desinfecção utilizados em áreas controladas e suas funções.

Princípio ativo	Função
Ácido (por exemplo, ácido fosfórico)	Remoção de depósitos inorgânicos
Base (por exemplo, hidróxido de sódio)	Remoção de depósitos orgânicos
Sequestrante (por exemplo, o EDTA)	Remoção de depósitos inorgânicos
Quaternário de amônia (por exemplo, cloreto de didecildimetilamônio)	Desinfetante; remoção de compostos gordurosos
Cloro ativo (por exemplo, hipoclorito de sódio)	Desinfetante
Iodo ativo (por exemplo, iodofor)	Desinfetante
Oxigênio ativo (por exemplo, peróxido de hidrogênio)	Desinfetante

Quadro 2: Correlação entre princípio ativo e função dos principais agentes de limpeza e desinfecção

Fonte: Adaptado pela autora<sup>(25;26;27;28)</sup>

Não obstante às características estruturais e de limpeza e desinfecção das áreas controladas para produção de injetáveis, estes ambientes devem ser regularmente monitorados para verificação, análise e acompanhamento das suas condições ambientais<sup>(1;16)</sup>.

Em fevereiro de 2010, a OMS convocou uma reunião com representantes dos países membros para divulgação de um guia voltado exclusivamente para os testes de monitoramento ambiental denominado *Environmental Monitoring of Clean Rooms in Vaccine Manufacturing Facilities* - Monitoramento ambiental de salas limpas em instalações de produção de vacinas<sup>(16)</sup>. Apesar de ainda ser um documento em rascunho em sua 8ª revisão, a ANVISA já se utiliza deste guia em inspeções nacionais.

Este documento foi elaborado por um grupo de especialistas técnicos da OMS para expor suas interpretações quanto às certificações das áreas controladas e os testes de monitoramento ambiental e como aplicá-los nas áreas controladas voltadas à produção de vacinas<sup>(16)</sup>.

## 2.4 Programa de monitoramento ambiental

Durante as etapas de produção, são realizadas amostragens do ambiente para verificação das condições ambientais que, ao longo do processo, devem permanecer de acordo com as mesmas especificações rigorosas de classificação das áreas controladas - ver Tabela 1, página 33<sup>(16)</sup>.

Tais verificações das áreas controladas também devem ser realizadas depois dos processos, após curto período de intervalo, para verificar a recuperação destas áreas<sup>(1)</sup>.

Estas amostragens são denominadas testes de monitoramento ambiental cujo objetivo é “fornecer provas do desempenho da instalação de um determinado ambiente no estado em repouso, após curto período de término do processo, e em operação, no decorrer de um processo”<sup>(29)</sup>.

Os testes de monitoramento ambiental não são medidas diretas de esterilidade dos produtos processados assepticamente<sup>(16)</sup>. A correlação entre a quantidade de partículas viáveis e não viáveis verificadas nos testes de monitoramento ambiental e os resultados dos testes de esterilidade é inexistente<sup>(16)</sup>.

Entretanto, os resultados dos testes de monitoramento ambiental são um importante meio pelo qual a eficácia das medidas de controle de contaminação podem ser avaliadas<sup>(16)</sup>, além de apresentarem o cenário das condições ambientais no decorrer dos processamentos assépticos.

A análise dos resultados dos testes de monitoramento ambiental também fornece informações sobre a construção e instalação das áreas controladas, o desempenho do sistema de HVAC, processo de vestimenta dos operadores e seu comportamento no decorrer do processo, bem como ineficácias dos processos de limpeza e desinfecção das áreas controladas<sup>(16;17)</sup>.

Deste modo, além de fazer parte de uma série de avaliações que devem ser conduzidas para um determinado lote de produção, os resultados dos testes de monitoramento ambiental devem ser considerados para fins de liberação do lote processado ao mercado<sup>(1)</sup>.

O PMA (Programa de Monitoramento Ambiental) de uma indústria biofarmacêutica de injetáveis quando cuidadosamente estruturado e executado



constitui uma garantia maior aos processos estéreis produzidos nas áreas controladas<sup>(16)</sup>.

No PMA devem ser estabelecidas as operações de rotina que precisam ser seguidas por todas as áreas envolvidas, sejam elas de controle, produção, validação ou garantia. O programa deve abordar desde a preparação dos materiais que farão parte dos processos nas áreas controladas até a liberação dos lotes processados envolvidos em desvios nos testes de monitoramento ambiental<sup>(29)</sup>.

A quantidade de pontos a ser monitorado e quais seriam esses pontos, bem como a periodicidade dos testes, é também definida neste programa.

Não há critérios definidos para estabelecer a quantidade de pontos amostrados na rotina. Esta quantidade é determinada por uma avaliação do processo, pelo número de operadores na área controlada e a movimentação destes no decorrer do processo, bem como, pelo tamanho da área controlada. Entretanto, em se tratando de monitoramento da área controlada em operação, a amostragem de apenas um ponto de monitoramento ambiental não é recomendada, ao contrário do monitoramento em repouso. Neste caso, a amostragem de um ponto na área mais crítica ao processo e de outro ponto na área que circunda a mais crítica é aceitável<sup>(16)</sup>.

Pontos amostrados nas certificações das áreas controladas com valores acima dos demais em conjunto com uma avaliação do processo e sua condução no interior deste ambiente auxiliam na escolha dos pontos que serão monitorados na rotina durante a produção<sup>(16)</sup>.

Processos que podem exercer algum grau de risco à produção de preparações estéreis devem ser monitorados com maior frequência<sup>(16)</sup>. O Quadro 3, página 40, apresenta as frequências mínimas requeridas para o monitoramento ambiental de rotina em operação<sup>(16)</sup>.

Grau de limpeza	Partículas viáveis				Partículas não viáveis
	Amostragem ativa de ar*	Amostragem passiva de ar*	Amostragem de contato de superfícies	Amostragem de contato das luvas	
<b>A</b>	1 amostragem por turno	1 amostragem por turno	1 amostragem por turno	1 amostragem por turno	No decorrer de todo o processo
<b>B</b>	Diariamente	Diariamente	Diariamente	Diariamente	Diariamente**
<b>C</b>	Semanalmente	Semanalmente	Semanalmente	Não aplicável	Semanalmente
<b>D</b>	Mensalmente	Mensalmente	Não requerido	Não aplicável	Não aplicável

Nota: \* Amostragens no início, meio e fim de cada processo corroboram para um controle ambiental mais adequado e facilitam tomadas de decisões quanto a investigações e liberação dos lotes processados.

\*\* Em dias de produção.

Quadro 3: Frequência mínima requerida para realização de testes de monitoramento ambiental em operação

Fonte: Adaptado pela autora<sup>(16)</sup>

Os testes de monitoramento ambiental realizados nas áreas controladas são:

- Contagem de partículas totais - somatório de partículas viáveis e não viáveis detectadas por um contador eletrônico de partículas do ar<sup>(29)</sup>.

- Contagem de partículas viáveis - verificação de partículas que, uma vez em contato com meio de cultura apropriado e incubadas em condições favoráveis, levam à replicação do micro-organismo<sup>(29)</sup>.

#### 2.4.1 Contagem de partículas totais

A contagem de partículas totais em suspensão no ar de uma área controlada é realizada por um instrumento devidamente calibrado de dispersão de luz concebido para detectar partículas de diversos tamanhos<sup>(16;29)</sup>. Este instrumento, denominado contador de partículas, quantifica toda e qualquer partícula em suspensão, seja ela viável ou não viável.

O contador de partículas é composto de uma sonda de amostragem, uma mangueira transportadora deste ar e uma unidade de quantificação das partículas em suspensão. A Figura 2, página 41, apresenta dois diferentes modelos de contador de partículas.

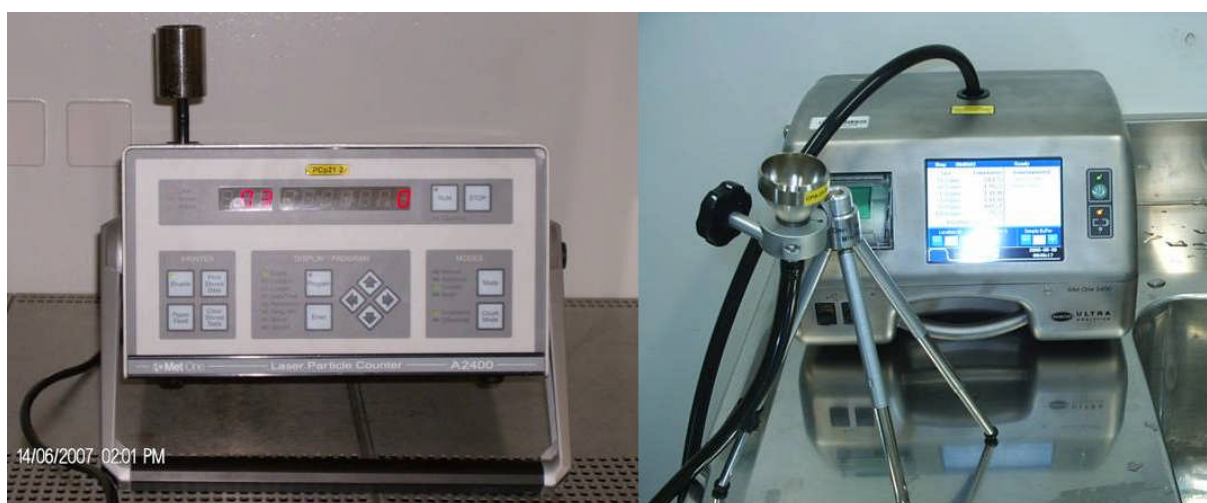


Figura 2: Modelos de contador de partículas<sup>(30)</sup>.

A operação básica de um contador de partículas se inicia com a amostragem de uma vazão conhecida de ar que, em seguida, entra em uma câmara iluminada. Neste local, é emitido um raio laser sobre as partículas em suspensão presentes no ar que, por sua vez, espalham o raio laser de acordo com seu tamanho e forma. Um sensor ótico mensura a quantidade de luz propagada e um microprocessador interpreta e converte os resultados lidos em quantidade de partículas por uma determinada unidade que depende da configuração do contador<sup>(31)</sup>. Por fim, são impressos registros da quantificação realizada.

A distância entre a sonda de amostragem e a unidade de quantificação das partículas não pode exceder 2 metros para que não haja perda de partículas durante o transporte, entretanto, variações são permitidas desde que validadas<sup>(16)</sup>.

Os contadores de partículas devem ser preferencialmente dedicados às áreas controladas. Quando não for possível, medidas de segurança contra contaminação cruzada entre as amostragens das diferentes áreas devem ser estabelecidas e a eficácia das mesmas comprovadas<sup>(16)</sup>.

A sonda de amostragem deve ser posicionada na altura de trabalho e o mais próximo possível das atividades de operação nas áreas controladas considerando um limite máximo de afastamento de 30cm<sup>(16)</sup>.

Cada amostragem deve ser analisada de modo separado das demais e a avaliação dos resultados obtidos através de média aritmética não é permitida<sup>(16)</sup>. Os resultados da contagem de partículas totais devem ser analisados, preferencialmente, junto aos resultados da contagem de partículas viáveis.

#### 2.4.2 Contagem de partículas viáveis

As partículas viáveis, quando em contato com meio de cultura apropriado e, em seguida, incubadas em condições favoráveis, propiciam o crescimento de microorganismos que possivelmente estejam presentes nas áreas controladas<sup>(29)</sup>.

Dentre a verificação de partículas viáveis, quatro são os testes desempenhados<sup>(16)</sup>:

- Amostragem ativa do ar
- Amostragem passiva do ar

- Amostragem de contato de superfícies
- Amostragem de contato de luvas dos operadores

A OMS sinaliza que todos os quatro testes devem ser realizados nas áreas controladas, contudo, não de modo contínuo durante todo o processo e nem concomitantemente uma(s) com a(s) outra(s)<sup>(16)</sup>.

Conforme apresentado no Quadro 3, página 40, desta dissertação, áreas controladas com grau de limpeza A devem ser monitoradas a cada turno de trabalho<sup>(16)</sup>.

Para todos os tipos de monitoramento de partículas viáveis podem ser estabelecidos menor ou maior quantidade de amostragem durante uma mesma produção<sup>(16)</sup>. Esta avaliação deve ser realizada pela indústria farmacêutica de acordo com os processos realizados na área controlada e o tempo de duração dos mesmos, a quantidade de operadores durante o processo, tamanho da área controlada e criticidade dos pontos monitorados para a segurança do produto. Quanto maior a quantidade de amostragens no decorrer do processo, maior a quantidade de dados para avaliação e controle das áreas controladas e dos produtos.

Ao menos um ponto de monitoramento de partículas viáveis durante o processo deve corresponder ao local mais próximo das atividades críticas na área controlada, para que as amostragens sejam representativas do ambiente onde ocorre o processo<sup>(16)</sup>. Entretanto, a definição dos pontos deve considerar que o teste de monitoramento ambiental não comprometerá o processo e que o teste não será contaminado devido às movimentações inerentes ao processo<sup>(16)</sup>.

De acordo com a própria definição de partículas viáveis, o meio de cultura é um parâmetro expressivo no que diz respeito à confiabilidade dos resultados dos testes de monitoramento ambiental.

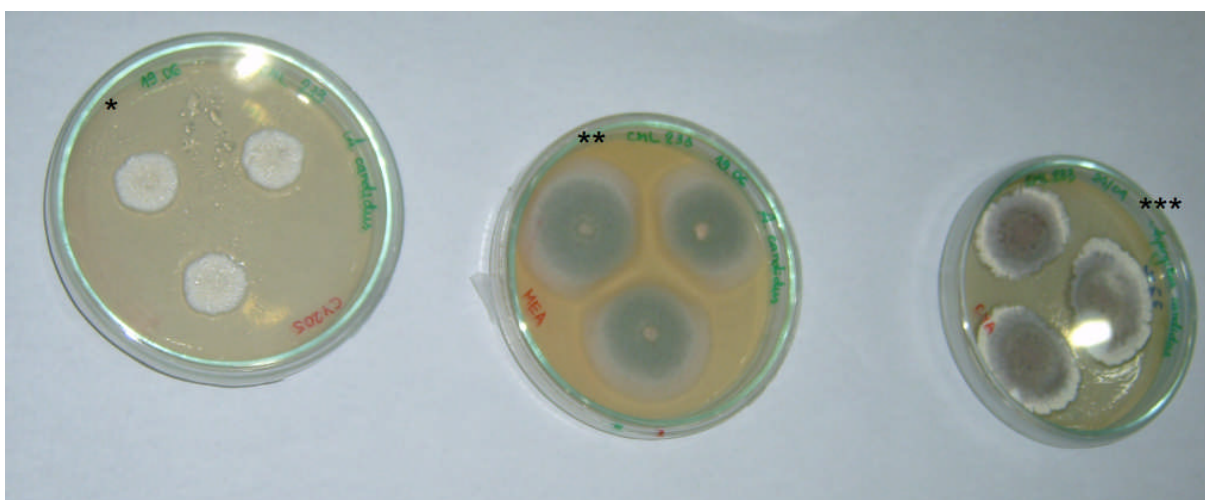
#### 2.4.2.1 Meio de cultura

Os meios de culturas são formulações que possuem em sua composição, nutrientes necessários para que os micro-organismos possam multiplicar-se<sup>(32)</sup>.

Em 1869, Jules L. Raulin, discípulo de Louis Pasteur, foi o primeiro pesquisador a utilizar o meio de cultura para crescimento do *Aspergillus niger* e a descrever as propriedades nutricionais básicas que um meio deve conter para propiciar crescimento microbiano<sup>(32;33)</sup>.

Os requisitos necessários ao crescimento microbiano podem ser classificados em dois grupos: os aspectos físicos, entre eles, temperatura, luz e pressão osmótica; e os aspectos químicos, por exemplo, fontes de carbono, nitrogênio e água<sup>(34)</sup>.

Para cada micro-organismo que se pretende cultivar, há uma composição ideal de meio de cultura a ser utilizada<sup>(35)</sup>. Alterando as formulações dos meios, pode-se obter diferentes formas de crescimento, tamanho de colônia e colorações para um mesmo micro-organismos, conforme apresentado na Figura 3, página 44.



Notas: \* Crescimento de *Aspergillus candidus* em meio de cultura CY-20S

\*\* Crescimento de *Aspergillus candidus* em meio de cultura MEA

\*\*\* Crescimento de *Aspergillus candidus* em meio de cultura CYA

Figura 3: Diferentes culturas de *Aspergillus candidus* em três tipos de meio de cultura distintos<sup>(36)</sup>

De acordo com as características da análise e dos micro-organismos, existe a diferenciação dos meios de cultura quanto a consistência, a saber:

- Sólidos - são formulações que apresentam agentes solidificantes em sua composição em concentrações que variam de 1 a 2%<sup>(32;33)</sup>;

- Semi-sólidos - são meios de cultura preparados com agentes solidificantes em concentrações entre 0,075 a 0,5% conferindo uma consistência intermediária<sup>(35)</sup>;
- Líquidos - são soluções sem agentes solidificantes em sua composição<sup>(32;33)</sup>.

Os agentes solidificantes mais comumente utilizados no preparo de meios de cultura são a gelatina e o ágar. Relacionando o baixo ponto de fusão da gelatina a pouca quantidade de micro-organismos que degradam o ágar, este último tem sido o agente solidificante mais empregado nas formulações de meios<sup>(32;34)</sup>.

Conforme suas diferentes formulações, os meios de cultura são classificados ainda quanto à finalidade proposta para sua utilização<sup>(32;33)</sup>. O Quadro 4, página 46, apresenta a correlação entre o tipo de meio de cultura e sua finalidade.

Tipo de meio de cultura	Finalidade
Seletivo	Favorecer o crescimento de um determinado grupo de micro-organismos em detrimento de outro.
Enriquecido	Semelhante ao meio Seletivo, porém tanto pode propiciar crescimento de micro-organismos heterotróficos fastidiosos ou promover maior crescimento de uma cultura.
Diferencial	Gerar o crescimento diferenciado de um micro-organismo para distingui-lo dos demais.
Redutor	Crescimento de micro-organismos anaeróbicos obrigatórios.
Complexo ou quimicamente definido	Análises de dosagem de vitaminas, aminoácidos e antibióticos; crescimento da maioria dos micro-organismos

Quadro 4: Correlação entre o tipo de meio de cultura e sua finalidade

Fonte: Adaptado pela autora<sup>(32;33;34)</sup>

O meio de cultura TSA (*Tryptone Soy Agar* - Ágar Triptona de Soja) é um meio sólido, nutritivo, amarelo-claro e que contém em sua composição hidrolisado enzimático de caseína, peptona de soja, cloreto de soja e água em quantidades definidas<sup>(37)</sup>. Esta formulação confere um ambiente propício para o crescimento de uma extensa variedade de micro-organismos<sup>(37;38)</sup>.

Este meio atende as recomendações da USP (*United States Pharmacopeia* - Farmacopéia Norte Americana) para utilização em ensaios microbiológicos, tais



como, teste de promoção de crescimento e teste esterilidade, além dos testes de monitoramento ambiental de partículas viáveis<sup>(39;40)</sup>.

Para amostragem de partículas viáveis nas áreas controladas, além de satisfazer as mais amplas necessidades nutricionais dos micro-organismos que, por ventura, possam estar presentes neste ambiente, o meio de cultura deve ser estéril<sup>(39;40)</sup>. A esterilidade do meio confere duas características de segurança ao teste de monitoramento ambiental: a não inserção de contaminantes externos às áreas limpas e a garantia de que, uma vez quantificados micro-organismos na placa de meio de cultura após o teste, tais micro-organismos são provenientes do ambiente avaliado.

O meio TSA para utilização nos testes de monitoramento ambiental pode ser envasado em: (i) placas de Petri de tamanhos diversos que variam de diâmetro de acordo com o modelo do amostrador de ar utilizado para a amostragem ativa do ar; (ii) placas de Petri de 90mm<sup>(16)</sup> de diâmetro para amostragem passiva do ar e (iii) placas tipo RODAC<sup>\*\*\*</sup> (*Replicate Organism Detection and Counting* - Detecção e contagem da replicação de organismos) de 55mm de diâmetro para amostragem de contato de superfícies e luvas<sup>(29)</sup>.

#### 2.4.2.2 Amostragem ativa do ar

A amostragem ativa do ar, também conhecida como amostragem volumétrica do ar, ocorre por intermédio de um amostrador de ar cuja finalidade é “impactar um volume conhecido de ar do ambiente por um determinado período na placa com meio de cultura”<sup>(29)</sup>.

Neste teste de monitoramento ambiental o amostrador de ar é posicionado no local da área controlada que se deseja analisar. Em seguida, uma placa de meio de cultura é inserida neste amostrador. Quando o amostrador de ar é acionado, promove a impactação de um volume do ar ambiente no meio de cultura por um período de tempo conhecido<sup>(41)</sup>.

---

\*\*\* Placas tipo RODAC são placas de monitoramento de contato com 55mm de diâmetro, concebidas de modo que a camada de meio de cultura forme um alto menisco para amostragem de superfícies regulares ou planas<sup>(29)</sup>.

Um tipo de amostrador de ar comumente utilizado na amostragem ativa do ar e citado pela ANVISA para quantificação de fungos no ar ambiente de interiores é o amostrador de Andersen<sup>(42;43)</sup>.

Ariel A. Andersen desenvolveu durante a década de 1950 um amostrador de ar de múltiplos estágios para captação e cultura de micro-organismos com a finalidade de simular os diferentes estágios do sistema respiratório humano<sup>(44)</sup>. Após evoluções desenvolvidas pelo próprio Andersen, este tipo de amostrador de ar tornou-se móvel e útil para teste de várias amostras em um mesmo ambiente ou entre ambientes diferentes<sup>(45)</sup>. A Figura 4, página 48, demonstra o esquema funcional do amostrador de Andersen de único estágio.

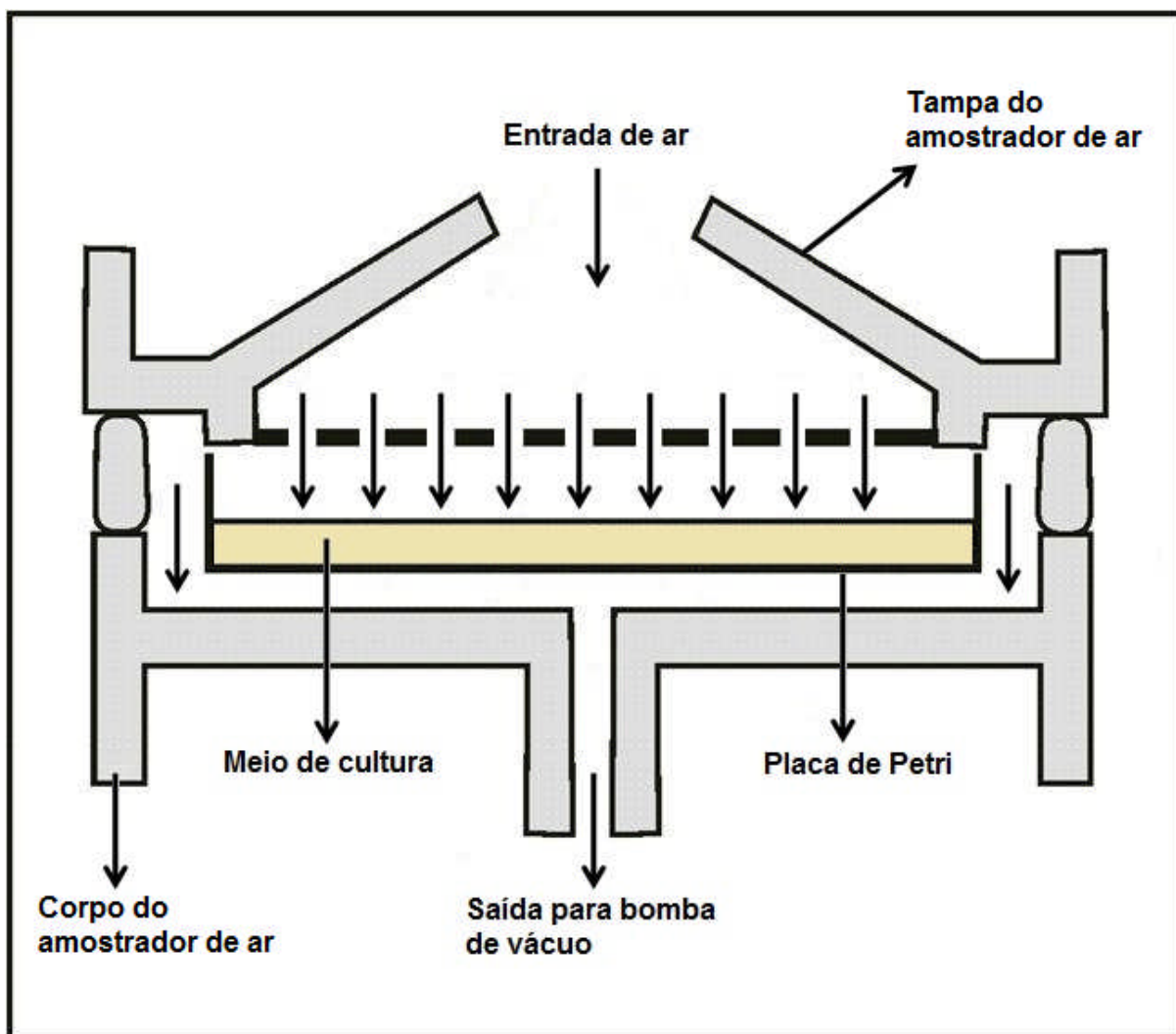


Figura 4: Esquema funcional do amostrador de Andersen de único estágio

A Figura 5, página 49, apresenta dois modelos diferentes de amostrador de ar.



Figura 5: Modelos de amostrador de ar<sup>(30)</sup>.

#### 2.4.2.3 Amostragem passiva do ar

A amostragem passiva do ar ocorre pela “sedimentação do ar na placa com meio de cultura que permanece exposta por um período máximo de 4 horas”<sup>(1;29)</sup>.

Neste teste de monitoramento ambiental placas de meio de cultura são abertas no local da área controlada que se pretende analisar expondo o meio ao ambiente durante um período de tempo<sup>(41)</sup>.

Deve-se considerar que a sensibilidade da amostragem passiva do ar depende do tamanho da placa de Petri que contem o meio de cultura, da taxa de sedimentação dos micro-organismos que, por sua vez, devem cair dentro do meio de cultura para serem contabilizados e do próprio meio de cultura que deve possuir os atributos necessários para promover o crescimento dos micro-organismos quando estes sedimentarem na placa de meio de cultura<sup>(16)</sup>.

No entanto, a amostragem passiva do ar é o único teste de monitoramento ambiental de partículas viáveis que permite o acompanhamento contínuo do processo<sup>(16)</sup>. Em processos com duração maior que 4 horas, as placas de meio de cultura devem ser substituídas por outras novas, para que todo o período do processo seja monitorado<sup>(16)</sup>.

#### 2.4.2.4 Amostragem de contato de superfícies

A amostragem de contato de superfícies regulares ou planas é realizada através do pressionamento do meio de cultura de placas tipo RODAC na superfície que se deseja analisar<sup>(29;41)</sup>.

Este monitoramento visa detectar a contaminação de micro-organismos em superfícies nas adjacências da área de trabalho que poderiam levar a contaminação do produto<sup>(16)</sup>.

A localização dos pontos da área controlada que serão monitorados com amostragem de superfícies deve ser selecionada considerando o tipo de atividade desenvolvida no ambiente<sup>(16)</sup>. Superfícies de trabalho, de equipamentos, paredes e tetos podem ser monitorados pela amostragem de contato de superfícies<sup>(16)</sup>.

O teste de monitoramento ambiental pela amostragem de contato de superfícies deve ser realizado ao final das atividades na área controlada e antes da limpeza e desinfecção deste ambiente<sup>(16;41)</sup>. Onde procedimentos de limpeza e desinfecção das superfícies de trabalho são realizados com frequência ao longo do

processo, a amostragem de contato de superfícies deve ser realizada antes de cada limpeza e desinfecção<sup>(16)</sup>.

O pressionamento do meio de cultura deve ser suficiente para encostar toda a superfície do meio de cultura na superfície a ser analisada pelo tempo preconizado pelo fabricante das placas tipo RODAC<sup>(41)</sup>.

O teste de monitoramento ambiental de superfícies não é requerido para áreas de grau de limpeza D<sup>(16)</sup>.

#### 2.4.2.5 Amostragem de contato de luvas dos operadores

Do mesmo modo como é realizada a amostragem de contato de superfícies é realizado o teste de monitoramento de contato das luvas dos operadores das áreas controladas<sup>(29)</sup>.

De acordo com a área controlada e os processos que ocorrem nestas, os operadores podem ser as principais fontes de contaminação ao produto, bem como, às superfícies, equipamentos e materiais<sup>(16)</sup>. O monitoramento dos dedos das luvas de ambas as mãos torna-se então, um importante teste para avaliar essa possibilidade<sup>(16)</sup>.

Em processos e áreas controladas onde a proximidade do produto exposto e as atividades dos operadores é crítica, outras localizações na vestimenta dos operadores podem ser amostradas em conjunto às luvas<sup>(16)</sup>.

Nos processos em que a desinfecção das luvas no decorrer das atividades faz parte dos procedimentos e/ou nos processos que requerem troca de luvas, os dedos das luvas de ambas as mãos devem ser monitorados antes da desinfecção das luvas e/ou antes da troca de luvas<sup>(16)</sup>.

Todos os cinco dedos das luvas dos operadores dos processos, assim como os pontos da vestimenta previamente selecionados, devem ser pressionados no meio de cultura das placas do tipo RODAC pelo tempo preconizado pelo fabricante das placas<sup>(41)</sup>.

O teste de monitoramento ambiental de contato de luvas não é requerido para áreas de grau de limpeza C e D<sup>(16)</sup>.

## 2.5 Análise e gerenciamento de riscos

### 2.5.1 Definições para risco

A palavra risco deriva do termo latino *resecum* que significa “o que corta”. Antes da utilização do papiro, *resecum* era a denominação do estilete utilizado para riscar a escrita nas tábuas. Na época medieval, utilizado em linguagem náutica, designava “perigo no mar”<sup>(46)</sup>.

Verifica-se como definição para risco a “possibilidade de perigo, incerto, mas previsível, que ameaça de dano à pessoa ou à coisa”<sup>(47)</sup>.

“A combinação da probabilidade de ocorrência de dano e da gravidade desse mal”<sup>(48;49)</sup> é igualmente entendida como risco, assim como dano é definido como sendo quaisquer lesões físicas ou à saúde das pessoas, ou à propriedade ou ao ambiente<sup>(48)</sup>.

Além destas definições, risco pode ser entendido como o “efeito da incerteza sobre os objetivos”<sup>(50)</sup>, caracterizando-se como efeito, um desvio, seja este positivo ou negativo, em relação ao esperado<sup>(50)</sup>.

Risco antecede o perigo, que, por sua vez, é a ameaça aos resultados esperados<sup>(51)</sup>.

Há definições para risco voltadas à saúde, sendo:

- “Perigo potencial de ocorrer uma reação adversa à saúde das pessoas expostas a ele”<sup>(52)</sup>.

- “Possibilidade de danos à dimensão física, psíquica, moral, intelectual, social, cultural ou espiritual do ser humano, em qualquer fase de uma pesquisa e dela decorrente”<sup>(53)</sup>.

- E a diferenciação de risco natural - “aquele que o paciente já possui”<sup>(51)</sup> - de risco criado ou construído - “criado por procedimento diagnóstico ou terapêutico ou por uma intervenção de pesquisa”<sup>(51)</sup>.

Dentre o exposto, risco é um conceito amplo e sujeito à percepção de cada indivíduo. Algumas pessoas aceitam riscos inaceitáveis para outras<sup>(3)</sup>.

Embora as definições e interpretações sejam numerosas e variadas, todos reconhecem no risco a incerteza ligada a um momento futuro: em um dado momento o risco se revelará.

### 2.5.2 Histórico da análise e gerenciamento de riscos

No livro sagrado Talmud, escrito pelos rabinos judeus entre os anos 200 e 500 d.C., encontra-se a mais antiga citação conhecida sobre a utilização de análise de risco para a tomada de decisão. Neste, a respeito do questionamento de um marido quanto a suspeita de sua esposa ter mantido relações sexuais antes do casamento, os rabinos elaboraram a resposta baseando-se no conjunto de alternativas possíveis. Em uma época onde não existia cálculo de probabilidades, os rabinos decidiram pela não separação do casal observando as possibilidades<sup>(54)</sup>.

Já em tempos modernos, o Padrão Militar MIL-P-1629A, aprovado por todas as Agências do Departamento de Defesa Norte Americano<sup>(55)</sup>, intitulado Procedimentos para Execução de Análise de Modo de Falha, Efeitos e Criticidade de 1949, foi a primeira técnica escrita para analisar possíveis falhas e seus efeitos em sistemas e equipamentos.

Em meados de 1960, a NASA (*National Aeronautics and Space Administration* - Administração Nacional do Espaço e da Aeronáutica dos Estados Unidos da América) desenvolveu a primeira ferramenta para análise de riscos<sup>(56)</sup> onde se buscava, de modo preventivo, as falhas em potencial, desde a etapa de desenvolvimento até o término do Projeto Apolo.

Visando ainda os programas espaciais norte americanos, uma segunda ferramenta de análise de riscos foi desenvolvida pela *Pillsbury Company* para controle da seguridade microbiológica dos alimentos para astronautas em órbita em resposta as exigências da NASA em 1959<sup>(57)</sup>.

Em 1972 a Ford disseminou a análise de riscos na indústria automobilística ao adotar a ferramenta desenvolvida pela NASA e padronizá-la através da Norma Corporativa Q-101. Nesta, definiu-se que os fornecedores das peças dos automóveis montados pela Ford eram responsáveis por desenvolver e implantar sistemas efetivos de controle e melhoria contínua de seus processos e

produtos. Além disso, funcionários da Ford avaliariam periodicamente os documentos de produção dos fornecedores que, uma vez “aprovados”, receberiam o prêmio Q-1 que lhes concederia preferência no momento da compra<sup>(58)</sup>.

A OMS publicou em 1997 o documento *HACCP: Introducing the Hazard Analysis and Critical Point System* (HACCP: Apresentando a análise de perigo e pontos críticos de controle). Este documento é caracterizado pela própria OMS como informal, entretanto, aborda os conceitos e benefícios da ferramenta HACCP tendo como foco a segurança alimentar<sup>(59)</sup>. Em 2003, este documento passou a ser um anexo do *Technical Report Series* (Série de Relatórios Técnicos), número 908, para preparações farmacêuticas encontrando-se vigente até a presente data<sup>(60)</sup>.

A segunda revisão do guia do PMI (*Project Management Institute* - Instituto de Gerenciamento de Projetos) de 2000, o PMBOK (*Project Management Body of Knowledge* - Base do Conhecimento do Gerenciamento de Projetos), incluiu um capítulo sobre o gerenciamento de riscos<sup>(61)</sup>. A terceira e quarta revisão do guia PMBOK não apresentaram alterações neste capítulo. Uma estrutura global recomendada pelo guia PMBOK para implementação da análise e gerenciamento de riscos pode ser representada conforme Figura 6, página 55.



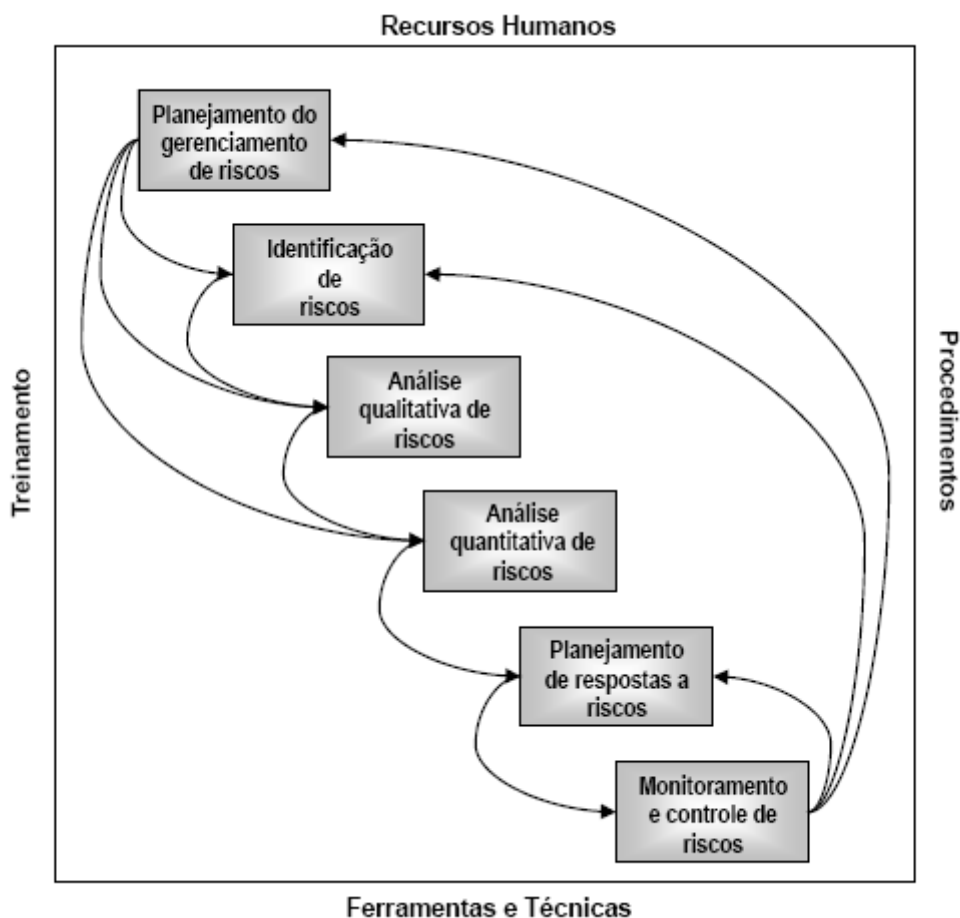


Figura 6: Estrutura para implementação da análise e gerenciamento de riscos conforme PMBOK<sup>(62)</sup>

### 2.5.3 ICH

Com a crescente necessidade de harmonização quanto às diretrizes de regulação e regulamentação do setor farmacêutico, especialistas da indústria e agências regulatórias da União Europeia, Estados Unidos e Japão se uniram e criaram em 1990 a ICH (*Internacional Conference on Harmonisation - Conferência internacional de harmonização*)<sup>(63)</sup>.

A ICH tem a missão de buscar harmonizações nas áreas técnicas e científicas para assegurar o desenvolvimento e registro de medicamentos de alta qualidade, seguros e eficazes com uso mais eficiente dos recursos<sup>(63)</sup>.

São quatro os grupos de trabalho da ICH: segurança, eficácia, multidisciplinaridade e qualidade. Cada grupo de trabalho analisa as diferenças nas exigências sobre um determinado tema e, baseados em consenso científico, conciliam as diferenças e elaboram guias harmonizados<sup>(63)</sup>.

O grupo de trabalho sobre segurança produz um amplo conjunto de guias sobre potenciais riscos tais como carcinogenicidade e imunotoxicidade<sup>(63)</sup>.

A abordagem do grupo de trabalho sobre eficácia é o desenvolvimento, condução, segurança e notificação de ensaios clínicos. Abrange também novo tipos de medicamentos derivados de processos biotecnológicos e da utilização das técnicas de farmacogenética e farmacogenômica na produção de medicamentos-alvo<sup>(63)</sup>.

Os temas que permeiam os demais grupos de trabalho, entretanto, que não sejam exclusivamente de um deles, são trabalhados pelo grupo da multidisciplinaridade o que inclui terminologia médica e desenvolvimento de padrões eletrônicos, entre outros temas<sup>(63)</sup>.

Na área de qualidade, o grupo de trabalho desenvolve guias quanto à qualidade na indústria farmacêutica, entre eles, condução de estudos de estabilidade, validação analítica, boas práticas de fabricação e gerenciamento de riscos<sup>(63)</sup>. Até o momento, são 11 os guias de qualidade, sendo o nono voltado ao gerenciamento de riscos à qualidade<sup>(63)</sup>.

O ICH-Q9 (*ICH-Quality 9<sup>th</sup>* - Nono guia da qualidade do ICH) é o precursor das orientações de gerenciamento de riscos à qualidade voltada para a indústria farmacêutica<sup>(64)</sup>. Sua proposta inicial era "desenvolver um harmonizado sistema da qualidade farmacêutica aplicável em todo o ciclo de vida do produto enfatizando uma abordagem integrada à gestão de riscos e da ciência"<sup>(65)</sup>.

Em novembro de 2005 a versão atual do ICH-Q9 foi aprovada e disponibilizada. Tem como objetivo oferecer uma abordagem sistêmica sobre a gestão de riscos à qualidade e fonte de informação que complementa os demais guias da qualidade do ICH. Descreve os princípios, metodologia, definições, além de abordar as principais ferramentas e as potenciais aplicações na indústria farmacêutica<sup>(66)</sup>.

O ICH-Q9 delinea como princípios básicos do gerenciamento de riscos à qualidade o conhecimento científico para a análise dos riscos voltada à segurança

do paciente e que o nível do risco avaliado determina o nível de formalidade, documentação e esforço na mitigação dos riscos<sup>(66)</sup>.

Este guia descreve o gerenciamento de riscos à qualidade como um processo sistemático de avaliação, controle, comunicação e revisão dos riscos à qualidade<sup>(66)</sup>. Um modelo para o gerenciamento de riscos à qualidade conforme ICH-Q9 pode ser visualizado na Figura 7, página 58.

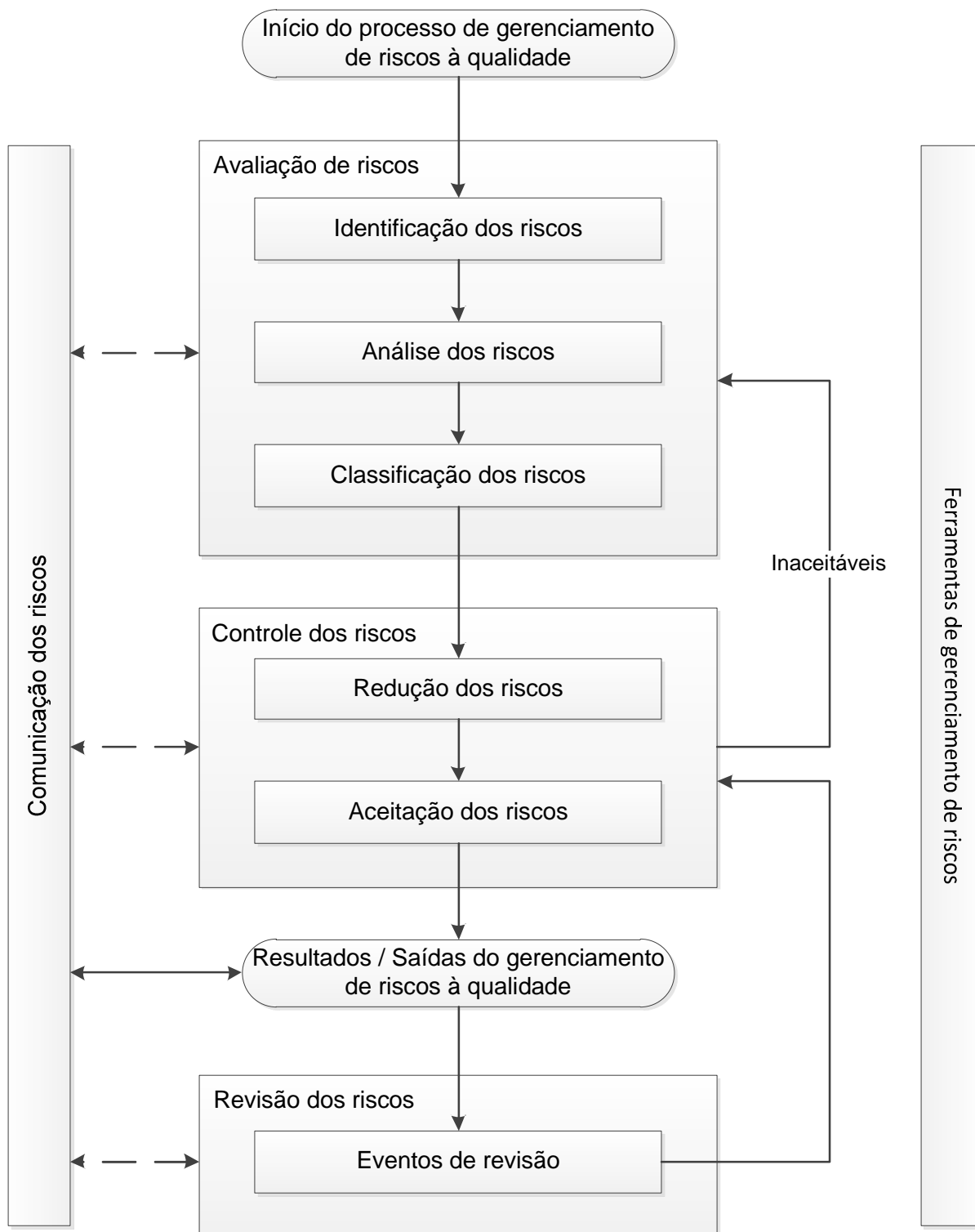


Figura 7: Modelo para o gerenciamento de riscos à qualidade<sup>(66)</sup>

Em 2010 a PIC/S (*Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme* - Esquema de cooperação em inspeção farmacêutica), uma instituição internacional de cooperação entre as autoridades de saúde de vários países que tem como

objetivo liderar o desenvolvimento, a implementação e a manutenção de inspeções de sistemas de BPF de produtos farmacêuticos, publicou o documento *Quality Risk Management - Implementation of ICH Q9 in the pharmaceutical field - An example of methodology from PIC/S* (Gestão de Riscos à Qualidade - Implementação do ICH-Q9 no setor farmacêutico - Um exemplo da metodologia PIC/S)<sup>(67;68)</sup>.

Neste documento, a PIC/S menciona que adota o guia ICH-Q9 no que concerne o gerenciamento de riscos à qualidade, entretanto, sinaliza que a metodologia prática ainda é difícil de ser interpretada e implementada<sup>(68)</sup>. O objetivo do documento da PIC/S é desenvolver um modelo prático de metodologia capaz de atender às demandas do produtor e das agências regulatórias, bem como, adequado a quaisquer requisitos regulamentares<sup>(68)</sup>.

A OMS possui parceria com a PIC/S e com o ICH<sup>(63;67)</sup>.

O anexo 1 do ICH-Q9 apresenta algumas ferramentas de análise de riscos e suas possíveis áreas de aplicação<sup>(66)</sup>. O guia menciona que adaptações nas ferramentas e mesmo o uso combinado destas pode ser realizado para que sua melhor aplicação com foco na análise de riscos seja alcançada<sup>(66)</sup>.

Sendo assim, antes da escolha de uma ferramenta em detrimento a outra, deve-se considerar o escopo da análise de risco a ser desempenhada, cabendo ao grupo responsável pela análise definir qual(is) ferramenta(s) será(ão) mais adequada(s).

O conhecimento das ferramentas existentes é necessário então, para embasar a tomada de decisão.

#### 2.5.3.1 FMEA

O método FMEA (*Failure Modes and Effect Analysis* - Análise de modos de falha e efeito), foi desenvolvido pela NASA visando à observação preventiva de falhas em potencial no Projeto Apolo<sup>(56)</sup>.

É uma metodologia para análise de sistema com objetivo de identificar suas potenciais falhas, causas e efeitos imediatos e finais no desempenho do

sistema. Neste caso, considera-se sistema *hardware*, *software* (com suas interfaces) ou um processo<sup>(69)</sup>.

Permite analisar como podem falhar os componentes de um sistema, determinar os efeitos que poderão advir e, conseqüentemente, estabelecer as mudanças necessárias para aumentar a probabilidade do sistema em análise funcionar de maneira satisfatória e segura.

O enfoque original do FMEA era novos projetos de engenharia<sup>(69)</sup>, porém devido à sua grande utilidade, começou a ser aplicado de diferentes formas e em diferentes tipos de organizações. Conforme aplicações, o FMEA pode ser designado como:

- DFMEA (*Design Failure Mode and Effect Analysis* - FMEA de Projeto): são consideradas as falhas que poderão ocorrer com o produto dentro das especificações do projeto. O objetivo desta análise é evitar falhas no produto ou no processo decorrentes do projeto<sup>(70)</sup>.

- PFMEA (*Process Failure Mode and Effect Analysis* - FMEA de Processo): o objetivo desta análise é evitar falhas nos processos iniciais ou mesmo falhas previamente existentes<sup>(70)</sup>, tendo como base as não conformidades do produto com as especificações do projeto. São consideradas as falhas no planejamento e execução do processo. Considera que em cada passo do processo há uma falha potencial que produzirá um resultado desfavorável nas outras etapas do processo<sup>(69)</sup>.

- FMECA (*Failure mode, effects, and criticality analysis* - Análise de modos de falha, efeito e criticidade): ampliação do FMEA que inclui a classificação da gravidade dos modos de falha visando à priorização das ações de mitigação<sup>(69)</sup>. Isto é feito através da combinação de medidas arbitrárias de severidade para uma falha e de frequência de ocorrência para produzir um valor de criticidade.

FMEA é uma ferramenta proativa, que objetiva a eliminação de problemas potenciais antes que eles ocorram<sup>(71)</sup>.

Anteriormente à aplicação do FMEA é necessário que o sistema analisado seja decomposto em níveis menores alcançando seus elementos mais básicos. Cada nível do projeto, processo ou sistema é então avaliado em relação à sua provável falha, o efeito que esta falha teria e as ações de mitigação pertinentes<sup>(69)</sup>.

As relações de falhas entre os níveis do projeto, processo ou sistema e o todo não podem ser efetivamente avaliadas utilizando-se o FMEA, uma vez que o principal pressuposto dessa análise é a independência de modos de falha<sup>(69)</sup>.

### 2.5.3.2 HACCP

A ferramenta HACCP foi desenvolvida pela *Pillsbury Company* em 1959. Esta visava atender a demanda da NASA em relação aos “alimentos espaciais” produzidos para seus primeiros voos tripulados<sup>(57)</sup>. Na época, duas eram as principais preocupações da NASA:

- Partículas de alimentos (migalhas) flutuando na nave; que poderiam trazer possíveis interferências nos sofisticados circuitos eletrônicos da nave espacial<sup>(57)</sup>;

- Inocuidade dos alimentos consumidos pelos astronautas: tais alimentos deveriam ser livres de micro-organismos patogênicos ou suas toxinas visando prevenir a intoxicação alimentar dos astronautas<sup>(48;57)</sup>.

No decorrer da década de 1960, membros da ONU e da OMS, através de uma comissão para elaboração de um código alimentar, consolidam e propagam a utilização desta ferramenta com a aprovação de uma coletânea de padrões denominados *Codex Alimentarius* (Código Alimentar)<sup>(72;73)</sup>.

Ao longo das décadas de 1960 e 1970 a HACCP foi empregada no desenvolvimento dos projetos das plantas de energia nuclear<sup>(74)</sup> e, em 1971, foi apresentada ao público pela primeira vez durante a Conferência Nacional sobre Proteção dos Alimentos<sup>(57)</sup>.

Nas décadas de 1980 e 1990, organizações internacionais como a FAO (*Food and Agricultural Organization of the United Nations* - Organização das Nações Unidas para Alimentação e Agricultura) passaram a requisitar a aplicação da HACCP nas indústrias alimentícias norte americanas e europeias<sup>(73;75)</sup>.

Em 1997, a OMS publicou um documento promovendo a ferramenta HACCP<sup>(59)</sup>. Este documento foi inserido à *Technical Report Series*, número 908, oficializando a aplicação da HACCP na indústria farmacêutica<sup>(60)</sup>.

HACCP possui uma abordagem sistemática para identificação, avaliação e controle dos PCC (Pontos Críticos de Controle) baseada em um conjunto de princípios e termos definidos<sup>(48)</sup>. Os princípios do sistema HACCP são<sup>(48;60)</sup>:

- Realizar a identificação dos perigos;
- Determinar os PCC;
- Estabelecer os limites críticos;
- Constituir o monitoramento de todos os PCC;
- Estabelecer ações corretivas a serem tomadas quando o monitoramento indicar que um dado PCC não está sob controle;
- Definir procedimentos para verificar se o sistema HACCP está funcionando adequadamente;
- Instituir documentação relativa aos procedimentos e manter registros adequados a estes princípios e sua aplicação.

Um dos princípios fundamentais à condução de uma análise de riscos bem sucedida utilizando metodologia HACCP é o apropriado estabelecimento dos PCC. A determinação destes pontos críticos pode ser facilitada utilizando uma árvore de decisão<sup>(60)</sup>. Na Figura 8, página 63, visualiza-se uma árvore de decisão que auxilia na identificação de PCC.



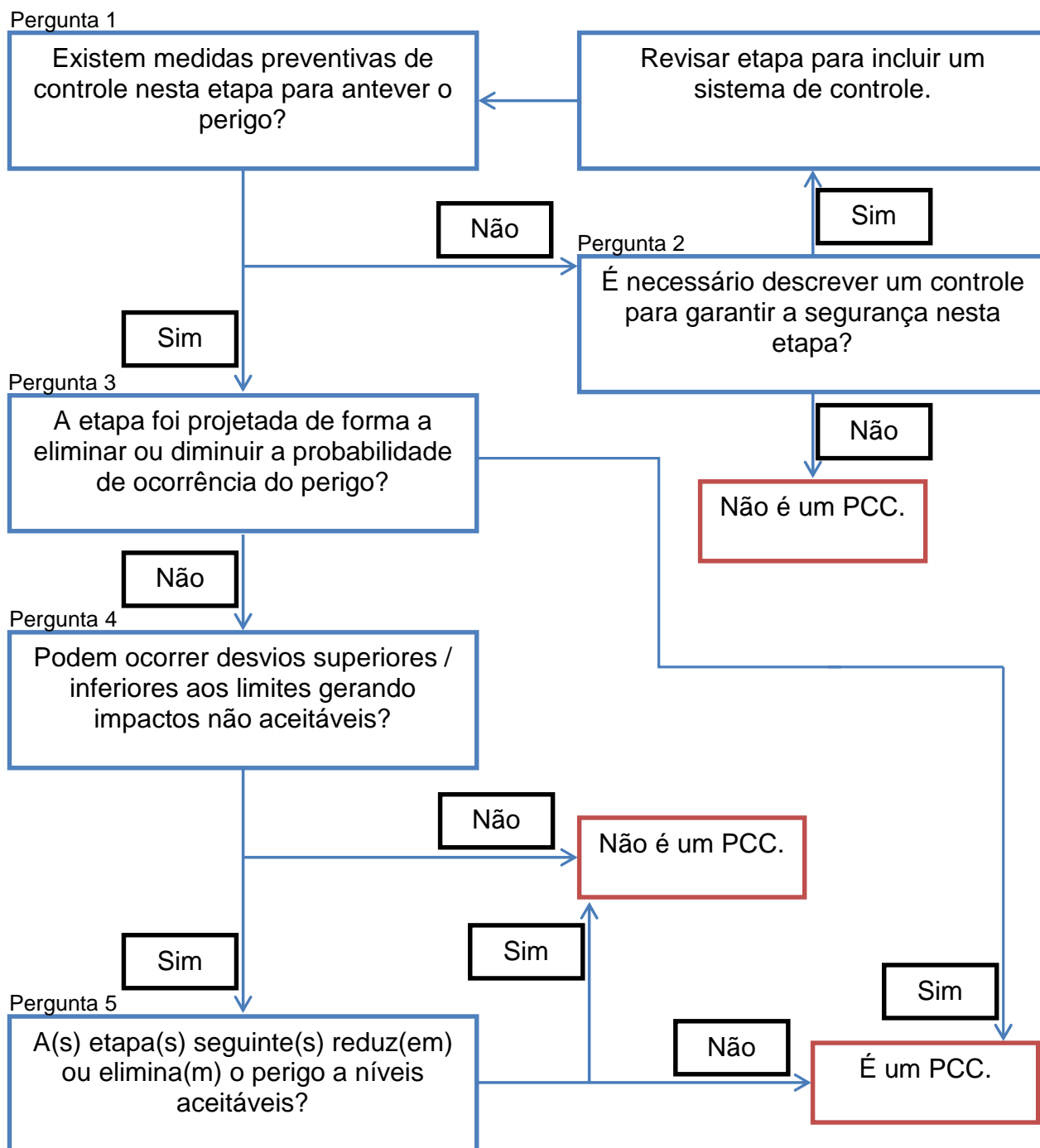


Figura 8 - Árvore de decisão para auxílio na identificação de PCC

Fonte: Adaptada pela autora<sup>(76)</sup>

O HACCP é aplicável a todas as etapas de um processo e auxilia no estabelecimento de um sistema através do qual se obtenha um produto de qualidade baseado na prevenção e não apenas na análise do produto ao final do processo<sup>(60)</sup>. Permite ainda a melhoria contínua e um maior conhecimento do processo, porém,

deve ser revisado periodicamente a fim de incorporar as modificações introduzidas nos processos.

### 2.5.3.3 HAZOP

HAZOP (*Hazard and Operability Studies* - Estudo do perigo e operabilidade) é uma técnica para análise de riscos com objetivo de identificar possíveis pontos deficientes no sistema e os problemas potenciais na operacionalidade deste sistema<sup>(48;77)</sup>.

Foi originalmente desenvolvida para uso nos projetos da indústria química baseada na teoria de que os acidentes são causados por desvios não identificados previamente<sup>(48)</sup>.

Para aplicação do HAZOP, é necessária a divisão do projeto/sistema em pequenas partes<sup>(48)</sup> utilizando-se para isso desenhos de equipamentos e/ou fluxogramas de processo, por exemplo.

Em seguida, inicia-se análise pormenorizada dos itens do sistema através da aplicação de palavras-guias. Como exemplo de palavras-guias estão: não, mais, parte de, menos, entre outras<sup>(66)</sup>. A aplicação das palavras-guia a cada etapa do processo permitirá verificar o impacto destes desvios na operacionalidade do sistema/projeto<sup>(48)</sup>.

A análise de riscos com utilização da técnica HAZOP é baseada nos detalhes dos sistemas em avaliação e, por isso, está associada aos estágios finais do desenvolvimento do projeto a fim de verificar e aperfeiçoar dados e conceitos previamente estabelecidos<sup>(48;77;78)</sup>.

### 2.5.3.4 FTA

O método FTA (*Fault Tree Analysis* - Análise da árvore de falhas) auxilia na identificação das possíveis causas de uma falha ou consequência não desejada, denominada aqui como “evento de topo”, de modo a prevenir sua repetição<sup>(76)</sup>. A

denominação “árvore” provém da conformação final do esquema gráfico obtido na finalização do processo de análise.

FTA é um método dedutivo de análise através de representação gráfica de uma cadeia de eventos/acontecimentos de cima para baixo que objetiva a identificação das causas ou combinações de causas que podem levar ao evento de topo<sup>(76;79)</sup>.

Para cada evento intermediário é atribuído um valor de probabilidade de ocorrência que auxilia na quantificação da probabilidade de ocorrência para o evento de topo<sup>(76)</sup>. A quantificação dos resultados requer uma experiência prévia para que as previsões estatísticas sobre o funcionamento futuro do sistema ocorram de modo realístico<sup>(76)</sup>.

Os modos de falha identificados na árvore podem ser eventos que estão associados a falhas de *hardware*, erros humanos, ou qualquer outro evento pertinente, que leve ao evento indesejado<sup>(48)</sup>.

A representação gráfica obtida com a árvore de falhas é de fácil compreensão<sup>(48)</sup>, porém a avaliação se dá apenas para um único acontecimento não desejado<sup>(76)</sup>.

Alguns símbolos básicos<sup>(79)</sup> são necessários à elaboração de uma árvore de falhas, a saber, conforme Figura 9, página 65:

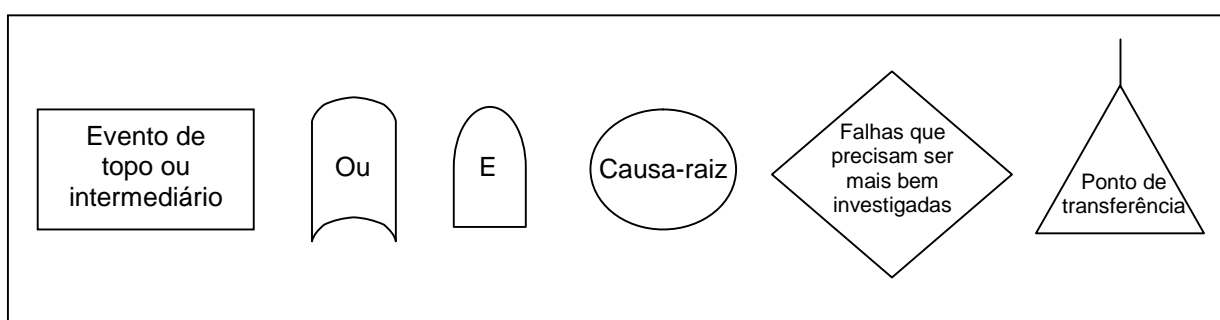


Figura 9 - Símbolos básicos para elaboração de uma árvore de falhas<sup>(79)</sup>

Na Figura 10, página 66, visualiza-se uma representação ilustrativa de uma árvore de falhas:

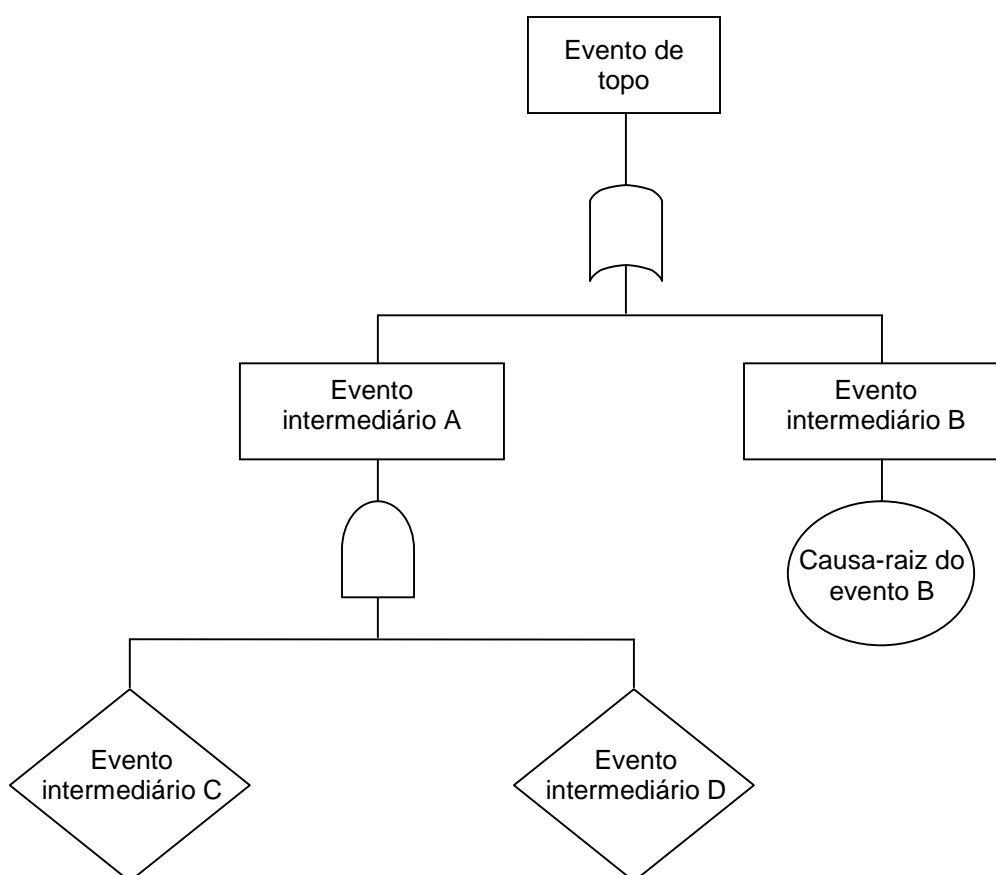


Figura 10 - Representação ilustrativa de uma árvore de falhas<sup>(79)</sup>

Na Figura 10, verifica-se que o evento de topo só ocorrerá se o evento intermediário A ou se o evento intermediário B ocorrerem. Com o tratamento efetivo da causa-raiz do evento intermediário B, este não ocorrerá. Entretanto, para que o evento intermediário A aconteça, é necessária a combinação dos eventos intermediários C e D que, por sua vez, não possuem causas-raiz conhecidas. Tanto para o evento intermediário C quanto para o evento intermediário D, o acompanhamento deve permanecer de modo contínuo, uma vez que ambos podem desencadear o evento de topo.

#### 2.5.3.5 BFA

A técnica BFA (*Bouncing Failure Analysis* - Análise de falhas por salto) é uma combinação das ferramentas FMEA e FTA proporcionando identificação, análise e prevenção de falhas potenciais, assim como seus efeitos e causas<sup>(80)</sup>.

Quando as técnicas FMEA e FTA são aplicadas, geralmente ocorrem de modo complementar uma a outra, como atividades distintas<sup>(80)</sup>. Este método entrelaça a análise tabular do FMEA e a análise gráfica do FTA.

FMEA trabalha as falhas de modo único, é construída de baixo para cima e é apresentada na forma de tabela. FTA analisa combinações de falhas, é construída de cima para baixo e é visualmente apresentada como um diagrama. Ambas as técnicas exigem a compreensão profunda do sistema. Este conhecimento é essencial para a decomposição do sistema e compilação das possíveis falhas, seus efeitos e suas causas.

BFA permite flutuações na análise de baixo para cima e de cima para baixo a partir do diagrama de árvore de falhas e da planilha de modos de falhas, alterando a apresentação e a direção da análise, em qualquer ponto do processo garantindo a verificação, análise e atualização subsequente<sup>(80)</sup>.

#### 2.5.3.6 PHA

PHA (*Preliminary hazard analysis* - Análise preliminar de perigo) é um método indutivo que tem como foco a identificação de possíveis perigos, situações perigosas e/ou eventos que possam causar danos para uma determinada atividade, instalação ou sistema<sup>(48)</sup>.

Esta técnica é normalmente empregada nas fases iniciais do desenvolvimento de um projeto quando as informações ainda são escassas<sup>(48)</sup> sendo baseada nos conhecimentos e experiências prévias dos colaboradores da análise<sup>(79)</sup>.

O método PHA é utilizado como precursor de outras ferramentas de análise de riscos ou aplicado quando as circunstâncias impedem o emprego de técnicas mais amplas<sup>(48)</sup>.

### 2.5.3.7 Análise *what if* (e se)

“*What if*” auxilia na identificação dos perigos, suas consequências e a desenvolver alternativas para a redução do perigo potencial. A aplicação desta técnica se inicia junto às bases do processo analisado previamente por outras técnicas, por exemplo, PHA, e a utilização de uma série de questões relativas ao funcionamento inadequado do processo, tais como, “O que ocorreria se...?”.

Questões adicionais baseadas nos primeiros resultados da análise *what if* podem ser adicionadas ao longo do processo. As respostas são determinantes e as discussões sobre o perigo podem sugerir modificações no processo para reduzir ou eliminar os potenciais perigos<sup>(81)</sup>.

A estrutura da análise *what if* é livre, permitindo a sua adaptação para qualquer área de interesse, porém a efetividade deste tipo de análise depende apenas das respostas às questões, sendo influenciada pela experiência de quem responde.

### 2.5.3.8 Hierarquização de filtros de riscos

Técnica utilizada com objetivo de hierarquizar riscos dentre uma gama extensa de riscos e de consequências variadas. Esta técnica é usualmente aplicada de modo conjugado a outras ferramentas, tais como FMEA e HAZOP e auxilia na priorização das ações de mitigação dos riscos<sup>(76)</sup>.

Com a implementação das ações, os valores de criticidade são alterados. Deste modo, a revisão da lista de riscos ocorre com maior frequência que as demais ferramentas/etapas da análise de riscos.

### 2.5.3.9 Ferramentas estatísticas de suporte

São ferramentas de apoio às técnicas de análise de risco. Colaboram para a interpretação dos dados quantitativos através de representações gráficas servindo de base à obtenção de conclusões e tomada de decisões.

Usualmente são empregadas para controle e monitoramento de parâmetros críticos do processo e análise de capacidade e variabilidade<sup>(76)</sup>.

Como exemplo de ferramentas estatísticas de suporte, verifica-se:

#### A) Gráfico de controle Shewhart

Em 1924, Walter A. Shewhart, então engenheiro da *Bell Telephone Laboratories*, aplicou modelos gráficos baseados em conceitos estatísticos à produção da empresa com objetivo de analisar o resultado das inspeções. Estas inspeções somente segregavam as peças defeituosas sem análise das causas destes defeitos<sup>(5)</sup>.

O gráfico de controle ou carta de controle, como a ferramenta ficou conhecida, auxilia na distinção visual entre causas “comuns” ao processo das causas “especiais”<sup>(82)</sup>.

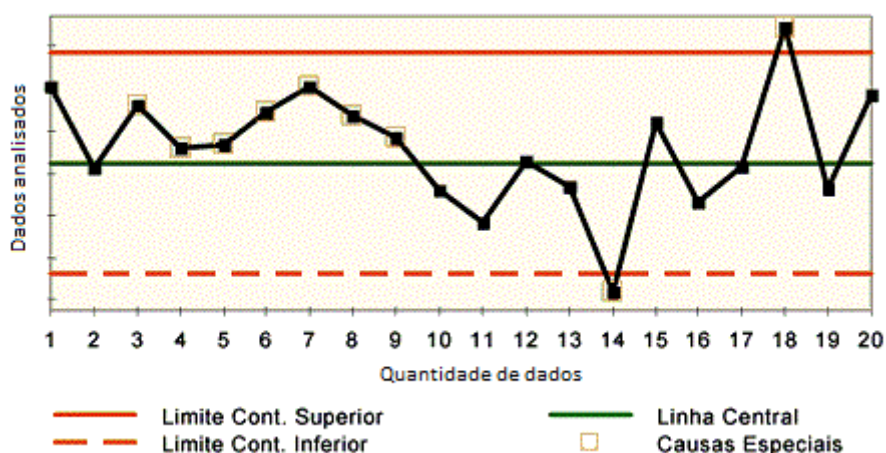


Gráfico 1 - Exemplo de carta de controle<sup>(82)</sup>

### B) Histograma:

Histograma é um gráfico de barras que representa a frequência observada das unidades em cada categoria. Apresenta uma visão do comportamento dos dados, evidenciando a distribuição dos dados, a tendência central e a dispersão das observações<sup>(82)</sup>.

Um histograma considera as medidas dos dados e dispõe esta distribuição, revelando a quantidade de variação que um processo apresenta e a tendência deste processo<sup>(82)</sup>.

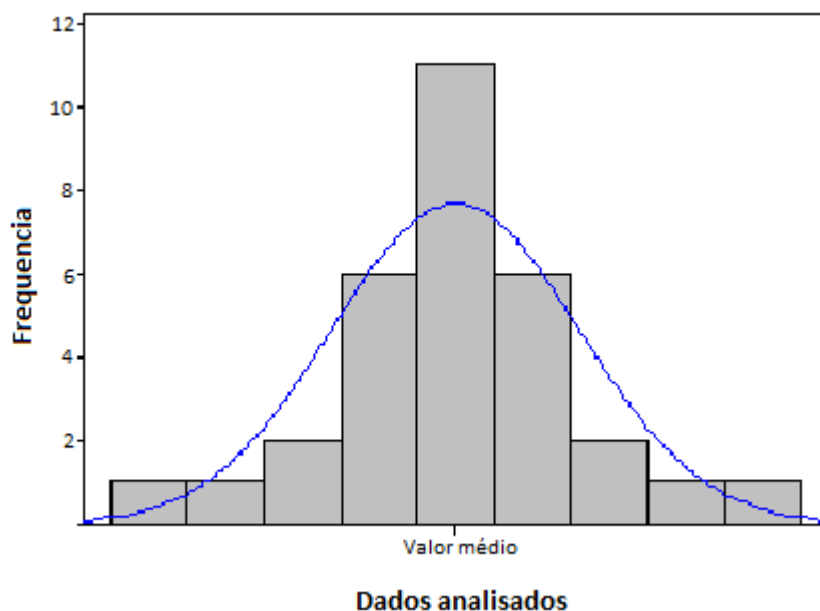


Gráfico 2 - Exemplo de histograma<sup>(82)</sup>

### C) Análise da capacidade do processo:

A capacidade do processo diz respeito a sua uniformidade, de modo que a variabilidade no processo é uma medida da uniformidade da produção. A variabilidade no processo pode ser vislumbrada (i) de modo inerente a um determinado momento do processo ou (ii) ao longo de todo o processo<sup>(82)</sup>.

A estimativa da capacidade de um processo pode ser apresentada através de (i) uma forma (distribuição da probabilidade), (ii) um centro (média) e (iii) uma dispersão (desvio padrão) especificados<sup>(82)</sup>.



Dentre as principais funcionalidades da análise da capacidade do processo, destacam-se o auxílio ao estabelecimento de um intervalo entre amostras para monitoramento e a redução da variabilidade em um processo de fabricação<sup>(82)</sup>.

A utilização das ferramentas estatísticas como suporte às técnicas de análise e gerenciamento de riscos requer uma grande quantidade de dados para serem trabalhados estatisticamente<sup>(82)</sup>, bem como pessoal com formação nestas áreas e habituado a trabalhar com as mesmas<sup>(76)</sup>.

## 2.6 A indústria biofarmacêutica estudada

O Programa de Monitoramento Ambiental estudado nesta dissertação é desempenhado por uma indústria biofarmacêutica pública federal localizada no município do Rio de Janeiro.

Com um quadro efetivo de funcionários superior a 1000 colaboradores e 36 anos de atuação, esta organização destina-se a produção e desenvolvimento tecnológico de vacinas, reativos para diagnósticos e biofármacos<sup>(83)</sup>.

A indústria biofarmacêutica estudada, cumpre todos os requisitos de BPF possuindo o Certificado de Boas Práticas de Fabricação e Controle de Produtos em Saúde emitido pela ANVISA<sup>(83)</sup>. Desde 2001, esta organização é pré-qualificada pela OMS para fornecimento às Agências das Nações Unidas do excedente de produção de duas vacinas dentre o seu portfólio que inclui outras quatro vacinas<sup>(83)</sup>.

A estruturação do processo de monitoramento ambiental desta indústria foi iniciada em 2002<sup>(84)</sup> com a aprovação da primeira revisão de seu PMA que englobava a descrição dos testes de monitoramento ambiental das 9 áreas controladas existentes na época<sup>(85)</sup>.

Atualmente, esta indústria biofarmacêutica possui 26 áreas controladas destinadas a produção e controle de preparações estéreis, diluentes, vacinas e biofármacos designados prioritariamente ao suprimento da demanda pública nacional<sup>(83)</sup>.

A versão vigente do PMA desta indústria biofarmacêutica - 7ª revisão - foi aprovada em Dezembro de 2010 abrangendo todas as áreas controladas da organização em conjunto com outros 85 documentos entre instruções de trabalho e protocolos específicos aos testes de monitoramento ambiental<sup>(84)</sup>.

### 3 OBJETIVOS

O objetivo deste trabalho é avaliar as práticas atuais quanto à análise de riscos na indústria farmacêutica e realizá-la no processo de monitoramento ambiental das áreas controladas de uma indústria biofarmacêutica para ponderar a segurança na execução dos testes, avaliação dos seus resultados, bem como, propor melhorias ao processo.

#### 3.1 Objetivos específicos

Os objetivos específicos desta dissertação são:

- Levantamento das melhores práticas adotadas na análise dos riscos para definição da ferramenta mais adequada à aplicação no processo de monitoramento ambiental.
- Descrever metodologia através da elaboração de documentos voltados à análise de riscos nos testes de monitoramento ambiental;
- Conhecer os perigos do processo de monitoramento ambiental;
- Propor ações de mitigação para os perigos do processo analisado;
- Propor ações de melhorias ao processo de monitoramento ambiental;
- Aumentar a segurança dos produtos produzidos nas áreas controladas onde o processo de monitoramento ambiental analisado for realizado.

## **4 MATERIAIS E MÉTODOS**

Por sua característica, compreende-se esta dissertação como uma pesquisa aplicada, onde se objetiva aplicar o conhecimento básico previamente pesquisado e descrito no item 2 - Revisão de Literatura, página 22, desta dissertação.

Para alcançar os objetivos desta dissertação, este trabalho foi dividido em 8 partes distintas e subsequentes, a saber:

### **4.1 Revisão de literatura**

A revisão bibliográfica foi desenvolvida com a finalidade de conhecer as diferentes formas de contribuição científica que se realizam sobre o foco desta dissertação: análise de riscos e testes de monitoramento ambiental.

Foram utilizadas como fontes de referências: artigos científicos, dissertações de mestrado e doutorado, livros, apostilas e outros documentos que abordam o tema de estudo.

Como fontes de pesquisa para obtenção dos referenciais teóricos, porém não se limitando a estas, foram utilizadas: bases de periódicos Scielo, Scopus, Science Direct, PubMed, Bireme; bibliotecas públicas e procedimentos de controle e produção referentes aos testes de monitoramento ambiental.

### **4.2 Diagrama do processo**

Diagrama é uma representação gráfica baseada em símbolos previamente definidos que permite a descrição clara de um fluxo, sequência de atividades ou de um processo, assim como sua análise e redesenho<sup>(5)</sup>. Processo é definido como uma sequência de atividades organizadas que transformam entradas em saídas com valor agregado<sup>(5)</sup>.

Deste modo, entende-se como diagrama de processo, a elaboração de um mapa detalhado das seqüências de atividades compreendidas desde as entradas do processo até suas saídas.

A simbologia utilizada como base para o diagrama do processo de monitoramento ambiental foi a metodologia ANSI (*American National Standards Institute* - Instituto Nacional Americano de Padronização)<sup>(86)</sup>. A Figura 11, página 75, apresenta os símbolos utilizados no diagrama de processo elaborado.

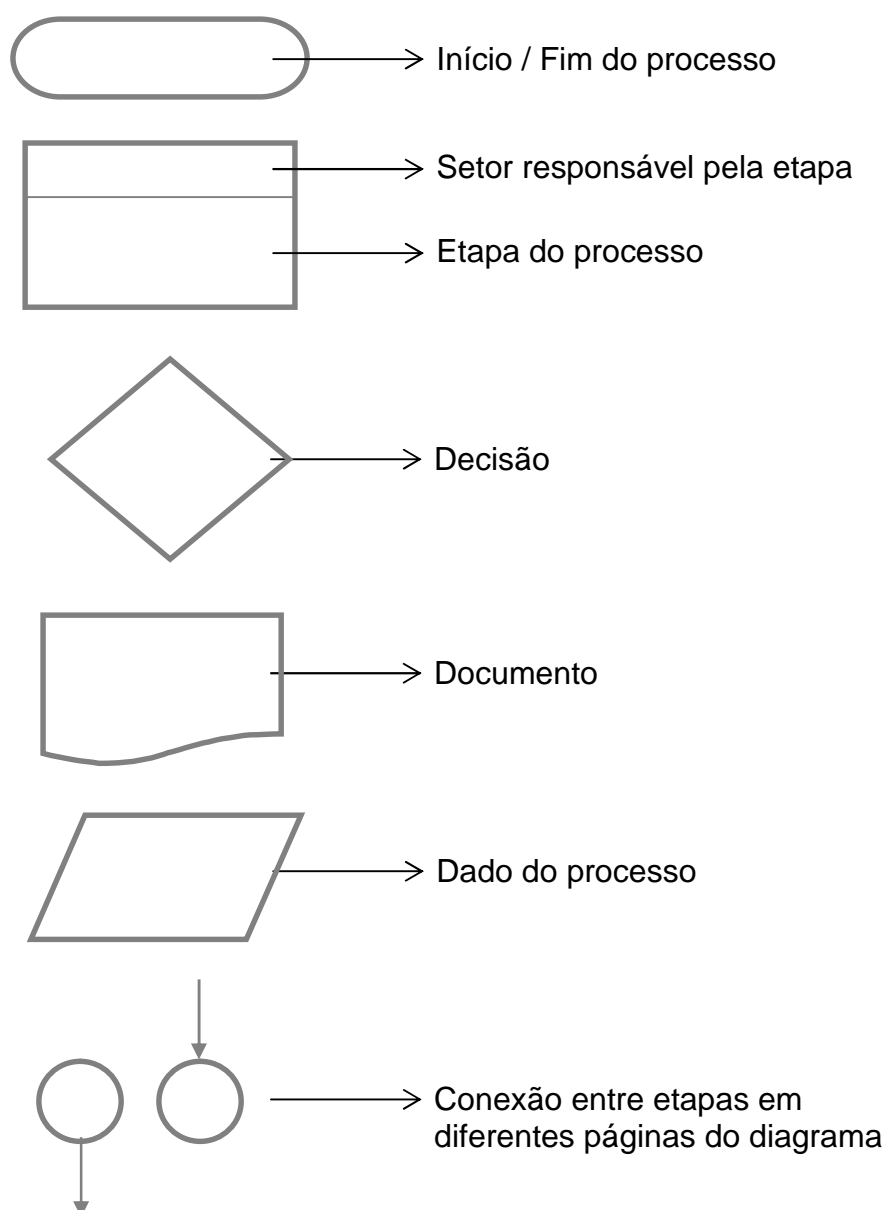


Figura 11: Símbolos utilizados no diagrama do processo de monitoramento ambiental e sua descrição

Após definição da simbologia, o processo de monitoramento ambiental foi inicialmente estudado através da literatura existente. Em seguida, cada etapa do processo de monitoramento ambiental foi acompanhada até que seu fluxo fosse totalmente conhecido. Por fim, o conhecimento adquirido foi mapeado conforme a simbologia descrita na Figura 11, página 75, para cada etapa do processo de monitoramento ambiental.

#### **4.3 Escolha da ferramenta**

Todas as ferramentas ou conjunto de técnicas de análise de riscos podem ser conduzidas e aplicadas a quaisquer tipos de processos.

Entretanto, de acordo com as características das ferramentas estudadas alinhado ao conhecimento técnico do processo de monitoramento ambiental, a ferramenta escolhida para análise de risco neste processo foi HACCP.

HACCP é uma metodologia de análise útil quando o entendimento do processo é abrangente para apoiar a identificação dos PCC, além de permitir identificar riscos de diferentes aspectos para uma única etapa do processo<sup>(60)</sup>. É uma técnica qualitativa, racional e dinâmica recomendada pelo Comitê de Especialistas da OMS<sup>(54)</sup>.

A análise de riscos do processo de monitoramento ambiental foi desenvolvida tendo como base os sete princípios da HACCP.

#### **4.4 Lista das etapas do processo e documentos gerados/associados**

Depois de estabelecido o diagrama do processo de monitoramento ambiental e da escolha da ferramenta, elaborou-se uma planilha contendo a lista de todas as etapas do processo visando correlacioná-las aos documentos gerados no decorrer do mesmo. Adicionalmente, foram referenciados nesta planilha os documentos da indústria biofarmacêutica consultados no decorrer do

processo, bem como, informações propagadas via correio eletrônico que sirvam como base documental.

As etapas do processo de monitoramento ambiental foram inseridas nesta planilha de acordo com a sequência do processo. Estas etapas foram ainda classificadas conforme o tipo de simbologia adotada no diagrama do processo.

As áreas da indústria biofarmacêutica estudada nesta dissertação responsáveis pela execução das etapas do processo de monitoramento ambiental também foram inseridas nesta planilha.

O documento final possui 6 colunas, a saber:

1ª - Identificação da etapa do processo - número sequencial e de identificação da etapa do processo de monitoramento ambiental;

2ª - Tipo de etapa - classificação da etapa de acordo com a simbologia utilizada para elaboração do diagrama do processo. As etapas foram, então, classificadas como: Início, Processo, Controle, Dado do processo, Fim;

3ª - Descrição da etapa - descrição da etapa do processo de monitoramento ambiental conforme diagrama do processo;

4ª - Responsável - área da indústria biofarmacêutica estudada responsável pela execução da etapa;

5ª - Documento / Registro da etapa - documentos sejam estes protocolos, laudos, formulários ou quaisquer outras fontes de informação geradas no decorrer do processo de monitoramento ambiental;

6ª - Documento / Registro associado - documentos sejam estes protocolos, laudos, formulários ou quaisquer outras fontes de informação consultadas ou propagadas no decorrer do processo de monitoramento ambiental que sirvam como base documental ao processo.

#### **4.5 Planilha de determinação de perigos e pontos críticos de controle - HACCP**

A quinta fase deste estudo compreendeu a análise dos riscos relacionados ao processo de monitoramento ambiental com utilização da ferramenta HACCP.

Neste momento, cada etapa do processo foi analisada quanto aos perigos químicos, físicos, biológicos e outros quaisquer potenciais perigos, além dos impactos que estes possam ter ao processo de monitoramento ambiental.

Para realização da análise, uma planilha foi elaborada e, inicialmente, foram inseridas todas as etapas do processo de monitoramento ambiental de acordo com a sua sequência.

Posteriormente, cada etapa foi analisada quanto aos potenciais perigos de acordo com a natureza dos mesmos: químicos, físicos, biológicos e de outra natureza.

Os perigos identificados foram avaliados quanto aos seus impactos, quando ocorrerem durante o processo de monitoramento ambiental.

Em seguida, as medidas de controle existentes para os perigos identificados foram inseridas na planilha e confrontadas com a RDC nº 17 de 2010 para avaliação quanto à possibilidade de serem ou não requisitos das BPF.

Ao final, cada perigo identificado foi analisado quanto à possibilidade de ser ou não PCC. A pergunta que identificou o PCC também foi relacionada nesta planilha.

O documento final possui 9 colunas, a saber:

1ª - Identificação da etapa do processo - número sequencial e de identificação da etapa do processo de monitoramento ambiental;

2ª - Descrição da etapa - descrição da etapa do processo de monitoramento ambiental conforme diagrama do processo;

3ª - Natureza do perigo - classificação da natureza do perigo para cada etapa do processo de monitoramento ambiental em 4 distintas possibilidades, quais sejam: Químico, Físico, Biológico, Outros;

4ª - Perigo potencial - descrição dos potenciais perigos para cada etapa do processo de monitoramento ambiental de acordo com a sua natureza. Quando não foram identificados perigos, esta informação foi apresentada através da sentença "Etapa não confere perigo";

5ª - Impacto do perigo - exposição do impacto que o perigo identificado tem no processo de monitoramento ambiental caso este ocorra. Quando não foram identificados perigos, esta informação foi apresentada através da sentença "Não aplicável";



6ª - Medida de controle - definição das medidas de controle existentes para cada perigo identificado. Quando não foram identificados perigos, esta informação foi apresentada através da sentença “Não aplicável”;

7ª - Requisito BPF - classificação em “Sim”, “Não” ou “Não aplicável” de todas as medidas de controle existentes para os perigos identificados quanto à possibilidade de serem requisitos das BPF ou não. Quando não foram identificados perigos, esta informação foi apresentada através da sentença “Não aplicável”;

8ª - É um PCC? - definição em “Sim” ou “Não” dos perigos identificados quanto à possibilidade de serem PCC. A identificação dos PCC foi realizada respondendo as perguntas da Árvore de Decisão visualizada na Figura 8, página 63, desta dissertação;

9ª - Pergunta que classificou o perigo - exposição da pergunta da Árvore de Decisão, Figura 8 - página 63, que classificou o perigo identificado como sendo PCC. Quando os perigos identificados não foram considerados PCC ou mesmo quando não foram identificados perigos nas etapas do processo, esta informação foi apresentada através de um tracejado (“---”).

A finalização desta planilha contempla o emprego do primeiro, segundo e terceiro princípios da HACCP.

#### **4.6 Descrição dos acompanhamentos dos PCC e definição das ações preventivas/corretivas**

Após elaboração da planilha de determinação de perigos e pontos críticos de controle, as etapas cujo algum perigo tenha sido identificado foram segregadas e um quarto documento elaborado.

Esta planilha é composta pela descrição dos acompanhamentos dos PCC existentes, bem como, das ações preventivas/corretivas.

Para realização desta análise, a planilha foi inicialmente elaborada inserindo todas as etapas do processo cujo algum perigo tenha sido previamente identificado e de acordo com a sequência do processo.

A seguir, estas etapas foram classificadas quanto à criticidade do risco associado ao impacto do perigo uma vez que este ocorra no processo de monitoramento ambiental. A classificação dos riscos conforme o impacto do perigo foi desenvolvida conforme apresentado no Quadro 5, página 80.

<b>Classificação do risco</b>	<b>Impacto do perigo</b>
Alto	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Contaminação do produto;</li> <li>* Qualquer risco de médio impacto sem medidas de controle.</li> </ul>
Médio	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Análise final em relação à qualidade do produto comprometido;</li> <li>* Impactos à garantia da qualidade comprometidos pela análise inadequada;</li> <li>* Manutenção dos desvios;</li> <li>* Utilização de instrumentos com calibração vencida;</li> <li>* Qualquer risco de baixo impacto sem medidas de controle.</li> </ul>
Baixo	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Microrganismos não determinados/identificados.</li> </ul>

Quadro 5: Classificação dos riscos conforme impacto do perigo

Fonte: Elaborado pela autora

Posteriormente, cada uma das etapas descritas nesta planilha foi analisada quanto aos dados existentes referentes: à medida de controle, ao acompanhamento do PCC, à frequência do acompanhamento do PCC, à área responsável pelo acompanhamento e às ações preventivas/corretivas.

O documento final possui 8 colunas, a saber:

1ª - Identificação da etapa do processo - número de identificação da etapa do processo de monitoramento ambiental cujo algum perigo tenha sido identificado;

2ª - Descrição da etapa - descrição da etapa do processo de monitoramento ambiental conforme diagrama do processo cujo algum perigo tenha sido identificado;

3ª - Classificação do risco - classificação do risco para cada uma das etapas em “Alto”, “Médio” ou “Baixo”, conforme Quadro 5, página 80;

4ª - Medida de controle existente - descrição da(s) medida(s) de controle existente(s) para cada etapa do processo cujo algum perigo tenha sido identificado. Quando não for(am) identificada(s) medida(s) de controle, esta informação foi indicada através da sentença “Ausência de medidas de controle”;

5ª - Acompanhamento do PCC existente - identificação do(s) acompanhamento(s) existente(s) para cada etapa do processo cujo algum perigo tenha sido identificado. Quando não for(am) identificado(s) acompanhamento(s) do PCC, esta informação foi indicada através da sentença “Não existe acompanhamento deste PCC”;

6ª - Frequência do acompanhamento existente - descrição da frequência com a qual o acompanhamento do PCC existente é realizado. Quando não for(am) identificado(s) acompanhamento(s), esta informação foi indicada através da sentença “Não aplicável”;

7ª - Responsável pelo acompanhamento existente - apresentação da(s) área(s) responsável(is) pela realização do acompanhamento do PCC existente. Quando não for(am) identificado(s) acompanhamento(s), esta informação foi indicada através da sentença “Não aplicável”;

8ª - Ações preventivas / corretivas existentes - descrição da(s) ação(ões) preventiva(s) e/ou corretiva(s) existente(s) para a etapa do processo cujo algum perigo tenha sido identificado.

#### 4.7 Propostas de melhorias ao processo de monitoramento ambiental

Com o término da planilha contendo a descrição dos acompanhamentos dos PCC e definição das ações preventivas/corretivas, os dados existentes foram analisados quanto às possibilidades de melhorias ao processo. Deste modo, um quinto documento foi elaborado.

Inicialmente, todas as etapas do processo de monitoramento ambiental foram inseridas nesta planilha de acordo com a sequência do processo.

Em seguida, cada acompanhamento do PCC existente foi avaliado. Foram, então, propostas melhorias ou novos acompanhamentos aos que não haviam sido anteriormente identificados e/ou aos que não foram considerados plenamente satisfatórios/seguros ao processo.

O mesmo procedimento foi adotado para a frequência do acompanhamento do PCC existente, para a área responsável pelo acompanhamento e para as ações preventivas/corretivas.

O documento final possui 6 colunas, a saber:

1ª - Identificação da etapa do processo - número de identificação da etapa do processo de monitoramento ambiental cujo algum perigo tenha sido identificado;

2ª - Descrição da etapa - descrição da etapa do processo de monitoramento ambiental conforme diagrama do processo para a qual algum perigo tenha sido identificado;

3ª - Acompanhamento do PCC proposto - quando pertinente, foi(foram) descrita(s) proposta(s) de melhoria(s) ao(s) acompanhamento(s) existente(s), bem como, sugestão(ões) de novo(s) acompanhamento(s). Quando o(s) acompanhamento(s) existente(s) for(am) considerado(s) satisfatório(s), esta informação foi indicada pela sentença “O acompanhamento existente é adequado”;

4ª - Frequência do acompanhamento proposto - quando pertinente, foi(foram) descrita(s) proposta(s) de melhoria(s) à(s) frequência(s) do(s) acompanhamento(s) existente(s), bem como, sugestão(ões) de nova(s) frequência(s). Quando o(s) acompanhamento(s) existente(s) for(am)

considerado(s) satisfatório(s), esta informação foi indicada pela sentença “Não aplicável”;

5ª - Responsável pelo acompanhamento do PCC proposto - quando pertinente, foi(foram) indicada(s) nova(s) área(s) para possuir a responsabilidade pela realização do acompanhamento do PCC. Quando o(s) acompanhamento(s) existente(s) for(am) considerado(s) satisfatório(s), esta informação foi indicada pela sentença “Não aplicável”;

6ª - Ações preventivas / corretivas propostas - quando pertinente, foi(foram) descrita(s) proposta(s) de melhoria(s) à(s) ação(ões) preventiva(s) e corretiva(s) existente(s), bem como, sugestão(ões) de nova(s) ação(ões) preventiva(s) e corretiva(s). Quando a(s) ação(ões) preventiva(s) e corretiva(s) existente(s) for(am) considerada(s) satisfatória(s), esta informação foi indicada pela sentença “As ações existentes são adequadas”.

A conclusão das fases descritas nos itens 4.6 e 4.7 desta dissertação, páginas 79 e 82, respectivamente, contempla o emprego do quarto e quinto princípios da HACCP.

#### **4.8 Priorização das etapas para tomada de ações**

A última fase do trabalho desenvolvido nesta dissertação, compreendeu a elaboração de um documento com a finalidade de priorizar futuras ações às etapas cujo algum perigo tenha sido identificado.

A priorização das etapas para tomada de ações foi realizada de acordo com regras para hierarquização desenvolvidas. Tais regras podem ser visualizadas no Quadro 6, página 84.

<b>Hierarquização das etapas</b>	<b>Regras para hierarquização</b>
1 <sup>a</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Risco de impacto alto;</li> <li>* Etapas sem medidas de controle;</li> <li>* Etapas sem acompanhamento do PCC existente.</li> </ul>
2 <sup>a</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Risco de impacto alto;</li> <li>* Etapas sem medidas de controle;</li> <li>* Etapas com acompanhamento do PCC existente.</li> </ul>
3 <sup>a</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Risco de impacto alto;</li> <li>* Etapas com medidas de controle;</li> <li>* Etapas sem acompanhamento do PCC existente.</li> </ul>
4 <sup>a</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Risco de impacto médio;</li> <li>* Etapas com medidas de controle;</li> <li>* Etapas sem acompanhamento do PCC existente.</li> </ul>
5 <sup>a</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Risco de impacto baixo;</li> <li>* Etapas com medidas de controle;</li> <li>* Etapas sem acompanhamento do PCC existente.</li> </ul>
6 <sup>a</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Risco de impacto alto;</li> <li>* Etapas com acompanhamento do PCC existente;</li> <li>* Etapas com proposta para melhorias ao acompanhamento existente.</li> </ul>
7 <sup>a</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Risco de impacto médio;</li> <li>* Etapas com acompanhamento do PCC existente;</li> <li>* Etapas com proposta para melhorias ao acompanhamento existente.</li> </ul>
8 <sup>a</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Risco de impacto alto;</li> <li>* Etapas com acompanhamento do PCC existente;</li> <li>* Acompanhamento existente considerado adequado.</li> </ul>
9 <sup>a</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Risco de impacto médio;</li> <li>* Etapas com acompanhamento do PCC existente;</li> <li>* Acompanhamento existente considerado adequado.</li> </ul>

Quadro 6: Regras para estabelecimento da hierarquização das etapas do processo de monitoramento ambiental para tomada de ações

Fonte: Elaborado pela autora

Após hierarquização das etapas conforme as regras estabelecidas, as mesmas foram inseridas na planilha conforme a ordem das etapas do processo de monitoramento ambiental.

Para melhor entendimento da hierarquização das etapas, dados previamente expostos em outros documentos foram considerados na elaboração desta planilha.

Sendo assim, o documento final possui 7 colunas, a saber:

1ª - Ordem de priorização - classificação crescente da hierarquização das etapas do processo de monitoramento ambiental conforme regras definidas e apresentadas no Quadro 6, página 84;

2ª - Identificação da etapa do processo - número de identificação da etapa do processo de monitoramento ambiental cujo algum perigo tenha sido identificado;

3ª - Descrição da etapa - descrição da etapa do processo de monitoramento ambiental conforme diagrama do processo cujo algum perigo tenha sido identificado;

4ª - Classificação do risco - classificação do risco para cada uma das etapas em “Alto”, “Médio” ou “Baixo”, conforme Quadro 5, página 80;

5ª - Medida de controle existente - descrição da(s) medida(s) de controle existente(s) para cada etapa do processo cujo algum perigo tenha sido identificado. Quando não for(am) identificada(s) medida(s) de controle, esta informação foi indicada através da sentença “Ausência de medidas de controle”;

6ª - Acompanhamento do PCC existente - identificação do(s) acompanhamento(s) existente(s) para cada etapa do processo cujo algum perigo tenha sido identificado. Quando não for(am) identificado(s) acompanhamento(s) do PCC, esta informação foi indicada através da sentença “Não existe acompanhamento deste PCC”;

7ª - Acompanhamento do PCC proposto - quando pertinente, foi(foram) descrita(s) proposta(s) de melhoria(s) ao(s) acompanhamento(s) existente(s), bem como, sugestão(ões) de novo(s) acompanhamento(s). Quando o(s) acompanhamento(s) existente(s) for(am) considerado(s) satisfatório(s), esta informação foi indicada pela sentença “O acompanhamento existente é adequado”.

Em decorrência das “normas gerais sobre licitações e contratos administrativos”<sup>(87)</sup> os riscos inerentes ao processo das licitações e compras de insumos, instrumentos e equipamentos destinados à utilização no processo de monitoramento ambiental não foram analisados neste trabalho (ver item 5 - Resultados e Discussão, página 87, desta dissertação).



## **5 RESULTADOS E DISCUSSÃO**

### **5.1 Diagrama do processo**

O diagrama do processo de monitoramento ambiental elaborado proporcionou maior detalhamento do processo através de uma análise clara e objetiva de todas as suas etapas. Este diagrama pode ser visualizado no Apêndice A, página 128, desta dissertação.

Após mapeamento do processo de monitoramento ambiental, confirmou-se que o mesmo perpassa várias áreas de uma indústria biofarmacêutica; todas com responsabilidades e importantes ações no decorrer do processo. Deste modo, para adequado funcionamento das etapas do processo, as atribuições destas áreas e suas interfaces, devem estar devidamente definidas no Programa de Monitoramento Ambiental da organização.

Julga-se necessário revisar o PMA da indústria biofarmacêutica estudada para introduzir no Programa o diagrama do processo de monitoramento ambiental elaborado neste trabalho.

### **5.2 Lista das etapas do processo e documentos gerados/associados**

A planilha “Lista das etapas do processo e documentos gerados/associados” pode ser visualizada no Apêndice B, página 137, desta dissertação.

De acordo com os dados desta planilha elaborou-se as Tabelas 2, 3 e 4, além do Gráfico 3.

Foram identificadas 125 etapas do processo de monitoramento ambiental. Estas etapas foram classificadas quanto ao tipo de etapa de acordo com a simbologia adotada para elaboração do diagrama do processo (Figura 11, página 75). Esta classificação é apresentada na Tabela 2, página 88.

Tabela 2: Tipo de etapas do processo de monitoramento ambiental, descrição e quantitativo

Tipo de etapa	Descrição	Quantitativo	
		Números absolutos	Percentual
<b>Início</b>	Etapas que iniciam o processo	3	2,40
<b>Processo</b>	Etapas sequenciais do processo	85	68,00
<b>Controle</b>	Etapas de decisão à condução do processo	18	14,40
<b>Dado do processo</b>	Informações geradas no processo	5	4,00
<b>Fim</b>	Etapas de finalização do processo	14	11,20
<b>Total</b>		125	100,00

Fonte: Elaborada pela autora

Em seguida, as etapas do processo de monitoramento ambiental foram analisadas quanto aos responsáveis pela execução das mesmas. Constatou-se, assim, que o processo de monitoramento ambiental perpassa vários setores de uma indústria biofarmacêutica. Com exceção das 5 etapas relacionadas a “Dados do processo”, as outras 120 etapas estão distribuídas entre Garantia da Qualidade, Validação, Produção, Planejamento e Controle de Qualidade tal como visualizado no Gráfico 3, página 89.

Como apresentado neste Gráfico, a área com mais etapas desempenhadas no decorrer do processo de monitoramento ambiental é a Produção, seguida pelo Controle e pela Garantia.

As áreas Garantia e Produção possuem ainda corresponsabilidades na execução de 3% das etapas do processo de monitoramento ambiental.

Somadas as responsabilidades das áreas Produção, Controle e Garantia verifica-se que 96% das etapas do processo são desempenhadas por estas áreas.

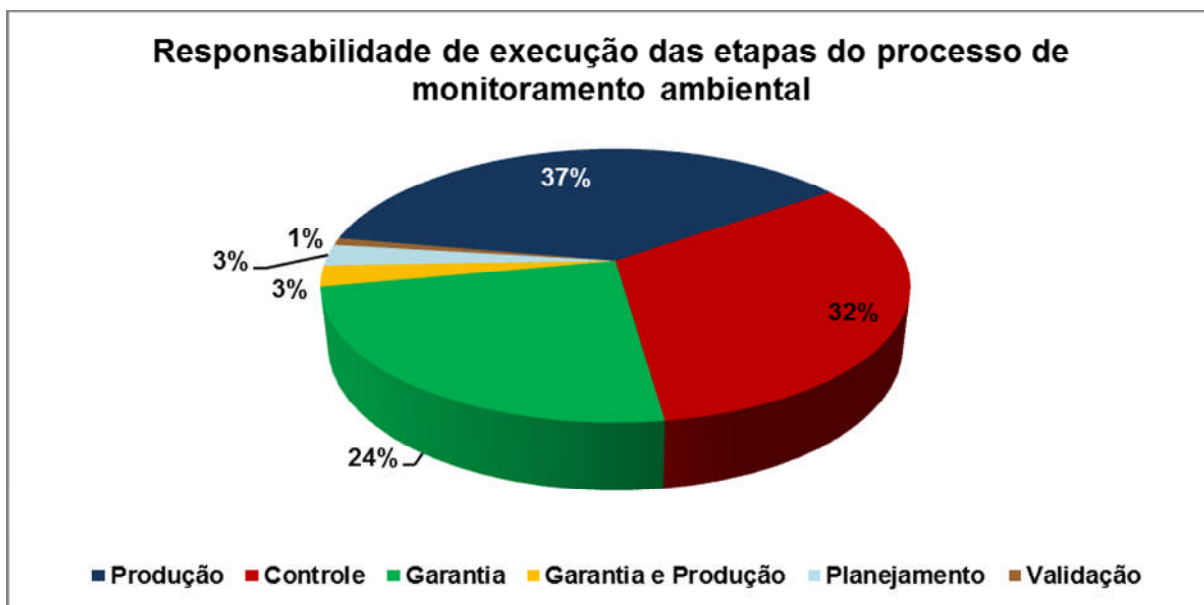


Gráfico 3 - Elaborado pela autora

A terceira análise realizada com o Apêndice B, página 137, relaciona-se aos documentos gerados no decorrer do processo de monitoramento ambiental. Para cada etapa do processo, verificou-se se todos os documentos pertinentes ao adequado andamento e registro do processo eram existentes.

Evidenciou-se a necessidade de elaboração de um documento indispensável e específico para a etapa de número 39 - “Iniciar processo com entrada dos operadores na área controlada”. Sugere-se que neste documento constem campos para identificação dos operadores do processo, ordem de entrada na antecâmara de passagem para o processo de vestimenta, bem como local para descrição do horário de início e término do processo de vestimenta.

Em 69 outras etapas do processo de monitoramento ambiental não foram identificados documentos e/ou registros. Evidenciou-se também que para estas etapas não são necessários documentos e/ou registros.

A análise dos documentos e/ou registros gerados nas etapas do processo de monitoramento ambiental pode ser visualizada na Tabela 3, página 90.

Tabela 3: Documentos e/ou registros gerados nas etapas do processo de monitoramento ambiental

	<b>Quantitativo</b>	
	<b>Números absolutos</b>	<b>Percentual</b>
<b>Documentos existentes</b>	55	44,00
<b>Documentos não existentes</b>	1	0,80
<b>Não aplicável</b>	69	55,20
<b>Total</b>	125	100,00

Fonte: Elaborada pela autora

A quarta avaliação do Apêndice B, página 137, desenvolveu-se quanto aos demais documentos referentes ao processo de monitoramento ambiental. Foram avaliados quaisquer tipos de documentos, registros ou comunicação consultada ou associada às etapas do processo.

São 18 as etapas que possuem documentos consultados e/ou associados. Outras 107 etapas não necessitam destes documentos.

A análise dos documentos, registros e tipos de comunicação consultados e/ou associados ao processo de monitoramento ambiental pode ser visualizada na Tabela 4, página 91.

Tabela 4: Documentos, registros e tipos de comunicação consultados e/ou associados ao processo de monitoramento ambiental

	Quantitativo	
	Números absolutos	Percentual
<b>Documentos associados</b>	18	14,40
<b>Documentos não existentes</b>	0	0
<b>Não aplicável</b>	107	85,60
<b>Total</b>	125	100,00

Fonte: Elaborada pela autora

A análise final do Apêndice B, página 137, ocorreu de modo comparativo entre os documentos gerados no processo de monitoramento ambiental e os documentos consultados/associados.

Verificou-se que para as etapas do processo de monitoramento ambiental cuja existência de documentos não é aplicável (Tabela 3, página 90), 14 possuem documentos associados (Tabela 4, página 91).

Os outros 4 documentos associados existentes também possuem documentos gerados no decorrer do processo de monitoramento ambiental. Estes documentos associados são referentes às investigações dos desvios relativos aos testes de monitoramento ambiental e, para estas etapas, há geração do “Relatório de Não Conformidade”.

As etapas cuja existência de documentos gerados no decorrer do processo não é aplicável e que tão pouco requerem documentos associados ao processo são ao todo 55.

### **5.3 Planilha de determinação de perigos e pontos críticos de controle - HACCP**

A “Planilha de determinação de perigos e pontos críticos de controle – HACCP” pode ser visualizada no Apêndice C, página 143, desta dissertação.

De acordo com os dados desta planilha elaborou-se as Tabelas 5 a 8, os Quadros 7 a 9, bem como, os Gráficos 4, 5 e 6.

Conforme visualizado no Apêndice C, página 143, e descrito no item 4.5 - Planilha de determinação de perigos e pontos críticos de controle - HACCP, página 77, desta dissertação, para cada etapa do diagrama do processo de monitoramento ambiental, foram verificadas 4 distintas possibilidade de perigos: químicos, físicos e biológicos, além de quaisquer outros perigos relacionados.

Desse modo, para as 125 etapas do processo, poder-se-ia gerar a classificação de 500 potenciais perigos. Entretanto, foram identificados 83 perigos distribuídos em 70 diferentes etapas do processo. As demais 55 etapas do processo de monitoramento ambiental não conferem quaisquer perigos ao processo.

Em relação às 500 possibilidades de perigos em potencial ao processo de monitoramento ambiental e a natureza dos perigos identificados, efetuou-se a avaliação descrita na Tabela 5, página 93. Nesta Tabela verifica-se que das 500 possibilidades de perigo potencial, 417 não conferem quaisquer perigos ao processo de monitoramento ambiental.

Tabela 5: Relação entre a natureza dos perigos identificados às 500 possibilidades de perigo potencial

Natureza do perigo	Quantitativo	
	Números absolutos	Percentual
<b>Químico</b>	5	1,00
<b>Físico</b>	2	0,40
<b>Biológico</b>	11	2,20
<b>Outros</b>	65	13,00
<b>Sem perigo identificado</b>	417	83,40
<b>Total</b>	500	100,00

Fonte: Elaborada pela autora

Adicionalmente a avaliação que culminou na Tabela 5, página 93, elaborou-se os Gráficos 4 e 5, respectivamente páginas 93 e 94.

O Gráfico 4, página 93, expressa visualmente os valores numéricos apresentados na Tabela 5, página 93.

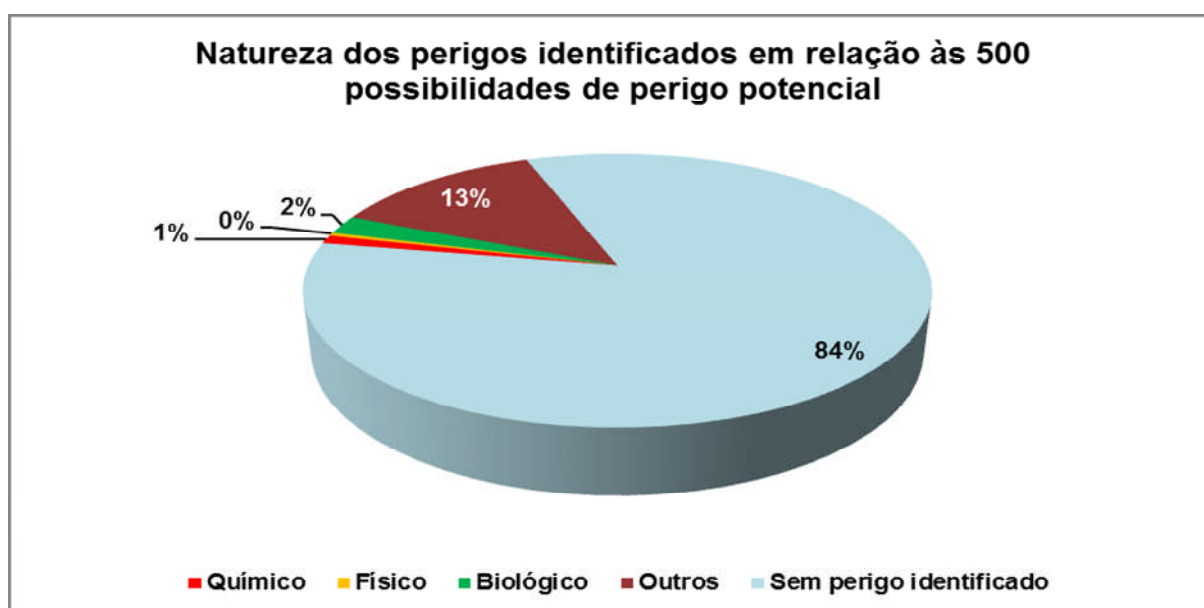


Gráfico 4 - Elaborado pela autora

Para elaboração do Gráfico 5 foram mantidos apenas os dados referentes aos perigos identificados conforme a natureza destes perigos.

De acordo com o demonstrado no Gráfico 5, página 94, 78% dos perigos identificados foram classificados como “Outros”. Perigos classificados como “Biológico” totalizaram 13%, enquanto 6% foram classificados como “Químico” e 3% como “Físico”.

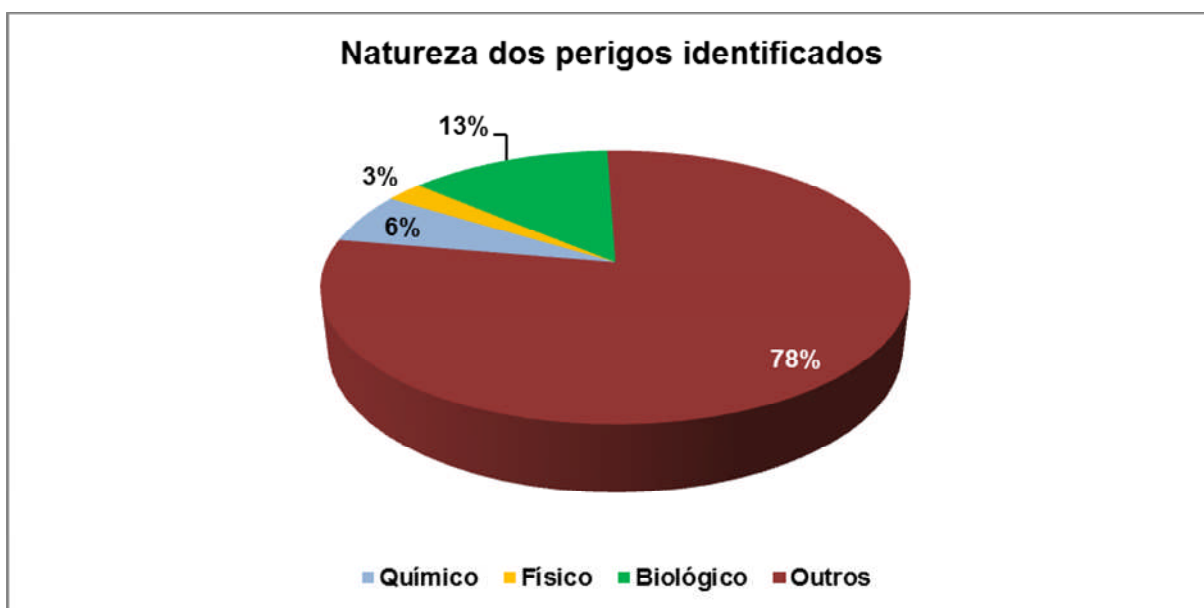


Gráfico 5 - Elaborado pela autora

Em seguida, relacionou-se as 125 etapas do processo de monitoramento ambiental aos perigos identificados de acordo com sua natureza. Esta avaliação apresenta-se conforme Tabela 6, página 95.



Tabela 6: Distribuição da natureza dos perigos identificados em relação às etapas do processo de monitoramento ambiental

	<b>Quantitativo</b>	
	<b>Números absolutos</b>	<b>Percentual</b>
<b>Etapas com perigo de apenas 1 natureza</b>	62	49,60
<b>Etapas com perigos de 2 naturezas diferentes</b>	3	2,40
<b>Etapas com perigos de 3 naturezas diferentes</b>	5	4,00
<b>Etapas sem quaisquer perigos identificados</b>	55	44,00
<b>Total</b>	125	100,00

Fonte: Elaborada pela autora

A terceira análise do Apêndice C, página 143, desenvolveu-se relacionando as etapas cujo algum perigo tenha sido identificado de acordo com a natureza do perigo e a existência de medidas de controle.

Das 62 etapas que possuem perigo ao processo de 1 natureza, apenas as listadas no Quadro 7, página 96, não possuem medidas de controle estabelecidas.

<b>Identificação da etapa</b>	<b>Descrição da etapa</b>
Etapa 14	Sinalizar Planejamento que a área controlada está liberada para produção
Etapa 21	Solicitar placas de meio de cultura
Etapa 49	Comunicar Garantia quanto ao desvio no lote de placas de meio de cultura
Etapas 85, 97, 109 e 124	Analisar tendência de partículas viáveis da área controlada

Quadro 7: Identificação das etapas com perigo ao processo de 1 natureza que não possuem medidas de controle estabelecidas

Fonte: Elaborado pela autora

As 3 etapas que possuem perigos identificados de 2 naturezas distintas, possuem medidas de controle. Tais etapas estão identificadas no Quadro 8, página 97.

<b>Identificação da etapa</b>	<b>Descrição da etapa</b>
Etapa 32	Receber placas de meio de cultura para testes de monitoramento ambiental
Etapa 53	Iniciar monitoramento ambiental de partículas viáveis dos pontos pré-determinados em Operação
Etapa 54	Iniciar monitoramento ambiental de partículas viáveis dos pontos pré-determinados em Repouso

Quadro 8: Identificação das etapas com perigo ao processo de 2 naturezas distintas com medidas de controle

Fonte: Elaborado pela autora

As 5 etapas do processo de monitoramento ambiental cujos perigos identificados estão inseridos em 3 naturezas distintas referem-se à limpeza da área controlada e possuem medidas de controle. Estas etapas foram identificadas no Quadro 9, página 97.

<b>Identificação da etapa</b>	<b>Descrição da etapa</b>
Etapas 18 e 64	Limpar área controlada
Etapa 92	Limpar área controlada com mesmos desinfetantes da rotina
Etapa 104	Limpar área controlada com desinfetantes diferentes da rotina
Etapa 119	Limpar área controlada com desinfetantes diferentes da rotina

Quadro 9: Identificação das etapas com perigo ao processo de 3 naturezas distintas com medidas de controle

Fonte: Elaborado pela autora

A próxima avaliação do Apêndice C, página 143, ocorreu quanto à observação dos perigos identificados neste Apêndice e as áreas responsáveis pela execução das etapas do processo de monitoramento ambiental, conforme apresentado no Apêndice B, página 137. Esta análise pode ser visualizada no Gráfico 6, página 98.

Conforme apresentado neste Gráfico, 49% das etapas cujo algum perigo tenha sido identificado são executadas pela área Produção. A área Garantia responde por 28% das etapas com perigo identificado, enquanto que a área Controle desempenha 22% das etapas com perigos identificados.



Gráfico 6 - Elaborado pela autora

Em prosseguimento a esta análise, elaborou-se a Tabela 7, página 99. Nesta Tabela consta a correlação entre as áreas responsáveis pela execução das etapas do processo de monitoramento ambiental e a distribuição da natureza dos perigos identificados.

Tabela 7: Relação entre a natureza dos perigos identificados e as áreas responsáveis pela etapa do processo de monitoramento ambiental

Setor responsável	Natureza do perigo	Quantitativo	
		Números absolutos	Percentual
<b>Produção</b>	Químico	5	6,02
	Biológico	11	13,25
	Outros	25	30,12
<b>Garantia</b>	Outros	23	27,71
<b>Controle</b>	Físicos	2	2,41
	Outros	16	19,28
<b>Validação</b>	Outros	1	1,20
<b>Total</b>		83	100,00

Fonte: Elaborada pela autora

A quinta análise do Apêndice C, página 143, relaciona-se às perguntas da Árvore de Decisão (Figura 8, página 63) que classificaram como PCC (Pontos Críticos de Controle) as etapas cujo algum perigo tenha sido identificado.

Duas perguntas classificaram todas as 70 etapas do processo de monitoramento ambiental cujo algum perigo tenha sido identificado como PCC, conforme apresentado na Tabela 8, página 100.

Para 61 etapas com algum perigo identificado a resposta à Pergunta 3 da Árvore de Decisão (Figura 8, página 63) foi “Sim”. Isso demonstra que estas etapas foram projetadas para eliminar ou diminuir a ocorrência do perigo.

Em 9 etapas a resposta “Não” foi atribuída à Pergunta 5. Este dado impele maior atenção para estas etapas.

Tabela 8: Perguntas que classificaram os PCC

Identificação da pergunta	Descrição da pergunta	Quantitativo	
		Números absolutos	Percentual
<b>Pergunta 3</b>	A etapa foi projetada de forma a eliminar ou diminuir a probabilidade de ocorrência do perigo?	61	87,14
<b>Pergunta 5</b>	A(s) etapa(s) seguinte(s) reduz(e)m ou elimina(m) o perigo a níveis aceitáveis?	9	12,86
<b>Total</b>		70	100,00

Fonte: Elaborada pela autora

Como última análise do Apêndice C, página 143, todas as medidas de controle existentes para os perigos identificados foram confrontadas com a RDC nº 17 de 2010 para avaliação quanto à possibilidade de serem ou não requisitos das BPF. Evidenciou-se que todas as medidas de controle existentes são estabelecidas ou possuem vínculos com os requisitos da qualidade especificados nas BPF.

#### 5.4 Descrição dos acompanhamentos dos PCC e definição das ações preventivas/corretivas

A planilha Descrição dos acompanhamentos dos PCC e definição das ações preventivas/corretivas pode ser visualizada no Apêndice D, página 165, desta dissertação.

De acordo com os dados desta planilha elaborou-se os Gráficos 7 e 8, as Tabelas 9 e 10, bem como, o Quadro 10.

Após classificação quanto à gravidade do impacto ao processo de monitoramento ambiental que o perigo terá caso venha a ocorrer, como descrito no Quadro 5, página 80, elaborou-se o Gráfico 7, página 101.

Este gráfico demonstra que para os 83 perigos identificados, 30% propiciarão ao processo de monitoramento ambiental alto impacto caso venham a ocorrer. Entretanto, em 69% e em 1% dos perigos identificados o impacto é médio e baixo, respectivamente.

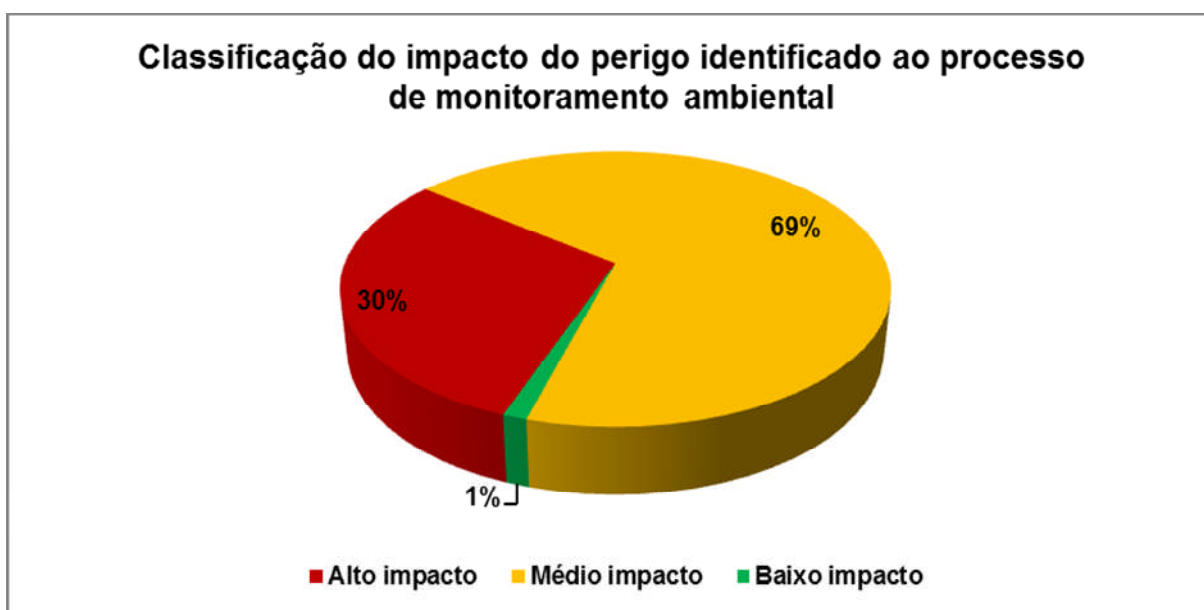


Gráfico 7 - Elaborado pela autora

Quanto à existência ou não de medidas de controle, elaborou-se a Tabela 9, página 102.

Nesta Tabela verifica-se que dos 83 perigos ao processo de monitoramento ambiental identificados, 7 não possuem quaisquer medidas de controle existentes. Tais perigos também possuem alto impacto ao processo de monitoramento ambiental caso ocorram.

Tabela 9: Relação entre os perigos do processo de monitoramento ambiental e existência de medidas de controle

	Quantitativo	
	Números absolutos	Percentual
<b>Com medidas de controle</b>	76	91,57
<b>Sem quaisquer medidas de controle</b>	7	8,43
<b>Total</b>	83	100,00

Fonte: Elaborada pela autora

A terceira avaliação do Apêndice D, página 165, relaciona-se à existência ou não de acompanhamento dos PCC identificados. Para esta análise, elaborou-se o Gráfico 8, página 102, que demonstra que 87% dos perigos identificados possuem acompanhamento dos PCC.

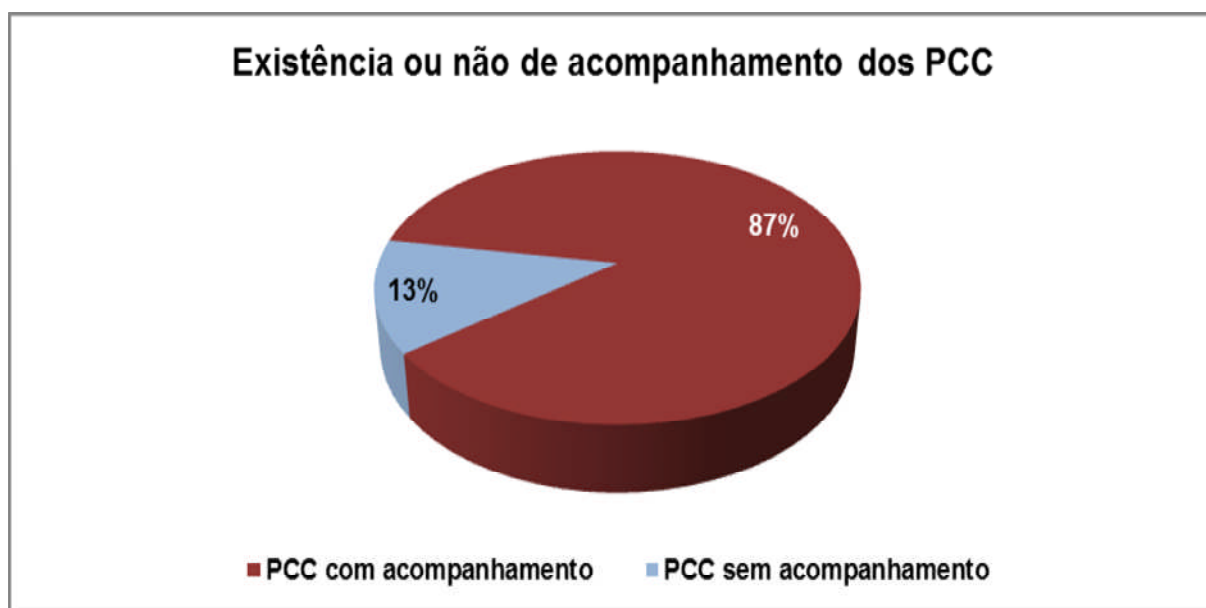


Gráfico 8 - Elaborado pela autora



Em prosseguimento, avaliou-se os 7 perigos identificados que não possuem quaisquer medidas de controle, conforme apresentado na Tabela 9, página 102, em relação ao acompanhamento do PCC. Evidenciou-se que 2 perigos, além de não possuírem medidas de controle, também não possuem acompanhamento do PCC. Estes perigos referem-se às etapas descritas no Quadro 10, página 103.

<b>Identificação da etapa</b>	<b>Descrição da etapa</b>
Etapa 14	Sinalizar Planejamento que a área controlada está liberada para produção
Etapa 49	Comunicar Garantia quanto ao desvio no lote de placas de meio de cultura

Quadro 10: Etapas com perigos identificados sem medidas de controle e sem acompanhamento do PCC

Fonte: Elaborado pela autora

A quinta análise do Apêndice D, página 165, avaliou às áreas da indústria biofarmacêutica responsáveis pelos acompanhamentos existentes dos PCC. Elaborou-se, portanto, a Tabela 10, página 104.

Nesta Tabela, verifica-se que a área “Garantia” responde ou possui corresponsabilidade pelo acompanhamento de 53 PCC.

Tabela 10: Áreas responsáveis pelos acompanhamentos existentes dos PCC

Área(s) responsável(is)	Quantitativo	
	Números absolutos	Percentual
<u>Garantia</u>	44	53,01
Controle	16	19,28
<u>Garantia</u> e Controle	4	4,82
<u>Garantia</u> e áreas envolvidas no desvio	2	2,41
<u>Garantia</u> , Validação, Controle e Produção	2	2,41
Produção	2	2,41
<u>Garantia</u> e Produção	1	1,20
Validação e Controle	1	1,20
Não aplicável	11	13,25
<b>Total</b>	<b>83</b>	<b>100,00</b>

Fonte: Elaborada pela autora

Como última análise do Apêndice D, página 165, verificou-se se todas as etapas possuíam ações preventivas/corretivas. Constatou-se que todas as etapas do processo de monitoramento ambiental possuem ações preventivas/corretivas estabelecidas.

## 5.5 Propostas de melhorias ao processo de monitoramento ambiental

A planilha Propostas de melhorias ao processo de monitoramento ambiental pode ser visualizada no Apêndice E, página 173, desta dissertação.

De acordo com os dados desta planilha elaborou-se as Tabelas 11 e 12, bem como, os Quadros 11 e 12.

Como primeira análise, correlacionou-se os acompanhamentos dos PCC existentes apresentados no Apêndice D, página 165, com os acompanhamentos propostos no Apêndice E, página 173.

Verificou-se inicialmente que para todos os 11 perigos identificados que não possuem acompanhamento do PCC conforme apresentado no Gráfico 8, página 102, e na Tabela 10, página 104, foram propostos acompanhamentos dos PCC, além de melhorias nas ações preventivas/corretivas existentes.

Dos demais 72 perigos identificados conforme apresentado no Gráfico 8, página 102, e na Tabela 10, página 104, 41 perigos tiveram seus acompanhamentos existentes considerados adequados.

Para os demais 31 perigos que possuem algum tipo de acompanhamento do PCC existente, foram propostas melhorias ou novos acompanhamentos.

Avaliando os 25 perigos classificados como de alto impacto ao processo de monitoramento ambiental conforme apresentado no Apêndice D, página 165 e no Gráfico 7, página 101, às propostas realizadas no Apêndice E, página 173, constatou-se que em 2 perigos o acompanhamento e as ações preventivas/corretivas existentes foram considerados satisfatórios; sem necessidade de revisões. As etapas referentes a estes 2 perigos podem ser visualizadas no Quadro 11, página 106.

Dos 25 perigos classificados como de alto impacto ao processo de monitoramento ambiental, 7 perigos não possuem quaisquer medidas de controle. Destes 7 perigos, 5 possuem algum tipo de acompanhamento e ações preventivas/corretivas estabelecidas, entretanto, foram propostos novos acompanhamentos e ações preventivas/corretivas. Os outros 2 perigos, além de

não possuem medidas de controle, também não possuem acompanhamento do PCC existente. Entretanto, foram propostos novos acompanhamentos e melhorias nas ações preventivas/corretivas.

Identificação da etapa	Descrição da etapa
Etapa 58	Realizar leitura das placas de meio de cultura no tempo pré-determinado
Etapa 117	Comunicar o desvio evidenciado por e-mail aos Setores envolvidos

Quadro 11: Etapas com perigos de alto impacto ao processo com acompanhamento do PCC e ações preventivas/corretivas existentes satisfatórios

Fonte: Elaborado pela autora

A terceira análise relacionada ao Apêndice E, página 173, refere-se às alterações de responsabilidades no acompanhamento dos PCC propostas, conforme apresentado na Tabela 11, página 107.

Comparando a Tabela 10, página 104 e a Tabela 11, página 107, verifica-se que a responsabilidade única das áreas Garantia, Controle e Produção decresce de 44, 16 e 2 para 36, 3 e 1, respectivamente. Este fato ocorre devido ao aumento das corresponsabilidades entre as áreas no acompanhamento dos PCC.

Tabela 11: Alterações propostas nas áreas responsáveis pelo acompanhamento dos PCC

Área(s) responsável(is)	Quantitativo	
	Números absolutos	Percentual
<u>Garantia</u>	36	43,37
<u>Recursos Humanos, Garantia e Produção</u>	12	14,46
<u>Garantia, Controle e Produção</u>	4	4,82
<b>Controle</b>	3	3,61
<b>Produção</b>	1	1,20
<b>Controle e Produção</b>	1	1,20
<u>Garantia e Controle</u>	1	1,20
<u>Garantia e Produção</u>	1	1,20
<b>Não aplicável</b>	24	28,92
<b>Total</b>	<b>83</b>	<b>100,00</b>

Fonte: Elaborada pela autora

Comparando os dados apresentados na Tabela 10, página 104, referentes às áreas responsáveis pelo acompanhamento do PCC existentes às propostas de melhorias apresentadas na Tabela 11, página 107, elaborou-se a Tabela 12, página 108.

Nesta Tabela consta o somatório das responsabilidades individuais e corresponsabilidades no acompanhamento dos PCC existentes e após alterações propostas.

Conforme visualizado na Tabela 11, página 107 e na Tabela 12, página 108, a área Recursos Humanos passa a ser corresponsável pelo acompanhamento de 12 PCC.

A área Validação passa a não possuir quaisquer responsabilidades nos acompanhamentos dos PCC.

Muito embora a responsabilidade única pelo acompanhamento dos PCC da área Garantia seja diminuída com a introdução das alterações propostas, a corresponsabilidade nos acompanhamentos desta área cresce de 53 para 54 PCC.

Tabela 12: Responsabilidades individuais e corresponsabilidades no acompanhamento dos PCC existentes e após alterações propostas

<b>Área(s) responsável(is)</b>	<b>Responsabilidades e corresponsabilidades</b>	
	<b>Previamente existentes</b>	<b>Alterações propostas</b>
<b>Garantia</b>	53	54
<b>Controle</b>	25	9
<b>Produção</b>	7	19
<b>Validação</b>	5	0
<b>Recursos Humanos</b>	0	12

Fonte: Elaborada pela autora

A quinta avaliação do Apêndice E, página 173, relaciona-se as alterações propostas às ações preventivas/corretivas.

Dos 83 perigos identificados, para 34 foram propostas melhorias ou alterações nas ações preventivas/corretivas existentes. As ações preventivas/corretivas existentes dos demais 49 perigos, foram consideradas adequadas.

Avaliou-se em seguida, as 5 etapas do processo de monitoramento ambiental relacionadas à limpeza das áreas controladas cujos perigos identificados estão inseridos em 3 naturezas distintas conforme apresentado no Quadro 9, página 97.

Estas etapas possuem acompanhamento existente para os PCC, além de ações preventivas/corretivas estabelecidas. Contudo, propostas de melhorias aos acompanhamentos existentes, às ações preventivas/corretivas e na responsabilidade pelo acompanhamento destes PCC foram elaboradas.

Na sétima análise do Apêndice E, página 173, verificou-se as 3 etapas do processo cujos perigos estão relacionados a 2 naturezas de perigo distintas de acordo com o Quadro 8, página 97.

Estas 3 etapas possuem medidas de controle, acompanhamento do PCC existente e ações preventivas/corretivas adequadas, sem necessidade de revisão.

Avaliando-se o diagrama do processo de monitoramento ambiental apresentado no Apêndice A, página 128, em conjunto com os dados do Apêndice D, página 165, sugere-se a alteração da responsabilidade de execução da etapa de número 14 - "Sinalizar Planejamento que a área controlada está liberada para produção", da área Produção para a área Garantia. Esta alteração será facilitada com a introdução do acompanhamento proposto para esta etapa descrita no Apêndice E, página 173.

Como última análise do Apêndice E, página 173, avaliou-se as 9 etapas do processo de monitoramento ambiental cujo PPC foi identificado através da Pergunta 5, da Árvore de Decisão (Figura 8, página 63) e apresentado na Tabela 8, página 100.

Nestas etapas a resposta "Não" foi atribuída à pergunta "A(s) etapa(s) seguinte(s) reduz(m) ou elimina(m) o perigo a níveis aceitáveis?".

De acordo com a avaliação dos Apêndices C, D e E, páginas 143, 165 e 173, respectivamente, para estas 9 etapas do processo de monitoramento ambiental, elaborou-se o Quadro 12, página 111.

Neste Quadro, verifica-se que 7 etapas possuem alto impacto ao processo de monitoramento ambiental caso desvios ocorram.

Das 9 etapas, 5 não possuem medidas de controle estabelecidas. Destas, apenas 1 não possui acompanhamento do PCC existente. Para estas 5 etapas do processo foram propostas melhorias/novos acompanhamentos dos PCC, bem como, nas ações preventivas/corretivas.

As demais 4 etapas do processo que possuem medidas de controle estabelecidas, também possuem acompanhamento do PCC. Estas etapas tiveram o acompanhamento do PCC existente considerado satisfatório.



Identificação da etapa	Descrição da etapa	Classificação do risco	Existência de medidas de controle	Existência de acompanhamento de PCC	Ações P/C existentes*	Acompanhamento PCC proposto	Ações P/C propostas**
Etapa 49	Comunicar Garantia quanto ao desvio no lote de placas de meio de cultura	Alto	Não	Não	Sim	Sim	Sim
Etapa 58	Realizar leitura das placas de meio de cultura no tempo pré-determinado	Alto	Sim	Sim	Sim	Adequado***	Adequado***
Etapa 67	Abrir Relatório de Não Conformidade para Garantia iniciar investigação do desvio	Médio	Sim	Sim	Sim	Adequado***	Adequado***
Etapa 85	Analisar tendência de partículas viáveis da área controlada	Alto	Não	Sim	Sim	Sim	Sim
Etapa 97	Analisar tendência de partículas viáveis da área controlada	Alto	Não	Sim	Sim	Sim	Sim
Etapa 109	Analisar tendência de partículas viáveis da área controlada	Alto	Não	Sim	Sim	Sim	Sim
Etapa 117	Comunicar o desvio evidenciado por e-mail aos Setores envolvidos	Alto	Sim	Sim	Sim	Adequado***	Adequado***
Etapa 118	Abrir Relatório de Não Conformidade para Garantia iniciar investigação do desvio	Médio	Sim	Sim	Sim	Adequado***	Adequado***
Etapa 124	Analisar tendência de partículas viáveis da área controlada	Alto	Não	Sim	Sim	Sim	Sim

Notas: \* Ações preventivas/corretivas existentes.

\*\* Ações preventivas/corretivas propostas.

\*\*\* Dado existente considerado adequado.

Quadro 12: Avaliação das 9 etapas do processo cuja identificação do PCC ocorreu através da pergunta 5 da árvore de decisão

Fonte: Elaborado pela autora

Julga-se adequado ao processo de monitoramento ambiental que todas as proposições de melhorias aos acompanhamentos dos PCC e ações preventivas/corretivas existentes, bem como, os novos acompanhamentos e ações preventivas/corretivas propostos sejam contemplados ao processo da indústria biofarmacêutica analisada.

## **5.6 Priorização das etapas para tomada de ações**

A planilha Priorização das etapas para tomada de ações pode ser visualizada no Apêndice F, página 182, desta dissertação.

Esta planilha, elaborada através das regras estabelecidas no Quadro 6, página 84, facilitará aos responsáveis pelo PMA da indústria biofarmacêutica avaliada quanto à introdução das melhorias e alterações propostas ao processo de monitoramento ambiental, bem como, em quaisquer outras decisões a serem tomadas no processo.

Ao término das revisões para estabelecimento de todas as melhorias e alterações propostas ao processo de monitoramento ambiental, julga-se razoável que a frequência de revisão da análise de riscos do processo ocorra anualmente. Considera-se este prazo suficiente para consolidar as mudanças introduzidas e confirmar o bom funcionamento do processo.

A definição da periodicidade de revisão da análise de riscos do processo de monitoramento ambiental engloba o sexto princípio da HACCP.

O sétimo princípio da HACCP baseia-se na instituição dos documentos relativos à análise de riscos realizada.

Com o desenvolvimento dos Apêndices A, B, C, D, E e F, páginas 128, 137, 143, 165, 173 e 182, respectivamente, todos os documentos referentes à análise de riscos do processo de monitoramento ambiental foram elaborados.

A metodologia HACCP, originalmente desenvolvida para aplicação na indústria alimentícia, aplicada à análise de riscos do processo de monitoramento ambiental realizou-se conforme preconizado pelos princípios desta ferramenta, demonstrando, portanto, sua aplicação em outra área: a indústria biofarmacêutica.

Considerando que a indústria biofarmacêutica avaliada possui 26 áreas controladas e que estas apresentam diferenças em termos de processos executados, quantidade de operadores, construção e área construída, sugere-se que a análise de riscos desta dissertação seja ampliada para contemplar as informações numéricas de cada uma destas áreas. Tais dados são oriundos dos testes de monitoramento ambiental realizados e conhecidos pelos responsáveis pelo PMA desta organização.

Deste modo, 26 novas análises de riscos dos processos de monitoramento ambiental da indústria biofarmacêutica avaliada neste trabalho podem ser elaboradas de modo quantitativo, o que propiciará maior conhecimento do processo aos responsáveis pelo Programa, bem como, alternativa diferenciada uma vez mais à ferramenta HACCP: análise de riscos quantitativa de uma indústria biofarmacêutica.

Recomenda-se ainda, que a empresa estudada utilize as bases desenvolvidas nesta dissertação para analisar os riscos referentes ao processo das licitações e compras de insumos, instrumentos e equipamentos destinados à utilização no processo de monitoramento ambiental, entre eles e não somente: os riscos econômico-financeiros, jurídicos, políticos e legislativos, de qualidade do objeto do contrato de licitação, de suprimento de matéria-prima e insumos, de demanda e preço, cambial e de operação<sup>(88;89)</sup>.

## 6 CONCLUSÕES

Evidenciou-se com os resultados obtidos e discutidos no decorrer desta dissertação que os objetivos almejados foram atingidos.

Com o presente trabalho pode-se concluir que a ferramenta HACCP, reconhecida por sua difusão na indústria alimentícia, escolhida para aplicação na análise de riscos do processo de monitoramento ambiental de uma indústria biofarmacêutica possui metodologia e princípios versáteis e aplicáveis a este tipo de indústria.

O desenvolvimento desta dissertação permitiu a estruturação do processo de monitoramento ambiental em um diagrama onde as etapas foram claramente definidas e as interfaces, comunicações e documentos são facilmente visualizados.

A análise de riscos do processo de monitoramento ambiental propiciou o diagnóstico dos potenciais perigos que cercam este processo e seus impactos. Promoveu ainda, a oficialização em documento formal - esta dissertação - de todas as medidas de controle, acompanhamento e ações preventivas/corretivas existentes.

A análise dos riscos do processo de monitoramento ambiental evidenciou que o mesmo é seguro, robusto, apresentando resultados dos testes de partículas viáveis e não viáveis confiáveis e compatíveis às condições reais do ambiente monitorado.

Uma vez que as melhorias e novos métodos dos acompanhamentos dos PCC e das ações preventivas/corretivas propostas sejam implementadas, a instituição avaliada nesta dissertação atingirá maiores níveis de segurança no processo de monitoramento ambiental do que os atuais verificados neste trabalho, com riscos ao processo minimizados de modo preventivo e assertivo.

## REFERÊNCIAS

- (1) ANVISA. **RDC nº 17 de 16 de abril de 2010** - Estabelece os requisitos mínimos a serem seguidos na fabricação de medicamentos para padronizar a verificação do cumprimento das Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos de uso humano durante as inspeções sanitárias.
- (2) Alonso, I. M. T. **Controle Estatístico de Processo: O caso da Produção da Vacina contra Haemophilus influenzae tipo B - Hib**. [Tese de mestrado]. 2005. Rio de Janeiro: Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos.
- (3) Rocha, R. M. **Gerenciamento de riscos: uma abordagem de processos e práticas para aplicação junto às empreiteiras de obras públicas de infraestrutura urbana no município de São Paulo**. [Tese mestrado]; 2005; São Paulo: Escola Politécnica da Universidade de São Paulo.
- (4) Muraro, R. M. **Os avanços tecnológicos e o futuro da humanidade - Querendo ser Deus?** Editora Vozes. 1ª edição. 2009. Rio de Janeiro.
- (5) Carvalho, M. M. de. [et al.]. **Gestão da Qualidade: teoria e casos**. Editora Elsevier. 3ª edição. 2005. Rio de Janeiro.
- (6) Cardoso, R. **Construção de modelos de gestão articulados por modelos de referência: uma investigação sobre o uso dos modelos de referência de qualidade e excelência**. [Tese de doutorado]. 2008. Rio de Janeiro: UFRJ.
- (7) Barbará, S. **Gestão por processos: fundamentos, técnicas e modelos de implementação**. Editora Qualitymark. 2ª edição. 2008. Rio de Janeiro.
- (8) Zilbovicius, M. **Modelos para a produção, produção de modelos: gênese, lógica e difusão do modelo japonês de organização da produção**. Editora FAPESP-Annablume. 1999. São Paulo.
- (9) Ford, M. & Evans, J. R. **Conceptual Foundations of Strategic planning in the Malcolm Baldrige Criteria for Performance Excellence**. Quality management journal. Volume: 7. Nº 1. Pages: 8-26. Milwaukee, USA. 2000.
- (10) MBNQA. **Home page da Malcolm Baldrige National Quality Award**. Disponível em: <http://asq.org/index.aspx>. Acessado em 5 de março de 2011.

(11) Santana, A. B. **Proposta de avaliação dos sistemas de gestão da qualidade em empresas construtoras.** [*Tese de mestrado*]. 2006. São Carlos; São Paulo: Escola de Engenharia de São Carlos da Universidade de São Paulo.

(12) WHO. **Home page da WHO.** Disponível em: <http://www.who.int/en/>. Acessado em 6 de outubro de 2010.

(13) ONU. **Home page da ONU no Brasil.** Disponível em: <http://www.onu-brasil.org.br/index.php>. Acessado em 6 de outubro de 2010.

(14) ANVISA. **Home page da ANVISA.** Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/institucional/index.htm>. Acessado em 6 de outubro de 2010.

(15) Benedetti, R. C. E. **Contribuição dos Sistemas da Qualidade: proposta de modelo de gestão da qualidade para Bio-Manguinhos/Fiocruz.** [*Tese de mestrado*]. 2009. Rio de Janeiro: Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca.

(16) WHO. **Environmental Monitoring of Clean Rooms in Vaccine Manufacturing Facilities: Points to Consider for Manufacturers of Human Vaccines.** Draft Document: Eighth draft. World Health Organization. Geneva, Switzerland. February 27, 2011.

(17) WHO. **Technical Report Series, No. 957, Annex 4 - WHO good manufacturing practices for sterile pharmaceutical products.** World Health Organization. Geneva, Switzerland. 2010.

(18) ISO 14644-1:1999. **Classification of air cleanliness. Part 1: Cleanrooms and associated controlled environments.** First edition. May 1999.

(19) Madureira, R. A. **Sistemas de condicionamento de ar para ambientes imunodeprimidos infecto-contagiosos.** [*Trabalho de conclusão de curso de Engenharia Mecânica*]. 2011. Rio de Janeiro: Universidade Gama Fiho.

(20) Bas, E. **Indoor air quality: a guide for facility managers.** The Fairmont Press, Inc. 2<sup>nd</sup> edition. 2004. EUA.

(21) Haines, R. W. & Wilson, C. L. **HVAC systems desing handbook.** McGraw-Hill Handboobs. 4<sup>th</sup> edition. EUA.

(22) ISO 14644-4:2001. **Classification of air cleanliness. Part 4: Design, construction and start-up.** First edition. April 2001.

(23) Beaney, A. M. **Quality assurance of aseptic preparation services.** Pharmaceutical Press. 4<sup>th</sup> edition. London, UK: 2006.

(24) Midcalf, B. **Pharmaceutical isolators: a guide to their application, design and control.** Pharmaceutical Press. London, UK: 2004.

(25) Lelieveld, H.L.M. **Hygiene in food processing.** Woodhead Publishing Limited. EUA: 2003.

(26) Ioannou, C. J.; Hanlon, G. H. & Denyer, S. P. **Action of Disinfectant Quaternary Ammonium Compounds against *Staphylococcus aureus*.** Antimicrobial Agents and Chemotherapy; American Society for Microbiology. Volume: 51. Nº 1. Pages: 296-306. Washington DC, USA. 2007.

(27) Silva, N. R. F. A da. [et al.]. **Effect of 2% iodine disinfecting solution on bond strength to dentin.** Journal of Applied Oral Science. Volume: 14. Nº 6. Pages: 399-404. Bauru, São Paulo. 2006.

(28) Berges's, L.; Rodriguez-Villalobos, H. & Deplano, A. **Prospective evaluation of imipenem/EDTA combined disc and Etest for detection of metallo- $\beta$ -lactamase producing *Pseudomonas aeruginosa*.** Journal of Antimicrobial Chemotherapy. Volume: 22. Nº 3. Pages: 812-813. Oxford, UK. 2007.

(29) Documento Interno (DI) nº 3970. Bio-Manguinhos. **Programa de monitoramento ambiental das áreas limpas de Bio-Manguinhos.** 7<sup>a</sup> revisão. Departamento de Garantia da Qualidade do Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos. Rio de Janeiro. Aprovado em 8 de dezembro de 2010.

(30) Costa, C. C. da. **Apresentação: Programa de Monitoramento Ambiental.** Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos. Treinamento realizado de 22 a 25 de outubro de 2007.

(31) Frondizi, C. A. **Contadores de partículas: diretrizes para seleção de um contador.** Energética Ind. e Com. LTDA. Rio de Janeiro: 2005. Disponível em: [www.energetica.ind.br/pdf/Cont\\_Part\\_Diretrizes.pdf](http://www.energetica.ind.br/pdf/Cont_Part_Diretrizes.pdf). Acessado em: 23 de julho de 2011.

(32) Tortora, G. J.; Funke, B. R.; Case, C. L. **Microbiologia**. Editora Artmed. 8ª edição. Porto Alegre: 2005.

(33) Lacaz-Ruiz, R. **Manual prático de microbiologia básica**. Editora USP. 1ª edição. São Paulo: 2000.

(34) Kango, N. **Textbook of microbiology**. I.K. International Publishing House Pvt Ltd. First edition. New Delhi, India: 2010

(35) Entis, P. **Food microbiology: the laboratory**. Food Processors Institute. Washington DC, USA: 2002.

(36) Curso: **Fungos filamentosos e o controle microbiológico em salas limpas**. Palestrante: Ludwig Pfenning. Julho de 2007.

(37) BioCen do Brasil. **Informações ao cliente: Ágar Triptona de Soja (TSA) pronto para uso**. Campinas, São Paulo.

(38) Himedia. **Instruções de uso: Ágar Triptona de Soja (TSA); Meio de Cultura Desidratado**.

(39) PML Microbiologicals INC. **Tryptone Soy Media gamma irradiated**. Technical data sheet nº 1001. 3<sup>rd</sup> revision. Wilsonville, USA: 2007

(40) USP XXXII. National Formulary 27. Chapter <1116>: **Microbiological Evaluation of Clean Rooms and Other Controlled Environments**. USA: 2009.

(41) DI nº 1105. Bio-Manguinhos. **Realização do monitoramento ambiental microbiológico das áreas limpas de Bio-Manguinhos**. 2ª revisão. Departamento de Garantia da Qualidade do Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos. Rio de Janeiro. Aprovado em 8 de dezembro de 2010.

(42) Spengler, J.D.; Samet, J.M. & McCarthy, J.F. **Indoor Air Quality Handbook**. McGraw-Hill. New York, USA: 2004.

(43) ANVISA. Resolução - **RE nº 9 de 20 de janeiro de 2003** - Orientação técnica elaborada por grupo técnico assessor sobre padrões referenciais de qualidade do ar interior em ambientes climatizados artificialmente de uso público e coletivo.



(44) Andersen, A. A. **New sampler for the collection, sizing and enumeration of viable airborne particles.** Journal of bacteriology, Volume: 76. Nº 5. Pages: 471 - 494. Washington DC, USA: 1958.

(45) Andersen, A. A. & Andersen, M.R.; **A monitor for airborne bacteria.** Applied Microbiology; Volume: 10. Nº 3. Pages: 181 – 184. May 1962. Disponível em: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1057837/?log\\$=activity](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1057837/?log$=activity). Acessado em: 3 de abril de 2011.

(46) Filho, N. de A. Apresentação em Power Point: **O futuro do conceito de risco. Instituto de saúde coletiva.** UFBA. Disponível em: <http://www.abrasco.org.br/UserFiles/File/Apresentacoes/Dia%2024/Naomar%20Almeida%20-%2009-30%20-%20O%20Futuro%20do%20Conceito%20de%20Risco.ppt#325>. Acessado em 22 de setembro de 2010.

(47) Knight, F. H. **Risk, Uncertainty and Profit.** BiblioLife editor. 2<sup>nd</sup> edition. USA. 2010.

(48) ISO 14971:2007. **Medical devices - Application of risk management to medical devices.** Second edition. Mar 1<sup>st</sup>, 2007.

(49) EMEA - European Medicines Agency. **ICH Q9 - International Conference on Harmonization Quality Guidelines nº 9. Quality Risk Management.** January 2006.

(50) ISO 31000:2009. **Risk management - Principles and guidelines.** First edition. Nov 15<sup>th</sup>, 2009.

(51) Giddens, A. **Modernidade e identidade.** Editora Jorge Zahar. 1<sup>a</sup> edição. Rio de Janeiro: 2002.

(52) Cox. L.A. Jr. **Risk Analysis: foundations, models and methods.** Kluwer's Editor. First edition. Boston, USA: 2002.

(53) Conselho Nacional de Saúde. **Resolução nº 196 de 16 de outubro de 1996.** Trata de pesquisas envolvendo seres humanos.

(54) Goldim, J. R. **Risco.** Disponível em: <http://www.ufrgs.br/bioetica/risco.htm>. Acessado em 20 de agosto de 2010.

(55) Department of Defense. Military Standard MIL-STD-1629A. **Procedures for Performing a Failure Mode, Effects and Criticality Analysis**. Nov 9, 1949. Cancelled in 1998. Washington, DC, United States of America.

(56) Colégio e Faculdade ENSITEC. Boletim mensal nº 50, ano 3. **FMEA - Análise de Modos de Falhas e Efeitos**. Disponível em: <http://administracaoensitec.blogspot.com/2010/03/fmea-analise-de-modos-de-falhas-e.html>. Acessado em 20 de agosto de 2010.

(57) Almeida, C. R. **O Sistema HACCP como instrumento para garantir a inocuidade dos alimentos**. Revista Higiene Alimentar. Nº 53. Páginas 12-20. São Paulo: 1998.

(58) Navarro, F. M. **Estrategias de Calidad Total: La experiencia de Ford-España, S.A.** Sociedad Economica de Amigos Del Pais. Valencia. España.

(59) WHO. **HACCP: Introducing the Hazard Analysis and Critical Control Point System**. Document member WHO/FSF/FOS/97.2. Geneva, Switzerland: 1997.

(60) WHO - WHO Expert committee on specifications for pharmaceutical preparations. Technical Report Series Nº 908. Annex 7. **Application of Hazard Analysis and Critical Control Point (HACCP) methodology to pharmaceuticals**. Thirty-seventh Report. Geneva, Switzerland: 2003.

(61) PMI. **A Guide to the Project Management Body of Knowledge PMBOK**. Second Edition. 2000.

(62) PMI. **A Guide to the Project Management Body of Knowledge PMBOK**. Fourth Edition. 2008.

(63) ICH. **Home page da International Conference on Harmonization**. Disponível em: <http://www.ich.org/>. Acessado em 22 de maio de 2011.

(64) ICH. **Final Business Plan - Q9: Quality Risk Management**. Dated and endorsed on 11 November 2003

(65) ICH. **Final Concept Paper - Q9: Quality Risk Management**. Dated and endorsed on 11 November 2003.

(66) ICH. **ICH Harmonised Tripartite Guideline - Quality Risk Management - Q9.** Current Step 4 version - dated 9 November 2005.

(67) PIC/S. **Home page da PIC/S.** Disponível em: <http://www.picscheme.org/>. Acessado em 22 de maio de 2011.

(68) PIC/S. **Quality Risk Management - Implementation of ICH Q9 in the pharmaceutical field an example of methodology from PIC/S.** Version r1A0. 4<sup>th</sup> January 2010.

(69) IEC - *International Electrotechnical Commission* / - ISO 60812:2006. **Analysis techniques for system reliability - Procedure for failure mode and effects analysis (FMEA).** Second edition. January 2006.

(70) Quality Performance Associates. **Design and Process FMEA.** Disponível em: <http://www.qpatraining.com/free-resources/dfmea-pfmea.html>. Acessado em 11 de setembro de 2010.

(71) Palady, P. **FMEA: análise dos modos de falha e efeito.** Editora IMAM. 1<sup>a</sup> edição. São Paulo: 2006.

(72) Codex Alimentarius. **Home page da Codex Alimentarius.** Disponível em: <http://www.codexalimentarius.org/about-codex/the-foundation-history-of-codex/en/>. Acessado: 16 de Julho de 2012.

(73) Franco, M. J. M. F. **Aplicação da metodologia APPCC - análise de perigos e pontos críticos de controle - como ferramenta para reuso de água na indústria: modelo para indústria de aromas e essências.** [Tese de mestrado]. 2007. São Paulo: Universidade de São Paulo.

(74) Guedes, G. J. P. B. **Segurança alimentar e controle de qualidade: um estudo da implantação do programa alimentos seguros em supermercados do bairro.** 2008. [Tese de mestrado]. Natal: Universidade Federal do Rio Grande do Norte.

(75) Dias, S. da S.; Barbosa, V. C. & Costa, S. R. R. da. **Utilização do APPCC como Ferramenta da Qualidade em Indústrias de Alimentos.** Revista Série Ciências da Vida. Volume 30. Nº 2. Páginas: 99-111. Seropédica. Rio de Janeiro. 2010.

(76) Apostila: **Gerenciamento de Riscos para a Qualidade - ICH Q9**. SVS. Palestrante Alessandra Tomazzini F. Bastos. Rio de Janeiro: Agosto de 2009.

(77) ISO 61882:2001. **Hazard and operability studies (HAZOP studies) - Application guide**. First edition. May 2001.

(78) Costa, C. C. da. [et al]. **Análise comparativa das ferramentas de análise de risco FMEA E HAZOP**. 2011. Trabalho apresentado ao II Simpósio Internacional de Imunobiológicos. Rio de Janeiro. 2011.

(79) IEC/ISO 1025:1990. **Fault tree analysis (FTA)**. First edition. October 1990.

(80) Bluvband, Z.; Polak, R. & Grabov, P. **Bouncing Failure Analysis (BFA): The Unified FTA - FMEA Methodology**. Advanced Logistics Development Limited. Beit-Dagan, Israel: 2005.

(81) Martins, M. R. & Natacci, F. B. **Metodologia para análise preliminar de riscos de um navio de transporte de gás natural comprimido**. Disponível em: [http://www.ipen.org.br/downloads/XXI/062\\_RAMOS\\_MARTINS\\_MARCELO.pdf](http://www.ipen.org.br/downloads/XXI/062_RAMOS_MARTINS_MARCELO.pdf). Acessado em 15 de janeiro de 2011.

(82) Apostila: **Controle Estatístico da Qualidade e Análise de Sistema de Medição**. StatSoft South America. Palestrante Antônio Sergio Ferraudo. Agosto e Setembro de 2010.

(83) Bio-Manguinhos. **Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos**. Quem Somos. Disponível em: <http://www.bio.fiocruz.br/index.php/home/quem-somos>. Acessado em 28 de julho de 2011.

(84) Lista mestra de DI para consulta. Busca realizada: **Monitoramento Ambiental**. Disponível em: <https://intranet.bio.fiocruz.br/>. Acessado em 28 de julho de 2011.

(85) DI nº 3970. Bio-Manguinhos. **Programa de monitoramento ambiental**. Revisão 00 - Documento obsoleto. Departamento de Garantia da Qualidade do Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos. Rio de Janeiro. Aprovado em novembro de 2002.

(86) Carboni, I. F. **Lógica de Programação**. Editora Thomson. 1ª edição. São Paulo: 2003.

(87) BRASIL. **Lei nº 8.666 de 21 de junho de 1993** - Institui normas para licitações e contratos da Administração Pública e dá outras providências.

(88) Perez, M. A. **O risco no contrato de concessão de serviço público**. Editora Fórum. 1ª edição. Belo Horizonte: 2006

(89) França, M. A. de C. **Parcerias público-privadas: repartição objetiva de riscos**. [Tese de doutorado]. 2011. São Paulo. Universidade de São Paulo.

(90) DI nº 6257. Bio-Manguinhos. **Programa de Gerenciamento de Riscos à Qualidade**. Revisão 00. Departamento de Garantia da Qualidade do Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos. Rio de Janeiro. Aprovado em 1º de novembro de 2011.

(91) Priberam: **Dicionário Priberam da Língua Portuguesa**. Disponível em: <http://www.priberam.pt/dlpo/default.aspx?pal=regular>. Acessado em 8 de agosto de 2011.

(92) Priberam: **Dicionário Priberam da Língua Portuguesa**. Disponível em: <http://www.priberam.pt/dlpo/default.aspx?pal=regulamenta%E7%E3o>. Acessado em 8 de agosto de 2011.

## GLOSSÁRIO

**Ação corretiva:** Ação adotada para eliminar a causa de uma não conformidade detectada ou outra situação indesejável<sup>(1)</sup>.

**Ação preventiva:** Ação adotada para eliminar a causa de uma potencial não conformidade ou outra potencial situação indesejável<sup>(1)</sup>.

**Amostrador de ar:** Equipamento utilizado para amostrar uma quantidade conhecida de ar por um determinado período de tempo com objetivo de quantificar as partículas ou estado microbiológico de ar no ambiente controlado<sup>(40)</sup>.

**Amostragem em operação:** Amostragem em que a área está em funcionamento com uma operação definida e número especificado de pessoas presentes<sup>(29)</sup>.

**Amostragem em repouso:** Amostragem realizada após conclusão das operações, na ausência de pessoal e após curto período de recuperação<sup>(29)</sup>.

**Análise de tendência:** Avaliação periódica dos resultados de testes para determinar o estado ou o padrão do que está sendo analisado auxiliando o processo decisório<sup>(40)</sup>.

**Antecâmara:** Espaço fechado com duas ou mais portas, interposto entre duas ou mais áreas de classes de limpeza distintas, com o objetivo de controlar o fluxo de ar entre ambas, quando precisarem ser adentradas. A antecâmara é projetada de forma a ser utilizada para pessoas, materiais ou equipamentos<sup>(1)</sup>.

**Área controlada (ou ambiente controlado; sala/área limpa):** Área com controle ambiental definido em termos de contaminação por partículas viáveis e não viáveis, projetada, construída e utilizada de forma a reduzir a introdução, geração e retenção de contaminantes em seu interior<sup>(1)</sup>.

**Classificação do ambiente - Como construída:** Condição em que a construção e instalação da área controlada está finalizada com todas as utilidades em funcionamento, porém, sem a presença de equipamentos/instrumentos e materiais de produção ou pessoal<sup>(18)</sup>.

**Classificação do ambiente - Em operação:** Condição em que a área controlada está em funcionamento para uma operação definida, com número especificado de operadores em seu interior e em produção<sup>(18)</sup>.

**Classificação do ambiente - Em repouso:** Condição em que a área controlada construída e instalada possui todas as utilidades em funcionamento, bem como, equipamentos/instrumentos do ambiente ligados, entretanto, sem a presença de operadores<sup>(18)</sup>.

**Contaminação:** Introdução não desejada de impurezas de natureza química ou microbiológica, ou de matéria estranha, em matéria-prima, produto intermediário e/ou produto terminado durante as etapas de amostragem, produção, embalagem ou reembalagem, armazenamento ou transporte<sup>(1)</sup>.

**Cultura:** Micro-organismos que crescem e se multiplicam nos meios de cultura<sup>(32)</sup>.

**Dano:** Prejuízo à saúde, incluindo o prejuízo que pode ocorrer devido à perda de qualidade ou disponibilidade do produto<sup>(66)</sup>.

**Desvio:** Descumprimento de um limite crítico<sup>(17)</sup>.

**Diagrama de processo:** Representação sistemática da sequência de etapas ou operações utilizadas na produção, controle e distribuição de um produto<sup>(90)</sup>.

**Esterilidade:** Ausência de microrganismos viáveis<sup>(40)</sup>.

**Gerenciamento de riscos à Qualidade:** Processo sistemático para avaliação, controle, comunicação e revisão dos riscos à qualidade de um medicamento por todo seu ciclo de vida<sup>(66)</sup>.

**Monitoramento (do risco):** Ato de conduzir uma sequência planejada de observações ou medições de parâmetros de controle para avaliar se um risco está sob controle<sup>(17)</sup>.

**Monitoramento ambiental:** Monitoramento com o objetivo de fornecer provas de desempenho da instalação de um determinado ambiente no estado em repouso após curto período de término do processo e em operação no decorrer de um processo<sup>(41)</sup>.

**Monitoramento:** Observações feitas através de medições efetuadas conforme planejamento e métodos definidos, de forma a fornecer provas de desempenho<sup>(41)</sup>.

**Partículas não viáveis:** Porção de matéria sólida ou líquida que, para propósito de classificação de limpeza do ar, enquadra-se em uma distribuição cumulativa baseada em um tamanho limiar (limite inferior) no intervalo de 0,1 $\mu$ m a 5 $\mu$ m<sup>(41)</sup>.

**Partículas viáveis:** Porção de matéria sólida ou líquida associada a um micro-organismo que, para propósito de classificação de limpeza do ar, enquadra-se em uma distribuição cumulativa baseada em um tamanho limiar (limite inferior) no intervalo de 0,1 $\mu$ m a 5 $\mu$ m. Estas partículas, uma vez em contato com meio de cultura apropriado e incubadas em condições favoráveis, levam a replicação do micro-organismo<sup>(41)</sup>.

**Perigo:** Circunstância na produção, controle e distribuição de um produto que pode causar um efeito adverso à saúde<sup>(17)</sup>.

**Pontos de amostragem:** Localizações em uma determinada área controlada onde os testes de monitoramento ambiental são realizados. Escolhidos de acordo com a criticidade ao processo, os pontos de amostragem são demonstrados em esquemas gráficos devidamente aprovados e controlado que integram o PMA<sup>(40)</sup>.

**Programa de monitoramento ambiental:** Documento aprovado e controlado que descreve em detalhe os procedimentos e métodos utilizados nos testes de monitoramento ambiental. O programa inclui pontos de amostragem, frequência e



ações investigativas e corretivas que devem ser seguidas caso os níveis estabelecidos sejam ultrapassados<sup>(40)</sup>.

**Qualificação:** Conjunto de ações realizadas para atestar e documentar que quaisquer instalações, sistemas e equipamentos estão propriamente instalados e/ou funcionam corretamente e levam aos resultados esperados. A qualificação é frequentemente uma parte da validação, mas as etapas individuais de qualificação não constituem, sozinhas, uma validação de processo<sup>(1)</sup>.

**Regulação:** Ato ou efeito de regular; que serve de regra<sup>(91)</sup>.

**Regulamentação:** Ato de regulamentar; redação e publicação de regras ou regulamentos<sup>(92)</sup>.

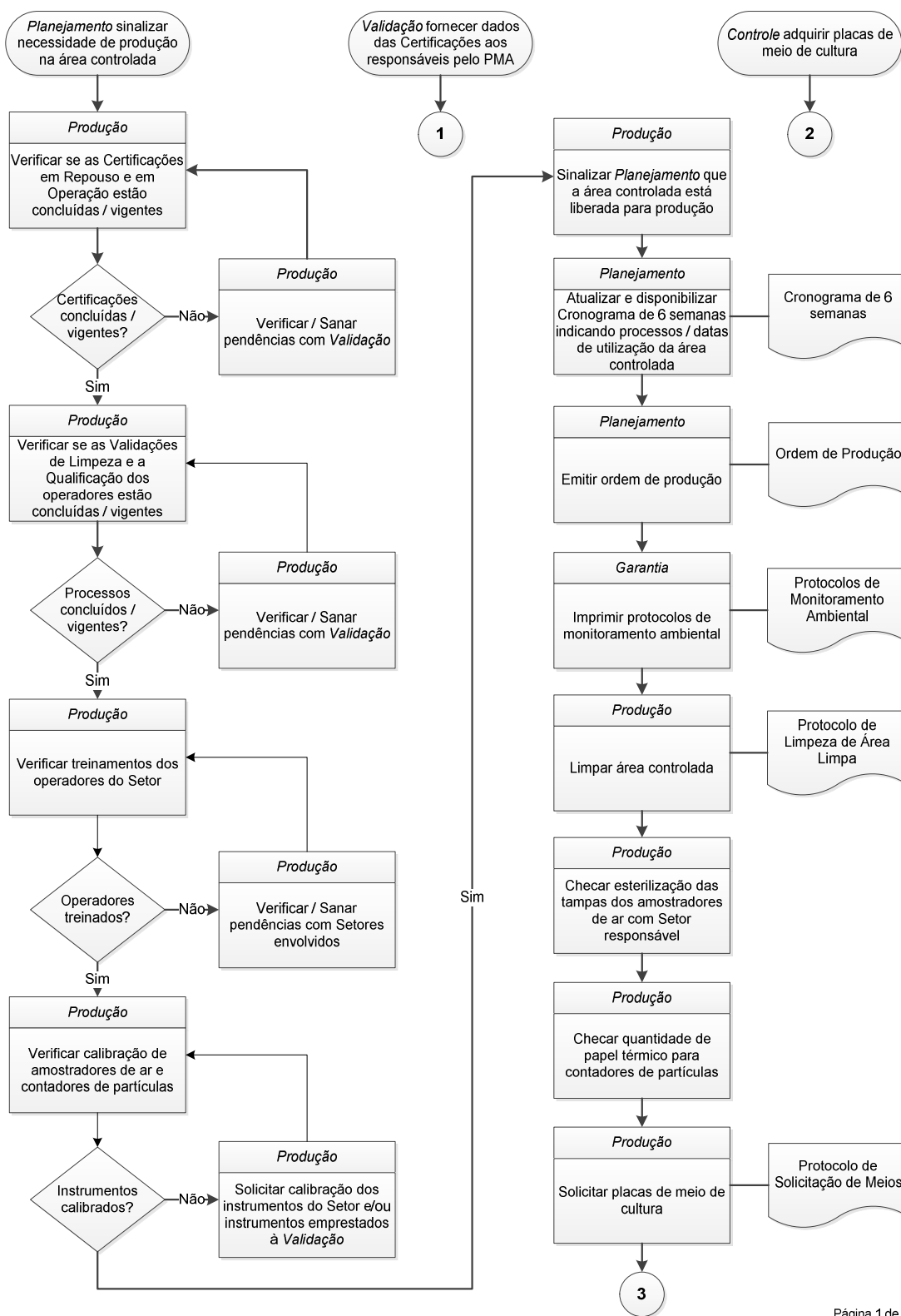
**Risco:** Combinação da probabilidade de ocorrência de dano e a severidade deste dano<sup>(66)</sup>.

**Severidade:** Medida das possíveis consequências de um perigo<sup>(66)</sup>.

**Validação:** Ato documentado que atesta que qualquer procedimento, processo, equipamento, material, atividade ou sistema realmente e consistentemente leva aos resultados esperados<sup>(1)</sup>.

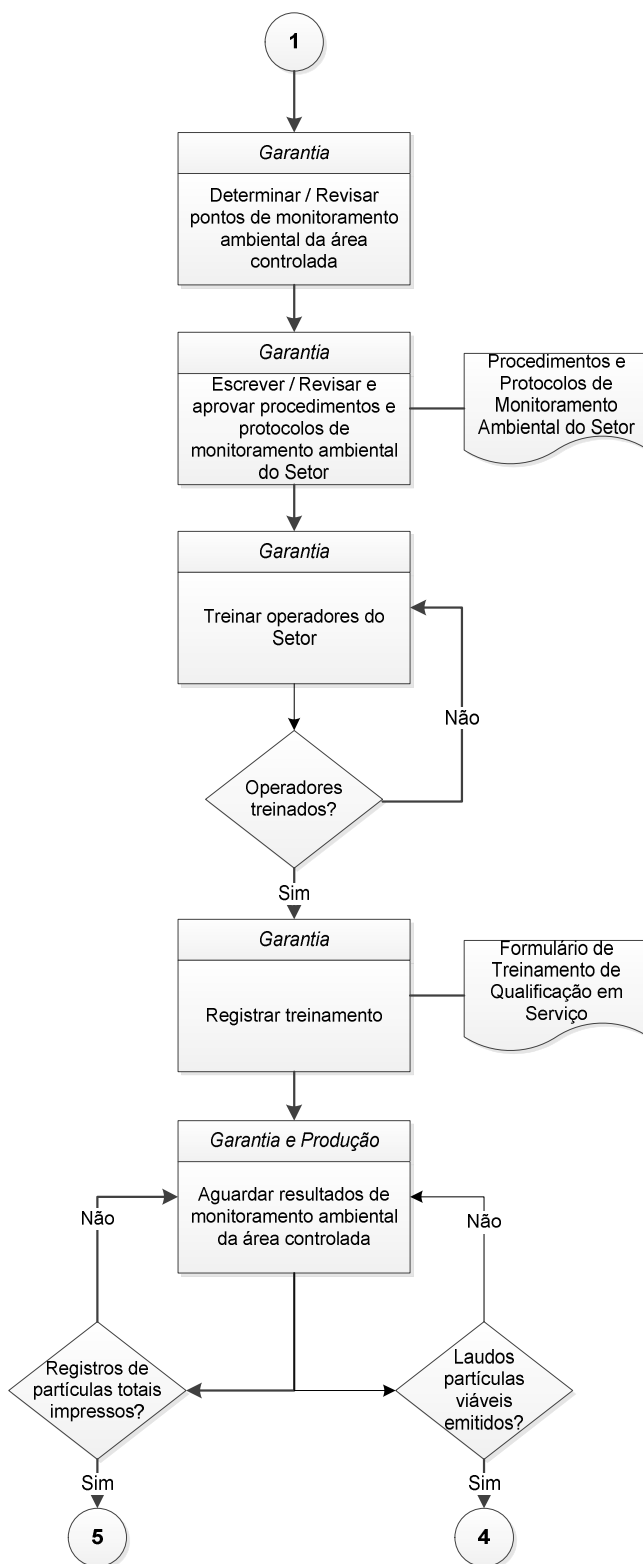
## APÊNDICE A - Diagrama do processo de monitoramento ambiental

Processo de Monitoramento Ambiental



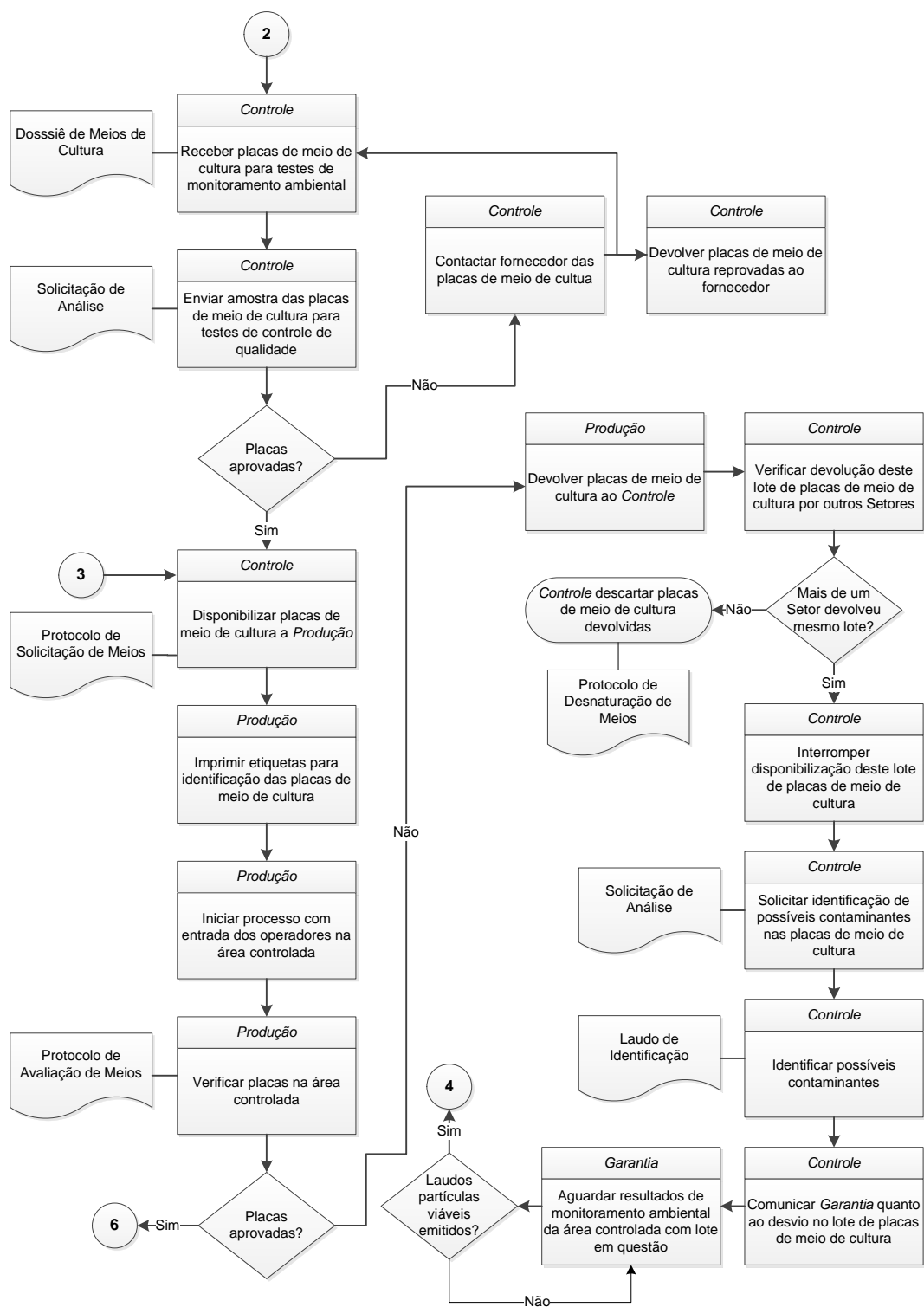
## APÊNDICE A - Diagrama do processo de monitoramento ambiental

### Processo de Monitoramento Ambiental



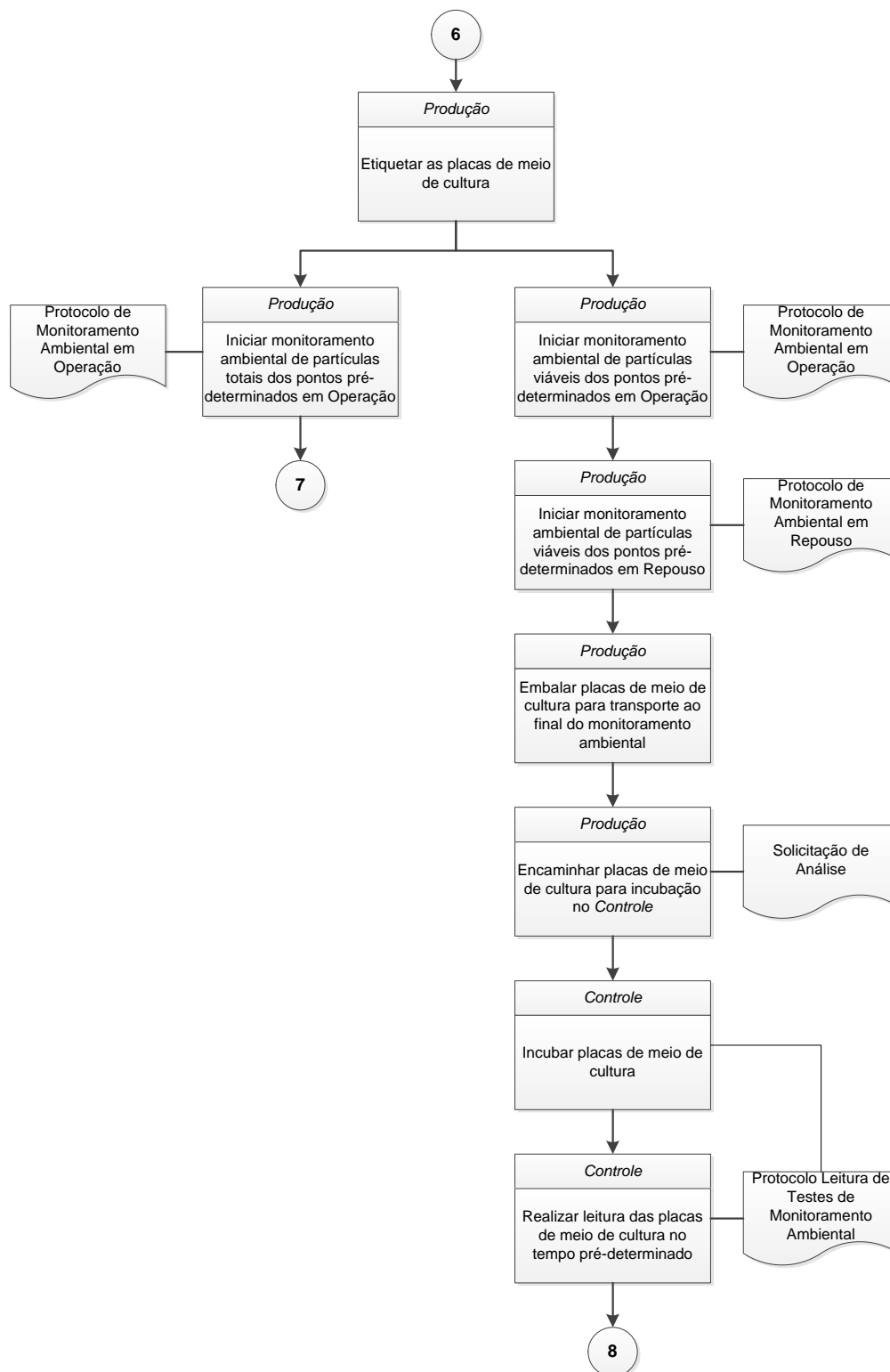
## APÊNDICE A - Diagrama do processo de monitoramento ambiental

### Processo de Monitoramento Ambiental



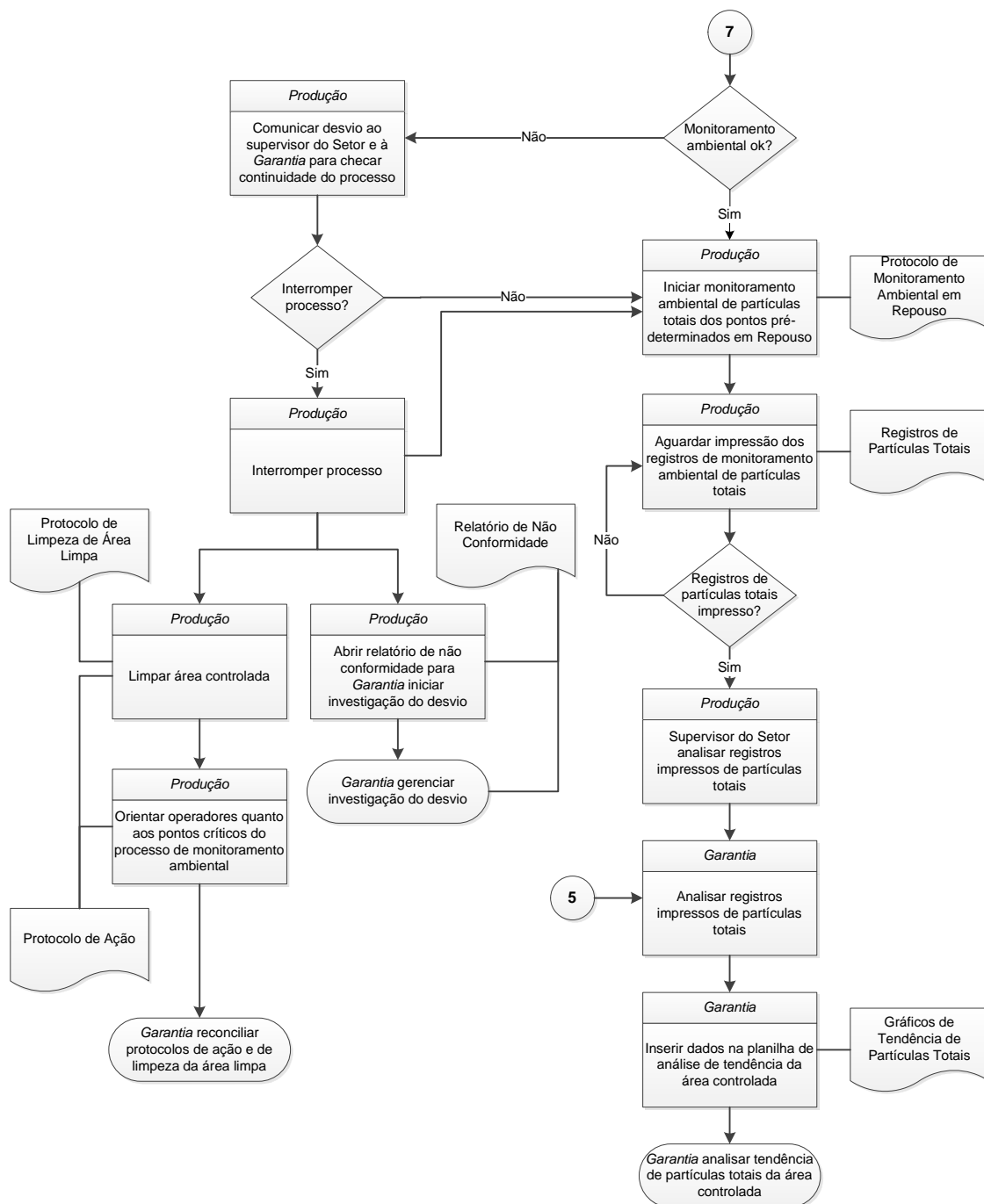
## APÊNDICE A - Diagrama do processo de monitoramento ambiental

### Processo de Monitoramento Ambiental



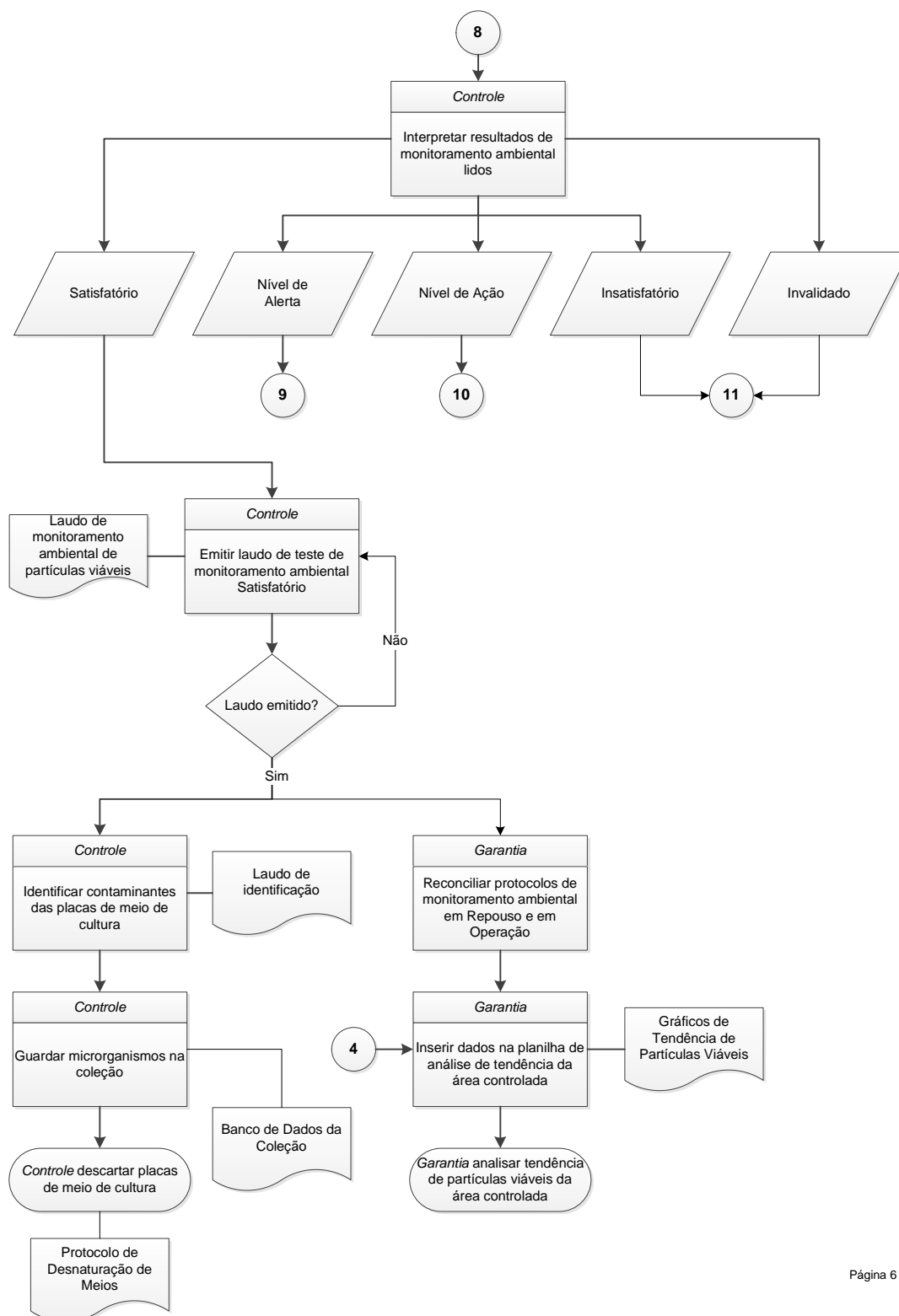
# APÊNDICE A - Diagrama do processo de monitoramento ambiental

Processo de Monitoramento Ambiental



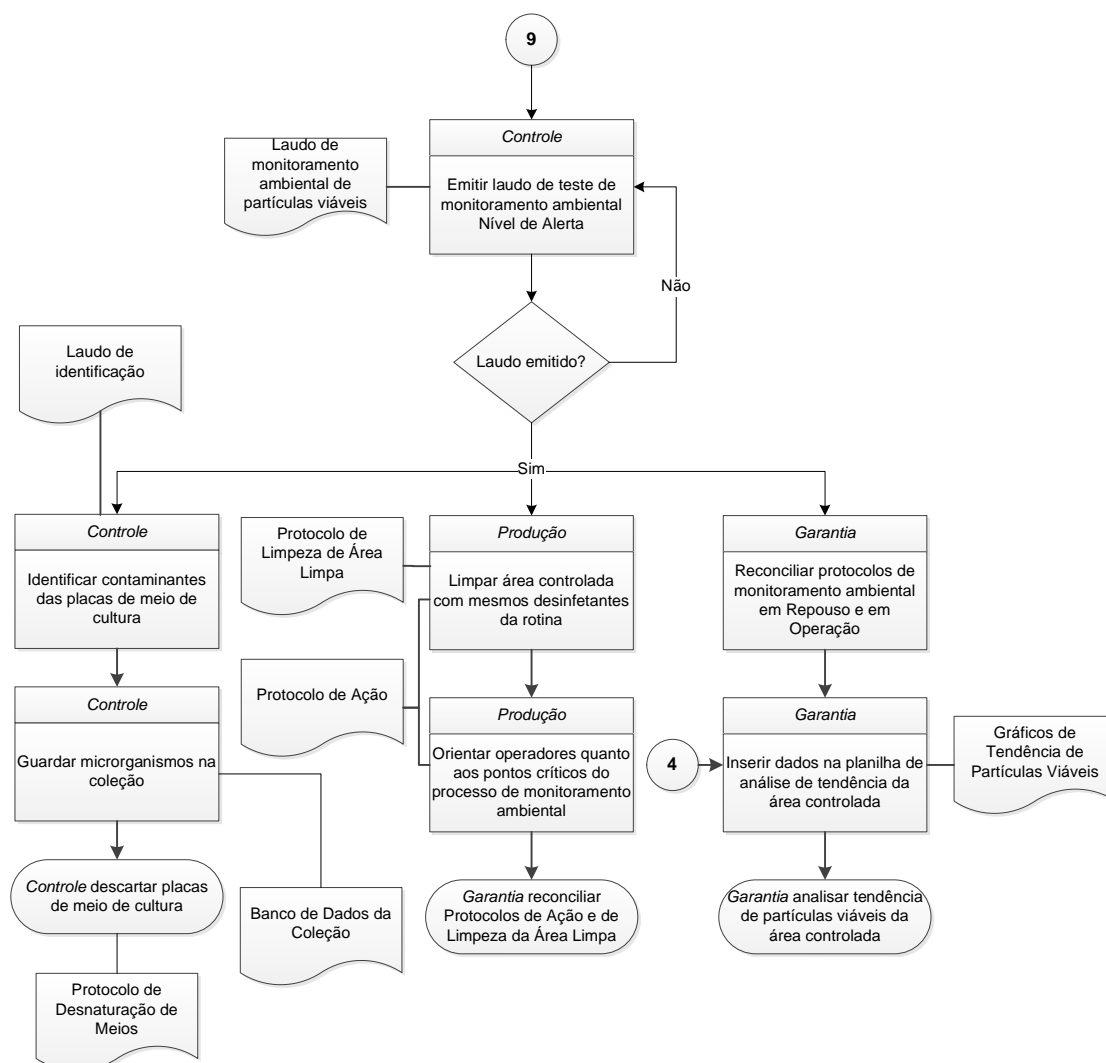
## APÊNDICE A - Diagrama do processo de monitoramento ambiental

### Processo de Monitoramento Ambiental



## APÊNDICE A - Diagrama do processo de monitoramento ambiental

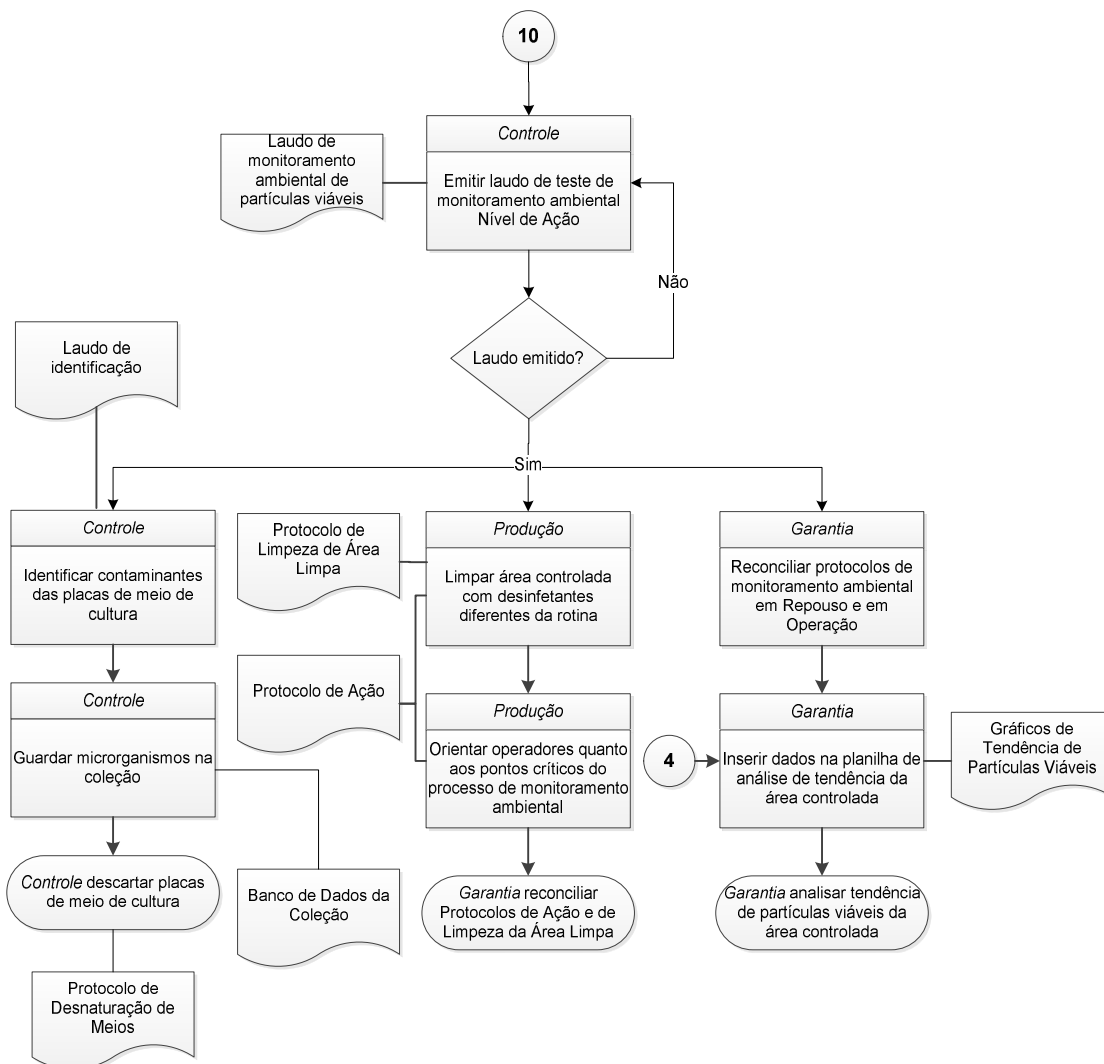
### Processo de Monitoramento Ambiental





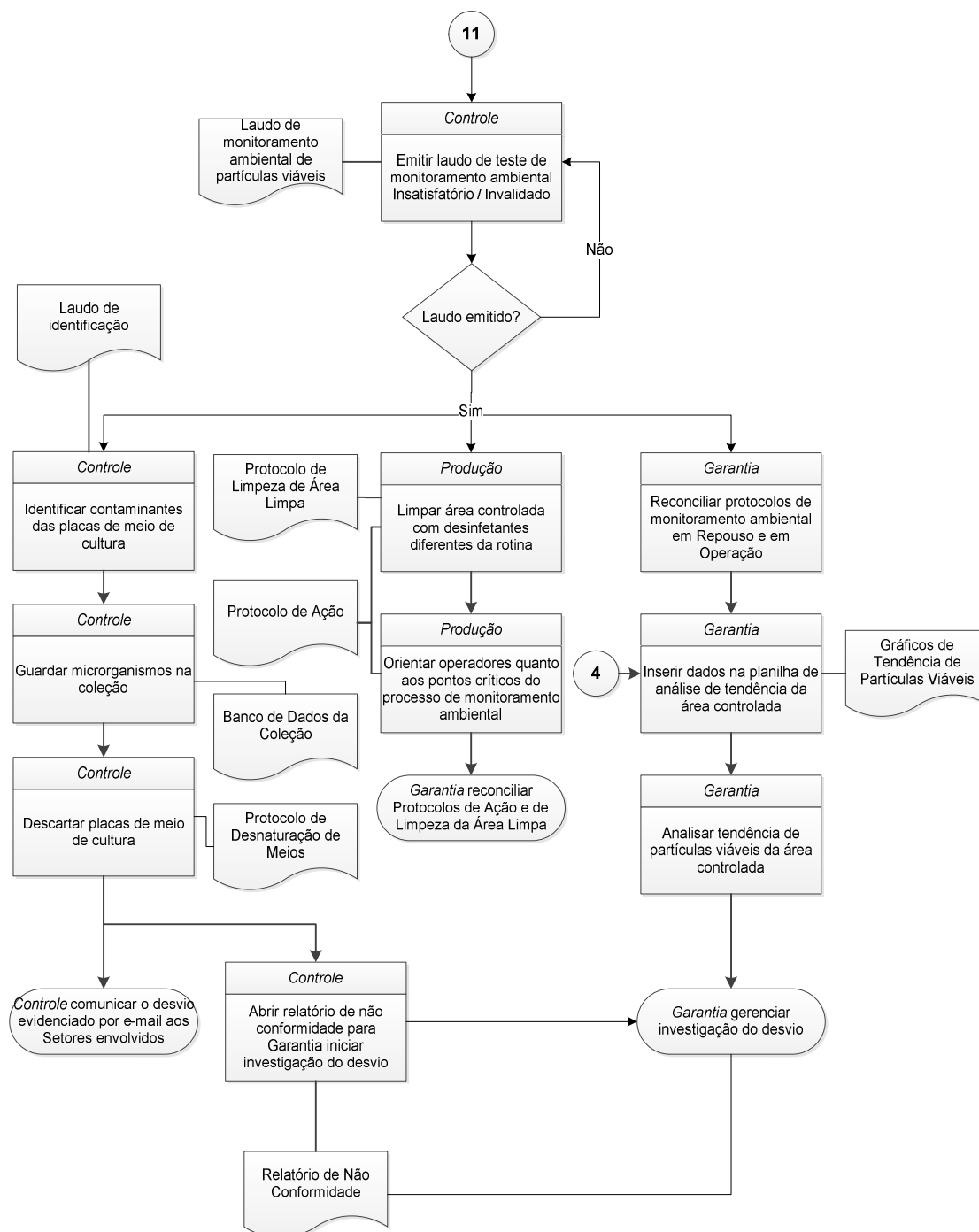
# APÊNDICE A - Diagrama do processo de monitoramento ambiental

## Processo de Monitoramento Ambiental



## APÊNDICE A - Diagrama do processo de monitoramento ambiental

### Processo de Monitoramento Ambiental



**APÊNDICE B - Lista das etapas do processo de monitoramento ambiental e documentos gerados/associados**

<b>Avaliação de riscos no processo de monitoramento ambiental</b>					
<b>Lista das etapas do processo de monitoramento ambiental e documentos gerados/associados</b>					
<b>Identificação da etapa do processo</b>	<b>Tipo de etapa</b>	<b>Descrição da etapa</b>	<b>Responsável</b>	<b>Documento / Registro da etapa</b>	<b>Documento / Registro associado</b>
1	Início	Sinalizar necessidade de produção na área controlada	Planejamento	Não aplicável.	Ata de reunião de produção
2	Processo	Verificar se as Certificações em Repouso e em Operação estão concluídas / vigentes	Produção	Não aplicável.	Não aplicável.
3	Controle	Certificações concluídas / vigentes?	Produção	Não aplicável.	Não aplicável.
4	Processo	Verificar / Sanar pendências com Validação	Produção	Não aplicável.	Não aplicável.
5	Processo	Verificar se as Validações de Limpeza e a Qualificação dos operadores estão concluídas / vigentes	Produção	Não aplicável.	Não aplicável.
6	Controle	Processos concluídos / vigentes?	Produção	Não aplicável.	Não aplicável.
7	Processo	Verificar / Sanar pendências com Validação	Produção	Não aplicável.	Não aplicável.
8	Processo	Verificar treinamentos dos operadores do Setor	Produção	Não aplicável.	Não aplicável.
9	Controle	Operadores treinados?	Produção	Não aplicável.	Não aplicável.
10	Processo	Verificar / Sanar pendências com Setores envolvidos	Produção	Não aplicável.	Não aplicável.
11	Processo	Verificar calibração de amostradores de ar e contadores de partículas	Produção	Não aplicável.	Não aplicável.
12	Controle	Instrumentos calibrados?	Produção	Não aplicável.	Não aplicável.
13	Processo	Solicitar calibração dos instrumentos do Setor e/ou instrumentos emprestados à Validação	Produção	Não aplicável.	Comunicação por e-mail.
14	Processo	Sinalizar Planejamento que a área controlada está liberada para produção	Produção	Não aplicável.	Comunicação por e-mail.
15	Processo	Atualizar e disponibilizar Cronograma de 6 semanas indicando processos / datas de utilização da área controlada	Planejamento	Cronograma de 6 semanas	Não aplicável.
16	Processo	Emitir ordem de produção	Planejamento	Ordem de Produção	Não aplicável.
17	Processo	Imprimir protocolos de monitoramento ambiental	Garantia	Protocolos de Monitoramento Ambiental em Repouso e em Operação	Não aplicável.
18	Processo	Limpar área controlada	Produção	Protocolo de Limpeza de Área Limpa	Não aplicável.
19	Processo	Checar esterilização das tampas dos amostradores de ar com Setor responsável	Produção	Não aplicável.	Lista de verificação em protocolo de produção de materiais esterilizados
20	Processo	Checar quantidade de papel térmico para contadores de partículas	Produção	Não aplicável.	Lista de verificação em protocolo de produção de materiais segregados para à produção
21	Processo	Solicitar placas de meio de cultura	Produção	Protocolo de Solicitação de Meios	Não aplicável.

## APÊNDICE B - Lista das etapas do processo de monitoramento ambiental e documentos gerados/associados

<b>Avaliação de riscos no processo de monitoramento ambiental</b>					
<b>Lista das etapas do processo de monitoramento ambiental e documentos gerados/associados</b>					
<b>Identificação da etapa do processo</b>	<b>Tipo de etapa</b>	<b>Descrição da etapa</b>	<b>Responsável</b>	<b>Documento / Registro da etapa</b>	<b>Documento / Registro associado</b>
22	Início	Fornecer dados das Certificações aos responsáveis pelo PMA	Validação	Não aplicável.	Protocolo de Certificações em Repouso / Operação de Sala Limpa
23	Processo	Determinar / Revisar pontos de monitoramento ambiental da área controlada	Garantia	Não aplicável.	Não aplicável.
24	Processo	Escrever / Revisar e aprovar procedimentos e protocolos de monitoramento ambiental do Setor	Garantia	Procedimentos e Protocolos de Monitoramento Ambiental do Setor	Não aplicável.
25	Processo	Treinar operadores do Setor	Garantia	Não aplicável.	Não aplicável.
26	Controle	Operadores treinados?	Garantia	Não aplicável.	Não aplicável.
27	Processo	Registrar treinamento	Garantia	Formulário de Treinamento de Qualificação em Serviço	Não aplicável.
28	Processo	Aguardar resultados de monitoramento ambiental da área controlada	Garantia e Produção	Não aplicável.	Não aplicável.
29	Controle	Laudos partículas viáveis emitidos?	Garantia e Produção	Não aplicável.	Não aplicável.
30	Controle	Registros de partículas totais impressos?	Garantia e Produção	Não aplicável.	Não aplicável.
31	Início	Adquirir placas de meio de cultura	Controle	Não aplicável.	Documentos de pedido de compra
32	Processo	Receber placas de meio de cultura para testes de monitoramento ambiental	Controle	Dossiê de Meios de Cultura	Não aplicável.
33	Processo	Enviar amostra das placas de meio de cultura para testes de controle de qualidade	Controle	Solicitação de Análise	Não aplicável.
34	Controle	Placas aprovadas?	Controle	Não aplicável.	Não aplicável.
35	Processo	Contactar fornecedor das placas de meio de cultura	Controle	Não aplicável.	Comunicação por e-mail.
36	Processo	Devolver placas de meio de cultura reprovadas ao fornecedor	Controle	Não aplicável.	Documentos do setor de Compras referentes à devolução de materiais
37	Processo	Disponibilizar placas de meios de cultura a Produção	Controle	Protocolo de Solicitação de Meios	Não aplicável.
38	Processo	Imprimir etiquetas para identificação das placas de meio de cultura	Produção	Não aplicável.	Etiquetas para identificação das placas de meio de cultura
39	Processo	Iniciar processo com entrada dos operadores na área controlada	Produção	Não existente.	Não aplicável.
40	Processo	Verificar placas na área controlada	Produção	Protocolo de Avaliação de Meios	Não aplicável.
41	Controle	Placas aprovadas?	Produção	Não aplicável.	Não aplicável.
42	Processo	Devolver placas de meio de cultura ao Controle	Produção	Não aplicável.	Não aplicável.

## APÊNDICE B - Lista das etapas do processo de monitoramento ambiental e documentos gerados/associados

Avaliação de riscos no processo de monitoramento ambiental					
Lista das etapas do processo de monitoramento ambiental e documentos gerados/associados					
Identificação da etapa do processo	Tipo de etapa	Descrição da etapa	Responsável	Documento / Registro da etapa	Documento / Registro associado
43	Processo	Verificar devolução deste lote de placas de meio de cultura por outros Setores	Controle	Não aplicável.	Não aplicável.
44	Controle	Mais de um Setor devolveu mesmo lote?	Controle	Não aplicável.	Não aplicável.
45	Fim	Descartar placas de meio de cultura devolvidas	Controle	Protocolo de Desnaturação de Meios de Cultura	Não aplicável.
46	Processo	Interromper disponibilização deste lote de placas de meio de cultura	Controle	Não aplicável.	Não aplicável.
47	Processo	Solicitar identificação de possíveis contaminantes nas placas de meio de cultura	Controle	Solicitação de Análise	Não aplicável.
48	Processo	Identificar possíveis contaminantes	Controle	Laudo de Identificação	Não aplicável.
49	Processo	Comunicar Garantia quanto ao desvio no lote de placas de meio de cultura	Controle	Não aplicável.	Comunicação por e-mail.
50	Processo	Aguardar resultados de monitoramento ambiental dos Setores com lote em questão	Garantia	Não aplicável.	Não aplicável.
51	Controle	Laudos partículas viáveis emitidos?	Garantia	Não aplicável.	Não aplicável.
52	Processo	Etiquetar as placas de meio de cultura	Produção	Não aplicável.	Etiquetas para identificação das placas de meio de cultura
53	Processo	Iniciar monitoramento ambiental de partículas viáveis dos pontos pré-determinados em Operação	Produção	Protocolo de Monitoramento Ambiental em Operação	Não aplicável.
54	Processo	Iniciar monitoramento ambiental de partículas viáveis dos pontos pré-determinados em Repouso	Produção	Protocolo de Monitoramento Ambiental em Repouso	Não aplicável.
55	Processo	Embalar placas de meio de cultura para transporte ao final do monitoramento ambiental	Produção	Não aplicável.	Não aplicável.
56	Processo	Encaminhar placas de meio de cultura para incubação no Controle	Produção	Solicitação de Análise	Não aplicável.
57	Processo	Incubar placas de meio de cultura	Controle	Protocolo de Leitura de Testes de Monitoramento Ambiental	Não aplicável.
58	Processo	Realizar leitura das placas de meio de cultura no tempo pré-determinado	Controle	Protocolo de Leitura de Testes de Monitoramento Ambiental	Não aplicável.
59	Processo	Iniciar monitoramento ambiental de partículas totais dos pontos pré-determinados em Operação	Produção	Protocolo de Monitoramento Ambiental em Operação	Não aplicável.
60	Controle	Monitoramento ambiental OK?	Produção	Não aplicável.	Não aplicável.
61	Processo	Comunicar desvio ao supervisor do Setor e à Garantia para checar continuidade do processo	Produção	Não aplicável.	Não aplicável.
62	Controle	Interromper processo?	Produção	Não aplicável.	Não aplicável.
63	Processo	Interromper processo	Produção	Não aplicável.	Não aplicável.

## APÊNDICE B - Lista das etapas do processo de monitoramento ambiental e documentos gerados/associados

<b>Avaliação de riscos no processo de monitoramento ambiental</b>					
<b>Lista das etapas do processo de monitoramento ambiental e documentos gerados/associados</b>					
<b>Identificação da etapa do processo</b>	<b>Tipo de etapa</b>	<b>Descrição da etapa</b>	<b>Responsável</b>	<b>Documento / Registro da etapa</b>	<b>Documento / Registro associado</b>
64	Processo	Limpar área controlada	Produção	Protocolo de Limpeza de Área Limpa e Protocolo de Ação	Não aplicável.
65	Processo	Orientar operadores quanto aos pontos críticos do processo de monitoramento ambiental	Produção	Protocolo de Ação	Não aplicável.
66	Fim	Reconciliar protocolos de ação e de limpeza da área limpa	Garantia	Não aplicável.	Não aplicável.
67	Processo	Abrir Relatório de Não Conformidade para Garantia iniciar investigação do desvio	Produção	Relatório de Não Conformidade	Quaisquer outros documentos necessários à investigação
68	Fim	Gerenciar investigação do desvio	Garantia	Relatório de Não Conformidade	Quaisquer outros documentos necessários à investigação
69	Processo	Iniciar monitoramento ambiental de partículas totais dos pontos pré-determinados em Repouso	Produção	Protocolo de Monitoramento Ambiental em Repouso	Não aplicável.
70	Processo	Aguardar impressão dos registros de monitoramento ambiental de partículas totais	Produção	Registros de Partículas Totais	Não aplicável.
71	Controle	Registros de partículas totais impressos?	Produção	Não aplicável.	Não aplicável.
72	Processo	Supervisor do Setor analisar registros impressos de partículas totais	Produção	Não aplicável.	Protocolo de Monitoramento Ambiental em Operação
73	Processo	Analisar registros impressos de partículas totais	Garantia	Não aplicável.	Não aplicável.
74	Processo	Inserir dados na planilha de análise de tendência da área controlada	Garantia	Gráficos de tendência de partículas totais	Não aplicável.
75	Fim	Analisar tendência de partículas totais da área controlada	Garantia	Não aplicável.	Não aplicável.
76	Processo	Interpretar resultados de monitoramento ambiental lidos	Controle	Não aplicável.	Não aplicável.
77	Dado do processo	Satisfatório	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.
78	Processo	Emitir laudo de teste de monitoramento ambiental Satisfatório	Controle	Laudo de Teste de Monitoramento Ambiental	Não aplicável.
79	Controle	Laudo emitido?	Controle	Não aplicável.	Não aplicável.
80	Processo	Identificar contaminantes das placas de meio de cultura	Controle	Laudo de Identificação	Não aplicável.
81	Processo	Guardar microrganismos na coleção	Controle	Banco de dados da coleção de microrganismos.	Não aplicável.
82	Fim	Descartar placas de meio de cultura	Controle	Protocolo de Desnaturação de Meios de Cultura	Não aplicável.
83	Processo	Reconciliar protocolos de monitoramento ambiental em Repouso e em Operação	Garantia	Não aplicável.	Não aplicável.
84	Processo	Inserir dados na planilha de análise de tendência da área controlada	Garantia	Gráficos de tendência de partículas viáveis	Não aplicável.

## APÊNDICE B - Lista das etapas do processo de monitoramento ambiental e documentos gerados/associados

Avaliação de riscos no processo de monitoramento ambiental					
Lista das etapas do processo de monitoramento ambiental e documentos gerados/associados					
Identificação da etapa do processo	Tipo de etapa	Descrição da etapa	Responsável	Documento / Registro da etapa	Documento / Registro associado
85	Processo	Analisar tendência de partículas viáveis da área controlada	Garantia	Não aplicável.	Não aplicável.
86	Dado do processo	Nível de Alerta	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.
87	Processo	Emitir laudo de teste de monitoramento ambiental Nível de Alerta	Controle	Laudo de Teste de Monitoramento Ambiental	Não aplicável.
88	Controle	Laudo emitido?	Controle	Não aplicável.	Não aplicável.
89	Processo	Identificar contaminantes das placas de meio de cultura	Controle	Laudo de Identificação	Não aplicável.
90	Processo	Guardar microrganismos na coleção	Controle	Banco de dados da coleção de microrganismos.	Não aplicável.
91	Fim	Descartar placas de meio de cultura	Controle	Protocolo de Desnaturação de Meios de Cultura	Não aplicável.
92	Processo	Limpar área controlada com mesmos desinfetantes da rotina	Produção	Protocolo de Limpeza de Área Limpa e Protocolo de Ação	Não aplicável.
93	Processo	Orientar operadores quanto aos pontos críticos do processo de monitoramento ambiental	Produção	Protocolo de Ação	Não aplicável.
94	Fim	Reconciliar protocolos de ação e de limpeza da área limpa	Garantia	Não aplicável.	Não aplicável.
95	Processo	Reconciliar protocolos de monitoramento ambiental em Repouso e em Operação	Garantia	Não aplicável.	Não aplicável.
96	Processo	Inserir dados na planilha de análise de tendência da área controlada	Garantia	Gráficos de tendência de partículas viáveis	Não aplicável.
97	Fim	Analisar tendência de partículas viáveis da área controlada	Garantia	Não aplicável.	Não aplicável.
98	Dado do processo	Nível de Ação	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.
99	Processo	Emitir laudo de teste de monitoramento ambiental Nível de Ação	Controle	Laudo de Teste de Monitoramento Ambiental	Não aplicável.
100	Controle	Laudo emitido?	Controle	Não aplicável.	Não aplicável.
101	Processo	Identificar contaminantes das placas de meio de cultura	Controle	Laudo de Identificação	Não aplicável.
102	Processo	Guardar microrganismos na coleção	Controle	Banco de dados da coleção de microrganismos.	Não aplicável.
103	Fim	Descartar placas de meio de cultura	Controle	Protocolo de Desnaturação de Meios de Cultura	Não aplicável.
104	Processo	Limpar área controlada com desinfetantes diferentes da rotina	Produção	Protocolo de Limpeza de Área Limpa e Protocolo de Ação	Não aplicável.
105	Processo	Orientar operadores quanto aos pontos críticos do processo de monitoramento ambiental	Produção	Protocolo de Ação	Não aplicável.

## APÊNDICE B - Lista das etapas do processo de monitoramento ambiental e documentos gerados/associados

Avaliação de riscos no processo de monitoramento ambiental					
Lista das etapas do processo de monitoramento ambiental e documentos gerados/associados					
Identificação da etapa do processo	Tipo de etapa	Descrição da etapa	Responsável	Documento / Registro da etapa	Documento / Registro associado
106	Fim	Reconciliar protocolos de ação e de limpeza da área limpa	Garantia	Não aplicável.	Não aplicável.
107	Processo	Reconciliar protocolos de monitoramento ambiental em Repouso e em Operação	Garantia	Não aplicável.	Não aplicável.
108	Processo	Inserir dados na planilha de análise de tendência da área controlada	Garantia	Gráficos de tendência de partículas viáveis	Não aplicável.
109	Fim	Analisar tendência de partículas viáveis da área controlada	Garantia	Não aplicável.	Não aplicável.
110	Dado do processo	Insatisfatório	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.
111	Dado do processo	Invalidado	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.
112	Processo	Emitir laudo de teste de monitoramento ambiental Insatisfatório / Invalidado	Controle	Laudo de Teste de Monitoramento Ambiental	Não aplicável.
113	Controle	Laudo emitido?	Controle	Não aplicável.	Não aplicável.
114	Processo	Identificar contaminantes das placas de meio de cultura	Controle	Laudo de Identificação	Não aplicável.
115	Processo	Guardar microrganismos na coleção	Controle	Banco de dados da coleção de microrganismos.	Não aplicável.
116	Processo	Descartar placas de meio de cultura	Controle	Protocolo de Desnaturação de Meios de Cultura	Não aplicável.
117	Fim	Comunicar o desvio evidenciado por e-mail aos Setores envolvidos	Controle	Não aplicável.	Comunicação por e-mail.
118	Processo	Abrir Relatório de Não Conformidade para Garantia iniciar investigação do desvio	Controle	Relatório de Não Conformidade	Quaisquer outros documentos necessários à investigação
119	Processo	Limpar área controlada com desinfetantes diferentes da rotina	Produção	Protocolo de Limpeza de Área Limpa e Protocolo de Ação	Não aplicável.
120	Processo	Orientar operadores quanto aos pontos críticos do processo de monitoramento ambiental	Produção	Protocolo de Ação	Não aplicável.
121	Fim	Reconciliar protocolos de ação e de limpeza da área limpa	Garantia	Não aplicável.	Não aplicável.
122	Processo	Reconciliar protocolos de monitoramento ambiental em Repouso e em Operação	Garantia	Não aplicável.	Não aplicável.
123	Processo	Inserir dados na planilha de análise de tendência da área controlada	Garantia	Gráficos de tendência de partículas viáveis	Não aplicável.
124	Processo	Analisar tendência de partículas viáveis da área controlada	Garantia	Não aplicável.	Não aplicável.
125	Fim	Gerenciar investigação do desvio	Garantia	Relatório de Não Conformidade	Quaisquer outros documentos necessários à investigação



**APÊNDICE C - Planilha de determinação de perigos e pontos críticos de controle**

Avaliação de riscos no processo de monitoramento ambiental								
Planilha de determinação de perigos e pontos críticos de controle - HACCP								
Identificação da etapa do processo	Descrição da etapa	Natureza do Perigo	Perigo Potencial	Impacto do perigo	Medida de controle existente		É um PCC?	Pergunta que classificou o perigo
					Medida de controle	Requisito BPF		
1	Sinalizar necessidade de produção na área controlada	Químico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não	---
		Físico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Biológico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Outros	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
2	Verificar se as Certificações em Repouso e em Operação estão concluídas / vigentes	Químico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.	Sim	P3
		Físico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Biológico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Outros	* Datas das Certificações em andamento / vigentes não avaliadas adequadamente.	* Utilização indevida da área controlada para produção; * Resultados dos testes de monitoramento ambiental não confiáveis; * Análise final em relação à qualidade do produto comprometida.	* Protocolos de certificação em repouso e em operação das áreas controladas aprovado e controlado pela Garantia; * Certificações em Repouso e em Operação da área controlada acordadas previamente à certificação entre Produção e Validação com aprovação do Plano de Certificação de Sala Limpa.	Sim		
3	Certificações concluídas / vigentes?	Químico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não	---
		Físico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Biológico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Outros	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
4	Verificar / Sanar pendências com Validação	Químico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não	---
		Físico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Biológico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Outros	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
5	Verificar se as Validações de Limpeza e a Qualificação dos operadores estão concluídas / vigentes	Químico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.	Sim	P3
		Físico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Biológico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Outros	* Processos de limpeza da área controlada não validados em sua totalidade; * Operadores não aprovados na qualificação / desqualificados.	* Utilização indevida da área controlada para produção; * Resultados dos testes de monitoramento ambiental não confiáveis; * Análise final em relação à qualidade do produto comprometida.	* Protocolos de validação de limpeza e de qualificação de operadores aprovados e controlados pela Garantia; * Processos de limpeza da área controlada acordados previamente à validação entre Produção e Validação com aprovação do Plano de Validação de Limpeza; * Planilha disponível na Intranet contendo nome de todos os operadores qualificados atualizada a cada qualificação realizada pela Validação.	Sim		
6	Processos concluídos / vigentes?	Químico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não	---
		Físico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Biológico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Outros	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		

## APÊNDICE C - Planilha de determinação de perigos e pontos críticos de controle

Avaliação de riscos no processo de monitoramento ambiental								
Planilha de determinação de perigos e pontos críticos de controle - HACCP								
Identificação da etapa do processo	Descrição da etapa	Natureza do Perigo	Perigo Potencial	Impacto do perigo	Medida de controle existente		É um PCC?	Pergunta que classificou o perigo
					Medida de controle	Requisito BPF		
7	Verificar / Sanar pendências com Validação	Químico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não	---
		Físico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Biológico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Outros	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
8	Verificar treinamentos dos operadores do Setor	Químico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.	Sim	P3
		Físico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Biológico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Outros	* Formulários de Treinamento de Qualificação em Serviço não atualizados na área; * Formulário de Treinamento de Qualificação em Serviço não atualizados na Garantia; * Operadores do processo não treinados.	* Operadores sem conhecimento das atividades para participarem dos processos nas áreas controladas; * Resultados dos testes de monitoramento ambiental não confiáveis; * Análise final em relação à qualidade do produto comprometida.	* Treinamentos periódicos de todos os funcionários em como realizar treinamentos internos nas atividades de rotina e como registrar tais treinamentos.	Sim		
9	Operadores treinados?	Químico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não	---
		Físico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Biológico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Outros	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
10	Verificar / Sanar pendências com Setores envolvidos	Químico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não	---
		Físico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Biológico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Outros	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
11	Verificar calibração de amostradores de ar e contadores de partículas	Químico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.	Sim	P3
		Físico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Biológico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Outros	* Etiquetas de calibração não atualizadas; * Instrumentos sem etiqueta de calibração.	* Utilização de instrumentos com calibração vencida.	* Instrumentos de reserva previamente calibrados na Validação para substituição de instrumentos vencidos; * Plano de Calibração previamente aprovado entre Produção e Validação.	Sim		
12	Instrumentos calibrados?	Químico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não	---
		Físico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Biológico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Outros	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
13	Solicitar calibração dos instrumentos do Setor e/ou instrumentos emprestados à Validação	Químico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não	---
		Físico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Biológico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Outros	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		

## APÊNDICE C - Planilha de determinação de perigos e pontos críticos de controle

Avaliação de riscos no processo de monitoramento ambiental								
Planilha de determinação de perigos e pontos críticos de controle - HACCP								
Identificação da etapa do processo	Descrição da etapa	Natureza do Perigo	Perigo Potencial	Impacto do perigo	Medida de controle existente		É um PCC?	Pergunta que classificou o perigo
					Medida de controle	Requisito BPF		
14	Sinalizar Planejamento que a área controlada está liberada para produção	Químico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.	Sim	P3
		Físico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Biológico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Outros	* Área controlada liberada indevidamente.	* Utilização indevida da área controlada para produção; * Resultados dos testes de monitoramento ambiental não confiáveis; * Análise final em relação à qualidade do produto comprometida.	* Ausência de medidas de controle.	---		
15	Atualizar e disponibilizar Cronograma de 6 semanas indicando processos / datas de utilização da área controlada	Químico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não	---
		Físico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Biológico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Outros	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
16	Emitir ordem de produção	Químico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não	---
		Físico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Biológico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Outros	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
17	Imprimir protocolos de monitoramento ambiental	Químico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.	Sim	P3
		Físico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Biológico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Outros	* Impressão de protocolos de monitoramento ambiental inadequados à área controlada e/ou ao processo que ocorrerá na área controlada.	* Monitoramento ambiental da área controlada em pontos não críticos aos processos; * Resultados dos testes de monitoramento ambiental não confiáveis; * Análise final em relação à qualidade do produto comprometida.	* Conferência pela Produção dos protocolos recebidos da Garantia.	Sim		
18	Limpar área controlada	Químico	* Concentração dos agentes saneantes inadequada ao processo de limpeza.	* Não eliminação / remoção dos contaminantes devido a baixa concentração das soluções desinfetantes; * Alta concentração dos agentes saneantes causando desconforto e, conseqüentemente, limpeza inadequada da área controlada; * Contaminação da área controlada; * Contaminação do produto.	* Registro do preparo de solução de limpeza em protocolo aprovado e controlado pela Garantia no momento da atividade; * Protocolo de preparo de solução de limpeza reconciliado pela Garantia após conclusão da atividade; * Monitoramento da sanitização da área controlada.	Sim	Sim	P3
		Físico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Biológico	* Arraste da contaminação/sujidades para pontos críticos da área controlada.	* Contaminação da área controlada; * Contaminação do produto.	* Treinamentos periódicos dos operadores em relação ao processo de limpeza das áreas controladas; * Monitoramento da sanitização da área controlada.	Sim		
		Outros	* Tempo de ação do saneante não respeitado pelo operador responsável pela limpeza.	* Contaminação da área controlada; * Contaminação do produto.	* Registro da limpeza da área controlada em protocolo aprovado e controlado pela Garantia no momento da atividade; * Protocolo de limpeza da área controlada reconciliados pela Garantia após conclusão da atividade; * Monitoramento da sanitização da área controlada.	Sim		

## APÊNDICE C - Planilha de determinação de perigos e pontos críticos de controle

Avaliação de riscos no processo de monitoramento ambiental								
Planilha de determinação de perigos e pontos críticos de controle - HACCP								
Identificação da etapa do processo	Descrição da etapa	Natureza do Perigo	Perigo Potencial	Impacto do perigo	Medida de controle existente		É um PCC?	Pergunta que classificou o perigo
					Medida de controle	Requisito BPF		
19	Checar esterilização das tampas dos amostradores de ar com Setor responsável	Químico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.	Sim	P3
		Físico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Biológico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Outros	* Tampas dos amostradores de ar não esterilizadas; * Tampas dos amostradores de ar esterilizadas inadequadamente.	* Contaminação das placas de meio de cultura nos testes de monitoramento ambiental; * Não monitoramento de todos os pontos de monitoramento ambiental preconizados; * Resultados dos testes de monitoramento ambiental não confiáveis; * Análise final em relação à qualidade do produto comprometida.	* Qualificação periódica dos autoclaves; * Validação periódica ou sempre que necessária das cargas e ciclos dos autoclaves; * Disponibilização prévia do Cronograma de 6 semanas às áreas de produção pelo Planejamento.	Sim		
20	Checar quantidade de papel térmico para contadores de partículas	Químico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.	Sim	P3
		Físico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Biológico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Outros	* Ausência de papel térmico para contadores de partículas.	* Não monitoramento de todos os pontos de monitoramento ambiental preconizados; * Resultados dos testes de monitoramento ambiental não confiáveis; * Análise final em relação à qualidade do produto comprometida.	* Treinamentos periódicos dos operadores quanto à amostragem de partículas totais; * Contadores de partículas com memória interna suficiente para armazenamento de inúmeras contagens.	Sim		
21	Solicitar placas de meio de cultura	Químico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.	Sim	P3
		Físico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Biológico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Outros	* Quantidade de placas solicitada inferior a quantidade total necessária para realização do teste.	* Não monitoramento de todos os pontos de monitoramento ambiental preconizados; * Análise final em relação à qualidade do produto comprometida.	* Ausência de medidas de controle.	---		
22	Fornecer dados das Certificações aos responsáveis pelo PMA	Químico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.	Sim	P3
		Físico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Biológico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Outros	* Planta da área controlada desatualizada; * Disposição dos pontos de monitoramento divergente dos pontos amostrados durante as certificações * Valores da contagem de partículas viáveis e totais não atualizados.	* Escolha dos pontos críticos para testes de monitoramento ambiental inadequada; * Resultados dos testes de monitoramento ambiental não confiáveis; * Análise final em relação à qualidade do produto comprometida.	* Protocolos de certificação em repouso e em operação das áreas controladas aprovado e controlado pela Garantia.	Sim		
23	Determinar / Revisar pontos de monitoramento ambiental da área controlada	Químico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.	Sim	P3
		Físico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Biológico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Outros	* Escolha inadequada dos pontos de monitoramento baseada em desconhecimento do processo que ocorre na área controlada; * Escolha inadequada dos pontos de monitoramento baseada em dados errados fornecidos pela Validação. * Procedimentos e protocolos com dados inadequados ou incompleto.	* Monitoramento ambiental da área controlada em pontos não críticos aos processos; * Resultados dos testes de monitoramento ambiental não confiáveis; * Análise final em relação à qualidade do produto comprometida.	* Entrevista com supervisor e operadores da área para conhecimento do processo e das movimentações na área controlada; * Acompanhamento periódico do processo; * Avaliação da última revisão dos protocolos de certificação em repouso e em operação.	Sim		

## APÊNDICE C - Planilha de determinação de perigos e pontos críticos de controle

Avaliação de riscos no processo de monitoramento ambiental								
Planilha de determinação de perigos e pontos críticos de controle - HACCP								
Identificação da etapa do processo	Descrição da etapa	Natureza do Perigo	Perigo Potencial	Impacto do perigo	Medida de controle existente		É um PCC?	Pergunta que classificou o perigo
					Medida de controle	Requisito BPF		
24	Escrever / Revisar e aprovar procedimentos e protocolos de monitoramento ambiental do Setor	Químico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.	Sim	P3
		Físico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Biológico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Outros	* Procedimentos e protocolos com dados inadequados ou incompleto.	* Monitoramento ambiental da área controlada em pontos não críticos aos processos; * Resultados dos testes de monitoramento ambiental não confiáveis; * Análise final em relação à qualidade do produto comprometida.	* Definição dos pontos de monitoramento conforme dados da última revisão dos protocolos de certificação em repouso e em operação; * Validação, Controle e Produção envolvidos na elaboração do procedimento.	Sim		
25	Treinar operadores do Setor	Químico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não	---
		Físico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Biológico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Outros	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
26	Operadores treinados?	Químico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não	---
		Físico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Biológico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Outros	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
27	Registrar treinamento	Químico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.	Sim	P3
		Físico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Biológico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Outros	* Supervisor da área controlada não disponibilizar Formulário de Treinamento para Garantia; * Garantia não atualizar planilha de treinamento do procedimento vigente devido ao não recebimento do Formulário.	* Operadores sem conhecimento das atividades para participarem dos processos nas áreas controladas; * Resultados dos testes de monitoramento ambiental não confiáveis; * Análise final em relação à qualidade do produto comprometida.	* Treinamentos periódicos de todos os funcionários em como realizar treinamentos internos nas atividades de rotina e como registrar tais treinamentos.	Sim		
28	Aguardar resultados de monitoramento ambiental da área controlada	Químico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não	---
		Físico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Biológico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Outros	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
29	Laudos partículas viáveis emitidos?	Químico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não	---
		Físico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Biológico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Outros	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		

## APÊNDICE C - Planilha de determinação de perigos e pontos críticos de controle

Avaliação de riscos no processo de monitoramento ambiental								
Planilha de determinação de perigos e pontos críticos de controle - HACCP								
Identificação da etapa do processo	Descrição da etapa	Natureza do Perigo	Perigo Potencial	Impacto do perigo	Medida de controle existente		É um PCC?	Pergunta que classificou o perigo
					Medida de controle	Requisito BPF		
30	Registros de partículas totais impressos?	Químico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não	---
		Físico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Biológico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Outros	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
31	Adquirir placas de meio de cultura	Químico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.	Sim	P3
		Físico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Biológico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Outros	* Adquirir placas de meio de cultura não irradiadas; * Comprar placas de meio de cultura de fornecedor desqualificado.	* Contaminação das placas de meio de cultura utilizadas nos testes de monitoramento ambiental; * Resultados dos testes de monitoramento ambiental não confiáveis; * Análise final em relação à qualidade do produto comprometida.	* Padronização da especificação dos meios de cultura utilizados nos testes; * Qualificação de fornecedores de placas de meio de cultura estabelecida.	Sim		
32	Receber placas de meio de cultura para testes de monitoramento ambiental	Químico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.	Sim	P3
		Físico	* Temperatura da área de armazenagem no recebimento das placas de meio de cultura inadequada.	* Comprometimento da viabilidade do meio de cultura das placas; * Resultados dos testes de monitoramento ambiental não confiáveis; * Análise final em relação à qualidade do produto comprometida.	* Armazenagem de meios de cultura em áreas segregadas para esta finalidade.	Sim		
		Biológico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Outros	* Não recebimento das placas de meio de cultura na data programada.	* Processo na área controlada não avaliado quanto ao teste de monitoramento ambiental; * Análise final em relação à qualidade do produto comprometida.	* Estoque estratégico de placas de meio de cultura para suprir atrasos de entrega de até 2 semanas.	Sim		
33	Enviar amostra das placas de meio de cultura para testes de controle de qualidade	Químico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.	Sim	P3
		Físico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Biológico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Outros	* Esquecimento da segregação de amostras para testes de controle de qualidade.	* Disponibilização para os setores de placas de meio de cultura impróprias ao uso; * Resultados dos testes de monitoramento ambiental não confiáveis; * Análise final em relação à qualidade do produto comprometida.	* Compra de meios de cultura de fornecedores qualificados; * Compra de meios de cultura irradiados após processo de envase; * Padronização quanto a segregação e entrega das amostras no momento do recebimento.	Sim		
34	Placas aprovadas?	Químico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não	---
		Físico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Biológico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Outros	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
35	Contactar fornecedor das placas de meio de cultura	Químico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não	---
		Físico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Biológico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Outros	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		

## APÊNDICE C - Planilha de determinação de perigos e pontos críticos de controle

Avaliação de riscos no processo de monitoramento ambiental								
Planilha de determinação de perigos e pontos críticos de controle - HACCP								
Identificação da etapa do processo	Descrição da etapa	Natureza do Perigo	Perigo Potencial	Impacto do perigo	Medida de controle existente		É um PCC?	Pergunta que classificou o perigo
					Medida de controle	Requisito BPF		
36	Devolver placas de meio de cultura reprovadas ao fornecedor	Químico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.	Sim	P3
		Físico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Biológico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Outros	* Devolução de lotes de placas de meio de cultura aprovados.	* Disponibilização para os setores de placas de meio de cultura impróprias ao uso; * Resultados dos testes de monitoramento ambiental não confiáveis; * Análise final em relação à qualidade do produto comprometida.	* Segregação física de lotes de placas de meio de cultura em testes de controle de qualidade.	Sim		
37	Disponibilizar placas de meios de cultura a Produção	Químico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.	Sim	P3
		Físico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Biológico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Outros	* Entrega de placas de meio de cultura oriundas de lotes reprovados ou em análise.	* Disponibilização para os setores de placas de meio de cultura impróprias ao uso; * Resultados dos testes de monitoramento ambiental não confiáveis; * Análise final em relação à qualidade do produto comprometida.	* Segregação física de lotes de placas de meio de cultura em testes de controle de qualidade.	Sim		
38	Imprimir etiquetas para identificação das placas de meio de cultura	Químico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.	Sim	P3
		Físico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Biológico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Outros	* Impressão de etiquetas com descrição dos pontos divergentes dos pontos que efetivamente devem ser monitorados.	* Monitoramento ambiental da área controlada em pontos não críticos aos processos; * Resultados dos testes de monitoramento ambiental não confiáveis; * Análise final em relação à qualidade do produto comprometida.	* Padronização das etiquetas para identificação das placas de meio de cultura disponibilizada pela Garantia para cada área controlada de acordo com o procedimento vigente; * Protocolos de monitoramento ambiental preenchidos no momento da atividade.	Sim		
39	Iniciar processo com entrada dos operadores na área controlada	Químico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.	Sim	P3
		Físico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Biológico	* Contaminação da área controlada em decorrência do processo de vestimenta dos operadores inadequado; * Contaminação da roupa dos operadores devido ao processo de vestimenta dos operadores inadequado; * Mais de um operador na antecâmara para processo de vestimenta levando a contaminação deste ambiente e consequente propagação da contaminação para outros operadores.	* Resultados dos testes de monitoramento ambiental não confiáveis; * Análise final em relação à qualidade do produto comprometida; * Contaminação do produto.	* Treinamentos periódicos dos operadores em relação ao processo de vestimenta para entrada nas áreas controladas.	Sim		
		Outros	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
40	Verificar placas na área controlada	Químico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.	Sim	P3
		Físico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Biológico	* Contaminação da placa de meio de cultura pelo manuseio inadequado do operador responsável pelo teste.	* Resultados dos testes de monitoramento ambiental não confiáveis; * Análise final em relação à qualidade do produto comprometida.	* Treinamentos periódicos dos operadores quanto a manipulação das placas de meio de cultura.	Sim		
		Outros	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		

## APÊNDICE C - Planilha de determinação de perigos e pontos críticos de controle

Avaliação de riscos no processo de monitoramento ambiental								
Planilha de determinação de perigos e pontos críticos de controle - HACCP								
Identificação da etapa do processo	Descrição da etapa	Natureza do Perigo	Perigo Potencial	Impacto do perigo	Medida de controle existente		É um PCC?	Pergunta que classificou o perigo
					Medida de controle	Requisito BPF		
41	Placas aprovadas?	Químico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não	---
		Físico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Biológico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Outros	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
42	Devolver placas de meio de cultura ao Controle	Químico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não	---
		Físico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Biológico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Outros	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
43	Verificar devolução deste lote de placas de meio de cultura por outros Setores	Químico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não	---
		Físico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Biológico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Outros	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
44	Mais de um Setor devolveu mesmo lote?	Químico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não	---
		Físico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Biológico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Outros	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
45	Descartar placas de meio de cultura devolvidas	Químico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não	---
		Físico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Biológico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Outros	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
46	Interromper disponibilização deste lote de placas de meio de cultura	Químico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.	Sim	P3
		Físico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Biológico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Outros	* Falta de outro lote de placas de meio de cultura para realização de testes de monitoramento ambiental.	* Não realização de testes de monitoramento ambiental nos processos; * Análise final em relação à qualidade do produto comprometida.	* Estoque estratégico de placas de meio de cultura para suprir atrasos de entrega de até 2 semanas.	Sim		
47	Solicitar identificação de possíveis contaminantes nas placas de meio de cultura	Químico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.	Sim	P3
		Físico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Biológico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Outros	* Esquecimento da segregação das placas devolvidas para identificação; * Continuidade quanto a disponibilização de placas de meio de cultura impróprias para uso.	* Microrganismos não determinados/identificados.	* Padronização quanto a entrega imediata das placas de meio de cultura devolvidas no momento da devolução.	Sim		



## APÊNDICE C - Planilha de determinação de perigos e pontos críticos de controle

Avaliação de riscos no processo de monitoramento ambiental								
Planilha de determinação de perigos e pontos críticos de controle - HACCP								
Identificação da etapa do processo	Descrição da etapa	Natureza do Perigo	Perigo Potencial	Impacto do perigo	Medida de controle existente		É um PCC?	Pergunta que classificou o perigo
					Medida de controle	Requisito BPF		
48	Identificar possíveis contaminantes	Químico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não	---
		Físico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Biológico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Outros	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
49	Comunicar Garantia quanto ao desvio no lote de placas de meio de cultura	Químico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.	Sim	P5
		Físico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Biológico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Outros	* Comunicação errônea quanto ao lote de placas de meio de cultura com desvio de qualidade.	* Disponibilização de placas de meio de cultura de um lote impróprio para uso; * Resultados dos testes de monitoramento ambiental não confiáveis; * Análise final em relação à qualidade do produto comprometida;	* Ausência de medidas de controle.	---		
50	Aguardar resultados de monitoramento ambiental dos Setores com lote em questão	Químico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não	---
		Físico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Biológico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Outros	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
51	Laudos partículas viáveis emitidos?	Químico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não	---
		Físico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Biológico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Outros	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
52	Etiquetar as placas de meio de cultura	Químico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.	Sim	P3
		Físico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Biológico	* Contaminação da placa de meio de cultura pelo manuseio inadequado do operador responsável pelo teste.	* Resultados dos testes de monitoramento ambiental não confiáveis; * Análise final em relação à qualidade do produto comprometida.	* Treinamentos periódicos dos operadores quanto a manipulação das placas de meio de cultura.	Sim		
		Outros	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
53	Iniciar monitoramento ambiental de partículas viáveis dos pontos pré-determinados em Operação	Químico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.	Sim	P3
		Físico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Biológico	* Contaminação das placas de meio de cultura pelo manuseio inadequado do operador responsável pelo teste; * Contaminação das placas de meio de cultura devido a manipulação inadequada da tampa do amostrador de ar.	* Resultados dos testes de monitoramento ambiental não confiáveis; * Análise final em relação à qualidade do produto comprometida.	* Treinamentos periódicos dos operadores quanto a manipulação das placas de meio de cultura; * Treinamentos periódicos dos operadores quanto a operação do amostrador de ar e a amostragem de partículas viáveis.	Sim		
		Outros	* Troca dos pontos de monitoramento no momento da amostragem; * Amostragem dos pontos não realizada pelo tempo preconizado.	* Resultados dos testes de monitoramento ambiental não confiáveis; * Análise final em relação à qualidade do produto comprometida.	* Identificação prévia das placas de meio de cultura; * Marcação no chão da área controlada da posição dos pontos de monitoramento ambiental; * Treinamentos periódicos dos operadores quanto aos procedimentos dos testes de monitoramento ambiental da área controlada.	Sim		

## APÊNDICE C - Planilha de determinação de perigos e pontos críticos de controle

Avaliação de riscos no processo de monitoramento ambiental								
Planilha de determinação de perigos e pontos críticos de controle - HACCP								
Identificação da etapa do processo	Descrição da etapa	Natureza do Perigo	Perigo Potencial	Impacto do perigo	Medida de controle existente		É um PCC?	Pergunta que classificou o perigo
					Medida de controle	Requisito BPF		
54	Iniciar monitoramento ambiental de partículas viáveis dos pontos pré-determinados em Repouso	Químico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.	Sim	P3
		Físico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Biológico	* Contaminação das placas de meio de cultura pelo manuseio inadequado do operador responsável pelo teste; * Contaminação das placas de meio de cultura devido a manipulação inadequada da tampa do amostrador de ar.	* Resultados dos testes de monitoramento ambiental não confiáveis; * Análise final em relação à qualidade do produto comprometida.	* Treinamentos periódicos dos operadores quanto a manipulação das placas de meio de cultura; * Treinamentos periódicos dos operadores quanto a operação do amostrador de ar e a amostragem de partículas viáveis.	Sim		
		Outros	* Troca dos pontos de monitoramento no momento da amostragem; * Amostragem dos pontos não realizada pelo tempo preconizado.	* Resultados dos testes de monitoramento ambiental não confiáveis; * Análise final em relação à qualidade do produto comprometida.	* Identificação prévia das placas de meio de cultura; * Marcação no chão da área controlada da posição dos pontos de monitoramento ambiental; * Treinamentos periódicos dos operadores quanto aos procedimentos dos testes de monitoramento ambiental da área controlada.	Sim		
55	Embarcar placas de meio de cultura para transporte ao final do monitoramento ambiental	Químico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.	Sim	P3
		Físico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Biológico	* Contaminação da placa de meio de cultura pelo manuseio inadequado do operador responsável pelo teste.	* Resultados dos testes de monitoramento ambiental não confiáveis; * Análise final em relação à qualidade do produto comprometida.	* Treinamentos periódicos dos operadores quanto a manipulação das placas de meio de cultura.	Sim		
		Outros	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
56	Encaminhar placas de meio de cultura para incubação no Controle	Químico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.	Sim	P3
		Físico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Biológico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Outros	* Transporte inadequado das placas de meio de cultura comprometendo a integridade física das mesmas.	* Resultados dos testes de monitoramento ambiental não confiáveis ou inexistentes; * Análise final em relação à qualidade do produto comprometida.	* Treinamentos periódicos dos operadores quanto ao transporte das placas de meio de cultura.	Sim		
57	Incubar placas de meio de cultura	Químico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.	Sim	P3
		Físico	* Temperatura de incubação das placas de meio de cultura imprópria para crescimento de possíveis microrganismos; * Tempo de incubação insuficiente para crescimento de possíveis microrganismos.	* Resultados dos testes de monitoramento ambiental não confiáveis; * Análise final em relação à qualidade do produto comprometida.	* Incubadoras do Controle com prateleiras segregadas e identificadas para cada dia da semana de entrada de amostras; * Incubadoras do Controle qualificadas.	Sim		
		Biológico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Outros	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
58	Realizar leitura das placas de meio de cultura no tempo pré-determinado	Químico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.	Sim	P5
		Físico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Biológico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Outros	* Contagem inadequada das Unidades Formadoras de Colônia.	* Resultados dos testes de monitoramento ambiental não confiáveis; * Análise final em relação à qualidade do produto comprometida.	* Incubadoras do Controle com prateleiras segregadas e identificadas para cada dia da semana de entrada de amostras; * Treinamentos periódicos dos operadores do Controle quanto à identificação e contagem de Unidade Formadoras de Colônia.	Sim		

## APÊNDICE C - Planilha de determinação de perigos e pontos críticos de controle

Avaliação de riscos no processo de monitoramento ambiental								
Planilha de determinação de perigos e pontos críticos de controle - HACCP								
Identificação da etapa do processo	Descrição da etapa	Natureza do Perigo	Perigo Potencial	Impacto do perigo	Medida de controle existente		É um PCC?	Pergunta que classificou o perigo
					Medida de controle	Requisito BPF		
59	Iniciar monitoramento ambiental de partículas totais dos pontos pré-determinados em Operação	Químico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.	Sim	P3
		Físico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Biológico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Outros	* Troca dos pontos de monitoramento no momento da amostragem; * Turbulência gerada pelo operador responsável pelo teste ao redor do sensor do contador de partículas; * Amostragem dos pontos não realizada pelo tempo preconizado.	* Resultados dos testes de monitoramento ambiental não confiáveis; * Análise final em relação à qualidade do produto comprometida.	* Marcação no chão da área controlada da posição dos pontos de monitoramento ambiental; * Treinamentos periódicos dos operadores quanto ao comportamento na área controlada; * Treinamentos periódicos dos operadores quanto à operação do contador de partículas e a amostragem de partículas totais; * Verificação das configurações do contador de partículas a cada início do processo na área controlada.	Sim		
60	Monitoramento ambiental OK?	Químico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não	---
		Físico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Biológico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Outros	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
61	Comunicar desvio ao supervisor do Setor e à Garantia para checar continuidade do processo	Químico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não	---
		Físico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Biológico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Outros	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
62	Interromper processo?	Químico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não	---
		Físico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Biológico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Outros	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
63	Interromper processo	Químico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não	---
		Físico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Biológico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Outros	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		

## APÊNDICE C - Planilha de determinação de perigos e pontos críticos de controle

Avaliação de riscos no processo de monitoramento ambiental								
Planilha de determinação de perigos e pontos críticos de controle - HACCP								
Identificação da etapa do processo	Descrição da etapa	Natureza do Perigo	Perigo Potencial	Impacto do perigo	Medida de controle existente		É um PCC?	Pergunta que classificou o perigo
					Medida de controle	Requisito BPF		
64	Limpar área controlada	Químico	* Concentração dos agentes saneantes inadequada ao processo de limpeza.	* Não eliminação / remoção dos contaminantes devido a baixa concentração das soluções desinfetantes; * Alta concentração dos agentes saneantes causando desconforto e, conseqüentemente, limpeza inadequada da área controlada; * Contaminação da área controlada; * Contaminação do produto.	* Registro do preparo de solução de limpeza em protocolo aprovado e controlado pela Garantia no momento da atividade; * Protocolo de preparo de solução de limpeza reconciliado pela Garantia após conclusão da atividade; * Monitoramento da sanitização da área controlada.	Sim	Sim	P3
		Físico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Biológico	* Arraste da contaminação/sujidades para pontos críticos da área controlada.	* Contaminação da área controlada; * Contaminação do produto.	* Treinamentos periódicos dos operadores em relação ao processo de limpeza das áreas controladas; * Monitoramento da sanitização da área controlada.	Sim		
		Outros	* Tempo de ação do saneante não respeitado pelo operador responsável pela limpeza.	* Contaminação da área controlada; * Contaminação do produto.	* Registro da limpeza da área controlada em protocolo aprovado e controlado pela Garantia no momento da atividade; * Protocolo de limpeza da área controlada reconciliados pela Garantia após conclusão da atividade; * Monitoramento da sanitização da área controlada.	Sim		
65	Orientar operadores quanto aos pontos críticos do processo de monitoramento ambiental	Químico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.	Sim	P3
		Físico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Biológico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Outros	* Supervisor da área controlada não abordar todos os pontos críticos do monitoramento ambiental necessários.	* Manutenção dos desvios aplicáveis à conduta do operador na área limpa, operação dos amostradores de ar e contadores de partículas e manipulação das placas de meio de cultura.	* Registro da orientação em protocolo aprovado e controlado pela Garantia no momento da atividade; * Protocolo de ação reconciliado pela Garantia após conclusão da atividade.	Sim		
66	Reconciliar protocolos de ação e de limpeza da área limpa	Químico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.	Sim	P3
		Físico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Biológico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Outros	* Reconciliação dos protocolos inadequada.	* Avaliação dos impactos à garantia da qualidade comprometida pela reconciliação inadequada; * Ações posteriores à reconciliação dos protocolos não realizadas.	* Segunda reconciliação dos documentos por núcleo da Garantia.	Sim		
67	Abrir Relatório de Não Conformidade para Garantia iniciar investigação do desvio	Químico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.	Sim	P5
		Físico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Biológico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Outros	* Iniciar processo de investigação sem que os dados iniciais sejam reais.	* Ações subsequentes ao início da investigação inadequadas/comprometidas; * Análise final em relação à qualidade do produto comprometida.	* Gerenciamento da investigação do desvio.	Sim		
68	Gerenciar investigação do desvio	Químico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não	---
		Físico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Biológico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Outros	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		

## APÊNDICE C - Planilha de determinação de perigos e pontos críticos de controle

Avaliação de riscos no processo de monitoramento ambiental								
Planilha de determinação de perigos e pontos críticos de controle - HACCP								
Identificação da etapa do processo	Descrição da etapa	Natureza do Perigo	Perigo Potencial	Impacto do perigo	Medida de controle existente		É um PCC?	Pergunta que classificou o perigo
					Medida de controle	Requisito BPF		
69	Iniciar monitoramento ambiental de partículas totais dos pontos pré-determinados em Repouso	Químico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.	Sim	P3
		Físico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Biológico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Outros	* Troca dos pontos de monitoramento no momento da amostragem; * Turbulência gerada pelo operador responsável pelo teste ao redor do sensor do contador de partículas; * Amostragem dos pontos não realizada pelo tempo preconizado.	* Resultados dos testes de monitoramento ambiental não confiáveis; * Análise final em relação à qualidade do produto comprometida.	* Marcação no chão da área controlada da posição dos pontos de monitoramento ambiental; * Treinamentos periódicos dos operadores quanto ao comportamento na área controlada; * Treinamentos periódicos dos operadores quanto à operação do contador de partículas e a amostragem de partículas totais; * Verificação das configurações do contador de partículas a cada início do processo na área controlada.	Sim		
70	Aguardar impressão dos registros de monitoramento ambiental de partículas totais	Químico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não	---
		Físico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Biológico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Outros	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
71	Registros de partículas totais impressos?	Químico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não	---
		Físico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Biológico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Outros	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
72	Supervisor do Setor analisar registros impressos de partículas totais	Químico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.	Sim	P3
		Físico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Biológico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Outros	* Análise inadequada da contagem realizada em relação aos limites estabelecidos.	* Análise final em relação à qualidade ambiental da área controlada inadequada; * Análise final em relação à qualidade do produto comprometida.	* Segunda análise dos registros de partículas totais pela Garantia.	Sim		
73	Analisar registros impressos de partículas totais	Químico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.	Sim	P3
		Físico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Biológico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Outros	* Análise inadequada da contagem realizada em relação aos limites estabelecidos.	* Análise final em relação à qualidade ambiental da área controlada inadequada; * Análise final em relação à qualidade do produto comprometida.	* Análise do gráfico de tendência.	Sim		
74	Inserir dados na planilha de análise de tendência da área controlada	Químico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.	Sim	P3
		Físico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Biológico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Outros	* Digitação errônea dos resultados do teste de monitoramento ambiental de partículas totais.	* Análise final em relação à qualidade ambiental da área controlada inadequada; * Análise final em relação à qualidade do produto comprometida.	* Análise do gráfico de tendência.	Sim		

## APÊNDICE C - Planilha de determinação de perigos e pontos críticos de controle

Avaliação de riscos no processo de monitoramento ambiental								
Planilha de determinação de perigos e pontos críticos de controle - HACCP								
Identificação da etapa do processo	Descrição da etapa	Natureza do Perigo	Perigo Potencial	Impacto do perigo	Medida de controle existente		É um PCC?	Pergunta que classificou o perigo
					Medida de controle	Requisito BPF		
75	Analisar tendência de partículas totais da área controlada	Químico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.	Sim	P3
		Físico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Biológico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Outros	* Interpretação inadequada do gráfico.	* Análise final em relação à qualidade ambiental da área controlada inadequada; * Análise final em relação à qualidade do produto comprometida.	* Segunda análise de tendência de partículas totais realizada pela Garantia.	Sim		
76	Interpretar resultados de monitoramento ambiental lidos	Químico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.	Sim	P3
		Físico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Biológico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Outros	* Interpretação inadequada da contagem realizada em relação aos limites estabelecidos.	* Resultados dos testes de monitoramento ambiental não confiáveis; * Análise final em relação à qualidade do produto comprometida.	* Protocolo de monitoramento ambiental do Controle contendo descrição dos limites estabelecidos preenchido a cada leitura realizada pelos técnicos.	Sim		
77	Satisfatório	Químico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não	---
		Físico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Biológico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Outros	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
78	Emitir laudo de teste de monitoramento ambiental Satisfatório	Químico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.	Sim	P3
		Físico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Biológico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Outros	* Digitação errônea do laudo satisfatório do teste de monitoramento ambiental.	* Resultados dos testes de monitoramento ambiental não confiáveis; * Análise final em relação à qualidade do produto comprometida.	* Laudo preenchido é conferido em relação aos dados registrados no protocolo de monitoramento por outro técnico do Controle no momento da liberação.	Sim		
79	Laudo emitido?	Químico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não	---
		Físico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Biológico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Outros	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
80	Identificar contaminantes das placas de meio de cultura	Químico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não	---
		Físico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Biológico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Outros	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
81	Guardar microrganismos na coleção	Químico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não	---
		Físico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Biológico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Outros	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		

## APÊNDICE C - Planilha de determinação de perigos e pontos críticos de controle

Avaliação de riscos no processo de monitoramento ambiental								
Planilha de determinação de perigos e pontos críticos de controle - HACCP								
Identificação da etapa do processo	Descrição da etapa	Natureza do Perigo	Perigo Potencial	Impacto do perigo	Medida de controle existente		É um PCC?	Pergunta que classificou o perigo
					Medida de controle	Requisito BPF		
82	Descartar placas de meio de cultura	Químico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não	---
		Físico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Biológico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Outros	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
83	Reconciliar protocolos de monitoramento ambiental em Repouso e em Operação	Químico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.	Sim	P3
		Físico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Biológico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Outros	* Reconciliação dos protocolos inadequada.	* Avaliação dos impactos à garantia da qualidade comprometida pela reconciliação inadequada; * Ações posteriores à reconciliação dos protocolos não realizadas.	* Segunda reconciliação dos documentos por núcleo da Garantia.	Sim		
84	Inserir dados na planilha de análise de tendência da área controlada	Químico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.	Sim	P3
		Físico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Biológico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Outros	* Digitação errônea do resultado satisfatório do teste de monitoramento ambiental.	* Análise final em relação à qualidade ambiental da área controlada inadequada; * Análise final em relação à qualidade do produto comprometida.	* Análise do gráfico de tendência.	Sim		
85	Analisar tendência de partículas viáveis da área controlada	Químico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.	Sim	P5
		Físico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Biológico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Outros	* Interpretação inadequada do gráfico.	* Análise final em relação à qualidade ambiental da área controlada inadequada; * Análise final em relação à qualidade do produto comprometida.	* Ausência de medidas de controle.	---		
86	Nível de Alerta	Químico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não	---
		Físico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Biológico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Outros	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
87	Emitir laudo de teste de monitoramento ambiental Nível de Alerta	Químico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.	Sim	P3
		Físico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Biológico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Outros	* Digitação errônea do laudo nível de alerta do teste de monitoramento ambiental.	* Resultados dos testes de monitoramento ambiental não confiáveis; * Análise final em relação à qualidade do produto comprometida.	* Laudo preenchido é conferido em relação aos dados registrados no protocolo de monitoramento por outro técnico do Controle no momento da liberação.	Sim		

## APÊNDICE C - Planilha de determinação de perigos e pontos críticos de controle

Avaliação de riscos no processo de monitoramento ambiental								
Planilha de determinação de perigos e pontos críticos de controle - HACCP								
Identificação da etapa do processo	Descrição da etapa	Natureza do Perigo	Perigo Potencial	Impacto do perigo	Medida de controle existente		É um PCC?	Pergunta que classificou o perigo
					Medida de controle	Requisito BPF		
88	Laudo emitido?	Químico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não	---
		Físico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Biológico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Outros	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
89	Identificar contaminantes das placas de meio de cultura	Químico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não	---
		Físico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Biológico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Outros	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
90	Guardar microrganismos na coleção	Químico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não	---
		Físico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Biológico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Outros	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
91	Descartar placas de meio de cultura	Químico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não	---
		Físico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Biológico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Outros	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
92	Limpar área controlada com mesmos desinfetantes da rotina	Químico	* Concentração dos agentes saneantes inadequada ao processo de limpeza.	* Não eliminação / remoção dos contaminantes devido a baixa concentração das soluções desinfetantes; * Alta concentração dos agentes saneantes causando desconforto e, conseqüentemente, limpeza inadequada da área controlada; * Contaminação da área controlada; * Contaminação do produto.	* Registro do preparo de solução de limpeza em protocolo aprovado e controlado pela Garantia no momento da atividade; * Protocolo de preparo de solução de limpeza reconciliado pela Garantia após conclusão da atividade; * Monitoramento da sanitização da área controlada.	Sim	Sim	P3
		Físico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Biológico	* Arraste da contaminação/sujidades para pontos críticos da área controlada.	* Contaminação da área controlada; * Contaminação do produto.	* Treinamentos periódicos dos operadores em relação ao processo de limpeza das áreas controladas; * Monitoramento da sanitização da área controlada.	Sim		
		Outros	* Tempo de ação do saneante não respeitado pelo operador responsável pela limpeza.	* Contaminação da área controlada; * Contaminação do produto.	* Registro da limpeza da área controlada em protocolo aprovado e controlado pela Garantia no momento da atividade; * Protocolo de limpeza da área controlada reconciliados pela Garantia após conclusão da atividade; * Monitoramento da sanitização da área controlada.	Sim		
93	Orientar operadores quanto aos pontos críticos do processo de monitoramento ambiental	Químico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.	Sim	P3
		Físico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Biológico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Outros	* Supervisor da área controlada não abordar todos os pontos críticos do monitoramento ambiental necessários.	* Manutenção dos desvios aplicáveis à conduta do operador na área limpa, operação dos amostradores de ar e contadores de partículas e manipulação das placas de meio de cultura.	* Protocolo de ação preenchido pelo supervisor do setor no momento da atividade e reconciliado pela Garantia.	Sim		



## APÊNDICE C - Planilha de determinação de perigos e pontos críticos de controle

Avaliação de riscos no processo de monitoramento ambiental								
Planilha de determinação de perigos e pontos críticos de controle - HACCP								
Identificação da etapa do processo	Descrição da etapa	Natureza do Perigo	Perigo Potencial	Impacto do perigo	Medida de controle existente		É um PCC?	Pergunta que classificou o perigo
					Medida de controle	Requisito BPF		
94	Reconciliar protocolos de ação e de limpeza da área limpa	Químico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.	Sim	P3
		Físico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Biológico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Outros	* Reconciliação dos protocolos inadequada.	* Avaliação dos impactos à garantia da qualidade comprometida pela reconciliação inadequada; * Ações posteriores à reconciliação dos protocolos não realizadas.	* Segunda reconciliação dos documentos por núcleo da Garantia.	Sim		
95	Reconciliar protocolos de monitoramento ambiental em Repouso e em Operação	Químico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.	Sim	P3
		Físico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Biológico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Outros	* Reconciliação dos protocolos inadequada.	* Avaliação dos impactos à garantia da qualidade comprometida pela reconciliação inadequada; * Ações posteriores à reconciliação dos protocolos não realizadas.	* Segunda reconciliação dos documentos por núcleo da Garantia.	Sim		
96	Inserir dados na planilha de análise de tendência da área controlada	Químico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.	Sim	P3
		Físico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Biológico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Outros	* Digitação errônea do resultado nível de alerta do teste de monitoramento ambiental.	* Análise final em relação à qualidade ambiental da área controlada inadequada; * Análise final em relação à qualidade do produto comprometida.	* Análise do gráfico de tendência.	Sim		
97	Analisar tendência de partículas viáveis da área controlada	Químico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.	Sim	P5
		Físico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Biológico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Outros	* Interpretação inadequada do gráfico.	* Análise final em relação à qualidade ambiental da área controlada inadequada; * Análise final em relação à qualidade do produto comprometida.	* Ausência de medidas de controle.	---		
98	Nível de Ação	Químico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não	---
		Físico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Biológico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Outros	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
99	Emitir laudo de teste de monitoramento ambiental Nível de Ação	Químico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.	Sim	P3
		Físico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Biológico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Outros	* Digitação errônea do laudo nível de ação do teste de monitoramento ambiental.	* Resultados dos testes de monitoramento ambiental não confiáveis; * Análise final em relação à qualidade do produto comprometida.	* Laudo preenchido é conferido em relação aos dados registrados no protocolo de monitoramento por outro técnico do Controle no momento da liberação.	Sim		

## APÊNDICE C - Planilha de determinação de perigos e pontos críticos de controle

Avaliação de riscos no processo de monitoramento ambiental								
Planilha de determinação de perigos e pontos críticos de controle - HACCP								
Identificação da etapa do processo	Descrição da etapa	Natureza do Perigo	Perigo Potencial	Impacto do perigo	Medida de controle existente		É um PCC?	Pergunta que classificou o perigo
					Medida de controle	Requisito BPF		
100	Laudo emitido?	Químico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não	---
		Físico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Biológico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Outros	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
101	Identificar contaminantes das placas de meio de cultura	Químico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não	---
		Físico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Biológico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Outros	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
102	Guardar microrganismos na coleção	Químico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não	---
		Físico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Biológico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Outros	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
103	Descartar placas de meio de cultura	Químico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não	---
		Físico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Biológico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Outros	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
104	Limpar área controlada com desinfetantes diferentes da rotina	Químico	* Concentração dos agentes saneantes inadequada ao processo de limpeza.	* Não eliminação / remoção dos contaminantes devido a baixa concentração das soluções desinfetantes; * Alta concentração dos agentes saneantes causando desconforto e, conseqüentemente, limpeza inadequada da área controlada; * Contaminação da área controlada; * Contaminação do produto.	* Registro do preparo de solução de limpeza em protocolo aprovado e controlado pela Garantia no momento da atividade; * Protocolo de preparo de solução de limpeza reconciliado pela Garantia após conclusão da atividade; * Monitoramento da sanitização da área controlada.	Sim	Sim	P3
		Físico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Biológico	* Arraste da contaminação/sujidades para pontos críticos da área controlada.	* Contaminação da área controlada; * Contaminação do produto.	* Treinamentos periódicos dos operadores em relação ao processo de limpeza das áreas controladas; * Monitoramento da sanitização da área controlada.	Sim		
		Outros	* Tempo de ação do saneante não respeitado pelo operador responsável pela limpeza.	* Contaminação da área controlada; * Contaminação do produto.	* Registro da limpeza da área controlada em protocolo aprovado e controlado pela Garantia no momento da atividade; * Protocolo de limpeza da área controlada reconciliados pela Garantia após conclusão da atividade; * Monitoramento da sanitização da área controlada.	Sim		
105	Orientar operadores quanto aos pontos críticos do processo de monitoramento ambiental	Químico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.	Sim	P3
		Físico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Biológico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Outros	* Supervisor da área controlada não abordar todos os pontos críticos do monitoramento ambiental necessários.	* Manutenção dos desvios aplicáveis à conduta do operador na área limpa, operação dos amostradores de ar e contadores de partículas e manipulação das placas de meio de cultura.	* Protocolo de ação preenchido pelo supervisor do setor no momento da atividade e reconciliado pela Garantia.	Sim		

## APÊNDICE C - Planilha de determinação de perigos e pontos críticos de controle

Avaliação de riscos no processo de monitoramento ambiental								
Planilha de determinação de perigos e pontos críticos de controle - HACCP								
Identificação da etapa do processo	Descrição da etapa	Natureza do Perigo	Perigo Potencial	Impacto do perigo	Medida de controle existente		É um PCC?	Pergunta que classificou o perigo
					Medida de controle	Requisito BPF		
106	Reconciliar protocolos de ação e de limpeza da área limpa	Químico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.	Sim	P3
		Físico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Biológico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Outros	* Reconciliação dos protocolos inadequada.	* Avaliação dos impactos à garantia da qualidade comprometida pela reconciliação inadequada; * Ações posteriores à reconciliação dos protocolos não realizadas.	* Segunda reconciliação dos documentos por núcleo da Garantia.	Sim		
107	Reconciliar protocolos de monitoramento ambiental em Repouso e em Operação	Químico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.	Sim	P3
		Físico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Biológico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Outros	* Reconciliação dos protocolos inadequada.	* Avaliação dos impactos à garantia da qualidade comprometida pela reconciliação inadequada; * Ações posteriores à reconciliação dos protocolos não realizadas.	* Segunda reconciliação dos documentos por núcleo da Garantia.	Sim		
108	Inserir dados na planilha de análise de tendência da área controlada	Químico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.	Sim	P3
		Físico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Biológico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Outros	* Digitação errônea do resultado nível de ação do teste de monitoramento ambiental.	* Análise final em relação à qualidade ambiental da área controlada inadequada. * Análise final em relação à qualidade do produto comprometida.	* Análise do gráfico de tendência.	Sim		
109	Analisar tendência de partículas viáveis da área controlada	Químico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.	Sim	P5
		Físico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Biológico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Outros	* Interpretação inadequada do gráfico.	* Análise final em relação à qualidade ambiental da área controlada inadequada. * Análise final em relação à qualidade do produto comprometida.	* Ausência de medidas de controle.	---		
110	Insatisfatório	Químico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não	---
		Físico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Biológico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Outros	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
111	Invalidado	Químico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não	---
		Físico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Biológico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Outros	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		

## APÊNDICE C - Planilha de determinação de perigos e pontos críticos de controle

Avaliação de riscos no processo de monitoramento ambiental								
Planilha de determinação de perigos e pontos críticos de controle - HACCP								
Identificação da etapa do processo	Descrição da etapa	Natureza do Perigo	Perigo Potencial	Impacto do perigo	Medida de controle existente		É um PCC?	Pergunta que classificou o perigo
					Medida de controle	Requisito BPF		
112	Emitir laudo de teste de monitoramento ambiental Insatisfatório / Invalidado	Químico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.	Sim	P3
		Físico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Biológico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Outros	* Digitação errônea do laudo insatisfatório / invalidado do teste de monitoramento ambiental.	* Resultados dos testes de monitoramento ambiental não confiáveis; * Análise final em relação à qualidade do produto comprometida.	* Laudo preenchido é conferido em relação aos dados registrados no protocolo de monitoramento por outro técnico do Controle no momento da liberação.	Sim		
113	Laudo emitido?	Químico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não	---
		Físico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Biológico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Outros	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
114	Identificar contaminantes das placas de meio de cultura	Químico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não	---
		Físico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Biológico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Outros	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
115	Guardar microrganismos na coleção	Químico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não	---
		Físico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Biológico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Outros	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
116	Descartar placas de meio de cultura	Químico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não	---
		Físico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Biológico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Outros	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
117	Comunicar o desvio evidenciado por e-mail aos Setores envolvidos	Químico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.	Sim	P5
		Físico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Biológico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Outros	* Comunicação aos setores envolvidos inadequada quanto ao resultado insatisfatório do teste de monitoramento ambiental.	* Análise final em relação à qualidade do produto comprometida.	* Avaliação do laudo do teste de monitoramento ambiental para checar informações do desvio.	Sim		
118	Abrir Relatório de Não Conformidade para Garantia iniciar investigação do desvio	Químico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.	Sim	P5
		Físico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Biológico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Outros	* Iniciar processo de investigação sem que os dados iniciais sejam reais.	* Ações subsequentes ao início da investigação inadequadas/comprometidas; * Análise final em relação à qualidade do produto comprometida.	* Gerenciamento da investigação do desvio.	Sim		

## APÊNDICE C - Planilha de determinação de perigos e pontos críticos de controle

Avaliação de riscos no processo de monitoramento ambiental								
Planilha de determinação de perigos e pontos críticos de controle - HACCP								
Identificação da etapa do processo	Descrição da etapa	Natureza do Perigo	Perigo Potencial	Impacto do perigo	Medida de controle existente		É um PCC?	Pergunta que classificou o perigo
					Medida de controle	Requisito BPF		
119	Limpar área controlada com desinfetantes diferentes da rotina	Químico	* Concentração dos agentes saneantes inadequada ao processo de limpeza.	* Não eliminação / remoção dos contaminantes devido a baixa concentração das soluções desinfetantes; * Alta concentração dos agentes saneantes causando desconforto e, conseqüentemente, limpeza inadequada da área controlada; * Contaminação da área controlada; * Contaminação do produto.	* Registro do preparo de solução de limpeza em protocolo aprovado e controlado pela Garantia no momento da atividade; * Protocolo de preparo de solução de limpeza reconciliado pela Garantia após conclusão da atividade; * Monitoramento da sanitização da área controlada.	Sim	Sim	P3
		Físico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Biológico	* Arraste da contaminação/sujidades para pontos críticos da área controlada.	* Contaminação da área controlada; * Contaminação do produto.	* Treinamentos periódicos dos operadores em relação ao processo de limpeza das áreas controladas; * Monitoramento da sanitização da área controlada.	Sim		
		Outros	* Tempo de ação do saneante não respeitado pelo operador responsável pela limpeza.	* Contaminação da área controlada; * Contaminação do produto.	* Registro da limpeza da área controlada em protocolo aprovado e controlado pela Garantia no momento da atividade; * Protocolo de limpeza da área controlada reconciliados pela Garantia após conclusão da atividade; * Monitoramento da sanitização da área controlada.	Sim		
120	Orientar operadores quanto aos pontos críticos do processo de monitoramento ambiental	Químico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.	Sim	P3
		Físico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Biológico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Outros	* Supervisor da área controlada não abordar todos os pontos críticos do monitoramento ambiental necessários.	* Manutenção dos desvios aplicáveis à conduta do operador na área limpa, operação dos amostradores de ar e contadores de partículas e manipulação das placas de meio de cultura.	* Protocolo de ação preenchido pelo supervisor do setor no momento da atividade e reconciliado pela Garantia.	Sim		
121	Reconciliar protocolos de ação e de limpeza da área limpa	Químico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.	Sim	P3
		Físico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Biológico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Outros	* Reconciliação dos protocolos inadequada.	* Avaliação dos impactos à garantia da qualidade comprometida pela reconciliação inadequada; * Ações posteriores à reconciliação dos protocolos não realizadas.	* Segunda reconciliação dos documentos por núcleo da Garantia.	Sim		
122	Reconciliar protocolos de monitoramento ambiental em Repouso e em Operação	Químico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.	Sim	P3
		Físico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Biológico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Outros	* Reconciliação dos protocolos inadequada.	* Avaliação dos impactos à garantia da qualidade comprometida pela reconciliação inadequada; * Ações posteriores à reconciliação dos protocolos não realizadas.	* Segunda reconciliação dos documentos por núcleo da Garantia.	Sim		
123	Inserir dados na planilha de análise de tendência da área controlada	Químico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.	Sim	P3
		Físico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Biológico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Outros	* Digitação errônea do resultado insatisfatório do teste de monitoramento ambiental.	* Análise final em relação à qualidade ambiental da área controlada inadequada. * Análise final em relação à qualidade do produto comprometida.	* Análise do gráfico de tendência.	Sim		

## APÊNDICE C - Planilha de determinação de perigos e pontos críticos de controle

Avaliação de riscos no processo de monitoramento ambiental								
Planilha de determinação de perigos e pontos críticos de controle - HACCP								
Identificação da etapa do processo	Descrição da etapa	Natureza do Perigo	Perigo Potencial	Impacto do perigo	Medida de controle existente		É um PCC?	Pergunta que classificou o perigo
					Medida de controle	Requisito BPF		
124	Analisar tendência de partículas viáveis da área controlada	Químico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.	Sim	P5
		Físico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Biológico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Outros	* Interpretação inadequada do gráfico.	* Análise final em relação à qualidade ambiental da área controlada inadequada. * Análise final em relação à qualidade do produto comprometida.	* Ausência de medidas de controle.	---		
125	Gerenciar investigação do desvio	Químico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não	---
		Físico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Biológico	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		
		Outros	Etapa não confere perigo.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.		

**APÊNDICE D - Descrição dos monitoramentos dos PCC e definição das ações preventivas/corretivas**

Avaliação de riscos no processo de monitoramento ambiental							
Descrição dos acompanhamentos dos PCC e definição das ações preventivas/corretivas							
Identificação da etapa do processo	Descrição da etapa	Classificação do risco	Medida de controle existente	Acompanhamento do PCC existente	Frequencia do acompanhamento existente	Responsável pelo acompanhamento do PCC existente	Ações preventivas / corretivas existentes
2	Verificar se as Certificações em Repouso e em Operação estão concluídas / vigentes	Médio	* Protocolos de certificação em repouso e em operação das áreas controladas aprovado e controlado pela Garantia; * Certificações em Repouso e em Operação da área controlada acordadas previamente à certificação entre Produção e Validação com aprovação do Plano de Certificação de Sala Limpa.	* Não existe acompanhamento deste PCC.	Não aplicável.	Não aplicável	* Interrupção do processo pela Garantia quando constatada quaisquer irregularidades em relação às Certificações da área controlada.
5	Verificar se as Validações de Limpeza e a Qualificação dos operadores estão concluídas / vigentes	Médio	* Protocolos de validação de limpeza e de qualificação de operadores aprovados e controlados pela Garantia; * Processos de limpeza da área controlada acordados previamente à validação entre Produção e Validação com aprovação do Plano de Validação de Limpeza; * Planilha disponível na Intranet contendo nome de todos os operadores qualificados atualizada a cada qualificação realizada pela Validação.	* Não existe acompanhamento deste PCC.	Não aplicável.	Não aplicável	* Interrupção do processo pela Garantia quando constatada quaisquer irregularidades em relação às Validações de Limpeza da área controlada; * Substituição pela Garantia do operador sem qualificação/desqualificado antes que o mesmo entre na área controlada; * Qualificação dos operadores.
8	Verificar treinamentos dos operadores do Setor	Médio	* Treinamentos periódicos de todos os funcionários em como realizar treinamentos internos nas atividades de rotina e como registrar tais treinamentos.	* Não existe acompanhamento deste PCC.	Não aplicável.	Não aplicável	* Substituição pela Garantia do operador sem treinamento antes que o mesmo entre na área controlada; * Treinamento dos operadores.
11	Verificar calibração de amostradores de ar e contadores de particuladas	Médio	* Instrumentos de reserva previamente calibrados na Validação para substituição de instrumentos vencidos; * Plano de Calibração previamente aprovado entre Produção e Validação.	* Registro nos protocolos de monitoramento ambiental da data da calibração dos instrumentos e reconciliação ao final do processo destes protocolos.	* A cada processo realizado nas áreas controladas.	Garantia	* Substituição pela Validação dos instrumentos com calibração vencida por instrumentos de reserva.
14	Sinalizar Planejamento que a área controlada está liberada para produção	Alto	* Ausência de medidas de controle.	* Não existe acompanhamento deste PCC.	Não aplicável.	Não aplicável	* Interrupção do processo pela Garantia quando constatada quaisquer irregularidades em relação às Certificações, Validações e Qualificações da área controlada.
17	Imprimir protocolos de monitoramento ambiental	Médio	* Conferência pela Produção dos protocolos recebidos da Garantia.	* A cada entrega dos protocolos a Produção, são conferidos se os protocolos de monitoramento ambiental correspondem à área controlada e ao processo que ocorrerá neste ambiente.	* A cada entrega dos protocolos de monitoramento ambiental nas áreas de Produção.	Produção	* Não recebimento dos protocolos errados e substituição pelos protocolos adequados.
18	Limpar área controlada	Alto	* Registro do preparo de solução de limpeza em protocolo aprovado e controlado pela Garantia no momento da atividade; * Protocolo de preparo de solução de limpeza reconciliado pela Garantia após conclusão da atividade; * Monitoramento da sanitização da área controlada.	* A cada preparo de soluções de limpeza e a cada limpeza das áreas controladas os protocolos destas atividades são reconciliados; * Monitoramento da sanitização da área controlada realizado semanalmente.	* A cada preparo de soluções de limpeza; * A cada processo de limpeza das áreas controladas; * A cada emissão dos laudos de monitoramento da sanitização.	Garantia	* Preparo de outras soluções de limpeza; * Outro processo de limpeza da área controlada; * Os dados dos testes de controle e protocolos de produção são avaliados para conferência de impactos quanto à qualidade do produto; * Avaliação dos testes de controle de qualidade e dos protocolos de produção para avaliação de impactos à qualidade do produto
			* Treinamentos periódicos dos operadores em relação ao processo de limpeza das áreas controladas; * Monitoramento da sanitização da área controlada.	* Monitoramento da sanitização da área controlada realizado semanalmente.	* A cada emissão dos laudos de monitoramento da sanitização.	Garantia	* Preparo de outras soluções de limpeza; * Outro processo de limpeza da área controlada; * Os dados dos testes de controle e protocolos de produção são avaliados para conferência de impactos quanto à qualidade do produto; * Avaliação dos testes de controle de qualidade e dos protocolos de produção para avaliação de impactos à qualidade do produto
			* Registro da limpeza da área controlada em protocolo aprovado e controlado pela Garantia no momento da atividade; * Protocolo de limpeza da área controlada reconciliados pela Garantia após conclusão da atividade; * Monitoramento da sanitização da área controlada.	* A cada preparo de soluções de limpeza e a cada limpeza das áreas controladas os protocolos destas atividades são reconciliados; * Monitoramento da sanitização da área controlada realizado semanalmente.	* A cada preparo de soluções de limpeza; * A cada processo de limpeza das áreas controladas; * A cada emissão dos laudos de monitoramento da sanitização.	Garantia	* Preparo de outras soluções de limpeza; * Outro processo de limpeza da área controlada; * Os dados dos testes de controle e protocolos de produção são avaliados para conferência de impactos quanto à qualidade do produto; * Avaliação dos testes de controle de qualidade e dos protocolos de produção para avaliação de impactos à qualidade do produto.
19	Checar esterilização das tampas dos amostradores de ar com Setor responsável	Médio	* Qualificação periódica dos autoclaves; * Validação periódica ou sempre que necessária das cargas e ciclos dos autoclaves; * Disponibilização prévia do Cronograma de 6 semanas às áreas de produção pelo Planejamento.	* Reconciliação dos protocolos de esterilização de materiais a cada processo de esterilização.	* A cada processo de esterilização de materiais.	Garantia	* Verificação de tampas esterilizadas disponíveis em outras áreas de produção; * Solicitação de esterilização das tampas, bem como, outros materiais não esterilizados para o processo, se houver tempo * Cancelamento do processo caso não haja tempo para esterilização dos materiais necessários ao processo.

## APÊNDICE D - Descrição dos monitoramentos dos PCC e definição das ações preventivas/corretivas

Avaliação de riscos no processo de monitoramento ambiental							
Descrição dos acompanhamentos dos PCC e definição das ações preventivas/corretivas							
Identificação da etapa do processo	Descrição da etapa	Classificação do risco	Medida de controle existente	Acompanhamento do PCC existente	Frequência do acompanhamento existente	Responsável pelo acompanhamento do PCC existente	Ações preventivas / corretivas existentes
20	Checar quantidade de papel térmico para contadores de partículas	Médio	* Treinamentos periódicos dos operadores quanto à amostragem de partículas totais; * Contadores de partículas com memória interna suficiente para armazenamento de inúmeras contagens.	* Não existe acompanhamento deste PCC.	Não aplicável.	Não aplicável	* Substituição pela Garantia do operador sem treinamento antes que o mesmo entre na área controlada; * Treinamento dos operadores; * Rastreamento e impressão da contagem de partículas da memória do contador de partículas.
21	Solicitar placas de meio de cultura	Alto	* Ausência de medidas de controle.	* Análise do quantitativo necessário para testes de monitoramento ambiental a cada avaliação das placas de meio de cultura dentro da área controlada.	* A cada processo realizado nas áreas controladas.	Produção	* Solicitação de mais placas de meio de cultura para início dos testes de monitoramento ambiental.
22	Fornecer dados das Certificações aos responsáveis pelo PMA	Médio	* Protocolos de certificação em repouso e em operação das áreas controladas aprovado e controlado pela Garantia.	* A cada fornecimento de informações, são conferidas as datas de realização das certificações e se as mesmas estão vigentes.	* A cada processo de certificação das áreas controladas.	Garantia	* Garantia solicita à Validação os protocolos de certificação em repouso e operação vigentes.
23	Determinar / Revisar pontos de monitoramento ambiental da área controlada	Médio	* Entrevista com supervisor e operadores da área para conhecimento do processo e das movimentações na área controlada; * Acompanhamento periódico do processo; * Avaliação da última revisão dos protocolos de certificação em repouso e em operação.	* A cada definição/revisão dos pontos Produção, Validação, Controle e Garantia elaboram em conjunto os procedimentos/protocolos.	* A cada processo de certificação das áreas controladas.	Garantia, Validação, Controle e Produção	* Em caso de dados divergentes, os protocolos e/ou procedimentos são revisados.
24	Escrever / Revisar e aprovar procedimentos e protocolos de monitoramento ambiental do Setor	Médio	* Definição dos pontos de monitoramento conforme dados da última revisão dos protocolos de certificação em repouso e em operação; * Validação, Controle e Produção envolvidos na elaboração do procedimento.	* A cada definição/revisão dos pontos Produção, Validação, Controle e Garantia elaboram em conjunto os procedimentos/protocolos.	* A cada processo de certificação das áreas controladas.	Garantia, Validação, Controle e Produção	* Em caso de dados divergentes, os protocolos e/ou procedimentos são revisados.
27	Registrar treinamento	Médio	* Treinamentos periódicos de todos os funcionários em como realizar treinamentos internos nas atividades de rotina e como registrar tais treinamentos.	* Não existe acompanhamento deste PCC.	Não aplicável.	Não aplicável	* Substituição pela Garantia do operador sem treinamento antes que o mesmo entre na área controlada; * Treinamento dos operadores.
31	Adquirir placas de meio de cultura	Médio	* Padronização da especificação dos meios de cultura utilizados nos testes; * Qualificação de fornecedores de placas de meio de cultura estabelecida.	* A cada emissão dos resultados dos testes de promoção de crescimento e de esterilidade dos meios de cultura adquiridos.	* A cada emissão dos resultados dos testes de promoção de crescimento e de esterilidade dos meios de cultura adquiridos.	Controle	* Devolução dos lotes de meio de cultura cujo resultado dos testes de controle tenham evidenciado quaisquer desvios.
32	Receber placas de meio de cultura para testes de monitoramento ambiental	Médio	* Armazenagem de meios de cultura em áreas segregadas para esta finalidade.	* Acompanhamento diário da temperatura de armazenagem dos meios de cultura; * Dupla conferência da armazenagem dos meios de cultura.	* Diariamente; * A cada remessa de meios de cultura recebida.	Controle	* Acionamento da Validação/Manutenção em caso de desvios na temperatura de armazenagem; * Reorganização dos meios de cultura em caso de armazenamento em local de temperatura divergente da necessária.
			* Estoque estratégico de placas de meio de cultura para suprir atrasos de entrega de até 2 semanas.	* Acompanhamento diário do estoque de meios de cultura disponíveis para utilização nos testes de monitoramento ambiental.	* Diariamente.		* Comunicação direta entre Controle e Fornecedores de meios de cultura para entrega de nova remessa de meios em caso de falta no estoque ou quaisquer outros motivos que levem a baixa do estoque de meios de cultura.
33	Enviar amostra das placas de meio de cultura para testes de controle de qualidade	Médio	* Compra de meios de cultura de fornecedores qualificados; * Compra de meios de cultura irradiados após processo de envase; * Padronização quanto a segregação e entrega das amostras no momento do recebimento.	* Dossiê de meios de cultura iniciado no momento do recebimento de placas de meio de cultura; * Reconciliação do dossiê de meios de cultura pela Garantia.	* A cada remessa de meios de cultura recebida.	Controle	* Compra de meios de cultura irradiados previamente aprovados nos mesmos testes de controle de fornecedores pré-qualificados; * Garantia solicita ações previamente não realizadas quando constatado o desvio.
36	Devolver placas de meio de cultura reprovadas ao fornecedor	Médio	* Segregação física de lotes de placas de meio de cultura em testes de controle de qualidade.	* Diariamente é conferido o local de armazenagem das placas de meio de cultura.	* Diariamente.	Controle	* Os lotes de meio de cultura em análise permanecem segregados dos lotes de meio de cultura liberados para utilização.
37	Disponibilizar placas de meios de cultura a Produção	Médio	* Segregação física de lotes de placas de meio de cultura em testes de controle de qualidade.	* Diariamente é conferido o local de armazenagem das placas de meio de cultura.	* Diariamente.	Controle	* Os lotes de meio de cultura em análise permanecem segregados dos lotes de meio de cultura liberados para utilização.
38	Imprimir etiquetas para identificação das placas de meio de cultura	Médio	* Padronização das etiquetas para identificação das placas de meio de cultura disponibilizada pela Garantia para cada área controlada de acordo com o procedimento vigente; * Protocolos de monitoramento ambiental preenchidos no momento da atividade.	* A cada entrega de placas de meio de cultura para incubação no Controle, são verificados se as etiquetas possuem todas as informações mínimas necessárias para a avaliação dos testes realizados.	* A cada processo realizado nas áreas controladas.	Controle	* Controle solicita que os dados remanescentes sejam preenchidos na Solicitação de Análise entregue junto das placas de meio de cultura e comunicando o ocorrido ao Supervisor da área e a Garantia; * Garantia disponibiliza novas etiquetas padronizadas para a área com desvio.



## APÊNDICE D - Descrição dos monitoramentos dos PCC e definição das ações preventivas/corretivas

Avaliação de riscos no processo de monitoramento ambiental							
Descrição dos acompanhamentos dos PCC e definição das ações preventivas/corretivas							
Identificação da etapa do processo	Descrição da etapa	Classificação do risco	Medida de controle existente	Acompanhamento do PCC existente	Frequência do acompanhamento existente	Responsável pelo acompanhamento do PCC existente	Ações preventivas / corretivas existentes
39	Iniciar processo com entrada dos operadores na área controlada	Alto	* Treinamentos periódicos dos operadores em relação ao processo de vestimenta para entrada nas áreas controladas.	* Não existe acompanhamento deste PCC.	Não aplicável.	Não aplicável	* Substituição pela Garantia do operador sem treinamento antes que o mesmo entre na área controlada; * Treinamento dos operadores.
40	Verificar placas na área controlada	Médio	* Treinamentos periódicos dos operadores quanto a manipulação das placas de meio de cultura.	* Não existe acompanhamento deste PCC.	Não aplicável.	Não aplicável	* Substituição pela Garantia do operador sem treinamento antes que o mesmo entre na área controlada; * Treinamento dos operadores.
46	Interromper disponibilização deste lote de placas de meio de cultura	Médio	* Estoque estratégico de placas de meio de cultura para suprir atrasos de entrega de até 2 semanas.	* Acompanhamento diário do estoque de meios de cultura disponíveis para utilização nos testes de monitoramento ambiental.	* Diariamente.	Controle	* Comunicação direta entre Controle e Fomecedores de meios de cultura para entrega de nova remessa de meios em caso de falta no estoque ou quaisquer outros motivos que levem a baixa do estoque de meios de cultura.
47	Solicitar identificação de possíveis contaminantes nas placas de meio de cultura	Baixo	* Padronização quanto a entrega imediata das placas de meio de cultura devolvidas no momento da devolução.	* Não existe acompanhamento deste PCC.	Não aplicável.	Não aplicável	* Comunicação à Garantia que acompanhará os resultados dos testes de monitoramento ambiental realizados com o lote envolvido no desvio; * Caso necessário, haverá interrupção da disponibilização do lote de meio de cultura em questão pela Garantia.
49	Comunicar Garantia quanto ao desvio no lote de placas de meio de cultura	Alto	* Ausência de medidas de controle.	* Não existe acompanhamento deste PCC.	Não aplicável.	Não aplicável	* Quando constatado o desvio da informação do lote, são estabelecidas as ações adequadas: análise dos resultados dos testes de monitoramento ambiental com lote envolvido no desvio; interrupção da entrega para Produção do lote com desvio.
52	Etiquetar as placas de meio de cultura	Médio	* Treinamentos periódicos dos operadores quanto a manipulação das placas de meio de cultura.	* A cada entregas de placas de meio de cultura para incubação no Controle, são verificados se as etiquetas possuem todas as informações mínimas necessárias para a avaliação dos testes realizados.	* A cada processo realizado nas áreas controladas.	Controle	* Controle solicita que os dados remanescentes sejam preenchidos na Solicitação de Análise entregue junto das placas de meio de cultura e comunicando o ocorrido ao Supervisor da área e a Garantia; * Garantia disponibiliza novas etiquetas padronizadas para a área com desvio.
53	Iniciar monitoramento ambiental de partículas viáveis dos pontos pré-determinados em Operação	Médio	* Treinamentos periódicos dos operadores quanto a manipulação das placas de meio de cultura; * Treinamentos periódicos dos operadores quanto a operação do amostrador de ar e a amostragem de partículas viáveis.	* A cada entrega de placas de meio de cultura para incubação no Controle, são verificados se os pontos identificados nas placas correspondem aos pontos que deveriam ter sido monitorados e se as placas foram efetivamente utilizadas no teste de monitoramento ambiental; * Reconciliação dos protocolos de monitoramento ambiental quando os laudos referentes são emitidos; * A cada emissão dos laudos de monitoramento ambiental.	* A cada processo realizado nas áreas controladas; * A cada emissão dos laudos de monitoramento ambiental.	Garantia e Controle	* Quando evidenciado desvio, os operadores são treinados novamente quanto a realização dos testes de monitoramento ambiental e conduta em área limpa.
			* Identificação prévia das placas de meio de cultura; * Marcação no chão da área controlada da posição dos pontos de monitoramento ambiental; * Treinamentos periódicos dos operadores quanto aos procedimentos dos testes de monitoramento ambiental da área controlada.	* A cada entregas de placas de meio de cultura para incubação no Controle, são verificados se os pontos identificados nas placas correspondem aos pontos que deveriam ter sido monitorados e se as placas foram efetivamente utilizadas no teste de monitoramento ambiental; * Reconciliação dos protocolos de monitoramento ambiental quando os laudos referentes são emitidos; * A cada emissão dos laudos de monitoramento ambiental.	* A cada processo realizado nas áreas controladas; * A cada emissão dos laudos de monitoramento ambiental.	Garantia e Controle	* Quando evidenciado desvio, os operadores são treinados novamente quanto a realização dos testes de monitoramento ambiental e conduta em área limpa.

## APÊNDICE D - Descrição dos monitoramentos dos PCC e definição das ações preventivas/corretivas

Avaliação de riscos no processo de monitoramento ambiental							
Descrição dos acompanhamentos dos PCC e definição das ações preventivas/corretivas							
Identificação da etapa do processo	Descrição da etapa	Classificação do risco	Medida de controle existente	Acompanhamento do PCC existente	Frequência do acompanhamento existente	Responsável pelo acompanhamento do PCC existente	Ações preventivas / corretivas existentes
54	Iniciar monitoramento ambiental de partículas viáveis dos pontos pré-determinados em Repouso	Médio	* Treinamentos periódicos dos operadores quanto a manipulação das placas de meio de cultura; * Treinamentos periódicos dos operadores quanto a operação do amostrador de ar e a amostragem de partículas viáveis.	* A cada entrega de placas de meio de cultura para incubação no Controle, são verificados se os pontos identificados nas placas correspondem aos pontos que deveriam ter sido monitorados e se as placas foram efetivamente utilizadas no teste de monitoramento ambiental; * Reconciliação dos protocolos de monitoramento ambiental quando os laudos referentes são emitidos; * A cada emissão dos laudos de monitoramento ambiental.	* A cada processo realizado nas áreas controladas; * A cada emissão dos laudos de monitoramento ambiental.	Garantia e Controle	* Quando evidenciado desvio, os operadores são treinados novamente quanto a realização dos testes de monitoramento ambiental e conduta em área limpa.
			* Identificação prévia das placas de meio de cultura; * Marcação no chão da área controlada da posição dos pontos de monitoramento ambiental; * Treinamentos periódicos dos operadores quanto aos procedimentos dos testes de monitoramento ambiental da área controlada.	* A cada entregas de placas de meio de cultura para incubação no Controle, são verificados se os pontos identificados nas placas correspondem aos pontos que deveriam ter sido monitorados e se as placas foram efetivamente utilizadas no teste de monitoramento ambiental; * Reconciliação dos protocolos de monitoramento ambiental quando os laudos referentes são emitidos; * A cada emissão dos laudos de monitoramento ambiental.	* A cada processo realizado nas áreas controladas; * A cada emissão dos laudos de monitoramento ambiental.	Garantia e Controle	* Quando evidenciado desvio, os operadores são treinados novamente quanto a realização dos testes de monitoramento ambiental e conduta em área limpa.
55	Embarcar placas de meio de cultura para transporte ao final do monitoramento ambiental	Médio	* Treinamentos periódicos dos operadores quanto a manipulação das placas de meio de cultura.	* Não existe acompanhamento deste PCC.	Não aplicável.	Não aplicável	* Substituição pela Garantia do operador sem treinamento antes que o mesmo entre na área controlada; * Treinamento dos operadores.
56	Encaminhar placas de meio de cultura para incubação no Controle	Médio	* Treinamentos periódicos dos operadores quanto ao transporte das placas de meio de cultura.	* A cada entrega de placas de meio de cultura para incubação no Controle, a alocação das placas na maleta de transporte e a integridade física das mesmas é avaliada.	* A cada processo realizado nas áreas controladas.	Controle	* Quando evidenciado desvio, os operadores são treinados novamente quanto ao transporte das placas de meio de cultura.
57	Incubar placas de meio de cultura	Médio	* Incubadoras do Controle com prateleiras segregadas e identificadas para cada dia da semana de entrada de amostras; * Incubadoras do Controle qualificadas.	* Verificações diárias da temperatura máxima e mínima das incubadoras; * A cada qualificação das incubadoras.	* Diariamente; * A cada qualificação das incubadoras.	Validação e Controle	* Manutenção, Validação e/ou representante técnico são contactados de acordo os desvios evidenciados.
58	Realizar leitura das placas de meio de cultura no tempo pré-determinado	Alto	* Incubadoras do Controle com prateleiras segregadas e identificadas para cada dia da semana de entrada de amostras; * Treinamentos periódicos dos operadores do Controle quanto à identificação e contagem de Unidade Formadoras de Colônia.	* A cada leitura das placas de monitoramento ambiental, são conferidas as informações contidas nas etiquetas, incluindo data de realização do monitoramento.	* A cada leitura das placas de monitoramento ambiental.	Controle	* Quando constatado desvio, os técnicos do controle são novamente treinados quanto a identificação e contagem de Unidades Formadoras de Colônia.
59	Iniciar monitoramento ambiental de partículas totais dos pontos pré-determinados em Operação	Médio	* Marcação no chão da área controlada da posição dos pontos de monitoramento ambiental; * Treinamentos periódicos dos operadores quanto ao comportamento na área controlada; * Treinamentos periódicos dos operadores quanto à operação do contador de partículas e a amostragem de partículas totais; * Verificação das configurações do contador de partículas a cada início do processo na área controlada.	* Reconciliação do protocolo de monitoramento ambiental em relação às partículas totais ao final do teste de monitoramento ambiental; * Verificação do gráfico de tendência de partículas totais realizado em dupla conferência pela Garantia.	* A cada processo realizado nas áreas controladas; * A cada emissão dos laudos de monitoramento ambiental.	Garantia	* Garantia solicitar ações não determinadas pelo supervisor da área controlada.

## APÊNDICE D - Descrição dos monitoramentos dos PCC e definição das ações preventivas/corretivas

Avaliação de riscos no processo de monitoramento ambiental							
Descrição dos acompanhamentos dos PCC e definição das ações preventivas/corretivas							
Identificação da etapa do processo	Descrição da etapa	Classificação do risco	Medida de controle existente	Acompanhamento do PCC existente	Frequência do acompanhamento existente	Responsável pelo acompanhamento do PCC existente	Ações preventivas / corretivas existentes
64	Limpar área controlada	Alto	* Registro do preparo de solução de limpeza em protocolo aprovado e controlado pela Garantia no momento da atividade; * Protocolo de preparo de solução de limpeza reconciliado pela Garantia após conclusão da atividade; * Monitoramento da sanitização da área controlada.	* A cada preparo de soluções de limpeza e a cada limpeza das áreas controladas os protocolos destas atividades são reconciliados; * Monitoramento da sanitização da área controlada realizado semanalmente.	* A cada preparo de soluções de limpeza; * A cada processo de limpeza das áreas controladas; * A cada emissão dos laudos de monitoramento da sanitização.	Garantia	* Preparo de outras soluções de limpeza; * Outro processo de limpeza da área controlada; * Os dados dos testes de controle e protocolos de produção são avaliados para conferência de impactos quanto à qualidade do produto; * Avaliação dos testes de controle de qualidade e dos protocolos de produção para avaliação de impactos à qualidade do produto.
			* Treinamentos periódicos dos operadores em relação ao processo de limpeza das áreas controladas; * Monitoramento da sanitização da área controlada.	* Monitoramento da sanitização da área controlada realizado semanalmente.	* A cada emissão dos laudos de monitoramento da sanitização.	Garantia	* Preparo de outras soluções de limpeza; * Outro processo de limpeza da área controlada; * Os dados dos testes de controle e protocolos de produção são avaliados para conferência de impactos quanto à qualidade do produto; * Avaliação dos testes de controle de qualidade e dos protocolos de produção para avaliação de impactos à qualidade do produto; * Substituição pela Garantia do operador sem treinamento antes que o mesmo entre na área controlada; * Treinamento dos operadores.
			* Registro da limpeza da área controlada em protocolo aprovado e controlado pela Garantia no momento da atividade; * Protocolo de limpeza da área controlada reconciliados pela Garantia após conclusão da atividade; * Monitoramento da sanitização da área controlada.	* A cada preparo de soluções de limpeza e a cada limpeza das áreas controladas os protocolos destas atividades são reconciliados; * Monitoramento da sanitização da área controlada realizado semanalmente.	* A cada preparo de soluções de limpeza; * A cada processo de limpeza das áreas controladas; * A cada emissão dos laudos de monitoramento da sanitização.	Garantia	* Preparo de outras soluções de limpeza; * Outro processo de limpeza da área controlada; * Os dados dos testes de controle e protocolos de produção são avaliados para conferência de impactos quanto à qualidade do produto; * Avaliação dos testes de controle de qualidade e dos protocolos de produção para avaliação de impactos à qualidade do produto.
65	Orientar operadores quanto aos pontos críticos do processo de monitoramento ambiental	Médio	* Registro da orientação em protocolo aprovado e controlado pela Garantia no momento da atividade; * Protocolo de ação reconciliado pela Garantia após conclusão da atividade.	* Reconciliação dos protocolos de ação imediatamente após orientação realizada pelo supervisor.	* A cada orientação dos operadores pelo Supervisor em relação aos desvios nos testes de monitoramento ambiental.	Garantia	* Orientações aos operadores envolvidos nos desvios realizada novamente pelo Supervisor da área conforme solicitação da Garantia.
66	Reconciliar protocolos de ação e de limpeza da área limpa	Médio	* Segunda reconciliação dos documentos por núcleo da Garantia.	* A cada segunda reconciliação dos documentos pela Garantia são novamente avaliados todos os itens críticos de registro e processo.	* A cada segunda reconciliação dos documentos.	Garantia	* Caso evidenciado desvios não previamente identificados, Garantia deve solicitar que as ações adequadas sejam realizadas.
67	Abrir Relatório de Não Conformidade para Garantia iniciar investigação do desvio	Médio	* Gerenciamento da investigação do desvio.	* O próprio gerenciamento da investigação este PCC é monitorado pela Garantia e as áreas envolvidas no desvio.	* A cada Relatório de Não Conformidade aberto.	Garantia e áreas envolvidas no desvio	* Ações preventivas e corretivas são estabelecidas durante a investigação do desvio.
69	Iniciar monitoramento ambiental de partículas totais dos pontos pré-determinados em Repouso	Médio	* Marcação no chão da área controlada da posição dos pontos de monitoramento ambiental; * Treinamentos periódicos dos operadores quanto ao comportamento na área controlada; * Treinamentos periódicos dos operadores quanto à operação do contador de partículas e a amostragem de partículas totais; * Verificação das configurações do contador de partículas a cada início do processo na área controlada.	* Reconciliação do protocolo de monitoramento ambiental em relação às partículas totais ao final do teste de monitoramento ambiental; * Verificação do gráfico de tendência de partículas totais realizado em dupla conferência pela Garantia.	* A cada processo realizado nas áreas controladas; * A cada impressão dos registros de partículas totais.	Garantia	* Garantia solicitar ações não determinadas pelo supervisor da área controlada.
72	Supervisor do Setor analisar registros impressos de partículas totais	Médio	* Segunda análise dos registros de partículas totais pela Garantia.	* Reconciliação do protocolo de monitoramento ambiental em relação às partículas totais ao final do teste de monitoramento ambiental; * Verificação do gráfico de tendência de partículas totais realizado em dupla conferência pela Garantia.	* A cada processo realizado nas áreas controladas; * A cada impressão dos registros de partículas totais.	Garantia	* Garantia solicitar ações não determinadas pelo supervisor da área controlada.
73	Analisar registros impressos de partículas totais	Médio	* Análise do gráfico de tendência.	* Reconciliação do protocolo de monitoramento ambiental em relação às partículas totais ao final do teste de monitoramento ambiental; * Verificação do gráfico de tendência de partículas totais realizado em dupla conferência pela Garantia.	* A cada processo realizado nas áreas controladas; * A cada impressão dos registros de partículas totais.	Garantia	* Garantia solicitar ações não determinadas pelo supervisor da área controlada.

## APÊNDICE D - Descrição dos monitoramentos dos PCC e definição das ações preventivas/corretivas

Avaliação de riscos no processo de monitoramento ambiental							
Descrição dos acompanhamentos dos PCC e definição das ações preventivas/corretivas							
Identificação da etapa do processo	Descrição da etapa	Classificação do risco	Medida de controle existente	Acompanhamento do PCC existente	Frequencia do acompanhamento existente	Responsável pelo acompanhamento do PCC existente	Ações preventivas / corretivas existentes
74	Inserir dados na planilha de análise de tendência da área controlada	Médio	* Análise do gráfico de tendência.	* Acompanhamento diário do gráfico de análise de tendência de partículas viáveis.	* A cada emissão dos laudos dos testes de monitoramento ambiental.	Garantia	* Alteração das informações do gráfico quando constatada alguma irregularidade.
75	Analisar tendência de partículas totais da área controlada	Médio	* Segunda análise de tendência de partículas totais realizada pela Garantia.	* Acompanhamento diário do gráfico de análise de tendência de partículas viáveis.	* A cada emissão dos laudos dos testes de monitoramento ambiental.	Garantia	* Alteração das informações do gráfico quando constatada alguma irregularidade.
76	Interpretar resultados de monitoramento ambiental lidos	Médio	* Protocolo de monitoramento ambiental do Controle contendo descrição dos limites estabelecidos preenchido a cada leitura realizada pelos técnicos.	* A cada laudo do teste de monitoramento ambiental de partículas viáveis preenchido, um segundo técnico realiza a conferência das informações digitadas.	* A cada emissão dos laudos dos testes de monitoramento ambiental.	Controle	* Caso seja evidenciado desvio na interpretação dos resultados, os dados serão corrigidos.
78	Emitir laudo de teste de monitoramento ambiental Satisfatório	Médio	* Laudo preenchido é conferido em relação aos dados registrados no protocolo de monitoramento por outro técnico do Controle no momento da liberação.	* A cada laudo do teste de monitoramento ambiental de partículas viáveis preenchido, um segundo técnico realiza a conferência das informações digitadas.	* A cada emissão dos laudos dos testes de monitoramento ambiental.	Controle	* Caso seja evidenciado desvio no preenchimento, os dados corretos são digitados.
83	Reconciliar protocolos de monitoramento ambiental em Repouso e em Operação	Médio	* Segunda reconciliação dos documentos por núcleo da Garantia.	* A cada segunda reconciliação dos documentos pela Garantia são novamente avaliados todos os itens críticos de registro e processo.	* A cada segunda reconciliação dos documentos.	Garantia	* Caso evidenciado desvios não previamente identificados, Garantia deve solicitar que as ações adequadas sejam realizadas.
84	Inserir dados na planilha de análise de tendência da área controlada	Médio	* Análise do gráfico de tendência.	* Acompanhamento diário do gráfico de análise de tendência de partículas viáveis.	* A cada emissão dos laudos dos testes de monitoramento ambiental.	Garantia	* Alteração das informações do gráfico quando constatada alguma irregularidade.
85	Analisar tendência de partículas viáveis da área controlada	Alto	* Ausência de medidas de controle.	* Acompanhamento diário do gráfico de análise de tendência de partículas viáveis.	* A cada emissão dos laudos dos testes de monitoramento ambiental.	Garantia	* Garantia solicitar ações não determinadas previamente.
87	Emitir laudo de teste de monitoramento ambiental Nível de Alerta	Médio	* Laudo preenchido é conferido em relação aos dados registrados no protocolo de monitoramento por outro técnico do Controle no momento da liberação.	* A cada laudo do teste de monitoramento ambiental de partículas viáveis preenchido, um segundo técnico realiza a conferência das informações digitadas.	* A cada emissão dos laudos dos testes de monitoramento ambiental.	Controle	* Caso seja evidenciado desvio no preenchimento, os dados corretos são digitados.
92	Limpar área controlada com mesmos desinfetantes da rotina	Alto	* Registro do preparo de solução de limpeza em protocolo aprovado e controlado pela Garantia no momento da atividade; * Protocolo de preparo de solução de limpeza reconciliado pela Garantia após conclusão da atividade; * Monitoramento da sanitização da área controlada.	* A cada preparo de soluções de limpeza e a cada limpeza das áreas controladas os protocolos destas atividades são reconciliados; * Monitoramento da sanitização da área controlada realizado semanalmente.	* A cada preparo de soluções de limpeza; * A cada processo de limpeza das áreas controladas; * A cada emissão dos laudos de monitoramento da sanitização.	Garantia	* Preparo de outras soluções de limpeza; * Outro processo de limpeza da área controlada; * Os dados dos testes de controle e protocolos de produção são avaliados para conferência de impactos quanto à qualidade do produto; * Avaliação dos testes de controle de qualidade e dos protocolos de produção para avaliação de impactos à qualidade do produto.
			* Treinamentos periódicos dos operadores em relação ao processo de limpeza das áreas controladas; * Monitoramento da sanitização da área controlada.	* Monitoramento da sanitização da área controlada realizado semanalmente.	* A cada emissão dos laudos de monitoramento da sanitização.	Garantia	* Preparo de outras soluções de limpeza; * Outro processo de limpeza da área controlada; * Os dados dos testes de controle e protocolos de produção são avaliados para conferência de impactos quanto à qualidade do produto; * Avaliação dos testes de controle de qualidade e dos protocolos de produção para avaliação de impactos à qualidade do produto
			* Registro da limpeza da área controlada em protocolo aprovado e controlado pela Garantia no momento da atividade; * Protocolo de limpeza da área controlada reconciliados pela Garantia após conclusão da atividade; * Monitoramento da sanitização da área controlada.	* A cada preparo de soluções de limpeza e a cada limpeza das áreas controladas os protocolos destas atividades são reconciliados; * Monitoramento da sanitização da área controlada realizado semanalmente.	* A cada preparo de soluções de limpeza; * A cada processo de limpeza das áreas controladas; * A cada emissão dos laudos de monitoramento da sanitização.	Garantia	* Preparo de outras soluções de limpeza; * Outro processo de limpeza da área controlada; * Os dados dos testes de controle e protocolos de produção são avaliados para conferência de impactos quanto à qualidade do produto; * Avaliação dos testes de controle de qualidade e dos protocolos de produção para avaliação de impactos à qualidade do produto.

## APÊNDICE D - Descrição dos monitoramentos dos PCC e definição das ações preventivas/corretivas

Avaliação de riscos no processo de monitoramento ambiental							
Descrição dos acompanhamentos dos PCC e definição das ações preventivas/corretivas							
Identificação da etapa do processo	Descrição da etapa	Classificação do risco	Medida de controle existente	Acompanhamento do PCC existente	Frequência do acompanhamento existente	Responsável pelo acompanhamento do PCC existente	Ações preventivas / corretivas existentes
93	Orientar operadores quanto aos pontos críticos do processo de monitoramento ambiental	Médio	* Protocolo de ação preenchido pelo supervisor do setor no momento da atividade e reconciliado pela Garantia.	* Reconciliação dos protocolos de ação imediatamente após orientação realizada pelo supervisor.	* A cada orientação dos operadores pelo Supervisor em relação aos desvios nos testes de monitoramento ambiental.	Garantia	* Orientações aos operadores envolvidos nos desvios realizada novamente pelo Supervisor da área conforme solicitação da Garantia.
94	Reconciliar protocolos de ação e de limpeza da área limpa	Médio	* Segunda reconciliação dos documentos por núcleo da Garantia.	* A cada segunda reconciliação dos documentos pela Garantia são novamente avaliados todos os itens críticos de registro e processo.	* A cada segunda reconciliação dos documentos.	Garantia	* Caso evidenciado desvios não previamente identificados, Garantia deve solicitar que as ações adequadas sejam realizadas.
95	Reconciliar protocolos de monitoramento ambiental em Repouso e em Operação	Médio	* Segunda reconciliação dos documentos por núcleo da Garantia.	* A cada segunda reconciliação dos documentos pela Garantia são novamente avaliados todos os itens críticos de registro e processo.	* A cada segunda reconciliação dos documentos.	Garantia	* Caso evidenciado desvios não previamente identificados, Garantia deve solicitar que as ações adequadas sejam realizadas.
96	Inserir dados na planilha de análise de tendência da área controlada	Médio	* Análise do gráfico de tendência.	* Acompanhamento diário do gráfico de análise de tendência de partículas viáveis.	* A cada emissão dos laudos dos testes de monitoramento ambiental.	Garantia	* Alteração das informações do gráfico quando constatada alguma irregularidade.
97	Analisar tendência de partículas viáveis da área controlada	Alto	* Ausência de medidas de controle.	* Acompanhamento diário do gráfico de análise de tendência de partículas viáveis.	* A cada emissão dos laudos dos testes de monitoramento ambiental.	Garantia	* Garantia solicitar ações não determinadas previamente.
99	Emitir laudo de teste de monitoramento ambiental Nível de Ação	Médio	* Laudo preenchido é conferido em relação aos dados registrados no protocolo de monitoramento por outro técnico do Controle no momento da liberação.	* A cada laudo do teste de monitoramento ambiental de partículas viáveis preenchido, um segundo técnico realiza a conferência das informações digitadas.	* A cada emissão dos laudos dos testes de monitoramento ambiental.	Controle	* Caso seja evidenciado desvio no preenchimento, os dados corretos são digitados.
104	Limpar área controlada com desinfetantes diferentes da rotina	Alto	* Registro do preparo de solução de limpeza em protocolo aprovado e controlado pela Garantia no momento da atividade;	* A cada preparo de soluções de limpeza e a cada limpeza das áreas controladas os protocolos destas atividades são reconciliados;	* A cada preparo de soluções de limpeza;	Garantia	* Preparo de outras soluções de limpeza;
			* Protocolo de preparo de solução de limpeza reconciliado pela Garantia após conclusão da atividade;	* Monitoramento da sanitização da área controlada realizado semanalmente.	* A cada processo de limpeza das áreas controladas;		* Os dados dos testes de controle e protocolos de produção são avaliados para conferência de impactos quanto à qualidade do produto;
			* Monitoramento da sanitização da área controlada.	* Monitoramento da sanitização da área controlada realizado semanalmente.	* A cada emissão dos laudos de monitoramento da sanitização.		* Avaliação dos testes de controle de qualidade e dos protocolos de produção para avaliação de impactos à qualidade do produto.
			* Treinamentos periódicos dos operadores em relação ao processo de limpeza das áreas controladas;	* Monitoramento da sanitização da área controlada realizado semanalmente.	* A cada emissão dos laudos de monitoramento da sanitização.	Garantia	* Preparo de outras soluções de limpeza;
			* Registro da limpeza da área controlada em protocolo aprovado e controlado pela Garantia no momento da atividade;	* A cada preparo de soluções de limpeza e a cada limpeza das áreas controladas os protocolos destas atividades são reconciliados;	* A cada preparo de soluções de limpeza;	Garantia	* Outro processo de limpeza da área controlada;
			* Protocolo de limpeza da área controlada reconciliados pela Garantia após conclusão da atividade;	* Monitoramento da sanitização da área controlada realizado semanalmente.	* A cada processo de limpeza das áreas controladas;		* Os dados dos testes de controle e protocolos de produção são avaliados para conferência de impactos quanto à qualidade do produto;
			* Monitoramento da sanitização da área controlada.		* A cada emissão dos laudos de monitoramento da sanitização.		* Avaliação dos testes de controle de qualidade e dos protocolos de produção para avaliação de impactos à qualidade do produto.
105	Orientar operadores quanto aos pontos críticos do processo de monitoramento ambiental	Médio	* Protocolo de ação preenchido pelo supervisor do setor no momento da atividade e reconciliado pela Garantia.	* Reconciliação dos protocolos de ação imediatamente após orientação realizada pelo supervisor.	* A cada orientação dos operadores pelo Supervisor em relação aos desvios nos testes de monitoramento ambiental.	Garantia	* Orientações aos operadores envolvidos nos desvios realizada novamente pelo Supervisor da área conforme solicitação da Garantia.
106	Reconciliar protocolos de ação e de limpeza da área limpa	Médio	* Segunda reconciliação dos documentos por núcleo da Garantia.	* A cada segunda reconciliação dos documentos pela Garantia são novamente avaliados todos os itens críticos de registro e processo.	* A cada segunda reconciliação dos documentos.	Garantia	* Caso evidenciado desvios não previamente identificados, Garantia deve solicitar que as ações adequadas sejam realizadas.
107	Reconciliar protocolos de monitoramento ambiental em Repouso e em Operação	Médio	* Segunda reconciliação dos documentos por núcleo da Garantia.	* A cada segunda reconciliação dos documentos pela Garantia são novamente avaliados todos os itens críticos de registro e processo.	* A cada segunda reconciliação dos documentos.	Garantia	* Caso evidenciado desvios não previamente identificados, Garantia deve solicitar que as ações adequadas sejam realizadas.
108	Inserir dados na planilha de análise de tendência da área controlada	Médio	* Análise do gráfico de tendência.	* Acompanhamento diário do gráfico de análise de tendência de partículas viáveis.	* A cada emissão dos laudos dos testes de monitoramento ambiental.	Garantia	* Alteração das informações do gráfico quando constatada alguma irregularidade.
109	Analisar tendência de partículas viáveis da área controlada	Alto	* Ausência de medidas de controle.	* Acompanhamento diário do gráfico de análise de tendência de partículas viáveis.	* A cada emissão dos laudos dos testes de monitoramento ambiental.	Garantia	* Garantia solicitar ações não determinadas previamente.
112	Emitir laudo de teste de monitoramento ambiental Insatisfatório / Invalidado	Médio	* Laudo preenchido é conferido em relação aos dados registrados no protocolo de monitoramento por outro técnico do Controle no momento da liberação.	* A cada laudo do teste de monitoramento ambiental de partículas viáveis preenchido, um segundo técnico realiza a conferência das informações digitadas.	* A cada emissão dos laudos dos testes de monitoramento ambiental.	Controle	* Caso seja evidenciado desvio no preenchimento, os dados corretos são digitados.

## APÊNDICE D - Descrição dos monitoramentos dos PCC e definição das ações preventivas/corretivas

Avaliação de riscos no processo de monitoramento ambiental							
Descrição dos acompanhamentos dos PCC e definição das ações preventivas/corretivas							
Identificação da etapa do processo	Descrição da etapa	Classificação do risco	Medida de controle existente	Acompanhamento do PCC existente	Frequencia do acompanhamento existente	Responsável pelo acompanhamento do PCC existente	Ações preventivas / corretivas existentes
117	Comunicar o desvio evidenciado por e-mail aos Setores envolvidos	Alto	* Avaliação do laudo do teste de monitoramento ambiental para checar informações do desvio.	* Avaliação dos laudos de monitoramento ambiental assim que emitidos pelo Controle.	* A cada emissão dos laudos dos testes de monitoramento ambiental.	Garantia e Produção	* Quando constatado o desvio da(s) informação(ões), são estabelecidas as ações adequadas conforme resultado do teste; * Correção do laudo emitido; * Correção da comunicação previamente realizada.
118	Abriir Relatório de Não Conformidade para Garantia iniciar investigação do desvio	Médio	* Gerenciamento da investigação do desvio.	* O próprio gerenciamento da investigação este PCC é monitorado pela Garantia e as áreas envolvidas no desvio.	* A cada Relatório de Não Conformidade aberto.	Garantia e áreas envolvidas no desvio	* Ações preventivas e corretivas são estabelecidas durante a investigação do desvio.
119	Limpar área controlada com desinfetantes diferentes da rotina	Alto	* Registro do preparo de solução de limpeza em protocolo aprovado e controlado pela Garantia no momento da atividade; * Protocolo de preparo de solução de limpeza reconciliado pela Garantia após conclusão da atividade; * Monitoramento da sanitização da área controlada.	* A cada preparo de soluções de limpeza e a cada limpeza das áreas controladas os protocolos destas atividades são reconciliados; * Monitoramento da sanitização da área controlada realizado semanalmente.	* A cada preparo de soluções de limpeza; * A cada processo de limpeza das áreas controladas; * A cada emissão dos laudos de monitoramento da sanitização.	Garantia	* Preparo de outras soluções de limpeza; * Outro processo de limpeza da área controlada; * Os dados dos testes de controle e protocolos de produção são avaliados para conferência de impactos quanto à qualidade do produto; * Avaliação dos testes de controle de qualidade e dos protocolos de produção para avaliação de impactos à qualidade do produto.
			* Treinamentos periódicos dos operadores em relação ao processo de limpeza das áreas controladas; * Monitoramento da sanitização da área controlada.	* Monitoramento da sanitização da área controlada realizado semanalmente.	* A cada emissão dos laudos de monitoramento da sanitização.	Garantia	* Preparo de outras soluções de limpeza; * Outro processo de limpeza da área controlada; * Os dados dos testes de controle e protocolos de produção são avaliados para conferência de impactos quanto à qualidade do produto; * Avaliação dos testes de controle de qualidade e dos protocolos de produção para avaliação de impactos à qualidade do produto
			* Registro da limpeza da área controlada em protocolo aprovado e controlado pela Garantia no momento da atividade; * Protocolo de limpeza da área controlada reconciliados pela Garantia após conclusão da atividade; * Monitoramento da sanitização da área controlada.	* A cada preparo de soluções de limpeza e a cada limpeza das áreas controladas os protocolos destas atividades são reconciliados; * Monitoramento da sanitização da área controlada realizado semanalmente.	* A cada preparo de soluções de limpeza; * A cada processo de limpeza das áreas controladas; * A cada emissão dos laudos de monitoramento da sanitização.	Garantia	* Preparo de outras soluções de limpeza; * Outro processo de limpeza da área controlada; * Os dados dos testes de controle e protocolos de produção são avaliados para conferência de impactos quanto à qualidade do produto; * Avaliação dos testes de controle de qualidade e dos protocolos de produção para avaliação de impactos à qualidade do produto.
120	Orientar operadores quanto aos pontos críticos do processo de monitoramento ambiental	Médio	* Protocolo de ação preenchido pelo supervisor do setor no momento da atividade e reconciliado pela Garantia.	* Reconciliação dos protocolos de ação imediatamente após orientação realizada pelo supervisor.	* A cada orientação dos operadores pelo Supervisor em relação aos desvios nos testes de monitoramento ambiental.	Garantia	* Orientações aos operadores envolvidos nos desvios realizada novamente pelo Supervisor da área conforme solicitação da Garantia.
121	Reconciliar protocolos de ação e de limpeza da área limpa	Médio	* Segunda reconciliação dos documentos por núcleo da Garantia.	* A cada segunda reconciliação dos documentos pela Garantia são novamente avaliados todos os itens críticos de registro e processo.	* A cada segunda reconciliação dos documentos.	Garantia	* Caso evidenciado desvios não previamente identificados, Garantia deve solicitar que as ações adequadas sejam realizadas.
122	Reconciliar protocolos de monitoramento ambiental em Repouso e em Operação	Médio	* Segunda reconciliação dos documentos por núcleo da Garantia.	* A cada segunda reconciliação dos documentos pela Garantia são novamente avaliados todos os itens críticos de registro e processo.	* A cada segunda reconciliação dos documentos.	Garantia	* Caso evidenciado desvios não previamente identificados, Garantia deve solicitar que as ações adequadas sejam realizadas.
123	Inserir dados na planilha de análise de tendência da área controlada	Médio	* Análise do gráfico de tendência.	* Acompanhamento diário do gráfico de análise de tendência de partículas viáveis.	* A cada emissão dos laudos dos testes de monitoramento ambiental.	Garantia	* Alteração das informações do gráfico quando constatada alguma irregularidade.
124	Analisar tendência de partículas viáveis da área controlada	Alto	* Ausência de medidas de controle.	* Acompanhamento diário do gráfico de análise de tendência de partículas viáveis.	* A cada emissão dos laudos dos testes de monitoramento ambiental.	Garantia	* Garantia solicitar ações não determinadas previamente.

**APÊNDICE E - Propostas de melhorias ao processo de monitoramento ambiental**

Avaliação de riscos no processo de monitoramento ambiental					
Propostas de melhorias ao processo de monitoramento ambiental					
Identificação da etapa do processo	Descrição da etapa	Acompanhamento do PCC proposto	Frequencia do acompanhamento proposto	Responsável pelo acompanhamento do PCC proposto	Ações preventivas / corretivas propostas
2	Verificar se as Certificações em Repouso e em Operação estão concluídas / vigentes	* Acompanhamento do Plano de Certificação de Sala Limpa pela Garantia; * Elaboração de lista de verificação pela Garantia das Certificações, Validações, Qualificações e Calibrações relacionadas a área controlada e seus processos para exposição na porta deste ambiente.	* A cada elaboração / revisão do Plano de Certificação de Sala Limpa; * A cada certificação, validação, qualificação e calibração relacionadas a área controlada.	Garantia	* Baseado no Cronograma de 6 semanas, a Garantia deve cancelar o processo agendado para ocorrer na área controlada sem que esta esteja efetivamente liberada para produção.
5	Verificar se as Validações de Limpeza e a Qualificação dos operadores estão concluídas / vigentes	* Acompanhamento do Plano de Validação de Limpeza pela Garantia; * Elaboração de lista de verificação pela Garantia das Certificações, Validações, Qualificações e Calibrações relacionadas a área controlada e seus processos para exposição na porta deste ambiente.	* A cada elaboração / revisão do Plano de Validação de Limpeza; * A cada certificação, validação, qualificação e calibração relacionadas a área controlada.	Garantia	* Baseado no Cronograma de 6 semanas, a Garantia deve cancelar o processo agendado para ocorrer na área controlada sem que esta esteja efetivamente liberada para produção.
8	Verificar treinamentos dos operadores do Setor	* Elaboração de matriz de atribuição para cada setor relacionando às atividades desempenhadas pelo seu corpo técnico, os treinamentos necessários a cada atividade e a data de realização destes treinamentos à vista no setor para verificação de todos.	* A cada contratação ou transferência ou demissão de colaboradores.	Recursos Humanos, Garantia e Produção	* Operador somente participa da operação se constatado na matriz de atribuição que está apto para esta atividade. * Substituição pela Garantia do operador sem treinamento antes que o mesmo entre na área controlada; * Treinamento dos operadores.
11	Verificar calibração de amostradores de ar e contadores de partículas	* Acompanhamento do Plano de Calibração pela Garantia; * Elaboração de lista de verificação pela Garantia das Certificações, Validações, Qualificações e Calibrações relacionadas a área controlada e seus processos para exposição na porta deste ambiente.	* A cada elaboração / revisão do Plano de Calibração; * A cada certificação, validação, qualificação e calibração relacionadas a área controlada.	Garantia	* Baseado no Cronograma de 6 semanas, a Produção deve solicitar a calibração dos instrumentos com calibração vencida ou a substituição por instrumentos calibrados.
14	Sinalizar Planejamento que a área controlada está liberada para produção	* Elaboração de lista de verificação pela Garantia das Certificações, Validações, Qualificações e Calibrações relacionadas a área controlada e seus processos para exposição na porta deste ambiente.	* A cada certificação, validação, qualificação e calibração relacionadas a área controlada.	Garantia	* Baseado no Cronograma de 6 semanas, a Garantia deve cancelar o processo agendado para ocorrer na área controlada sem que esta esteja efetivamente liberada para produção.
17	Imprimir protocolos de monitoramento ambiental	* O acompanhamento existente é adequado.	Não aplicável.	Não aplicável.	* As ações existentes são adequadas.

## APÊNDICE E - Propostas de melhorias ao processo de monitoramento ambiental

Avaliação de riscos no processo de monitoramento ambiental					
Propostas de melhorias ao processo de monitoramento ambiental					
Identificação da etapa do processo	Descrição da etapa	Acompanhamento do PCC proposto	Frequencia do acompanhamento proposto	Responsável pelo acompanhamento do PCC proposto	Ações preventivas / corretivas propostas
18	Limpar área controlada	* Acompanhamento dos processos de limpeza nas áreas controladas pela Garantia; * A cada preparo de soluções de limpeza e a cada limpeza das áreas controladas os protocolos destas atividades são reconciliados; * Elaboração de matriz de atribuição para cada setor relacionando às atividades desempenhadas pelo seu corpo técnico, os treinamentos necessários a cada atividade e a data de realização destes treinamentos à vista no setor para verificação de todos; * Monitoramento da sanitização da área controlada realizado a cada processo de limpeza.	* A cada processo de limpeza das áreas controladas; * A cada preparo de soluções de limpeza; * A cada contratação ou transferência ou demissão de colaboradores; * A cada emissão dos laudos de monitoramento da sanitização.	Recursos Humanos, Garantia e Produção	* Operador somente participa da operação se constatado na matriz de atribuição que está apto para esta atividade. * Substituição pela Garantia do operador sem treinamento antes que o mesmo entre na área controlada; * Treinamento dos operadores * As demais ações existentes estão adequadas.
		* Acompanhamento dos processos de limpeza nas áreas controladas pela Garantia; * A cada preparo de soluções de limpeza e a cada limpeza das áreas controladas os protocolos destas atividades são reconciliados; * Elaboração de matriz de atribuição para cada setor relacionando às atividades desempenhadas pelo seu corpo técnico, os treinamentos necessários a cada atividade e a data de realização destes treinamentos à vista no setor para verificação de todos; * Monitoramento da sanitização da área controlada realizado a cada processo de limpeza.	* A cada processo de limpeza das áreas controladas; * A cada preparo de soluções de limpeza; * A cada contratação ou transferência ou demissão de colaboradores; * A cada emissão dos laudos de monitoramento da sanitização.	Recursos Humanos, Garantia e Produção	* Operador somente participa da operação se constatado na matriz de atribuição que está apto para esta atividade. * Substituição pela Garantia do operador sem treinamento antes que o mesmo entre na área controlada; * Treinamento dos operadores * As demais ações existentes estão adequadas.
		* Acompanhamento dos processos de limpeza nas áreas controladas pela Garantia; * A cada preparo de soluções de limpeza e a cada limpeza das áreas controladas os protocolos destas atividades são reconciliados; * Monitoramento da sanitização da área controlada realizado a cada processo de limpeza.	* A cada processo de limpeza das áreas controladas; * A cada preparo de soluções de limpeza; * A cada contratação ou transferência ou demissão de colaboradores; * A cada emissão dos laudos de monitoramento da sanitização.	Garantia	* As ações existentes são adequadas.
19	Checar esterilização das tampas dos amostradores de ar com Setor responsável	* O acompanhamento existente é adequado.	Não aplicável.	Não aplicável.	* As ações existentes são adequadas.
20	Checar quantidade de papel térmico para contadores de partículas	* Elaboração de matriz de atribuição para cada setor relacionando às atividades desempenhadas pelo seu corpo técnico, os treinamentos necessários a cada atividade e a data de realização destes treinamentos à vista no setor para verificação de todos.	* A cada contratação ou transferência ou demissão de colaboradores.	Recursos Humanos, Garantia e Produção	* Operador somente participa da operação se constatado na matriz de atribuição que está apto para esta atividade. * Substituição pela Garantia do operador sem treinamento antes que o mesmo entre na área controlada; * Treinamento dos operadores. * Rastreamento e impressão da contagem de partículas da memória do contador de partículas.
21	Solicitar placas de meio de cultura	* Conferência pelo Controle do quantitativo solicitado pela Produção a cada solicitação de meios de cultura para testes de monitoramento ambiental; * Análise do quantitativo necessário para testes de monitoramento ambiental a cada avaliação das placas de meio de cultura dentro da área controlada.	* A cada processo realizado nas áreas controladas.	Controle e Produção	* Revisão dos procedimentos de monitoramento ambiental para inserção do quantitativo mínimo requerido de placas de meio de cultura para cada área controlada e processo e disponibilização deste procedimento à área do controle responsável pelos meios de cultura; * Solicitação de mais placas de meio de cultura para início dos testes de monitoramento ambiental.
22	Fornecer dados das Certificações aos responsáveis pelo PMA	* O acompanhamento existente é adequado.	Não aplicável.	Não aplicável.	* As ações existentes são adequadas.



## APÊNDICE E - Propostas de melhorias ao processo de monitoramento ambiental

Avaliação de riscos no processo de monitoramento ambiental					
Propostas de melhorias ao processo de monitoramento ambiental					
Identificação da etapa do processo	Descrição da etapa	Acompanhamento do PCC proposto	Frequencia do acompanhamento proposto	Responsável pelo acompanhamento do PCC proposto	Ações preventivas / corretivas propostas
23	Determinar / Revisar pontos de monitoramento ambiental da área controlada	* O acompanhamento existente é adequado.	Não aplicável.	Não aplicável.	* As ações existentes são adequadas.
24	Escrever / Revisar e aprovar procedimentos e protocolos de monitoramento ambiental do Setor	* O acompanhamento existente é adequado.	Não aplicável.	Não aplicável.	* As ações existentes são adequadas.
27	Registrar treinamento	* Elaboração de matriz de atribuição para cada setor relacionando às atividades desempenhadas pelo seu corpo técnico, os treinamentos necessários a cada atividade e a data de realização destes treinamentos à vista no setor para verificação de todos.	* A cada contratação ou transferência ou demissão de colaboradores.	Recursos Humanos, Garantia e Produção	* Operador somente participa da operação se constatado na matriz de atribuição que está apto para esta atividade. * Substituição pela Garantia do operador sem treinamento antes que o mesmo entre na área controlada; * Treinamento dos operadores.
31	Adquirir placas de meio de cultura	* O acompanhamento existente é adequado.	Não aplicável.	Não aplicável.	* As ações existentes são adequadas.
32	Receber placas de meio de cultura para testes de monitoramento ambiental	* O acompanhamento existente é adequado.	Não aplicável.	Não aplicável.	* As ações existentes são adequadas.
		* O acompanhamento existente é adequado.	Não aplicável.	Não aplicável.	* As ações existentes são adequadas.
33	Enviar amostra das placas de meio de cultura para testes de controle de qualidade	* O acompanhamento existente é adequado.	Não aplicável.	Não aplicável.	* As ações existentes são adequadas.
36	Devolver placas de meio de cultura reprovadas ao fornecedor	* O acompanhamento existente é adequado.	Não aplicável.	Não aplicável.	* As ações existentes são adequadas.
37	Disponibilizar placas de meios de cultura a Produção	* O acompanhamento existente é adequado.	Não aplicável.	Não aplicável.	* As ações existentes são adequadas.
38	Imprimir etiquetas para identificação das placas de meio de cultura	* O acompanhamento existente é adequado.	Não aplicável.	Não aplicável.	* As ações existentes são adequadas.
39	Iniciar processo com entrada dos operadores na área controlada	* Elaboração de matriz de atribuição para cada setor relacionando às atividades desempenhadas pelo seu corpo técnico, os treinamentos necessários a cada atividade e a data de realização destes treinamentos à vista no setor para verificação de todos.	* A cada contratação ou transferência ou demissão de colaboradores.	Recursos Humanos, Garantia e Produção	* Operador somente participa da operação se constatado na matriz de atribuição que está apto para esta atividade. * Revisão dos protocolos de produção ou de monitoramento ambiental para inclusão de campo referente a entrada dos operadores na área controlada, bem como, horários do início do processo de vestimenta e se o mesmo está apto a desempenhar a atividade; * Substituição pela Garantia do operador sem treinamento antes que o mesmo entre na área controlada; * Treinamento dos operadores.
40	Verificar placas na área controlada	* Elaboração de matriz de atribuição para cada setor relacionando às atividades desempenhadas pelo seu corpo técnico, os treinamentos necessários a cada atividade e a data de realização destes treinamentos à vista no setor para verificação de todos.	* A cada contratação ou transferência ou demissão de colaboradores.	Recursos Humanos, Garantia e Produção	* Operador somente participa da operação se constatado na matriz de atribuição que está apto para esta atividade. * Substituição pela Garantia do operador sem treinamento antes que o mesmo entre na área controlada; * Treinamento dos operadores.
46	Interromper disponibilização deste lote de placas de meio de cultura	* O acompanhamento existente é adequado.	Não aplicável.	Não aplicável.	* As ações existentes são adequadas.

## APÊNDICE E - Propostas de melhorias ao processo de monitoramento ambiental

Avaliação de riscos no processo de monitoramento ambiental					
Propostas de melhorias ao processo de monitoramento ambiental					
Identificação da etapa do processo	Descrição da etapa	Acompanhamento do PCC proposto	Frequencia do acompanhamento proposto	Responsável pelo acompanhamento do PCC proposto	Ações preventivas / corretivas propostas
47	Solicitar identificação de possíveis contaminantes nas placas de meio de cultura	* Cada protocolo de Avaliação de Meios de Cultura cujo algum desvio tenha sido evidenciado pela Produção teve conter laudo de Identificação de contaminante associado; * Os protocolos de Avaliação de Meios de Cultura são reconciliados pela Garantia a cada devolução dos mesmos ao Controle em caso de desvios.	* A cada devolução de meio de cultura ao Controle com suspeita de desvio.	Garantia e Controle	* Nos casos em que as placas de meio de cultura ainda estiverem disponíveis para análise, as mesmas serão encaminhadas para testes de identificação; * Nos casos em que as placas de meio de cultura não estiverem mais disponíveis, haverá comunicação à Garantia que acompanhará os resultados dos testes de monitoramento ambiental realizados com o lote envolvido no desvio; * Caso necessário, haverá interrupção da disponibilização do lote de meio de cultura em questão pela Garantia.
49	Comunicar Garantia quanto ao desvio no lote de placas de meio de cultura	* Acompanhamento do número do lote das placas de meio de cultura para verificação da exatidão do mesmo a cada divulgação de desvio.	* A cada informação de desvio em lote de meio de cultura.	Garantia	* Divulgação do lote com desvio para Produção, Garantia e área do Controle responsável pela análise do meio de cultura; * Quando constatado o desvio da informação do lote, são estabelecidas as ações adequadas: análise dos resultados dos testes de monitoramento ambiental com lote envolvido no desvio; interrupção da entrega para Produção do lote com desvio.
52	Etiquetar as placas de meio de cultura	* O acompanhamento existente é adequado.	Não aplicável.	Não aplicável.	* As ações existentes são adequadas.
53	Iniciar monitoramento ambiental de partículas viáveis dos pontos pré-determinados em	* O acompanhamento existente é adequado.	Não aplicável.	Não aplicável.	* As ações existentes são adequadas.
54	Iniciar monitoramento ambiental de partículas viáveis dos pontos pré-determinados em	* O acompanhamento existente é adequado. * O acompanhamento existente é adequado.	Não aplicável. Não aplicável.	Não aplicável. Não aplicável.	* As ações existentes são adequadas. * As ações existentes são adequadas.
55	Embalar placas de meio de cultura para transporte ao final do monitoramento ambiental	* Elaboração de matriz de atribuição para cada setor relacionando às atividades desempenhadas pelo seu corpo técnico, os treinamentos necessários a cada atividade e a data de realização destes treinamentos à vista no setor para verificação de todos.	* A cada contratação ou transferência ou demissão de colaboradores.	Recursos Humanos, Garantia e Produção	* Operador somente participa da operação se constatado na matriz de atribuição que está apto para esta atividade. * Substituição pela Garantia do operador sem treinamento antes que o mesmo entre na área controlada; * Treinamento dos operadores.
56	Encaminhar placas de meio de cultura para incubação no Controle	* O acompanhamento existente é adequado.	Não aplicável.	Não aplicável.	* As ações existentes são adequadas.
57	Incubar placas de meio de cultura	* O acompanhamento existente é adequado.	Não aplicável.	Não aplicável.	* Manutenção, Validação e/ou representante técnico são contactados de acordo os desvios evidenciados; * Revisão do protocolo de leitura de testes de monitoramento ambiental para inclusão de data e horário do início da incubação das placas.
58	Realizar leitura das placas de meio de cultura no tempo pré-determinado	* O acompanhamento existente é adequado.	Não aplicável.	Não aplicável.	* As ações existentes são adequadas.
59	Iniciar monitoramento ambiental de partículas totais dos pontos pré-determinados em Operação	* O acompanhamento existente é adequado.	Não aplicável.	Não aplicável.	* As ações existentes são adequadas.

## APÊNDICE E - Propostas de melhorias ao processo de monitoramento ambiental

Avaliação de riscos no processo de monitoramento ambiental					
Propostas de melhorias ao processo de monitoramento ambiental					
Identificação da etapa do processo	Descrição da etapa	Acompanhamento do PCC proposto	Frequencia do acompanhamento proposto	Responsável pelo acompanhamento do PCC proposto	Ações preventivas / corretivas propostas
64	Limpar área controlada	* Acompanhamento dos processos de limpeza nas áreas controladas pela Garantia; * A cada preparo de soluções de limpeza e a cada limpeza das áreas controladas os protocolos destas atividades são reconciliados; * Monitoramento da sanitização da área controlada realizado a cada processo de limpeza.	* A cada processo de limpeza das áreas controladas; * A cada preparo de soluções de limpeza; * A cada contratação ou transferência ou demissão de colaboradores; * A cada emissão dos laudos de monitoramento da sanitização.	Garantia	* As ações existentes são adequadas.
		* Acompanhamento dos processos de limpeza nas áreas controladas pela Garantia; * A cada preparo de soluções de limpeza e a cada limpeza das áreas controladas os protocolos destas atividades são reconciliados; * Elaboração de matriz de atribuição para cada setor relacionando às atividades desempenhadas pelo seu corpo técnico, os treinamentos necessários a cada atividade e a data de realização destes treinamentos à vista no setor para verificação de todos; * Monitoramento da sanitização da área controlada realizado a cada processo de limpeza.	* A cada processo de limpeza das áreas controladas; * A cada preparo de soluções de limpeza; * A cada contratação ou transferência ou demissão de colaboradores; * A cada emissão dos laudos de monitoramento da sanitização.	Recursos Humanos, Garantia e Produção	* Operador somente participa da operação se constatado na matriz de atribuição que está apto para esta atividade. * Substituição pela Garantia do operador sem treinamento antes que o mesmo entre na área controlada; * Treinamento dos operadores * As demais ações existentes estão adequadas.
		* Acompanhamento dos processos de limpeza nas áreas controladas pela Garantia; * A cada preparo de soluções de limpeza e a cada limpeza das áreas controladas os protocolos destas atividades são reconciliados; * Monitoramento da sanitização da área controlada realizado a cada processo de limpeza.	* A cada processo de limpeza das áreas controladas; * A cada preparo de soluções de limpeza; * A cada contratação ou transferência ou demissão de colaboradores; * A cada emissão dos laudos de monitoramento da sanitização.	Garantia	* As ações existentes são adequadas.
65	Orientar operadores quanto aos pontos críticos do processo de monitoramento ambiental	* Acompanhamento das orientações realizadas pelo Supervisor de representantes da Garantia; * Reconciliação dos protocolos de ação imediatamente após orientação realizada pelo supervisor.	* A cada orientação dos operadores pelo Supervisor em relação aos desvios nos testes de monitoramento ambiental.	Garantia	* Orientações aos operadores envolvidos nos desvios realizada novamente pelo Supervisor da área conforme solicitação da Garantia.
66	Reconciliar protocolos de ação e de limpeza da área limpa	* O acompanhamento existente é adequado.	Não aplicável.	Não aplicável.	* As ações existentes são adequadas.
67	Abrir Relatório de Não Conformidade para Garantia iniciar investigação do desvio	* O acompanhamento existente é adequado.	Não aplicável.	Não aplicável.	* As ações existentes são adequadas.
69	Iniciar monitoramento ambiental de partículas totais dos pontos pré-determinados em Repouso	* O acompanhamento existente é adequado.	Não aplicável.	Não aplicável.	* As ações existentes são adequadas.
72	Supervisor do Setor analisar registros impressos de partículas totais	* O acompanhamento existente é adequado.	Não aplicável.	Não aplicável.	* As ações existentes são adequadas.
73	Analisar registros impressos de partículas totais	* O acompanhamento existente é adequado.	Não aplicável.	Não aplicável.	* As ações existentes são adequadas.
74	Inserir dados na planilha de análise de tendência da área controlada	* Acompanhamento diário do gráfico de análise de tendência de partículas viáveis pela Garantia, Produção e Controle.	* Diariamente.	Garantia	* Disponibilização dos gráficos para Produção e Controle; * Produção e/ou Controle solicitar ações não determinadas pela Garantia; * Alteração das informações do gráfico quando constatada alguma irregularidade.

## APÊNDICE E - Propostas de melhorias ao processo de monitoramento ambiental

Avaliação de riscos no processo de monitoramento ambiental					
Propostas de melhorias ao processo de monitoramento ambiental					
Identificação da etapa do processo	Descrição da etapa	Acompanhamento do PCC proposto	Frequencia do acompanhamento proposto	Responsável pelo acompanhamento do PCC proposto	Ações preventivas / corretivas propostas
75	Analisar tendência de partículas totais da área controlada	* Acompanhamento diário do gráfico de análise de tendência de partículas viáveis pela Garantia, Produção e Controle.	* Diariamente.	Garantia	* Disponibilização dos gráficos para Produção e Controle; * Produção e/ou Controle solicitar ações não determinadas pela Garantia; * Alteração das informações do gráfico quando constatada alguma irregularidade.
76	Interpretar resultados de monitoramento ambiental lidos	* O acompanhamento existente é adequado.	Não aplicável.	Não aplicável.	* As ações existentes são adequadas.
78	Emitir laudo de teste de monitoramento ambiental Satisfatório	* O acompanhamento existente é adequado.	Não aplicável.	Não aplicável.	* As ações existentes são adequadas.
83	Reconciliar protocolos de monitoramento ambiental em Repouso e em Operação	* O acompanhamento existente é adequado.	Não aplicável.	Não aplicável.	* As ações existentes são adequadas.
84	Inserir dados na planilha de análise de tendência da área controlada	* Acompanhamento diário do gráfico de análise de tendência de partículas viáveis pela Garantia, Produção e Controle.	* Diariamente.	Garantia	* Disponibilização dos gráficos para Produção e Controle; * Produção e/ou Controle solicitar ações não determinadas pela Garantia; * Alteração das informações do gráfico quando constatada alguma irregularidade.
85	Analisar tendência de partículas viáveis da área controlada	* Acompanhamento diário do gráfico de análise de tendência de partículas viáveis pela Garantia, Produção e Controle.	* Diariamente.	Garantia, Controle e Produção	* Disponibilização dos gráficos para Produção e Controle; * Produção e/ou Controle solicitar ações não determinadas pela Garantia; * Alteração das informações do gráfico quando constatada alguma irregularidade.
87	Emitir laudo de teste de monitoramento ambiental Nível de Alerta	* O acompanhamento existente é adequado.	Não aplicável.	Não aplicável.	* As ações existentes são adequadas.

## APÊNDICE E - Propostas de melhorias ao processo de monitoramento ambiental

Avaliação de riscos no processo de monitoramento ambiental					
Propostas de melhorias ao processo de monitoramento ambiental					
Identificação da etapa do processo	Descrição da etapa	Acompanhamento do PCC proposto	Frequencia do acompanhamento proposto	Responsável pelo acompanhamento do PCC proposto	Ações preventivas / corretivas propostas
92	Limpar área controlada com mesmos desinfetantes da rotina	* Acompanhamento dos processos de limpeza nas áreas controladas pela Garantia; * A cada preparo de soluções de limpeza e a cada limpeza das áreas controladas os protocolos destas atividades são reconciliados; * Monitoramento da sanitização da área controlada realizado a cada processo de limpeza.	* A cada processo de limpeza das áreas controladas; * A cada preparo de soluções de limpeza; * A cada contratação ou transferência ou demissão de colaboradores; * A cada emissão dos laudos de monitoramento da sanitização.	Garantia	* As ações existentes são adequadas.
		* Acompanhamento dos processos de limpeza nas áreas controladas pela Garantia; * A cada preparo de soluções de limpeza e a cada limpeza das áreas controladas os protocolos destas atividades são reconciliados; * Elaboração de matriz de atribuição para cada setor relacionando às atividades desempenhadas pelo seu corpo técnico, os treinamentos necessários a cada atividade e a data de realização destes treinamentos à vista no setor para verificação de todos; * Monitoramento da sanitização da área controlada realizado a cada processo de limpeza.	* A cada processo de limpeza das áreas controladas; * A cada preparo de soluções de limpeza; * A cada contratação ou transferência ou demissão de colaboradores; * A cada emissão dos laudos de monitoramento da sanitização.	Recursos Humanos, Garantia e Produção	* Operador somente participa da operação se constatado na matriz de atribuição que está apto para esta atividade. * Substituição pela Garantia do operador sem treinamento antes que o mesmo entre na área controlada; * Treinamento dos operadores * As demais ações existentes estão adequadas.
		* Acompanhamento dos processos de limpeza nas áreas controladas pela Garantia; * A cada preparo de soluções de limpeza e a cada limpeza das áreas controladas os protocolos destas atividades são reconciliados; * Monitoramento da sanitização da área controlada realizado a cada processo de limpeza.	* A cada processo de limpeza das áreas controladas; * A cada preparo de soluções de limpeza; * A cada contratação ou transferência ou demissão de colaboradores; * A cada emissão dos laudos de monitoramento da sanitização.	Garantia	* As ações existentes são adequadas.
93	Orientar operadores quanto aos pontos críticos do processo de monitoramento ambiental	* Acompanhamento das orientações realizadas pelo Supervisor de representantes da Garantia; * Reconciliação dos protocolos de ação imediatamente após orientação realizada pelo supervisor.	* A cada orientação dos operadores pelo Supervisor em relação aos desvios nos testes de monitoramento ambiental.	Garantia	* Orientações aos operadores envolvidos nos desvios realizada novamente pelo Supervisor da área conforme solicitação da Garantia.
94	Reconciliar protocolos de ação e de limpeza da área limpa	* O acompanhamento existente é adequado.	Não aplicável.	Não aplicável.	* As ações existentes são adequadas.
95	Reconciliar protocolos de monitoramento ambiental em Repouso e em Operação	* O acompanhamento existente é adequado.	Não aplicável.	Não aplicável.	* As ações existentes são adequadas.
96	Inserir dados na planilha de análise de tendência da área controlada	* Acompanhamento diário do gráfico de análise de tendência de partículas viáveis pela Garantia, Produção e Controle.	* Diariamente.	Garantia	* Disponibilização dos gráficos para Produção e Controle; * Produção e/ou Controle solicitar ações não determinadas pela Garantia; * Alteração das informações do gráfico quando constatada alguma irregularidade.
97	Analisar tendência de partículas viáveis da área controlada	* Acompanhamento diário do gráfico de análise de tendência de partículas viáveis pela Garantia, Produção e Controle.	* Diariamente.	Garantia, Controle e Produção	* Disponibilização dos gráficos para Produção e Controle; * Produção e/ou Controle solicitar ações não determinadas pela Garantia; * Alteração das informações do gráfico quando constatada alguma irregularidade.
99	Emitir laudo de teste de monitoramento ambiental Nível de Ação	* O acompanhamento existente é adequado.	Não aplicável.	Não aplicável.	* As ações existentes são adequadas.

## APÊNDICE E - Propostas de melhorias ao processo de monitoramento ambiental

Avaliação de riscos no processo de monitoramento ambiental					
Propostas de melhorias ao processo de monitoramento ambiental					
Identificação da etapa do processo	Descrição da etapa	Acompanhamento do PCC proposto	Frequencia do acompanhamento proposto	Responsável pelo acompanhamento do PCC proposto	Ações preventivas / corretivas propostas
104	Limpar área controlada com desinfetantes diferentes da rotina	* Acompanhamento dos processos de limpeza nas áreas controladas pela Garantia; * A cada preparo de soluções de limpeza e a cada limpeza das áreas controladas os protocolos destas atividades são reconciliados; * Monitoramento da sanitização da área controlada realizado a cada processo de limpeza.	* A cada processo de limpeza das áreas controladas; * A cada preparo de soluções de limpeza; * A cada contratação ou transferência ou demissão de colaboradores; * A cada emissão dos laudos de monitoramento da sanitização.	Garantia	* As ações existentes são adequadas.
		* Acompanhamento dos processos de limpeza nas áreas controladas pela Garantia; * A cada preparo de soluções de limpeza e a cada limpeza das áreas controladas os protocolos destas atividades são reconciliados; * Elaboração de matriz de atribuição para cada setor relacionando às atividades desempenhadas pelo seu corpo técnico, os treinamentos necessários a cada atividade e a data de realização destes treinamentos à vista no setor para verificação de todos; * Monitoramento da sanitização da área controlada realizado a cada processo de limpeza.	* A cada processo de limpeza das áreas controladas; * A cada preparo de soluções de limpeza; * A cada contratação ou transferência ou demissão de colaboradores; * A cada emissão dos laudos de monitoramento da sanitização.	Recursos Humanos, Garantia e Produção	* Operador somente participa da operação se constatado na matriz de atribuição que está apto para esta atividade. * Substituição pela Garantia do operador sem treinamento antes que o mesmo entre na área controlada; * Treinamento dos operadores * As demais ações existentes estão adequadas.
		* Acompanhamento dos processos de limpeza nas áreas controladas pela Garantia; * A cada preparo de soluções de limpeza e a cada limpeza das áreas controladas os protocolos destas atividades são reconciliados; * Monitoramento da sanitização da área controlada realizado a cada processo de limpeza.	* A cada processo de limpeza das áreas controladas; * A cada preparo de soluções de limpeza; * A cada contratação ou transferência ou demissão de colaboradores; * A cada emissão dos laudos de monitoramento da sanitização.	Garantia	* As ações existentes são adequadas.
105	Orientar operadores quanto aos pontos críticos do processo de monitoramento ambiental	* Acompanhamento das orientações realizadas pelo Supervisor de representantes da Garantia; * Reconciliação dos protocolos de ação imediatamente após orientação realizada pelo supervisor.	* A cada orientação dos operadores pelo Supervisor em relação aos desvios nos testes de monitoramento ambiental.	Garantia	* Orientações aos operadores envolvidos nos desvios realizada novamente pelo Supervisor da área conforme solicitação da Garantia.
106	Reconciliar protocolos de ação e de limpeza da área limpa	* O acompanhamento existente é adequado.	Não aplicável.	Não aplicável.	* As ações existentes são adequadas.
107	Reconciliar protocolos de monitoramento ambiental em Repouso e em Operação	* O acompanhamento existente é adequado.	Não aplicável.	Não aplicável.	* As ações existentes são adequadas.
108	Inserir dados na planilha de análise de tendência da área controlada	* Acompanhamento diário do gráfico de análise de tendência de partículas viáveis pela Garantia, Produção e Controle.	* Diariamente.	Garantia	* Disponibilização dos gráficos para Produção e Controle; * Produção e/ou Controle solicitar ações não determinadas pela Garantia; * Alteração das informações do gráfico quando constatada alguma irregularidade.
109	Analisar tendência de partículas viáveis da área controlada	* Acompanhamento diário do gráfico de análise de tendência de partículas viáveis pela Garantia, Produção e Controle.	* Diariamente.	Garantia, Controle e Produção	* Disponibilização dos gráficos para Produção e Controle; * Produção e/ou Controle solicitar ações não determinadas pela Garantia; * Alteração das informações do gráfico quando constatada alguma irregularidade.
112	Emitir laudo de teste de monitoramento ambiental Insatisfatório / Invalidado	* O acompanhamento existente é adequado.	Não aplicável.	Não aplicável.	* As ações existentes são adequadas.
117	Comunicar o desvio evidenciado por e-mail aos Setores envolvidos	* O acompanhamento existente é adequado.	Não aplicável.	Não aplicável.	* As ações existentes são adequadas.

## APÊNDICE E - Propostas de melhorias ao processo de monitoramento ambiental

Avaliação de riscos no processo de monitoramento ambiental					
Propostas de melhorias ao processo de monitoramento ambiental					
Identificação da etapa do processo	Descrição da etapa	Acompanhamento do PCC proposto	Frequencia do acompanhamento proposto	Responsável pelo acompanhamento do PCC proposto	Ações preventivas / corretivas propostas
118	Abriir Relatório de Não Conformidade para Garantia iniciar investigação do desvio	* O acompanhamento existente é adequado.	Não aplicável.	Não aplicável.	* As ações existentes são adequadas.
119	Limpar área controlada com desinfetantes diferentes da rotina	* Acompanhamento dos processos de limpeza nas áreas controladas pela Garantia; * A cada preparo de soluções de limpeza e a cada limpeza das áreas controladas os protocolos destas atividades são reconciliados; * Monitoramento da sanitização da área controlada realizado a cada processo de limpeza.	* A cada processo de limpeza das áreas controladas; * A cada preparo de soluções de limpeza; * A cada contratação ou transferência ou demissão de colaboradores; * A cada emissão dos laudos de monitoramento da sanitização.	Garantia	* As ações existentes são adequadas.
		* Acompanhamento dos processos de limpeza nas áreas controladas pela Garantia; * A cada preparo de soluções de limpeza e a cada limpeza das áreas controladas os protocolos destas atividades são reconciliados; * Elaboração de matriz de atribuição para cada setor relacionando às atividades desempenhadas pelo seu corpo técnico, os treinamentos necessários a cada atividade e a data de realização destes treinamentos à vista no setor para verificação de todos; * Monitoramento da sanitização da área controlada realizado a cada processo de limpeza.	* A cada processo de limpeza das áreas controladas; * A cada preparo de soluções de limpeza; * A cada contratação ou transferência ou demissão de colaboradores; * A cada emissão dos laudos de monitoramento da sanitização.	Recursos Humanos, Garantia e Produção	* Operador somente participa da operação se constatado na matriz de atribuição que está apto para esta atividade. * Substituição pela Garantia do operador sem treinamento antes que o mesmo entre na área controlada; * Treinamento dos operadores * As demais ações existentes estão adequadas.
		* Acompanhamento dos processos de limpeza nas áreas controladas pela Garantia; * A cada preparo de soluções de limpeza e a cada limpeza das áreas controladas os protocolos destas atividades são reconciliados; * Monitoramento da sanitização da área controlada realizado a cada processo de limpeza.	* A cada processo de limpeza das áreas controladas; * A cada preparo de soluções de limpeza; * A cada contratação ou transferência ou demissão de colaboradores; * A cada emissão dos laudos de monitoramento da sanitização.	Garantia	* As ações existentes são adequadas.
120	Orientar operadores quanto aos pontos críticos do processo de monitoramento ambiental	* Acompanhamento das orientações realizadas pelo Supervisor de representantes da Garantia; * Reconciliação dos protocolos de ação imediatamente após orientação realizada pelo supervisor.	* A cada orientação dos operadores pelo Supervisor em relação aos desvios nos testes de monitoramento ambiental.	Garantia	* Orientações aos operadores envolvidos nos desvios realizada novamente pelo Supervisor da área conforme solicitação da Garantia.
121	Reconciliar protocolos de ação e de limpeza da área limpa	* O acompanhamento existente é adequado.	Não aplicável.	Não aplicável.	* As ações existentes são adequadas.
122	Reconciliar protocolos de monitoramento ambiental em Repouso e em Operação	* O acompanhamento existente é adequado.	Não aplicável.	Não aplicável.	* As ações existentes são adequadas.
123	Inserir dados na planilha de análise de tendência da área controlada	* Acompanhamento diário do gráfico de análise de tendência de partículas viáveis pela Garantia, Produção e Controle.	* Diariamente.	Garantia	* Disponibilização dos gráficos para Produção e Controle; * Produção e/ou Controle solicitar ações não determinadas pela Garantia; * Alteração das informações do gráfico quando constatada alguma irregularidade.
124	Analisar tendência de partículas viáveis da área controlada	* Acompanhamento diário do gráfico de análise de tendência de partículas viáveis pela Garantia, Produção e Controle.	* Diariamente.	Garantia, Controle e Produção	* Disponibilização dos gráficos para Produção e Controle; * Produção e/ou Controle solicitar ações não determinadas pela Garantia; * Alteração das informações do gráfico quando constatada alguma irregularidade.

## APÊNDICE F - Priorização das etapas para tomada de ações

Avaliação de riscos no processo de monitoramento ambiental						
Priorização das etapas para tomada de ações						
Ordem de priorização	Identificação da etapa do processo	Descrição da etapa	Classificação do risco	Medida de controle existente	Acompanhamento do PCC existente	Acompanhamento do PCC proposto
1º	14	Sinalizar Planejamento que a área controlada está liberada para produção	Alto	* Ausência de medidas de controle.	* Não existe acompanhamento deste PCC.	* Elaboração de lista de verificação pela Garantia das Certificações, Validações, Qualificações e Calibrações relacionadas a área controlada e seus processos para exposição na porta deste ambiente.
2º	49	Comunicar Garantia quanto ao desvio no lote de placas de meio de cultura	Alto	* Ausência de medidas de controle.	* Não existe acompanhamento deste PCC.	* Acompanhamento do número do lote das placas de meio de cultura para verificação da exatidão do mesmo a cada divulgação de desvio.
3º	21	Solicitar placas de meio de cultura	Alto	* Ausência de medidas de controle.	* Análise do quantitativo necessário para testes de monitoramento ambiental a cada avaliação das placas de meio de cultura dentro da área controlada.	* Conferência pelo Controle do quantitativo solicitado pela Produção a cada solicitação de meios de cultura para testes de monitoramento ambiental; * Análise do quantitativo necessário para testes de monitoramento ambiental a cada avaliação das placas de meio de cultura dentro da área controlada.
4º	85	Analisar tendência de partículas viáveis da área controlada	Alto	* Ausência de medidas de controle.	* Acompanhamento diário do gráfico de análise de tendência de partículas viáveis.	* Acompanhamento diário do gráfico de análise de tendência de partículas viáveis pela Garantia, Produção e Controle.
5º	97	Analisar tendência de partículas viáveis da área controlada	Alto	* Ausência de medidas de controle.	* Acompanhamento diário do gráfico de análise de tendência de partículas viáveis.	* Acompanhamento diário do gráfico de análise de tendência de partículas viáveis pela Garantia, Produção e Controle.
6º	109	Analisar tendência de partículas viáveis da área controlada	Alto	* Ausência de medidas de controle.	* Acompanhamento diário do gráfico de análise de tendência de partículas viáveis.	* Acompanhamento diário do gráfico de análise de tendência de partículas viáveis pela Garantia, Produção e Controle.
7º	124	Analisar tendência de partículas viáveis da área controlada	Alto	* Ausência de medidas de controle.	* Acompanhamento diário do gráfico de análise de tendência de partículas viáveis.	* Acompanhamento diário do gráfico de análise de tendência de partículas viáveis pela Garantia, Produção e Controle.
8º	39	Iniciar processo com entrada dos operadores na área controlada	Alto	* Treinamentos periódicos dos operadores em relação ao processo de vestimenta para entrada nas áreas controladas.	* Não existe acompanhamento deste PCC.	* Elaboração de matriz de atribuição para cada setor relacionando às atividades desempenhadas pelo seu corpo técnico, os treinamentos necessários a cada atividade e a data de realização destes treinamentos à vista no setor para verificação de todos.
9º	2	Verificar se as Certificações em Repouso e em Operação estão concluídas / vigentes	Médio	* Protocolos de certificação em repouso e em operação das áreas controladas aprovado e controlado pela Garantia; * Certificações em Repouso e em Operação da área controlada acordadas previamente à certificação entre Produção e Validação com aprovação do Plano de Certificação de Sala Limpa.	* Não existe acompanhamento deste PCC.	* Acompanhamento do Plano de Certificação de Sala Limpa pela Garantia; * Elaboração de lista de verificação pela Garantia das Certificações, Validações, Qualificações e Calibrações relacionadas a área controlada e seus processos para exposição na porta deste ambiente.
10º	5	Verificar se as Validações de Limpeza e a Qualificação dos operadores estão concluídas / vigentes	Médio	* Protocolos de validação de limpeza e de qualificação de operadores aprovados e controlados pela Garantia; * Processos de limpeza da área controlada acordados previamente à validação entre Produção e Validação com aprovação do Plano de Validação de Limpeza; * Planilha disponível na Intranet contendo nome de todos os operadores qualificados atualizada a cada qualificação realizada pela Validação.	* Não existe acompanhamento deste PCC.	* Acompanhamento do Plano de Validação de Limpeza pela Garantia; * Elaboração de lista de verificação pela Garantia das Certificações, Validações, Qualificações e Calibrações relacionadas a área controlada e seus processos para exposição na porta deste ambiente.
11º	8	Verificar treinamentos dos operadores do Setor	Médio	* Treinamentos periódicos de todos os funcionários em como realizar treinamentos internos nas atividades de rotina e como registrar tais treinamentos.	* Não existe acompanhamento deste PCC.	* Elaboração de matriz de atribuição para cada setor relacionando às atividades desempenhadas pelo seu corpo técnico, os treinamentos necessários a cada atividade e a data de realização destes treinamentos à vista no setor para verificação de todos.
12º	20	Checar quantidade de papel térmico para contadores de partículas	Médio	* Treinamentos periódicos dos operadores quanto à amostragem de partículas totais; * Contadores de partículas com memória interna suficiente para armazenamento de inúmeras contagens.	* Não existe acompanhamento deste PCC.	* Elaboração de matriz de atribuição para cada setor relacionando às atividades desempenhadas pelo seu corpo técnico, os treinamentos necessários a cada atividade e a data de realização destes treinamentos à vista no setor para verificação de todos.
13º	27	Registrar treinamento	Médio	* Treinamentos periódicos de todos os funcionários em como realizar treinamentos internos nas atividades de rotina e como registrar tais treinamentos.	* Não existe acompanhamento deste PCC.	* Elaboração de matriz de atribuição para cada setor relacionando às atividades desempenhadas pelo seu corpo técnico, os treinamentos necessários a cada atividade e a data de realização destes treinamentos à vista no setor para verificação de todos.
14º	40	Verificar placas na área controlada	Médio	* Treinamentos periódicos dos operadores quanto a manipulação das placas de meio de cultura.	* Não existe acompanhamento deste PCC.	* Elaboração de matriz de atribuição para cada setor relacionando às atividades desempenhadas pelo seu corpo técnico, os treinamentos necessários a cada atividade e a data de realização destes treinamentos à vista no setor para verificação de todos.



## APÊNDICE F - Priorização das etapas para tomada de ações

Avaliação de riscos no processo de monitoramento ambiental						
Priorização das etapas para tomada de ações						
Ordem de priorização	Identificação da etapa do processo	Descrição da etapa	Classificação do risco	Medida de controle existente	Acompanhamento do PCC existente	Acompanhamento do PCC proposto
15º	55	Embalar placas de meio de cultura para transporte ao final do monitoramento ambiental	Médio	* Treinamentos periódicos dos operadores quanto a manipulação das placas de meio de cultura.	* Não existe acompanhamento deste PCC.	* Elaboração de matriz de atribuição para cada setor relacionando às atividades desempenhadas pelo seu corpo técnico, os treinamentos necessários a cada atividade e a data de realização destes treinamentos à vista no setor para verificação de todos.
16º	47	Solicitar identificação de possíveis contaminantes nas placas de meio de cultura	Baixo	* Padronização quanto a entrega imediata das placas de meio de cultura devolvidas no momento da devolução.	* Não existe acompanhamento deste PCC.	* Cada protocolo de Avaliação de Meios de Cultura cujo algum desvio tenha sido evidenciado pela Produção teve conter laudo de Identificação de contaminante associado; * Os protocolos de Avaliação de Meios de Cultura são reconciliados pela Garantia a cada devolução dos mesmos ao Controle em caso de desvios.
17º	18	Limpar área controlada	Alto	* Registro do preparo de solução de limpeza em protocolo aprovado e controlado pela Garantia no momento da atividade; * Protocolo de preparo de solução de limpeza reconciliado pela Garantia após conclusão da atividade; * Monitoramento da sanitização da área controlada.	* A cada preparo de soluções de limpeza e a cada limpeza das áreas controladas os protocolos destas atividades são reconciliados; * Monitoramento da sanitização da área controlada realizado semanalmente.	* Acompanhamento dos processos de limpeza nas áreas controladas pela Garantia; * A cada preparo de soluções de limpeza e a cada limpeza das áreas controladas os protocolos destas atividades são reconciliados; * Elaboração de matriz de atribuição para cada setor relacionando às atividades desempenhadas pelo seu corpo técnico, os treinamentos necessários a cada atividade e a data de realização destes treinamentos à vista no setor para verificação de todos; * Monitoramento da sanitização da área controlada realizado a cada processo de limpeza.
				* Treinamentos periódicos dos operadores em relação ao processo de limpeza das áreas controladas; * Monitoramento da sanitização da área controlada.	* Monitoramento da sanitização da área controlada realizado semanalmente.	* Acompanhamento dos processos de limpeza nas áreas controladas pela Garantia; * A cada preparo de soluções de limpeza e a cada limpeza das áreas controladas os protocolos destas atividades são reconciliados; * Elaboração de matriz de atribuição para cada setor relacionando às atividades desempenhadas pelo seu corpo técnico, os treinamentos necessários a cada atividade e a data de realização destes treinamentos à vista no setor para verificação de todos; * Monitoramento da sanitização da área controlada realizado a cada processo de limpeza.
				* Registro da limpeza da área controlada em protocolo aprovado e controlado pela Garantia no momento da atividade; * Protocolo de limpeza da área controlada reconciliados pela Garantia após conclusão da atividade; * Monitoramento da sanitização da área controlada.	* A cada preparo de soluções de limpeza e a cada limpeza das áreas controladas os protocolos destas atividades são reconciliados; * Monitoramento da sanitização da área controlada realizado semanalmente.	* Acompanhamento dos processos de limpeza nas áreas controladas pela Garantia; * A cada preparo de soluções de limpeza e a cada limpeza das áreas controladas os protocolos destas atividades são reconciliados; * Monitoramento da sanitização da área controlada realizado a cada processo de limpeza.

## APÊNDICE F - Priorização das etapas para tomada de ações

Avaliação de riscos no processo de monitoramento ambiental						
Priorização das etapas para tomada de ações						
Ordem de priorização	Identificação da etapa do processo	Descrição da etapa	Classificação do risco	Medida de controle existente	Acompanhamento do PCC existente	Acompanhamento do PCC proposto
18º	64	Limpar área controlada	Alto	* Treinamentos periódicos dos operadores em relação ao processo de limpeza das áreas controladas; * Monitoramento da sanitização da área controlada.	* Monitoramento da sanitização da área controlada realizado semanalmente.	* Acompanhamento dos processos de limpeza nas áreas controladas pela Garantia; * A cada preparo de soluções de limpeza e a cada limpeza das áreas controladas os protocolos destas atividades são reconciliados; * Elaboração de matriz de atribuição para cada setor relacionando às atividades desempenhadas pelo seu corpo técnico, os treinamentos necessários a cada atividade e a data de realização destes treinamentos à vista no setor para verificação de todos; * Monitoramento da sanitização da área controlada realizado a cada processo de limpeza.
				* Registro da limpeza da área controlada em protocolo aprovado e controlado pela Garantia no momento da atividade; * Protocolo de limpeza da área controlada reconciliados pela Garantia após conclusão da atividade; * Monitoramento da sanitização da área controlada.	* A cada preparo de soluções de limpeza e a cada limpeza das áreas controladas os protocolos destas atividades são reconciliados; * Monitoramento da sanitização da área controlada realizado semanalmente.	* Acompanhamento dos processos de limpeza nas áreas controladas pela Garantia; * A cada preparo de soluções de limpeza e a cada limpeza das áreas controladas os protocolos destas atividades são reconciliados; * Monitoramento da sanitização da área controlada realizado a cada processo de limpeza.
				* Registro do preparo de solução de limpeza em protocolo aprovado e controlado pela Garantia no momento da atividade; * Protocolo de preparo de solução de limpeza reconciliado pela Garantia após conclusão da atividade; * Monitoramento da sanitização da área controlada.	* A cada preparo de soluções de limpeza e a cada limpeza das áreas controladas os protocolos destas atividades são reconciliados; * Monitoramento da sanitização da área controlada realizado semanalmente.	* Acompanhamento dos processos de limpeza nas áreas controladas pela Garantia; * A cada preparo de soluções de limpeza e a cada limpeza das áreas controladas os protocolos destas atividades são reconciliados; * Monitoramento da sanitização da área controlada realizado a cada processo de limpeza.
19º	92	Limpar área controlada com mesmos desinfetantes da rotina	Alto	* Treinamentos periódicos dos operadores em relação ao processo de limpeza das áreas controladas; * Monitoramento da sanitização da área controlada.	* Monitoramento da sanitização da área controlada realizado semanalmente.	* Acompanhamento dos processos de limpeza nas áreas controladas pela Garantia; * A cada preparo de soluções de limpeza e a cada limpeza das áreas controladas os protocolos destas atividades são reconciliados; * Elaboração de matriz de atribuição para cada setor relacionando às atividades desempenhadas pelo seu corpo técnico, os treinamentos necessários a cada atividade e a data de realização destes treinamentos à vista no setor para verificação de todos; * Monitoramento da sanitização da área controlada realizado a cada processo de limpeza.
				* Registro da limpeza da área controlada em protocolo aprovado e controlado pela Garantia no momento da atividade; * Protocolo de limpeza da área controlada reconciliados pela Garantia após conclusão da atividade; * Monitoramento da sanitização da área controlada.	* A cada preparo de soluções de limpeza e a cada limpeza das áreas controladas os protocolos destas atividades são reconciliados; * Monitoramento da sanitização da área controlada realizado semanalmente.	* Acompanhamento dos processos de limpeza nas áreas controladas pela Garantia; * A cada preparo de soluções de limpeza e a cada limpeza das áreas controladas os protocolos destas atividades são reconciliados; * Monitoramento da sanitização da área controlada realizado a cada processo de limpeza.
				* Registro do preparo de solução de limpeza em protocolo aprovado e controlado pela Garantia no momento da atividade; * Protocolo de preparo de solução de limpeza reconciliado pela Garantia após conclusão da atividade; * Monitoramento da sanitização da área controlada.	* A cada preparo de soluções de limpeza e a cada limpeza das áreas controladas os protocolos destas atividades são reconciliados; * Monitoramento da sanitização da área controlada realizado semanalmente.	* Acompanhamento dos processos de limpeza nas áreas controladas pela Garantia; * A cada preparo de soluções de limpeza e a cada limpeza das áreas controladas os protocolos destas atividades são reconciliados; * Monitoramento da sanitização da área controlada realizado a cada processo de limpeza.

## APÊNDICE F - Priorização das etapas para tomada de ações

Avaliação de riscos no processo de monitoramento ambiental						
Priorização das etapas para tomada de ações						
Ordem de priorização	Identificação da etapa do processo	Descrição da etapa	Classificação do risco	Medida de controle existente	Acompanhamento do PCC existente	Acompanhamento do PCC proposto
20º	104	Limpar área controlada com desinfetantes diferentes da rotina	Alto	* Treinamentos periódicos dos operadores em relação ao processo de limpeza das áreas controladas; * Monitoramento da sanitização da área controlada.	* Monitoramento da sanitização da área controlada realizado semanalmente.	* Acompanhamento dos processos de limpeza nas áreas controladas pela Garantia; * A cada preparo de soluções de limpeza e a cada limpeza das áreas controladas os protocolos destas atividades são reconciliados; * Elaboração de matriz de atribuição para cada setor relacionando às atividades desempenhadas pelo seu corpo técnico, os treinamentos necessários a cada atividade e a data de realização destes treinamentos à vista no setor para verificação de todos; * Monitoramento da sanitização da área controlada realizado a cada processo de limpeza.
				* Registro da limpeza da área controlada em protocolo aprovado e controlado pela Garantia no momento da atividade; * Protocolo de limpeza da área controlada reconciliados pela Garantia após conclusão da atividade; * Monitoramento da sanitização da área controlada.	* A cada preparo de soluções de limpeza e a cada limpeza das áreas controladas os protocolos destas atividades são reconciliados; * Monitoramento da sanitização da área controlada realizado semanalmente.	* Acompanhamento dos processos de limpeza nas áreas controladas pela Garantia; * A cada preparo de soluções de limpeza e a cada limpeza das áreas controladas os protocolos destas atividades são reconciliados; * Monitoramento da sanitização da área controlada realizado a cada processo de limpeza.
				* Registro do preparo de solução de limpeza em protocolo aprovado e controlado pela Garantia no momento da atividade; * Protocolo de preparo de solução de limpeza reconciliado pela Garantia após conclusão da atividade; * Monitoramento da sanitização da área controlada.	* A cada preparo de soluções de limpeza e a cada limpeza das áreas controladas os protocolos destas atividades são reconciliados; * Monitoramento da sanitização da área controlada realizado semanalmente.	* Acompanhamento dos processos de limpeza nas áreas controladas pela Garantia; * A cada preparo de soluções de limpeza e a cada limpeza das áreas controladas os protocolos destas atividades são reconciliados; * Monitoramento da sanitização da área controlada realizado a cada processo de limpeza.
21º	119	Limpar área controlada com desinfetantes diferentes da rotina	Alto	* Treinamentos periódicos dos operadores em relação ao processo de limpeza das áreas controladas; * Monitoramento da sanitização da área controlada.	* Monitoramento da sanitização da área controlada realizado semanalmente.	* Acompanhamento dos processos de limpeza nas áreas controladas pela Garantia; * A cada preparo de soluções de limpeza e a cada limpeza das áreas controladas os protocolos destas atividades são reconciliados; * Elaboração de matriz de atribuição para cada setor relacionando às atividades desempenhadas pelo seu corpo técnico, os treinamentos necessários a cada atividade e a data de realização destes treinamentos à vista no setor para verificação de todos; * Monitoramento da sanitização da área controlada realizado a cada processo de limpeza.
				* Registro da limpeza da área controlada em protocolo aprovado e controlado pela Garantia no momento da atividade; * Protocolo de limpeza da área controlada reconciliados pela Garantia após conclusão da atividade; * Monitoramento da sanitização da área controlada.	* A cada preparo de soluções de limpeza e a cada limpeza das áreas controladas os protocolos destas atividades são reconciliados; * Monitoramento da sanitização da área controlada realizado semanalmente.	* Acompanhamento dos processos de limpeza nas áreas controladas pela Garantia; * A cada preparo de soluções de limpeza e a cada limpeza das áreas controladas os protocolos destas atividades são reconciliados; * Monitoramento da sanitização da área controlada realizado a cada processo de limpeza.
				* Registro do preparo de solução de limpeza em protocolo aprovado e controlado pela Garantia no momento da atividade; * Protocolo de preparo de solução de limpeza reconciliado pela Garantia após conclusão da atividade; * Monitoramento da sanitização da área controlada.	* A cada preparo de soluções de limpeza e a cada limpeza das áreas controladas os protocolos destas atividades são reconciliados; * Monitoramento da sanitização da área controlada realizado semanalmente.	* Acompanhamento dos processos de limpeza nas áreas controladas pela Garantia; * A cada preparo de soluções de limpeza e a cada limpeza das áreas controladas os protocolos destas atividades são reconciliados; * Monitoramento da sanitização da área controlada realizado a cada processo de limpeza.
22º	11	Verificar calibração de amostradores de ar e contadores de partículas	Médio	* Instrumentos de reserva previamente calibrados na Validação para substituição de instrumentos vencidos; * Plano de Calibração previamente aprovado entre Produção e Validação.	* Registro nos protocolos de monitoramento ambiental da data da calibração dos instrumentos e reconciliação ao final do processo destes protocolos.	* Acompanhamento do Plano de Calibração pela Garantia; * Elaboração de lista de verificação pela Garantia das Certificações, Validações, Qualificações e Calibrações relacionadas a área controlada e seus processos para exposição na porta deste ambiente.
23º	65	Orientar operadores quanto aos pontos críticos do processo de monitoramento ambiental	Médio	* Registro da orientação em protocolo aprovado e controlado pela Garantia no momento da atividade; * Protocolo de ação reconciliado pela Garantia após conclusão da atividade.	* Reconciliação dos protocolos de ação imediatamente após orientação realizada pelo supervisor.	* Acompanhamento das orientações realizadas pelo Supervisor de representantes da Garantia; * Reconciliação dos protocolos de ação imediatamente após orientação realizada pelo supervisor.
24º	74	Inserir dados na planilha de análise de tendência da área controlada	Médio	* Análise do gráfico de tendência.	* Acompanhamento diário do gráfico de análise de tendência de partículas viáveis.	* Acompanhamento diário do gráfico de análise de tendência de partículas viáveis pela Garantia, Produção e Controle.
25º	75	Analisar tendência de partículas totais da área controlada	Médio	* Segunda análise de tendência de partículas totais realizada pela Garantia.	* Acompanhamento diário do gráfico de análise de tendência de partículas viáveis.	* Acompanhamento diário do gráfico de análise de tendência de partículas viáveis pela Garantia, Produção e Controle.

## APÊNDICE F - Priorização das etapas para tomada de ações

Avaliação de riscos no processo de monitoramento ambiental						
Priorização das etapas para tomada de ações						
Ordem de priorização	Identificação da etapa do processo	Descrição da etapa	Classificação do risco	Medida de controle existente	Acompanhamento do PCC existente	Acompanhamento do PCC proposto
26º	84	Inserir dados na planilha de análise de tendência da área controlada	Médio	* Análise do gráfico de tendência.	* Acompanhamento diário do gráfico de análise de tendência de partículas viáveis.	* Acompanhamento diário do gráfico de análise de tendência de partículas viáveis pela Garantia, Produção e Controle.
27º	93	Orientar operadores quanto aos pontos críticos do processo de monitoramento ambiental	Médio	* Protocolo de ação preenchido pelo supervisor do setor no momento da atividade e reconciliado pela Garantia.	* Reconciliação dos protocolos de ação imediatamente após orientação realizada pelo supervisor.	* Acompanhamento das orientações realizadas pelo Supervisor de representantes da Garantia; * Reconciliação dos protocolos de ação imediatamente após orientação realizada pelo supervisor.
28º	96	Inserir dados na planilha de análise de tendência da área controlada	Médio	* Análise do gráfico de tendência.	* Acompanhamento diário do gráfico de análise de tendência de partículas viáveis.	* Acompanhamento diário do gráfico de análise de tendência de partículas viáveis pela Garantia, Produção e Controle.
29º	105	Orientar operadores quanto aos pontos críticos do processo de monitoramento ambiental	Médio	* Protocolo de ação preenchido pelo supervisor do setor no momento da atividade e reconciliado pela Garantia.	* Reconciliação dos protocolos de ação imediatamente após orientação realizada pelo supervisor.	* Acompanhamento das orientações realizadas pelo Supervisor de representantes da Garantia; * Reconciliação dos protocolos de ação imediatamente após orientação realizada pelo supervisor.
30º	108	Inserir dados na planilha de análise de tendência da área controlada	Médio	* Análise do gráfico de tendência.	* Acompanhamento diário do gráfico de análise de tendência de partículas viáveis.	* Acompanhamento diário do gráfico de análise de tendência de partículas viáveis pela Garantia, Produção e Controle.
31º	120	Orientar operadores quanto aos pontos críticos do processo de monitoramento ambiental	Médio	* Protocolo de ação preenchido pelo supervisor do setor no momento da atividade e reconciliado pela Garantia.	* Reconciliação dos protocolos de ação imediatamente após orientação realizada pelo supervisor.	* Acompanhamento das orientações realizadas pelo Supervisor de representantes da Garantia; * Reconciliação dos protocolos de ação imediatamente após orientação realizada pelo supervisor.
32º	123	Inserir dados na planilha de análise de tendência da área controlada	Médio	* Análise do gráfico de tendência.	* Acompanhamento diário do gráfico de análise de tendência de partículas viáveis.	* Acompanhamento diário do gráfico de análise de tendência de partículas viáveis pela Garantia, Produção e Controle.
33º	58	Realizar leitura das placas de meio de cultura no tempo pré-determinado	Alto	* Incubadoras do Controle com prateleiras segregadas e identificadas para cada dia da semana de entrada de amostras; * Treinamentos periódicos dos operadores do Controle quanto à identificação e contagem de Unidade Formadoras de Colônia.	* A cada leitura das placas de monitoramento ambiental, são conferidas as informações contidas nas etiquetas, incluindo data de realização do monitoramento.	* O acompanhamento existente é adequado.
34º	117	Comunicar o desvio evidenciado por e-mail aos Setores envolvidos	Alto	* Avaliação do laudo do teste de monitoramento ambiental para checar informações do desvio.	* Avaliação dos laudos de monitoramento ambiental assim que emitidos pelo Controle.	* O acompanhamento existente é adequado.
35º	17	Imprimir protocolos de monitoramento ambiental	Médio	* Conferência pela Produção dos protocolos recebidos da Garantia.	* A cada entrega dos protocolos a Produção, são conferidos se os protocolos de monitoramento ambiental correspondem à área controlada e ao processo que ocorrerá neste ambiente.	* O acompanhamento existente é adequado.
36º	19	Checar esterilização das tampas dos amostradores de ar com Setor responsável	Médio	* Qualificação periódica dos autoclaves; * Validação periódica ou sempre que necessária das cargas e ciclos dos autoclaves; * Disponibilização prévia do Cronograma de 6 semanas às áreas de produção pelo Planejamento.	* Reconciliação dos protocolos de esterilização de materiais a cada processo de esterilização.	* O acompanhamento existente é adequado.
37º	22	Fornecer dados das Certificações aos responsáveis pelo PMA	Médio	* Protocolos de certificação em repouso e em operação das áreas controladas aprovado e controlado pela Garantia.	* A cada fornecimento de informações, são conferidas as datas de realização das certificações e se as mesmas estão vigentes.	* O acompanhamento existente é adequado.
38º	23	Determinar / Revisar pontos de monitoramento ambiental da área controlada	Médio	* Entrevista com supervisor e operadores da área para conhecimento do processo e das movimentações na área controlada; * Acompanhamento periódico do processo; * Avaliação da última revisão dos protocolos de certificação em repouso e em operação.	* A cada definição/revisão dos pontos Produção, Validação, Controle e Garantia elaboram em conjunto os procedimentos/protocolos.	* O acompanhamento existente é adequado.
39º	24	Escrever / Revisar e aprovar procedimentos e protocolos de monitoramento ambiental do Setor	Médio	* Definição dos pontos de monitoramento conforme dados da última revisão dos protocolos de certificação em repouso e em operação; * Validação, Controle e Produção envolvidos na elaboração do procedimento.	* A cada definição/revisão dos pontos Produção, Validação, Controle e Garantia elaboram em conjunto os procedimentos/protocolos.	* O acompanhamento existente é adequado.
40º	31	Adquirir placas de meio de cultura	Médio	* Padronização da especificação dos meios de cultura utilizados nos testes; * Qualificação de fornecedores de placas de meio de cultura estabelecida.	* A cada emissão dos resultado dos testes de promoção de crescimento e de esterilidade dos meios de cultura adquiridos.	* O acompanhamento existente é adequado.
41º	32	Receber placas de meio de cultura para testes de monitoramento ambiental	Médio	* Armazenagem de meios de cultura em áreas segregadas para esta finalidade.	* Acompanhamento diário da temperatura de armazenagem dos meios de cultura; * Dupla conferência da armazenagem dos meios de cultura.	* O acompanhamento existente é adequado.
				* Estoque estratégico de placas de meio de cultura para suprir atrasos de entrega de até 2 semanas.	* Acompanhamento diário do estoque de meios de cultura disponíveis para utilização nos testes de monitoramento ambiental.	* O acompanhamento existente é adequado.
42º	33	Enviar amostra das placas de meio de cultura para testes de controle de qualidade	Médio	* Compra de meios de cultura de fornecedores qualificados; * Compra de meios de cultura irradiados após processo de envase; * Padronização quanto a segregação e entrega das amostras no momento do recebimento.	* Dossiê de meios de cultura iniciado no momento do recebimento de placas de meio de cultura; * Reconciliação do dossiê de meios de cultura pela Garantia.	* O acompanhamento existente é adequado.
43º	36	Devolver placas de meio de cultura reprovadas ao fornecedor	Médio	* Segregação física de lotes de placas de meio de cultura em testes de controle de qualidade.	* Diariamente é conferido o local de armazenagem das placas de meio de cultura.	* O acompanhamento existente é adequado.

## APÊNDICE F - Priorização das etapas para tomada de ações

Avaliação de riscos no processo de monitoramento ambiental						
Priorização das etapas para tomada de ações						
Ordem de priorização	Identificação da etapa do processo	Descrição da etapa	Classificação do risco	Medida de controle existente	Acompanhamento do PCC existente	Acompanhamento do PCC proposto
44º	37	Disponibilizar placas de meios de cultura a Produção	Médio	* Segregação física de lotes de placas de meio de cultura em testes de controle de qualidade.	* Diariamente é conferido o local de armazenagem das placas de meio de cultura.	* O acompanhamento existente é adequado.
45º	38	Imprimir etiquetas para identificação das placas de meio de cultura	Médio	* Padronização das etiquetas para identificação das placas de meio de cultura disponibilizada pela Garantia para cada área controlada de acordo com o procedimento vigente; * Protocolos de monitoramento ambiental preenchidos no momento da atividade.	* A cada entregas de placas de meio de cultura para incubação no Controle, são verificados se as etiquetas possuem todas as informações mínimas necessárias para a avaliação dos testes realizados.	* O acompanhamento existente é adequado.
46º	46	Interromper disponibilização deste lote de placas de meio de cultura	Médio	* Estoque estratégico de placas de meio de cultura para suprir atrasos de entrega de até 2 semanas.	* Acompanhamento diário do estoque de meios de cultura disponíveis para utilização nos testes de monitoramento ambiental.	* O acompanhamento existente é adequado.
47º	52	Etiquetar as placas de meio de cultura	Médio	* Treinamentos periódicos dos operadores quanto a manipulação das placas de meio de cultura.	* A cada entregas de placas de meio de cultura para incubação no Controle, são verificados se as etiquetas possuem todas as informações mínimas necessárias para a avaliação dos testes realizados.	* O acompanhamento existente é adequado.
48º	53	Iniciar monitoramento ambiental de partículas viáveis dos pontos pré-determinados em Operação	Médio	* Treinamentos periódicos dos operadores quanto a manipulação das placas de meio de cultura; * Treinamentos periódicos dos operadores quanto a operação do amostrador de ar e a amostragem de partículas viáveis.	* A cada entrega de placas de meio de cultura para incubação no Controle, são verificados se os pontos identificados nas placas correspondem aos pontos que deveriam ter sido monitorados e se as placas foram efetivamente utilizadas no teste de monitoramento ambiental; * Reconciliação dos protocolos de monitoramento ambiental quando os laudos referentes são emitidos; * A cada emissão dos laudos de monitoramento ambiental.	* O acompanhamento existente é adequado.
				* Identificação prévia das placas de meio de cultura; * Marcação no chão da área controlada da posição dos pontos de monitoramento ambiental; * Treinamentos periódicos dos operadores quanto aos procedimentos dos testes de monitoramento ambiental da área controlada.	* A cada entregas de placas de meio de cultura para incubação no Controle, são verificados se os pontos identificados nas placas correspondem aos pontos que deveriam ter sido monitorados e se as placas foram efetivamente utilizadas no teste de monitoramento ambiental; * Reconciliação dos protocolos de monitoramento ambiental quando os laudos referentes são emitidos; * A cada emissão dos laudos de monitoramento ambiental.	* O acompanhamento existente é adequado.
49º	54	Iniciar monitoramento ambiental de partículas viáveis dos pontos pré-determinados em Repouso	Médio	* Treinamentos periódicos dos operadores quanto a manipulação das placas de meio de cultura; * Treinamentos periódicos dos operadores quanto a operação do amostrador de ar e a amostragem de partículas viáveis.	* A cada entrega de placas de meio de cultura para incubação no Controle, são verificados se os pontos identificados nas placas correspondem aos pontos que deveriam ter sido monitorados e se as placas foram efetivamente utilizadas no teste de monitoramento ambiental; * Reconciliação dos protocolos de monitoramento ambiental quando os laudos referentes são emitidos; * A cada emissão dos laudos de monitoramento ambiental.	* O acompanhamento existente é adequado.
				* Identificação prévia das placas de meio de cultura; * Marcação no chão da área controlada da posição dos pontos de monitoramento ambiental; * Treinamentos periódicos dos operadores quanto aos procedimentos dos testes de monitoramento ambiental da área controlada.	* A cada entregas de placas de meio de cultura para incubação no Controle, são verificados se os pontos identificados nas placas correspondem aos pontos que deveriam ter sido monitorados e se as placas foram efetivamente utilizadas no teste de monitoramento ambiental; * Reconciliação dos protocolos de monitoramento ambiental quando os laudos referentes são emitidos; * A cada emissão dos laudos de monitoramento ambiental.	* O acompanhamento existente é adequado.
50º	56	Encaminhar placas de meio de cultura para incubação no Controle	Médio	* Treinamentos periódicos dos operadores quanto ao transporte das placas de meio de cultura.	* A cada entrega de placas de meio de cultura para incubação no Controle, a alocação das placas na maleta de transporte e a integridade física das mesmas é avaliada.	* O acompanhamento existente é adequado.
51º	57	Incubar placas de meio de cultura	Médio	* Incubadoras do Controle com prateleiras segregadas e identificadas para cada dia da semana de entrada de amostras; * Incubadoras do Controle qualificadas.	* Verificações diárias da temperatura máxima e mínima das incubadoras; * A cada qualificação das incubadoras.	* O acompanhamento existente é adequado.
52º	59	Iniciar monitoramento ambiental de partículas totais dos pontos pré-determinados em Operação	Médio	* Marcação no chão da área controlada da posição dos pontos de monitoramento ambiental; * Treinamentos periódicos dos operadores quanto ao comportamento na área controlada; * Treinamentos periódicos dos operadores quanto à operação do contador de partículas e a amostragem de partículas totais; * Verificação das configurações do contador de partículas a cada início do processo na área controlada.	* Reconciliação do protocolo de monitoramento ambiental em relação às partículas totais ao final do teste de monitoramento ambiental; * Verificação do gráfico de tendência de partículas totais realizado em dupla conferência pela Garantia.	* O acompanhamento existente é adequado.
53º	66	Reconciliar protocolos de ação e de limpeza da área limpa	Médio	* Segunda reconciliação dos documentos por núcleo da Garantia.	* A cada segunda reconciliação dos documentos pela Garantia são novamente avaliados todos os itens críticos de registro e processo.	* O acompanhamento existente é adequado.
54º	67	Abrir Relatório de Não Conformidade para Garantia iniciar investigação do desvio	Médio	* Gerenciamento da investigação do desvio.	* O próprio gerenciamento da investigação este PCC é monitorado pela Garantia e as áreas envolvidas no desvio.	* O acompanhamento existente é adequado.

## APÊNDICE F - Priorização das etapas para tomada de ações

Avaliação de riscos no processo de monitoramento ambiental						
Priorização das etapas para tomada de ações						
Ordem de priorização	Identificação da etapa do processo	Descrição da etapa	Classificação do risco	Medida de controle existente	Acompanhamento do PCC existente	Acompanhamento do PCC proposto
55º	69	Iniciar monitoramento ambiental de partículas totais dos pontos pré-determinados em Repouso	Médio	* Marcação no chão da área controlada da posição dos pontos de monitoramento ambiental; * Treinamentos periódicos dos operadores quanto ao comportamento na área controlada; * Treinamentos periódicos dos operadores quanto à operação do contador de partículas e a amostragem de partículas totais; * Verificação das configurações do contador de partículas a cada início do processo na área controlada.	* Reconciliação do protocolo de monitoramento ambiental em relação às partículas totais ao final do teste de monitoramento ambiental; * Verificação do gráfico de tendência de partículas totais realizado em dupla conferência pela Garantia.	* O acompanhamento existente é adequado.
56º	72	Supervisor do Setor analisar registros impressos de partículas totais	Médio	* Segunda análise dos registros de partículas totais pela Garantia.	* Reconciliação do protocolo de monitoramento ambiental em relação às partículas totais ao final do teste de monitoramento ambiental; * Verificação do gráfico de tendência de partículas totais realizado em dupla conferência pela Garantia.	* O acompanhamento existente é adequado.
57º	73	Analisar registros impressos de partículas totais	Médio	* Análise do gráfico de tendência.	* Reconciliação do protocolo de monitoramento ambiental em relação às partículas totais ao final do teste de monitoramento ambiental; * Verificação do gráfico de tendência de partículas totais realizado em dupla conferência pela Garantia.	* O acompanhamento existente é adequado.
58º	76	Interpretar resultados de monitoramento ambiental lidos	Médio	* Protocolo de monitoramento ambiental do Controle contendo descrição dos limites estabelecidos preenchido a cada leitura realizada pelos técnicos.	* A cada laudo do teste de monitoramento ambiental de partículas viáveis preenchido, um segundo técnico realiza a conferência das informações digitadas.	* O acompanhamento existente é adequado.
59º	78	Emitir laudo de teste de monitoramento ambiental Satisfatório	Médio	* Laudo preenchido é conferido em relação aos dados registrados no protocolo de monitoramento por outro técnico do Controle no momento da liberação.	* A cada laudo do teste de monitoramento ambiental de partículas viáveis preenchido, um segundo técnico realiza a conferência das informações digitadas.	* O acompanhamento existente é adequado.
60º	83	Reconciliar protocolos de monitoramento ambiental em Repouso e em Operação	Médio	* Segunda reconciliação dos documentos por núcleo da Garantia.	* A cada segunda reconciliação dos documentos pela Garantia são novamente avaliados todos os itens críticos de registro e processo.	* O acompanhamento existente é adequado.
61º	87	Emitir laudo de teste de monitoramento ambiental Nível de Alerta	Médio	* Laudo preenchido é conferido em relação aos dados registrados no protocolo de monitoramento por outro técnico do Controle no momento da liberação.	* A cada laudo do teste de monitoramento ambiental de partículas viáveis preenchido, um segundo técnico realiza a conferência das informações digitadas.	* O acompanhamento existente é adequado.
62º	94	Reconciliar protocolos de ação e de limpeza da área limpa	Médio	* Segunda reconciliação dos documentos por núcleo da Garantia.	* A cada segunda reconciliação dos documentos pela Garantia são novamente avaliados todos os itens críticos de registro e processo.	* O acompanhamento existente é adequado.
63º	95	Reconciliar protocolos de monitoramento ambiental em Repouso e em Operação	Médio	* Segunda reconciliação dos documentos por núcleo da Garantia.	* A cada segunda reconciliação dos documentos pela Garantia são novamente avaliados todos os itens críticos de registro e processo.	* O acompanhamento existente é adequado.
64º	99	Emitir laudo de teste de monitoramento ambiental Nível de Ação	Médio	* Laudo preenchido é conferido em relação aos dados registrados no protocolo de monitoramento por outro técnico do Controle no momento da liberação.	* A cada laudo do teste de monitoramento ambiental de partículas viáveis preenchido, um segundo técnico realiza a conferência das informações digitadas.	* O acompanhamento existente é adequado.
65º	106	Reconciliar protocolos de ação e de limpeza da área limpa	Médio	* Segunda reconciliação dos documentos por núcleo da Garantia.	* A cada segunda reconciliação dos documentos pela Garantia são novamente avaliados todos os itens críticos de registro e processo.	* O acompanhamento existente é adequado.
66º	107	Reconciliar protocolos de monitoramento ambiental em Repouso e em Operação	Médio	* Segunda reconciliação dos documentos por núcleo da Garantia.	* A cada segunda reconciliação dos documentos pela Garantia são novamente avaliados todos os itens críticos de registro e processo.	* O acompanhamento existente é adequado.
67º	112	Emitir laudo de teste de monitoramento ambiental Insatisfatório / Invalidado	Médio	* Laudo preenchido é conferido em relação aos dados registrados no protocolo de monitoramento por outro técnico do Controle no momento da liberação.	* A cada laudo do teste de monitoramento ambiental de partículas viáveis preenchido, um segundo técnico realiza a conferência das informações digitadas.	* O acompanhamento existente é adequado.
68º	118	Abrir Relatório de Não Conformidade para Garantia iniciar investigação do desvio	Médio	* Gerenciamento da investigação do desvio.	* O próprio gerenciamento da investigação este PCC é monitorado pela Garantia e as áreas envolvidas no desvio.	* O acompanhamento existente é adequado.
69º	121	Reconciliar protocolos de ação e de limpeza da área limpa	Médio	* Segunda reconciliação dos documentos por núcleo da Garantia.	* A cada segunda reconciliação dos documentos pela Garantia são novamente avaliados todos os itens críticos de registro e processo.	* O acompanhamento existente é adequado.
70º	122	Reconciliar protocolos de monitoramento ambiental em Repouso e em Operação	Médio	* Segunda reconciliação dos documentos por núcleo da Garantia.	* A cada segunda reconciliação dos documentos pela Garantia são novamente avaliados todos os itens críticos de registro e processo.	* O acompanhamento existente é adequado.

