

Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
INSTITUTO NACIONAL DE INFECTOLOGIA EVANDRO CHAGAS
MESTRADO PROFISSIONAL EM PESQUISA CLÍNICA

**Avaliação sistemática das boas práticas de distribuição no transporte dos produtos
investigacionais desenvolvidos em Bio-Manguinhos para pesquisa clínica**

Cláudia Cristina Alves de Mattos

Rio de Janeiro
2017

Cláudia Cristina Alves de Mattos

**Avaliação sistemática das boas práticas de distribuição no transporte dos produtos
investigacionais desenvolvidos em Bio-Manguinhos para pesquisa clínica**

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado Profissional em Pesquisa Clínica do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, para obtenção do grau de Mestre.

Orientador (es): Dra. Marília Santini de Oliveira e da Ms. Rita de Cássia Elias Benedetti

**Rio de Janeiro
2017**

Cláudia Cristina Alves de Mattos

**Avaliação sistemática das boas práticas de distribuição no transporte dos produtos
investigacionais desenvolvidos em Bio-Manguinhos para pesquisa clínica**

Dissertação apresentada ao Curso de
Mestrado Profissional em Pesquisa Clínica
do Instituto Nacional de Infectologia
Evandro Chagas, para obtenção do grau de
Mestre.

Orientador (es): Marília Santini de Oliveira

Rita de Cássia Elias Benedetti

Aprovada em ___ / ___ / ____

BANCA EXAMINADORA

Dra. Claudia Maria Valet Rosalino (Presidente)
Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas - INI

Dra. Marília Stella Vaz Costa Belart (Membro)
Instituto de Tecnologia em Imunobiológico Bio-Manguinhos

Dra. Irene Maria Testoni Alonso (Membro)
Instituto de Tecnologia em Imunobiológico Bio-Manguinhos

Dra. Lusiele Guaraldo (Suplente)
Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas – INI

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho à minha mãe, Rosa, que sempre me ajudou e me apoiou em todas as minhas decisões, e ao meu pai Edil (in memoriam).

À minha família, esposo e filhos, Caio Henrique e Cássio Ricardo, pelo incentivo e pela compreensão da minha ausência durante a maior parte do tempo para a realização desta dissertação.

AGRADECIMENTOS

A Deus, meu Mestre e meu Guia;

À Fundação Oswaldo Cruz, representada por Bio-Manguinhos, pela oportunidade;

Ao Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas por proporcionar a realização deste curso;

Às minhas orientadoras, Marília Santini de Oliveira e Rita de Cássia Elias Benedetti, pela colaboração, pelo estímulo e sempre bem ponderada orientação na elaboração desta dissertação;

Aos meus chefes, Marília Vaz Belart e Vinícius Pessanha, pela confiança e apoio;

Às minhas amigas, Ester Ribeiro e Cristina Gastalho, e aos colegas Virginia Salgueiro, Neide Cotias, Maria Tereza de Souza Silva, Ana Carolina e Dênis Millan, que não mediram esforços para me ajudar, e me incentivaram nessa empreitada;

À equipe da Assessoria Clínica, Dra. Maria de Lourdes, Roberta Millan, Robson Leite, Clara Lucy Vasconcellos e Ricardo Brum, que contribuíram direta ou indiretamente para a realização desta dissertação;

Ao Controle de Qualidade nas pessoas de Darcy Akemi Hokama, Patrícia Machado, Érica Louro e Greice Maria pelo fornecimento de todos os dados que viabilizaram este trabalho;

À coordenação de curso de Pós-Graduação do Mestrado Profissional do INI e a todos os professores do curso, em especial ao professor Saint Clair que muito contribuiu para conclusão deste projeto;

Aos meus colegas de curso, pelo apoio constante e agradável convívio;

E àqueles que eu tenha omitido, saibam que a importância nas colaborações me faz sentir uma eterna gratidão.

Alves-Mattos, CC. **Avaliação Sistemática das Boas Práticas de Distribuição no Transporte dos Produtos Investigacionais Desenvolvidos em Bio-Manguinhos para Pesquisa Clínica**. 2017. 116 f. Dissertação (Mestrado Profissional em Pesquisa Clínica) – Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Rio de Janeiro, 2017.

RESUMO

As Boas Práticas de Transporte são um conjunto de requisitos de qualidade que orientam o processo de transporte de produtos para a saúde, incluindo os investigacionais, para que os padrões de qualidade apropriados sejam alcançados em todas as etapas do deslocamento. O transporte é a parte da logística responsável pelo deslocamento de produtos farmacêuticos por meio de vários modais existentes. As etapas dessa atividade primária influenciam diretamente na segurança e na eficácia dos medicamentos, devendo ser realizadas em consonância com a Legislação Brasileira pertinente à área, apesar de serem antigas e escassas. O monitoramento da etapa de transporte de um produto usado em pesquisa clínica é de fundamental importância, pois garante que os participantes dos estudos receberão o produto investigacional nas condições apropriadas ao uso, contribuindo para que a confiabilidade dos resultados do estudo clínico seja alcançada. O objetivo deste trabalho é avaliar e sistematizar as Boas Práticas de Distribuição no Transporte dos produtos investigacionais desenvolvidos em Bio-Manguinhos para os Centros de Pesquisa Clínica, consolidando proposta de melhorias relevantes e assegurando a padronização de procedimentos. Dentro dessa perspectiva foi realizado um estudo de caso, com base em levantamento da literatura, na observação da atividade de transporte vigente e na coleta de informações por meio de banco de dados secundários, tais como relatórios de auditorias, rotas, abertura de desvios, registros de temperatura e umidade, análise de risco que permitiram como resultado final elaborar um Manual das Boas Práticas de Distribuição no Transporte considerando as especificações técnicas, regulatórias e éticas. Esse modelo pode ser também entendido como uma ferramenta para a inovação incremental de Bio-Manguinhos em gestão da qualidade e poderá ser adotado como referência na cadeia logística. Dessa forma, se mantém a qualidade dos medicamentos produzidos, tendo como principal foco as Boas Práticas de Distribuição no Transporte de Produtos Farmacêuticos e também as Boas Práticas de Fabricação como preconizada na RDC 17/2010.

Palavras-chaves: Transporte, gestão da qualidade, estudos de validação, produto biológico, gestão de risco.

Alves-Mattos, CC. **Systematic Evaluation of Good Distribution Practices in the Transport Research Products Developed in Bio-Manguinhos for Clinical Research.** 2017. 116 f. Dissertação (Mestrado Profissional em Pesquisa Clínica) - Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Rio de Janeiro, 2017

ABSTRACT

Good Practices of Transportation are a set of quality requirements that guide the process of transporting health products, including research, so that appropriate quality standards are achieved at all stages of displacement. Transport is the part of the logistics responsible for the displacement of pharmaceutical products through various existing modes. The stages of this primary activity directly influence the safety and efficacy of the drugs, and should be carried out in accordance with the relevant Brazilian Legislation for the area, although they are old and scarce. The monitoring of the transport stage of a product used in clinical research is of fundamental importance, because it guarantees that the participants of the studies will receive the research product in the conditions appropriate to the use, contributing to the reliability of the results of the clinical trial. The objective of this work is to evaluate and systematize the Good Distribution Practices in Transportation of the research products developed in Bio-Manguinhos to the Clinical Research Centers, consolidating proposal of relevant improvements and ensuring the standardization of procedures. Within this perspective, a case study was carried out, based on a survey of the literature, observing the current transport activity and collecting information through secondary databases, such as audit reports, routes, opening of deviations, records of temperature and humidity, risk analysis that allowed, as a final result, to elaborate a Manual of Good Distribution Practices in the Transport of Pharmaceutical Products considering the technical, regulatory and ethical specifications. This model can also be understood as a tool for the incremental innovation of Bio-Manguinhos in quality management and can be adopted as a reference in the logistics chain. This way, the quality of the medicines produced is maintained, with the main focus on the Good Practices of Distribution in the Transport of Pharmaceutical Products and also the Good Manufacturing Practices as recommended in RDC 17/2010.

Keywords: Transportation, quality management, validation studies, biological products, risk management.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Estrutura organizacional geral.....	19
Figura 2 – Ciclo de Deming ou Ciclo <i>Plan, Do, Check, Action (PDCA)</i>	32
Figura 3 – Trilogia do conceito de sistema de gerenciamento da qualidade.....	33
Figura 4 – Diagrama de Ishikawa ou causa e efeito	35
Figura 5 – Medidor de temperatura <i>data loggers</i>	40
Figura 6 – Modelo de embalagem para transporte de produtos termolábeis.....	42
Figura 7 – Visão geral de um processo de gerenciamento de risco da qualidade	46
Figura 8 – Objetos de fluxo	52
Figura 9 – Objetos de conexão	52
Figura 10 – Raias (processo)	53
Figura 11 – Artefatos (dados).....	53
Figura 12 – Link de conexão	53
Figura 13 – Fluxo Gateway	54
Figura 14 – Fluxo da metodologia.....	55
Figura 15 – Qualificação da caixa de embarque.....	59
Figura 16 – Modelo exemplo <i>Failure Tree Analysis FTA</i>	65
Figura 17 – Processo <i>Bizàgi</i> produção e transporte do produto investigacional BIP48.....	73
Figura 18 – Box-Plot das medições de temperatura durante transporte do produto investigacional nas regiões Sul e Sudeste.....	75
Figura 19 – Resultado da análise da árvore de falhas.....	77

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Critério de análise de risco	66
Tabela 2 – Formato Planilha <i>Failure Mode Effects Analysis (FMEA)</i>	67
Tabela 3 – Estatísticas descritivas das medições de temperatura durante o transporte do produto investigacional nas regiões Sul e Sudeste	74
Tabela 4 – Distribuição absoluta e relativa das medições de temperatura em classes durante o transporte do produto investigacional nas regiões Sul e Sudeste	75
Tabela 5 – Análise de Resultado da Planilha <i>Failure Effects Analysis (FMEA)</i>	79

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Portfólio de estudos clínicos.....	20
Quadro 2 – Documentos legais e/ou obrigatórios de regulação pertinente à fiscalização a serem apresentados pela empresa transportadora para execução da atividade.....	28
Quadro 3 – Documentos administrativos e contábeis obrigatórios de regulação pertinente à fiscalização a serem apresentados pela empresa transportadora para execução da atividade..	30
Quadro 4 – Processo de validação do transporte.....	38
Quadro 5 – Condições para realização dos estudos de estabilidade do produto acabado	44
Quadro 6 – <i>Failure Tree Analysis (FTA)</i> x <i>Failure Mode Effects Analysis (FMEA)</i>	51
Quadro 7 – Desenho do estudo de validação.....	58
Quadro 8 – Referências Nacionais relacionadas às Boas Práticas de Distribuição no Transporte.....	82
Quadro 9 – Referências Internacionais relacionadas às Boas Práticas de Distribuição no Transporte.....	83

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Atividade biológica 2-8°C /36 meses	60
Gráfico 2 – Atividade biológica 25°C/6 meses	61
Gráfico 3 – Atividade biológica com excursão de temperatura -3,9°C.....	62
Gráfico 4 – Atividade biológica com excursão de temperatura -20°C.....	62

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABNT – Associação Brasileira de Normas Técnicas;
ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária;
ASCLIN – Assessoria Clínica e Médica;
ASQ – *American Society for Quality*;
BIP – Peginterferon alfa;
BPC – Boas Práticas Clínicas;
BPDT – Boas Práticas de Distribuição no Transporte;
BPF – Boas Práticas de Fabricação;
BPL – Boas Práticas de Laboratório;
BPMN – *Business Process Model and Notation*
BPT – Boas Práticas de Transporte;
CEAPA – Centro de Armazenagem de Produto Acabado;
CEP – Comitê de Ética em Pesquisa;
CFF – Conselho Federal de Farmácia;
CONEP – Comissão Nacional de Ética em Pesquisa;
CP – Consulta pública;
CRF – Conselho Regional de Farmácia;
DEPFI – Departamento de Processamento Final;
DEBAC – Departamento de Vacinas Bacterianas;
DIAUT – Divisão de Auditoria e Treinamento;
DIFOR – Divisão de Formulação;
DIREB – Divisão de Rotulagem e Embalagem;
EMA – *European Medicines Agency*;
EX – Experimental;
FAO – *Food and Agriculture Organization of the United Nations*
FIOCRUZ – Fundação Oswaldo Cruz;
FMEA – *Failure Mode Effects Analysis* (Análise de Modos e Efeitos de Falhas);
FTA – *Failure Tree Analysis* (Análise de Árvore de Falhas);
GRQ – Gerenciamento de Risco para Qualidade
ICH – *International Conference on Harmonisation*;
IFA – Insumo Farmacêutico Ativo;
INMETRO – Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia;

ISO – *International Organization for Standardization*;
ISPE – *International Society for Pharmaceutical Engineering*;
kDa – Kilodalton;
LAMEV – Laboratório de Metrologia e Validação;
LATER – Laboratório de Tecnologia Recombinante;
MS – Ministério da Saúde;
NBR – Norma Brasileira;
OMS – Organização Mundial da Saúde;
OPAS – Organização Pan-Americana da Saúde;
ORPC – Organização Representativa para Pesquisa Clínica;
PNI – Programa Nacional de Imunização;
POP – Procedimento Operacional Padrão;
PPRA – Programas de Prevenção de Riscos Ambientais;
QD – Qualificação de Desempenho;
QO – Qualificação de Operação;
QP – Qualificação de *Performance*;
RBC – Rede Brasileira de Calibração;
RDC – Resolução da Diretoria Colegiada;
RE – Resolução;
SEVLQ – Seção de Vacina Líquida;
SVS – Secretaria de Vigilância em Saúde;
TQC – *Total Quality Control*;
VDTEC – Vice Diretoria de Desenvolvimento Tecnológico

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1 – INTRODUÇÃO	15
1.1. Justificativa	16
1.2. Apresentação e evolução de Bio-Manguinhos.....	16
1.2.1 Estrutura organizacional geral de Bio-Manguinhos	17
1.3. Importância da biotecnologia e principais aplicações na área de saúde	22
1.4. Objetivos	23
CAPÍTULO 2 - REFERENCIAL BIBLIOGRÁFICO E NORMATIVO	24
2.1. Preceitos legais do transporte de produtos farmacêuticos	24
2.2. Gestão da qualidade: evolução e conceitos.....	30
2.2.1 Os princípios estratégicos para gerenciamento da qualidade.	31
2.3. Auditorias nas empresas subcontratadas.....	35
2.4. Principais tipos modais no processo logístico	36
2.5. Qualificações das empresas prestadoras de serviços na cadeia de frio.....	37
2.6. Estudo de estabilidade	43
2.7. Gerenciamento de risco para qualidade	45
2.8. As ferramentas de análise de risco.....	47
2.8.1 Análise Preliminar de Perigos APP/ PHA (<i>Preliminary Hazard Analysis</i>)	47
2.8.2 Análise de Perigos e Pontos Críticos de Controle – APPCC/HACCP (<i>Hazard Analysis and Critical Control Point</i>)	48
2.8.3 Análise de Perigos de Operabilidade – HAZOP (<i>Hazard Operability Analysis</i>).....	48
2.8.4 Análise de Modo, Efeito e Criticidade de Falha – FMECA (<i>Failure Mode, Effects and Criticality Analysis</i>).....	49
2.8.5 Análise de Modo e Efeito de Falha – FMEA (<i>Failure Mode Effects Analysis</i>).....	49
2.8.6 Análise de Árvore de Falha – FTA (<i>Failure Tree Analysis</i>).....	50
2.9. Fluxograma do processo pelo programa Bizàgi.....	51

CAPÍTULO 3 – MÉTODOS.....	55
3.1. Delineamento da metodologia	55
3.1.1 Etapa I - Levantamentos bibliográficos e Pesquisa documental	56
3.1.2 Etapa II - Contextualização do estudo de caso	56
3.1.3 Etapa III - Análise de risco utilizando as ferramentas <i>FTA</i> integrada à planilha <i>FMEA</i>	63
3.1.4 Comparação estatística durante o transporte do produto investigacional BIP48 para as regiões Sul e Sudeste.	67
3.2 Elaboração do modelo Manual das Boas Práticas de Distribuição no Transporte de Produto Farmacêutico	68
CAPÍTULO 4 – RESULTADOS E DISCUSSÕES	71
4.1. Mapeamento do processo de fabricação do produto utilizando programa <i>Bizàgi</i>	71
4.2. Comparações estatísticas de temperatura durante o transporte do produto BIP48 nas regiões Sul e Sudeste do Brasil.....	74
4.3. Análise de risco nas condições de transporte do produto investigacional utilizando as ferramentas <i>FTA</i> e <i>FMEA</i> integrada.	76
4.4. Elaboração do modelo Manual das Boas Práticas de Distribuição no Transporte de Produto Farmacêutico.	81
CAPÍTULO 5 - CONCLUSÕES	84
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	85
APÊNDICE	94
ANEXO.....	115

CAPÍTULO 1 – INTRODUÇÃO

A atividade de gestão de transporte é uma importante etapa na distribuição de produtos para a saúde, pois todas as características de qualidade desses produtos devem ser mantidas da produção até a entrega ao cliente final. Portanto, faz-se necessário um controle estrito dessa cadeia logística, seja por meio de rigor na contratação e fiscalização de prestadores de serviços, seja na estruturação e monitoramento de setores institucionais dedicados à atividade, sempre se levando em consideração o que rege a Administração Pública e suas limitações jurídicas (BALLOU, 2012).

Nesse contexto é possível citar, o Instituto de Tecnologia em Imunobiológico Bio-Manguinhos, da Fundação Oswaldo Cruz. O serviço de transporte de produtos investigacionais para os centros de pesquisa clínica é prestado por empresa terceirizada, que possui certificação pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

Cabe ao fabricante a busca contínua das melhores práticas, a fim de evitar os possíveis desvios de qualidade e de garantir a rastreabilidade dos produtos transportados, resultando em melhoria contínua do processo. Avaliar e analisar os riscos na cadeia logística são atividades que contribuem para a identificação e prevenção de falhas nos procedimentos que possam comprometer a qualidade do produto, como, por exemplo, alterações na eficiência de um biofármaco devido à fotossensibilidade, ou às oscilações de temperatura e de umidade existentes nas várias regiões do Brasil com zonas climáticas diferentes.

Nesse sentido, o presente estudo teve como meta o desenvolvimento de uma proposta de gestão integrada para implementação de requisitos estabelecidos, os quais devem ser atendidos e evidenciados pelas empresas prestadoras de serviços de transporte e distribuição de produtos investigacionais para os Centros de Pesquisa Clínica e, assim, subsidiar Bio-Manguinhos no processo de contratação e de fiscalização das contratadas. Foram também avaliados os potenciais problemas inerentes à operação como um todo, visando à oferta de um serviço de qualidade tanto do ponto de vista da Instituição, quanto dos participantes de pesquisa.

Para uma transportadora estar habilitada e cumprir as boas práticas de transporte, ela deve obedecer às recomendações do fabricante, como temperatura, empilhamento e a estabilidade do produto diante de possíveis intercorrências durante o transporte.

As medidas tomadas que são regulamentadas devem trazer um significado na economia nacional e um comprometimento, por parte das empresas operadoras logísticas, na

oferta, na prestação de serviço com qualidade e na atuação como parceiros das indústrias farmacêuticas, prezando pela manutenção da qualidade do produto do ponto de partida até a chegada ao destino final.

1.1. Justificativa

O monitoramento da etapa de transporte do produto investigacional é fundamental, pois garante que os voluntários receberão o produto nas condições apropriadas ao uso e também que a confiabilidade dos resultados do estudo clínico será alcançada.

Em Bio-Manguinhos, o serviço de transporte de produtos investigacionais para centros de pesquisa clínica é realizado por empresa contratada. Esta, porém, pode apresentar falhas no decorrer do processo, colocando em risco a qualidade do produto, devido à fotosensibilidade, às oscilações de temperatura e à umidade nas diversas regiões do Brasil com zona climática diferenciada e na distribuição do transporte inadequado. Para evitar esses problemas, é primordial que as transportadoras terceirizadas implementem um sistema de gestão da qualidade robusto e eficaz, assegurando, assim, a padronização nos processos logísticos, a fim de evitar os possíveis desvios de qualidade, garantindo, também, sua rastreabilidade.

1.2. Apresentação e evolução de Bio-Manguinhos

O Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos Bio-Manguinhos é a Unidade Técnico-Científica da Fundação Oswaldo Cruz – FIOCRUZ, que produz e desenvolve imunobiológicos para atender às demandas da saúde pública. Sua linha de produtos é composta por vacinas, kits de reativos para diagnóstico laboratorial e biofármacos.

Criado em 1976, com o desmembramento de setores do Instituto Oswaldo Cruz, que até então eram responsáveis pela produção de vacinas e soros, Bio-Manguinhos é uma referência no setor e ocupa posição de destaque no mercado.

Comprometido com os avanços na área de saúde e o acesso da população a imunobiológicos, Bio-Manguinhos tem um papel estratégico para o Brasil, destacando-se tanto no setor produtivo, quanto por seus investimentos em pesquisa e desenvolvimento para geração de novas tecnologias e produtos, conhecimento e economia de divisas para o país. Dessa forma, o Instituto ganha cada vez mais credibilidade e legítimas parcerias importantes.

Para atender aos programas nacionais de saúde pública, Bio-Manguinhos possui um dos maiores e mais modernos parques industriais de vacinas da América Latina: o Complexo Tecnológico de Vacinas.

Com esforço e comprometimento com a **qualidade**, tornou-se o principal produtor nacional de imunobiológicos do Ministério da Saúde, que abrange vacinas pediátricas tradicionais e vacinas para aplicação em áreas geográficas específicas. É também reconhecido como o principal fornecedor de reagentes para diagnóstico para o programa de controle de doenças e agravos coordenados pela Secretaria de Vigilância e Saúde, sendo um dos principais parceiros. Além disso, no ano de 2005, Bio-Manguinhos passou a ser produtor de biofármacos, por meio de novo acordo de transferência de tecnologia firmado com Cuba (BENEDETTI, 2008).

O Instituto investe no desenvolvimento de tecnologias de ponta, por meio dos projetos de desenvolvimento conjunto com parceiros nacionais e internacionais, ressaltando a comunhão de interesses entre as áreas de desenvolvimento tecnológico e produção. Isso fortalece tanto os objetivos de melhoria da capacidade da Unidade de atender à demanda nacional de saúde pública, quanto sua vocação como agente de inovação tecnológica (BENEDETTI, 2008).

No caso da inovação, é necessária a etapa da pesquisa clínica ou estudo clínico. Essa etapa consiste na investigação em seres humanos, envolvendo intervenção terapêutica e diagnóstica com produtos registrados ou passíveis de registro, com objetivo de descobrir ou verificar os efeitos farmacodinâmicos, farmacológicos, farmacocinéticos, clínicos e/ou outros efeitos do produto em investigação, verificando sua segurança e eficácia (ANVISA, 2008; OPAS, 2005).

1.2.1 Estrutura organizacional geral de Bio-Manguinhos

O organograma demonstra como todas as Unidades Organizacionais do Instituto estão dispostas. Ele relaciona as hierarquias, a relação de comunicação entre as áreas existentes, as divisões de trabalho e a delegação pelo diretor à Assessoria Clínica e Médica (ASCLIN), responsável pelos estudos clínicos patrocinados e/ou realizados por Bio-Manguinhos.

Na Figura 1 são apresentadas as quatro Vice-Diretorias da estrutura organizacional, que são:

- Vice-Diretoria de Qualidade: gerencia e coordena as atividades da assessoria regulatória, dos departamentos de controle de qualidade e de garantia da qualidade, e

dos Laboratórios de Neurovirulência e de Experimentação Animal subordinados, com o objetivo de garantir a qualidade dos produtos e serviços produzidos em Bio-Manguinhos;

- Vice-Diretoria de Gestão de Mercado: tem como função estabelecer e executar, em conformidade com conceitos atualizados de gestão, os procedimentos de planejamento, coordenação, supervisão, controle e acompanhamento das atividades de administração, de recursos humanos, de finanças, de suprimentos, de tecnologia da informação e oportunidades de novos negócios com vistas a ampliar o portfólio, de forma a fornecer informações e meios para o adequado funcionamento do Instituto;

- Vice-Diretoria de Produção: tem como finalidade o planejamento, a organização e o controle das atividades de fabricação dos produtos de Bio-Manguinhos de acordo com as Boas Práticas de Fabricação;

- Vice-Diretoria de Desenvolvimento Tecnológico: gerencia os programas que promovem os projetos de desenvolvimento de vacinas, virais e bacterianas, de reativos para diagnóstico e de biofármacos, observando os princípios das Boas Práticas de Laboratório (BPL) e as normas de Biossegurança, com vista ao atendimento da missão do Instituto.

A Assessoria Clínica e Médica (ASCLIN) tem por finalidade assessorar a Diretoria de Bio-Manguinhos, no que se refere aos aspectos clínicos das atividades realizadas pela instituição. Além disso, é responsável por planejar, gerenciar e executar atividades de Pesquisa Clínica, Farmacovigilância e Tecnovigilância com produtos da Unidade, tais como, vacinas, biofármacos e kits de reativos para diagnóstico, ou de outra Instituição, desde que determinado pela Diretoria de Bio-Manguinhos.

Figura 1 – Estrutura organizacional geral



Portaria Nº 012/08 - DIBIO - 26/Maio/2008

Fonte: Documento Interno nº 6603. Disponível em: <<https://portal.bio.fiocruz.br/>>.

A ASCLIN possui um portfólio de vários estudos realizados e previstos, como mostra o Quadro 1, além de uma grande interação com os laboratórios parceiros nos Projetos de Desenvolvimento Tecnológico e Transferência de Tecnologia.

O produto investigacional alfapeginterferona 2b humana, o BIP 48, na fase II/III, apresentado no Quadro 1, é o alvo do estudo de caso deste trabalho. Esse produto investigacional foi utilizado em um ensaio clínico com o propósito de demonstrar a não inferioridade do BIP48 com um comparador (40 kDa peginterferona alfa-2a), associado com a ribavirina, em doentes não tratados previamente com hepatite C.

Quadro 1 – Portfólio de estudos clínicos

Produto	Fase	Estudo Clínico	Início	Término	Locais	Status
Vacina de Febre Amarela	Fase IV	Estudo longitudinal, complementar primo vacinados há mais de 10 anos.	Jul/2016	Jul/2026	Paraíba	Em andamento
	Fase IV	Análise da duração da imunidade antiamarílica 17DD em adultos vacinados com duas ou mais doses.	Mai/2014	Ago/2015	RJ, Ribeirão das Neves e Alfenas/MG	Finalizado
Vacina de Meningite C conjugada	Fase II/III	Ensaio clínico de fase II/III para avaliação de imunogenicidade reatogenicidade e segurança contra doença meningocócica do sorogrupo C em lactentes, crianças e adolescentes.	Jan/2017	Set/2018	UECI/FIOCRUZ +05 SMS	Aguardando liberação do CE ANVISA
Vacina TVV	Fase III	Estudo de imunogenicidade e reatogenicidade da vacina Tríplice Viral	Fev/2015	Mar/2016	Belém	Finalizado
Dupla Viral	Fase II/III	Estudo duplo-cego, randomizado e controlado, estudo multicêntrico para avaliar em crianças e adolescentes saudáveis, a imunogenicidade e segurança.	A definir	A definir	África	Fase de planejamento
Vacina Dengue	EPI 006	Estudo multicêntrico de corte prospectivo para determinar a incidência de dengue em crianças e adultos de comunidade em regiões endêmicas no Brasil.	Fev/2014	Fev/2020	RJ, Salvador, Manaus, Campo Grande/MS, RN e Campinas.	Em andamento
	Observacional	Construção de painel sorológico a ser utilizado na validação e controle de qualidade de um teste de quantificação de anticorpos contra dengue em soro humano.	Out/2015	Abr/2016	UECI/FIOCRUZ e exército	Finalizado
DPP Sífilis treponêmico e não treponêmico	Fase IV	Estudo de avaliação do kit de teste rápido em plataforma de duplo percurso (TR/DPP sífilis) para detecção de anticorpos treponêmicos e não treponêmicos na triagem da sífilis adquirida.	Out/2014	Mai/2015	Hosp. Mat. Carmela Dutra, Hosp. Fernando Magalhães, Hosp. Geral de Nova Iguaçu e Hosp. Escola São Francisco de Assis/RJ	Finalizado

(Continua)

Quadro 1 - Portfólio de estudos clínicos (continuação)

DPP-HIV em criança	Fase IV	HIV em crianças-Validação dos testes rápidos DPP HIV ½ e Imunoblot rápido HIV ½ em crianças de 9 a 24 meses de idade.	Fev/2015	Mai/2019	IFF, HGNI e África.	Aguardando aprovação do CEP ANVISA
Alfapeginterferona 2b humana (recombinante)	Fase II/III	Estudo da comparação farmacocinética e farmacodinâmica do BIP48 e alfainterferona 40 kDa em voluntários sadios.	Ago/2013	Jul/2017	Hosp. de Clínicas de Porto Alegre.	Em andamento
Alfaeritropoetina humana (recombinante EPO)	Fase IV	Pesquisa de aplasia eritróide pura (AEP) em pacientes portadores de insuficiência renal crônica (IRC) e em uso da alfapoetina.	Nov/2015	Jun/2017	PE, BA, MG, PR, CE, SP, MA	Em andamento
Herberprot-P	Fase III	Avaliação da eficácia e segurança do fato decrescimento epidérmico recombinante (FCEhr) intralesional em participantes com úlcera de pé diabética no Brasil.	A definir	A definir	Hosp. Regional de Taguatinga (HRT-DF) / Centro Coordenador	Aguardando aprovação do CEP ANVISA
Microarranjos	Estudo Piloto	Estudo microarranjos.	A definir	A definir	Hemocentro em Belo Horizonte/MG	Aguardando kits para início do projeto
	Multicêntrico	Estudo microarranjos.	A definir	A definir	Hemocentros em BH, RJ, CE, PR.	Aguardando kits para início do projeto

Fonte: Site de Bio-Manguinhos. Disponível em: <<https://portal.bio.fiocruz.br/>>.

1.3. Importância da biotecnologia e principais aplicações na área de saúde

A terminologia biotecnologia foi utilizada pelo húngaro e economista agrícola Karl Ereky, em 1919, ao se referir a “todas as linhas de trabalho pelos quais os produtos são fabricados pelas matérias-primas com a ajuda de organismos vivos” (BUD, 1989). Mais tarde, surgiram várias definições para esse termo, como a de que se trata da aplicação de princípios científicos e de engenharia no processamento de materiais por agentes biológicos, ou da aplicação industrial de organismos, sistemas e componentes biológicos para produção de bens e serviços de valor agregado (FARDELONE e BRANCHI, 2006).

No entanto, a definição mais completa foi estabelecida em 1992 pela Convenção em Diversidade Biológica, que conceitua biotecnologia como “qualquer aplicação tecnológica que utilize sistemas biológicos, organismos vivos, ou seus derivados, para criação ou modificação de produtos ou processos para uso específico” (FAO, 2000).

A importância da biotecnologia está em seu grande potencial de gerar inovações tecnológicas em diversos setores, principalmente nos setores farmacêutico, químico, agroindustrial e ambiental (MCCOY, 2004; SCOTT, 2004; WALSH, 2005).

A indústria farmacêutica apresenta uma variedade de produtos, como químicos, biológicos, naturais e biotecnológicos, sendo as principais empresas globalizadas e integradas. O setor farmacêutico é baseado na inovação tecnológica e na propriedade intelectual na forma de patentes. Essas patentes garantem exclusividade de mercado e geram altos ganhos (FARDELONE e BRANCHI, 2006).

As principais aplicações da biotecnologia moderna na área de saúde são o uso da engenharia genética para a produção de biofármacos, além de insulina, hormônio do crescimento e interferon e vacinas (vacinas recombinantes contra hepatite B).

Segundo Walsh (2002), biofármaco é uma proteína ou fármaco baseado em ácido nucléico (produto da terapia gênica), utilizado para fins terapêuticos ou para fins de diagnóstico in vivo, e que é produzido por processos que não utilizam etapa de extração direta de uma fonte biológica.

O mercado de biofármacos vem ganhando destaque, devido aos grandes avanços científicos e ao grande volume de investimentos na área de pesquisas (FARDELONE e BRANCHI, 2006).

1.4. Objetivos

Objetivos gerais

Projetar ferramentas da qualidade que permitam avaliar, sistematizar e aprimorar o transporte dos produtos investigacionais desenvolvidos em Bio-Manguinhos para os Centros de Pesquisa Clínica.

Objetivos específicos

- Identificar os potenciais problemas na cadeia de transporte de produtos investigacionais, por meio da coleta de informação de banco de dados secundários, tais como, relatórios de auditoria, rotas, abertura de desvios, registrador de temperatura, bem como as atividades baseadas em um ensaio clínico conduzido por Bio-Manguinhos.
- Identificar as falhas no gerenciamento das condições de transporte do produto investigacional por meio de duas ferramentas de análise de risco.
- Elaborar um Modelo de Manual das Boas Práticas de Distribuição no Transporte de Produtos Farmacêutico por meio de levantamento bibliográfico.

CAPÍTULO 2 - REFERENCIAL BIBLIOGRÁFICO E NORMATIVO

Este capítulo tem por objetivo demonstrar que a cadeia logística é regulamentada por leis e normas que devem ser seguidas, além das Boas Práticas de Transporte.

2.1. Preceitos legais do transporte de produtos farmacêuticos

O transporte de medicamentos não é uma simples atividade de entrega de produtos, e em razão de sua complexidade, foram criadas legislações que amparassem o setor.

São consideradas como principais:

- A Portaria n° 802, de 8 de dezembro de 1998, que trata do sistema de controle e fiscalização em toda cadeia de produtos farmacêuticos e que determina as Boas Práticas de Armazenagem, Distribuição e Transporte. Essa Portaria tem quase 19 anos e está desatualizada em relação às necessidades atuais de regulamentação da cadeia de distribuição de produtos farmacêuticos. A revisão da Portaria n° 802/1998 visa prover maior controle e rastreabilidade na cadeia, de forma a garantir a qualidade dos medicamentos durante as etapas de distribuição, armazenamento e transporte, bem como harmonizar os requerimentos sanitários estabelecidos pela ANVISA. Sendo assim, a Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), em reunião realizada no dia 4 de abril de 2017, aprovou a realização da Consulta Pública n° 343, D.O.U de 11 de maio de 2017, estabelecendo uma proposta de regulamentação que dispõe sobre as Boas Práticas de Distribuição e Armazenagem e as Boas Práticas de Transporte de Medicamentos, a fim de submeter o assunto a comentários e sugestões do público em geral. O prazo para envio das contribuições terminou em julho de 2017. O processo seguiu para análise técnica e proposta final a ser apreciada pela Diretoria Colegiada;
- As Portarias n° 1051 e n° 1052, de 29 de dezembro de 1998, que aprovam a relação de documentos necessários para habilitar a empresa a exercer atividade de transporte de produtos farmacêuticos e farmoquímicos, sujeitos à vigilância sanitária, e que determinam as Boas Práticas de Transporte e;
- A Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) n° 329, da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), de 22 de julho de 1999, que institui o Roteiro de Inspeção para transportadoras de medicamentos, drogas e insumos farmacêuticos. Com isso, houve um movimento favorável para que empresas de transporte se

adequassem e, dessa forma, recebessem a autorização dentro da cadeia farmacêutica para o tipo de transporte especializado.

Para a fabricação de medicamentos, de acordo com a RDC nº 17, de 16 de abril de 2010, um sistema de garantia da qualidade deve assegurar que todos os requisitos das Boas Práticas de Fabricação (BPF) sejam cumpridos, com relação ao desenvolvimento, à produção, ao controle de qualidade, com definições de responsabilidades, realização dos controles necessários nas diferentes fases do processo produtivo, com os equipamentos calibrados e os processos validados, o pessoal treinado e qualificado, além de possuir um sistema de logística que garanta que os insumos e os medicamentos sejam armazenados, distribuídos e manuseados de modo que a qualidade deles seja mantida durante todo o prazo de validade.

O Manual de Rede de Frio, da Secretaria de Vigilância em Saúde, do Ministério da Saúde, parte da premissa do Programa Nacional de Imunizações (PNI) com o objetivo de incluir os conceitos da garantia da qualidade e da segurança na conservação, no armazenamento e na distribuição dos imunobiológicos. Além disso, contempla recomendações inerentes a todos os níveis da Rede de Frio, no recebimento e armazenamento dos produtos, na distribuição e no transporte entre as diferentes esferas de gestão do Sistema Único de Saúde (SUS), de acordo com as boas práticas, referenciadas nas normas da Vigilância Sanitária, as orientações técnicas da Organização Mundial da Saúde (OMS) e da Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS).

Além de o Manual abordar os conceitos de qualidade à Rede de Frio, também informa as diferentes definições pertinentes à Rede, como:

- Rede de Frio: é um sistema amplo que inclui uma estrutura técnico-administrativa orientada pelo PNI, por meio de normatização, planejamento, avaliação e financiamento que visa à manutenção adequada da Cadeia de Frio;
- Cadeia de Frio: é o processo logístico da Rede de Frio para conservação dos imunobiológicos, desde o laboratório produtor até o usuário, incluindo as etapas de recebimento, armazenamento, distribuição e transporte, de forma oportuna e eficiente, assegurando a preservação de suas características originais.

Já a Resolução de Diretoria Colegiada nº 39, de 14 de agosto de 2013, dispõe sobre os procedimentos administrativos para concessão da Certificação de Boas Práticas de Fabricação e da Certificação de Boas Práticas de Distribuição e/ou Armazenagem. Dessa forma, todas as etapas do transporte de medicamentos para pesquisa clínica passam a ser controladas para que os dados obtidos garantam a confiabilidade e robustez dos resultados.

No final da década de 1990, foram ainda criadas legislações da Agência Nacional de Vigilância Sanitária inserindo efetivamente, nesse cenário logístico, o profissional farmacêutico. A partir disso, ocorreram vários avanços nos aspectos sanitários e de regulamentação da profissão farmacêutica para controlar fatores como conservação e segurança dos medicamentos (CRF-SP, 2009).

O Conselho Federal de Farmácia publicou a RDC n° 365, de 2 de outubro de 2001, para regulamentar a assistência técnica farmacêutica em distribuidoras, ressaltando a necessidade da presença do farmacêutico durante todo horário de funcionamento e descrevendo algumas atribuições que foram complementadas com a RDC n° 433, de 26 de abril de 2005, abordando as atribuições do farmacêutico em empresas de transporte de medicamentos.

É ainda recomendado, conforme resolução do Conselho Federal de Farmácia (CFF) n° 433, de 26 de abril de 2005, a presença do responsável técnico das empresas transportadoras de produtos para medicamentos, com a finalidade de garantir a qualidade dos produtos e do ambiente, de acordo com:

Art. 2° - É atribuição do Farmacêutico em empresa de transporte de medicamentos, produtos farmacêuticos, farmoquímicos e de produtos para a saúde:
I. Zelar pelo cumprimento da legislação sanitária e demais legislações correlatas, orientando quanto às adequações necessárias para o cumprimento das normas. (Conselho Federal de Farmácia. Resolução n° 433, p. 184, 2005.)

Com a Lei n° 8.666, de 21 de junho de 1993 e atualizações ficou estabelecido que a empresa transportadora de medicamentos deve apresentar documentos para execução da atividade, que são emitidos pelos órgãos reguladores nacionais como demonstrado nos Quadros 2 e 3. Além disso, deve dispor de toda documentação relativa às Boas Práticas de Distribuição no Transporte de Produtos Farmacêuticos, a saber:

- Manual da Qualidade;
- Sistema da Qualidade com responsabilidade definida e evidenciada no organograma;
- Controle de Documentos e Registros;
- Elaboração de Procedimentos Operacionais Padrão para as atividades;
- Registros do Sistema da Qualidade, devendo garantir a confidencialidade e retenção destes registros;
- Programa de Auditorias internas;
- Programa de Auditorias de fornecedores e prestadores de serviço;
- Controles de temperatura e umidade;

- Arquivo de reclamações com todas as informações necessárias para tomar ações corretivas;
- Manuseio e Armazenamento, quando for o caso de empresas logísticas;
- Qualificação do transporte, a fim de estabelecer critérios para assegurar o transporte seguro e adequado evitando trocas, avarias, deterioração ou outros efeitos adversos nos medicamentos;
- Inspeção, abrangendo todo o controle de recebimento, separação, expedição, e de produtos não conformes;
- Conservação, Limpeza e Manutenção de Equipamentos e veículos;
- Controle de Pragas;
- Programa de Treinamentos referente a procedimentos, saúde, higiene, vestuário e conduta dos colaboradores envolvidos.

Quadro 2 – Documentos legais e/ou obrigatórios de regulação pertinente à fiscalização a serem apresentados pela empresa transportadora para execução da atividade.

	Tipo de Documento	Órgão Emissor	Prazo de Renovação
Elaboração, acompanhamento, supervisão e aprovação	Certidão de regularidade ou Registro de Responsabilidade Técnica	Conselho Regional de Farmácia de local	Anual
	Licença de Funcionamento Sanitário	Vigilância Sanitária Municipal	Anual
	Autorização de Funcionamento de Empresa (AFE): Medicamentos	Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)	Conforme RDC nº 16/14 e suas atualizações
	Autorização Especial (AE): Medicamentos Controlados	Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)	Conforme RDC nº 16/14 e suas atualizações
	Autorização de Funcionamento de Empresa (AFE): Produtos para a saúde (correlatos)	Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)	Não renova com base na MP nº 2.190-34/01, que alterou a Lei nº 6360/1976, e RDC nº 222/06, exceto recintos alfandegados.
	Autorização de Funcionamento de Empresa (AFE): Cosméticos	Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)	Não renova, conforme MP nº 2.190-34/01, que alterou a Lei nº 6360/1976, e RDC nº 222/06, exceto recintos alfandegados.
	Autorização de Funcionamento de Empresa (AFE): Saneantes	Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)	Não renova, conforme MP nº 2.190-34/01, que alterou a Lei nº 6360/1976 e RDC nº 222/06, exceto recintos alfandegados
	Licenciamento junto ao Ministério da Agricultura: Produtos e insumos veterinários	Ministério da Agricultura (MAPA)	Anual
	Certificado de calibração do Termo higrômetro	Empresa Contratada	De acordo com procedimento interno e avaliação de criticidade.
	Manual de Boas Práticas	Elaborado pelo Responsável Técnico (farmacêutico)	Atualizar conforme necessidade /alterações no processo
	Procedimentos operacionais	Elaborado pelo Responsável Técnico (farmacêutico)	Atualizar conforme necessidade /alterações no processo
	Plano de Gerenciamento de Resíduos de Serviços de Saúde (PGRSS) – Descarte de resíduos.	Elaborado pelo Responsável Técnico (farmacêutico)	Atualizar conforme necessidade de alterações no processo, com base na RDC nº 306/2004 e Resolução Conama Nº 358/2005.

(Continua)

Quadro 2 – Documentos legais e/ou obrigatórios de regulação pertinente à fiscalização a serem apresentados pela empresa transportadora para execução da atividade. (Continuação)

Conhecimento	Cadastro Nacional de Pessoa Jurídica (CNPJ) Receita Federal do Brasil	Cadastro Nacional de Pessoa Jurídica (CNPJ) Receita Federal do Brasil	Não há prazo de renovação definido
	Inscrição Estadual (IE) Secretaria da Fazenda do Estado	Inscrição Estadual (IE) Secretaria da Fazenda do Estado	Não tem validade
	Licença de Funcionamento Vigilância Sanitária do Município	Vigilância Sanitária do Município	Legislação do município onde a empresa atua
	Declaração Cadastral (DECA) Prefeitura do Município	Declaração Cadastral (DECA) Prefeitura do Município	Não tem validade
	Habite-se	Prefeitura do Município	Não tem validade
	Imposto Predial Territorial Urbano (IPTU)	Prefeitura do Município	Anual
	Registro do contrato social e alterações	Registro do contrato social e alterações Junta Comercial do Estado.	Válida a última alteração dos processos, juntamente com apresentação das versões anteriores.
	Comprovação de porte da empresa.	Declaração inicial feita pela empresa em atividade depende do porte (Certidão da Junta Comercial, ou do Cartório do Registro Civil de Pessoa Jurídica; Declaração de Imposto de Renda Pessoa Jurídica – IRPJ do exercício).	Anual

Fonte: Portal CRF-SP (adaptado pela autora). Disponível em: <www.crfsp.org.br/publicacoes-2/cartilhas-por-area.html?download.transporte>.

Quadro 3 – Documentos administrativos e contábeis obrigatórios de regulação pertinente à fiscalização a serem apresentados pela empresa transportadora para execução da atividade.

	Tipo de Documento	Órgão Emissor	Prazo de Renovação
Acompanhamento	Exames periódicos	Empresa de medicina do trabalho	Conforme Lei n° 6.514/77, regulamentada pela Portaria MTB n° 3.214/78 e NR-7
	Programa de Prevenção de Riscos Ambientais - PPRA	Segurança do trabalho	De acordo negociação coletiva de trabalho na Lei n° 6.514/77, regulamentada pela Portaria MTB n° 3.214/78 e NR-9
	Certificado de dedetização e desratização	Empresa contratada	Conforme o nível de controle
	Certificado de limpeza da caixa d'água	Empresa contratada	Conforme Código Sanitário local
	Licença ou dispensa de licença	Prefeitura do município	Depende da atividade (Lei Estadual n° 997/76, aprovado pelo decreto n° 8.468/76 e alterado pelo decreto n° 47.397/02)
	Certificado de movimentação de resíduos de interesse ambiental – CADRI para incineração	Prefeitura do município	Anual
	Registro do IBAMA	IBAMA	Não há prazo de renovação definido
	Licença da Polícia Civil	Polícia Civil	Anual
	Licença da Polícia Federal	Polícia Federal	Anual
	Licença do Exército	Ministério do Exército	Trienal

Fonte: Portal CRF-SP (adaptado pela autora). Disponível em: <crfsp.org.br/publicacoes-2/cartilhas-por-area.html?download=transporte>.

2.2. Gestão da qualidade: evolução e conceitos

A crise ocorrida no período pós-guerra, nos anos de 1970, teve sua importância em disseminar as informações socioculturais e políticas, que passaram a ser fundamentais e começaram a determinar uma mudança no estilo gerencial. Na década de 1980, o planejamento estratégico se consolida como condição necessária, mas não suficiente se não estiver atrelado às novas técnicas de gestão estratégica, como as variáveis técnicas, econômicas, informacionais, sociais, psicológicas e políticas que formam um sistema de caracterização técnica, política e cultural das empresas (ASQ, 2016).

Tem também, como seu interesse básico, o impacto estratégico da qualidade nos consumidores e no mercado, com vistas à sobrevivência das empresas, levando-se em consideração a sociedade competitiva atual.

A qualidade, enquanto conceito, é definida de forma diferenciada por grupos ou camadas da sociedade. A percepção dos indivíduos é diferente em relação aos mesmos produtos ou serviços em função de suas necessidades, experiências e expectativas, tornando-se impossível a delimitação de seu campo de ação e de seus limites de aplicação referidos na totalidade (ASQ, 2016).

Já o termo qualidade total tem inserido em seu conceito seis atributos ou dimensões básicas que lhe conferem características de totalidade. Essas seis dimensões são: qualidade intrínseca, custo, atendimento, moral, segurança e ética. Por qualidade intrínseca entende-se a capacidade do produto ou serviço de cumprir o objetivo ao qual se destina (ASQ, 2016).

2.2.1 Os princípios estratégicos para gerenciamento da qualidade.

O conceito de qualidade foi pesquisado pelos estrategistas especializados na área de gerenciamento da qualidade: Walter A. Shewhart, William E. Deming, J.M. Juran, Philip Crosby e Kaoru Ishikawa e Armand V. Feigenbaum. As contribuições seguem abaixo:

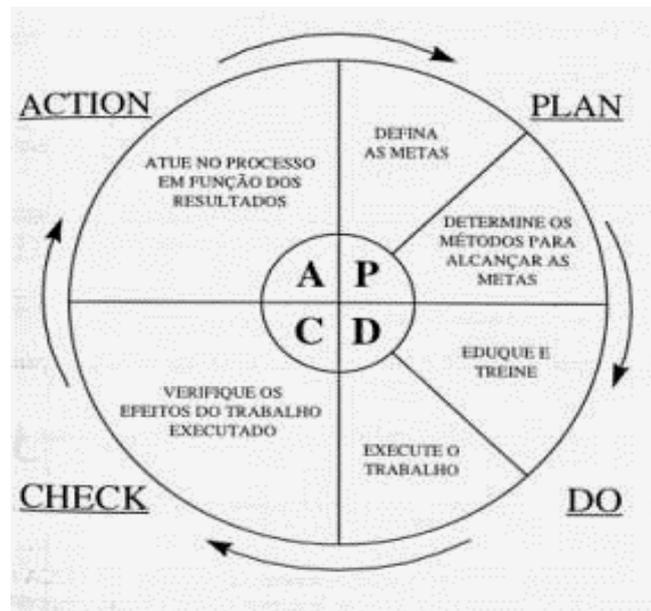
- Walter A. Shewhart: estatístico norte-americano, apresentado pela *American Society of Quality* (ASQ, 2016), ficou conhecido como o “pai do controle estatístico da qualidade”, que na década de 1920 se preocupava com a qualidade e com a variabilidade encontrada na produção de bens e serviços. Esse estatístico desenvolveu um sistema de mensuração dessas variabilidades conhecido como Controle Estatístico de Processo e também o ciclo PDCA (PLAN, DO, CHECK e ACTION), método para gestão de qualidade mais conhecido como ciclo Deming da Qualidade (ASQ, 2016).

- William E. Deming: físico, seguindo os conceitos de Shewhart, implantou uma linha de qualidade por meio de controle estatístico de processos e de gerenciamento no Japão logo após a Segunda Guerra Mundial, transformando-o em um sucesso de potência mundial, posição que desfruta até hoje (ASQ, 2016).

Na Figura 2, o ciclo Deming ou o ciclo de Shewhart teve por objetivo a melhoria contínua, de acordo com a Fundação Deming em 1950. Ele não apresenta um sistema estruturado ou metodologia, mas seu enfoque está no controle e melhoria de processo, portanto, é considerado o criador da abordagem PDCA, uma poderosa ferramenta de melhoria contínua que constitui o cerne do sistema de gestão da qualidade.

Segundo Deming (1993). “Qualidade é tudo aquilo que melhora o produto do ponto de vista do cliente”.

Figura 2 – Ciclo de Deming ou Ciclo *Plan, Do, Check, Action* (PDCA).



Fonte: Garcia G.E, 2001.

O diagrama do ciclo PDCA serve para ilustrar esse processo contínuo, comumente conhecido como o ciclo PDCA para PLAN, DO, CHECK, ACTION, em que:

- PLAN (Plano): Projetar ou revisar componentes de processos de negócios para melhorar os resultados;
- DO (Fazer): Implementar o plano e medir o seu desempenho;
- CHECK (Verificar): Avaliar as medições e relatar os resultados para os tomadores de decisão;
- ACTION (Ação): Decidir sobre as mudanças necessárias para melhorar o processo.

Na empresa pós-industrial moderna, esses tipos de melhorias ainda são necessários, mas os vetores de desempenho real, muitas vezes, ocorrem no nível da estratégia de negócios. Implantação estratégica é outro processo, mas tem relativamente variações de longo prazo, porque as grandes empresas não podem mudar tão rapidamente como unidades de pequenas empresas. Ainda assim, iniciativas estratégicas podem e devem ser colocadas em um *loop* de *feedback*, com medições e planejamento ligados em um ciclo PDCA para ilustrar a relação dos processos de unidade de negócios para processos estratégicos.

Nessa sequência, Joseph Moses Juran foi responsável pelas novas técnicas de controle estatístico da qualidade e ampliou sua visão sobre os métodos de gestão de qualidade. Publicou seu primeiro livro em 1951 sobre qualidade, considerado uma obra clássica e também um modelo de referência para gestor da qualidade (ASQ, 2016).

Conforme a Figura 3, para J. M. Juran, a trilogia do conceito de sistema de gerenciamento da qualidade compõe as atividades de produção e distribuição de medicamentos: planejamento da qualidade, controle da qualidade, melhoria da qualidade. Na sua visão, “Qualidade é a ausência de deficiências”.

Figura 3 – Trilogia do conceito de sistema de gerenciamento da qualidade.



Fonte: The Juran Institute, 2016

Em 1961, Philip Crosby criou o conceito de “Zero Defeito”, em que a qualidade é a conformidade com as especificações, a qual é medida pelo custo da não conformidade. Utilizar essa abordagem significa que o objetivo do desempenho é o zero defeito.

Segundo Crosby, qualidade se apresenta em quatro conceitos da qualidade:

(1) Qualidade é definida como conformidade às especificações. Tencionando-se fazer certo da primeira vez, todos devem saber o que isso significa;

(2) Qualidade se origina da prevenção. Vacinação é a rota para prevenir o desastre organizacional. Prevenção se origina do treinamento, da disciplina, do exemplo, da liderança e de outros aspectos;

(3) Padrão de desempenho da qualidade é o zero defeito e não níveis de qualidade aceitáveis;

(4) A qualidade é medida pelo preço da não conformidade e não por índices.

Além desses conceitos, existe um programa com 14 pontos desenvolvidos por Crosby para melhoria e comprometimento dos envolvidos, que dá ênfase na prevenção em vez da detecção, na mudança da cultura organizacional em vez de ferramentas estatísticas e analíticas.

Para Crosby, qualidade é a conformidade com as especificações, a qual é medida pelo custo da não conformidade. Utilizar essa abordagem significa que o objetivo do desempenho é o zero defeito.

Na perspectiva de uma mudança cultural cria-se um ambiente organizacional baseado no reconhecimento, no respeito e na confiabilidade no ser humano. “Não adapte o processo de melhoria da qualidade; mude a cultura para que esta se conforme ao que é melhor. Aprenda do passado, mas não viva nele”. Ainda segundo Crosby, “qualidade é a conformidade do produto às suas especificações” (CROSBY, 1990).

Para Armand Feigenbaum, criador do *Total Quality Control (TQC)*, este é um sistema eficiente para integrar o desenvolvimento, a manutenção e o aprimoramento da qualidade por meio de esforços dos vários grupos que formam uma organização tais como marketing, engenharia, produção e serviços. O objetivo é o de atingir e satisfazer as necessidades do consumidor, da maneira mais econômica possível. “Qualidade é a correção dos problemas e de suas causas ao longo de toda a série de fatores relacionados com marketing, projetos, engenharia, produção e manutenção, que exercem influência sobre a satisfação do usuário” (FEIGENBAUM, 1994).

Kaoru Ishikawa estudava e pesquisava, desde 1946, a qualidade nas empresas japonesas. Definiu sete ferramentas como instrumentos fundamentais de auxílio nos processos de controle da qualidade, podendo ser utilizadas por qualquer trabalhador. Ele mudou a maneira das pessoas pensarem a respeito dos processos de qualidade quando definiu que “a qualidade é uma revolução da própria filosofia administrativa, exigindo uma mudança de mentalidade de todos os integrantes da organização, principalmente da alta cúpula”.

“Qualidade é desenvolver, projetar, produzir e comercializar um produto que é mais econômico, mais útil e sempre satisfatório para o consumidor” (ISHIKAWA apud MORETTI, 2003).

De acordo com Ishikawa, a melhoria de qualidade é um processo contínuo, e pode ser sempre aperfeiçoada. Ele criou sete ferramentas da qualidade que são essenciais:

- Diagrama de Pareto;
- Diagrama de causa e efeito;

- Histograma;
- Folhas de verificação;
- Gráficos de dispersão;
- Fluxograma;
- Cartas de Controle;

Conforme a Figura 4, o diagrama de Ishikawa ou causa e efeito, é uma ferramenta muito utilizada para análise dos processos de forma a identificar as possíveis causas de um problema.

Figura 4 – Diagrama de Ishikawa ou causa e efeito



Fonte: Campos, 2004, p.21.

2.3. Auditorias nas empresas subcontratadas

Para garantir que a distribuição dos produtos investigacionais termossensíveis e termolábeis sejam realizados com qualidade e segurança, é importante que a empresa prestadora de serviço seja auditada e qualificada. O produto recebido deve ser conferido, inspecionado e aprovado, de acordo com as especificações, antes de ser utilizado. A organização deve assegurar que processos, produtos e serviços providos externamente não afetem adversamente a capacidade de entregar consistentemente produtos e serviços conformes para seus clientes (ABNT NBR ISO 900, 2015).

Atualmente, a subcontratação é uma prática comum na logística, por se tratar de uma atividade especializada em que o contratante principal contrata mais pessoas ou empresas chamadas de subcontratadas para ajudar a concluir um projeto. O contratante principal ainda é responsável e deve supervisionar contratações para garantir que o projeto seja executado e concluído como especificado no contrato.

A melhoria contínua dos processos de transporte e distribuição é realizada pela auditoria de qualidade. Ela tem por objetivo avaliar o sistema de gestão da qualidade da empresa transportadora e determinar as competências operacionais de suas instalações e de seus veículos de transporte, de seus recursos técnicos para execução das atividades oferecidas, de seu programa de treinamento apropriado e sistemático da mão de obra, dos registros e da rastreabilidade de dados fiscais e técnicos, assegurando que os produtos investigacionais sejam efetuados de maneira adequada e eficiente, conforme preconiza a RDC nº 329, de 22 de julho de 1999 – Roteiro de Inspeção para transportadoras de medicamentos, drogas e insumos farmacêuticos.

2.4. Principais tipos modais no processo logístico

O transporte é uma das principais funções logísticas, além de representar a maior parcela dos custos logísticos na maioria das organizações farmacêuticas. O seu bom funcionamento está ligado diretamente à satisfação do cliente (CAIXETA-FILHO e MARTINS, 2011), sendo, portanto, um ramo que envolve a escolha do melhor modal de transporte, para transportar o maior número de mercadorias com o mínimo custo e o menor tempo possível.

Diversas mudanças tecnológicas e econômicas começaram a caracterizar a logística como uma atividade de grande importância. Deve-se destacar que as mudanças de ordem econômica criam competição e novas exigências, enquanto as mudanças tecnológicas propiciam maior facilidade para o gerenciamento das atividades logísticas cada vez mais complexas (MORETTI, 2005). Dessa forma, a logística de transporte de produtos farmacêuticos constitui um grande problema por apresentar um sistema complexo que demanda tempo, treinamento de pessoal, roteirização, dimensionamento de frota de veículos e localização.

De acordo com o Ministério do Desenvolvimento, Indústria e Comércio Exterior, os modais se dividem em quatro principais, sendo eles o rodoviário, o ferroviário, o aquático e o aéreo.

O modal rodoviário é o mais utilizado no transporte de cargas no Brasil desde a década de 1950, com a implantação da indústria automobilística e o processo de pavimentação das rodovias com fins de fomentar a indústria. Ao contrário do ferroviário, o rodoviário se destina principalmente ao transporte de produtos acabados ou semiacabados a

curtas distâncias. Embora apresente preço de frete mais elevado do que o modal ferroviário e o hidroviário, é o recomendado para produtos de alto valor agregado ou perecíveis.

O transporte rodoviário é caracterizado pelo uso de veículos como caminhões e carretas, em estradas de rodagem. Esse tipo de transporte, por sua vez, pode ser realizado em território nacional ou internacional, ou seja, utilizando estradas de vários países na mesma origem. O modal rodoviário sendo utilizado no território nacional costuma ser nomeado como transporte doméstico, que corresponde ao percurso entre porto e embarcador ou consignatário. Nesse percurso, o modal rodoviário, geralmente, é utilizado para o transporte de produtos industrializados por possuírem um valor econômico adicionado, e também em função da confiabilidade que apresenta.

Para Chopra & Meindl (2003), a escolha fundamental para o transporte se dá entre o custo de transporte de um determinado produto (eficiência), e a velocidade com que o produto é transportado (responsividade).

2.5. Qualificações das empresas prestadoras de serviços na cadeia de frio

O transporte e a distribuição dos imunobiológicos podem ser realizados por diversos modais: aéreo, terrestre ou aquático, a depender da origem/destino, volume a ser transportado e a facilidade da via em relação aos locais. Nesse contexto, o controle da temperatura é fundamental, bem como outros aspectos que possam comprometer as características de origem do produto, conforme previsto no art. 61 da Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, que dispõe sobre a Vigilância Sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos, saneantes e outros produtos:

[...] para os produtos que exijam condições especiais de armazenamento e guarda, os veículos utilizados no seu transporte deverão ser dotados de equipamento que possibilite acondicionamento e conservação capazes de assegurar as condições de pureza, segurança e eficácia do produto. (BRASIL, 1976)

A cadeia de frio é um método de distribuição de transporte de medicamentos com especificação de temperatura para a faixa de 2°C a 8°C, ou, ainda, faixas abaixo de 0°C. Dessa forma, os medicamentos são extremamente sensíveis à temperatura acima e/ou abaixo da faixa especificada, podendo ter sua qualidade e ação terapêutica seriamente comprometidas. Sendo assim, é necessário submeter esses produtos a estudos que permitam avaliar se pequenos desvios de temperatura podem impactar ou não a qualidade e a segurança do produto (MORETTO e CALIXTO, 2009).

O transporte desse tipo de produto, com condições especiais de temperatura, deve ser controlado e monitorado durante toda a cadeia logística de distribuição. Na indústria produtora, assim como na distribuidora e na transportadora, como também no centro de pesquisa, são necessárias medidas especiais para que a temperatura correta seja mantida durante toda a cadeia de produção, movimentação, distribuição e consumo pelo cliente final. Esse conjunto de informações compõe o processo de estudo de validação do transporte apresentado no Quadro 3.

A caracterização de rota é o conhecimento detalhado do percurso em que o produto será exposto desde a origem até o seu destino (International Society for Pharmaceutical Engineering - ISPE Brazil Affiliate, São Paulo 2013).

Os dados logísticos e o histórico da temperatura são fundamentais para o processo de construção de estudos de qualificação de desenho (QD). Eles garantem alta confiança e que o sistema de transporte funcione de acordo com o esperado na qualificação de operação (QO), que é uma simulação de intercorrências durante o transporte, e na qualificação de performance (QP), etapa que avalia se o equipamento ou sistema apresenta desempenho consistente e reproduzível, de acordo com as especificações por longos períodos.

A especificação do pior caso, após os levantamentos das condições ambientais, é necessária para verificar quais os pontos mais quentes e mais frios e definir a rota a ser desafiada nos testes de qualificação.

Quadro 4 – Processo de validação do transporte.

PROCESSO DE ELEMENTOS			
Sistema de Transporte	Pré-Transporte	Transporte	Pós- Transporte
			
Perfil de Temperatura Ambiente	Procedimento Embalagem Controle de Temperatura Registro	Conformidade/Procedimento Rota Modo Tempo de trânsito Manuseio em trânsito	Procedimento Estocagem Controle de temperatura
Projeto de Qualificação			
Qualificação Operacional			
Estudo de Qualificação (seco/úmido)			
Qualificação de desempenho			
Monitorização Periódica da Temperatura			

Fonte: Elaborado pela autora.

Com a finalidade de mitigar as mudanças de temperatura durante o transporte, alguns cuidados devem ser tomados, sendo a qualificação da cadeia de frio a principal ferramenta. O propósito dessa qualificação é validar a robustez de toda cadeia de frio, restringindo o número de excursões de temperatura, que pode se suceder ao longo do transporte.

Por definição, **qualificação** é o 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, sozinha, uma validação de processo. Por outro lado, a validação é ato documentado que atesta que qualquer procedimento, processo, equipamento, material, atividade ou sistema realmente e consistentemente leva aos resultados esperados (RDC nº 17, de 16 de abril de 2010).

A temperatura de armazenamento e o transporte são os fatores mais influentes na manutenção da qualidade dos medicamentos na cadeia de suprimentos, sendo responsáveis por alterações e deteriorações desses produtos quando não controlados (GODOY, 2012).

Assim sendo, um sistema de monitorização contínua de temperaturas mínimas e máximas é necessário para o transporte de medicamentos. Os locais a serem monitorizados irão depender do tamanho da instalação e os resultados obtidos a partir dos estudos de

O método e o tempo de transporte, as temperaturas sazonais locais e da natureza, a dimensão e as exigências do controle de temperatura dos medicamentos devem ser considerados quanto a sua distribuição.

Os monitores de temperatura indicam a temperatura garantindo que o produto foi transportado dentro da especificação predeterminada pelo fabricante. Existem dois tipos de monitores, o monitor químico com a alteração da cor, que por meio de uma reação química atesta que o produto está fora dos parâmetros de temperatura, e não gera registros gráficos, e os monitores eletrônicos, que possibilitam os registros de temperatura com dados mais robustos durante o transporte.

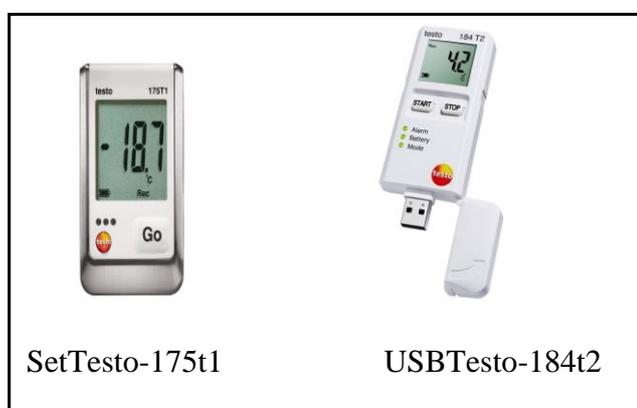
Como requisito mínimo para utilização de um monitor de temperatura, é exigida a calibração periódica e, se possível, anexado o certificado de calibração ao monitor de temperatura, indicando a data da última e da próxima calibração.

Segundo Moretto e Calixto (2012, p.51), os monitores eletrônicos de temperatura são equipamentos adequados para armazenar dados por um extenso período, criando um histórico constante para a emissão de relatórios. Esses monitores deverão ser calibrados por empresas reconhecidas e que possam ter rastreabilidade nos órgãos competentes como Rede Brasileira

de Calibração (RBC) e Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia (INMETRO).

Os *data loggers* são os mais utilizados, conforme figura 5, pois permitem o acompanhamento e o registro de temperatura durante o transporte, principalmente no Brasil, onde as condições climáticas, variam de acordo com cada região. Ao usá-los, devem ser colocado em locais apropriados e o mais próximo possível do produto para garantir que todas as partes da carga sejam mantidas em temperatura aceitável. O número de monitores de temperatura a ser utilizado vai depender do tamanho da carga.

Figura 5 – Medidor de temperatura *data loggers*



Fonte: Testo. Disponível em: <<https://www.testo.com/de>>.

Esses monitores de gravação contínua que medem a temperatura da carga devem ser colocados em um ou mais locais, conforme o estudo de qualificação de transporte, e ser descarregado para um computador para leitura das temperaturas. Os registros devem ser verificados e analisados por pessoa qualificada e os procedimentos devem estar disponíveis à pessoa responsável para notificação imediata de qualquer desvio fora dos limites. As investigações sobre desvios de temperatura fora da especificação devem ser documentadas para aplicação das ações corretivas no produto investigacional.

Conforme a *Health Products Regulatory Authority* (HPRA, 2011), quando exposto por um breve período às condições de temperatura desapropriadas, os medicamentos termolábeis podem sofrer alterações irreversíveis levando a perda de eficácia. Dessa forma, é necessário oferecer as condições adequadas de transporte a esses produtos durante toda cadeia de frio.

A temperatura na qual o produto biológico deve ser transportado é aquela proposta na solicitação de registro ou aprovada no dossiê de registro, de acordo com o estudo de

estabilidade de longa duração apresentado. O transporte não deve ser realizado em situações diferentes dos cuidados de conservação aprovados. A empresa poderá prever excursões de temperatura ao longo do transporte, por tempos limitados, desde que tenha realizado estudos de estabilidade de estresse que deem suporte às excursões pretendidas (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2017).

A excursão de temperatura é definida como um desvio das condições de conservação aprovadas para um produto por um determinado período de tempo. Seja durante a armazenagem ou durante o transporte, esse desvio deve ser sempre evitado, por exemplo, em virtude das características de estabilidade das proteínas frente ao efeito térmico. Temperaturas abaixo de 0°C podem levar ao congelamento que, mesmo por um curto período de tempo, pode desnaturar irreversivelmente a proteína, levando a uma perda significativa de eficácia. O mesmo fenômeno pode ocorrer também com exposição a temperaturas acima do cuidado de conservação (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2017).

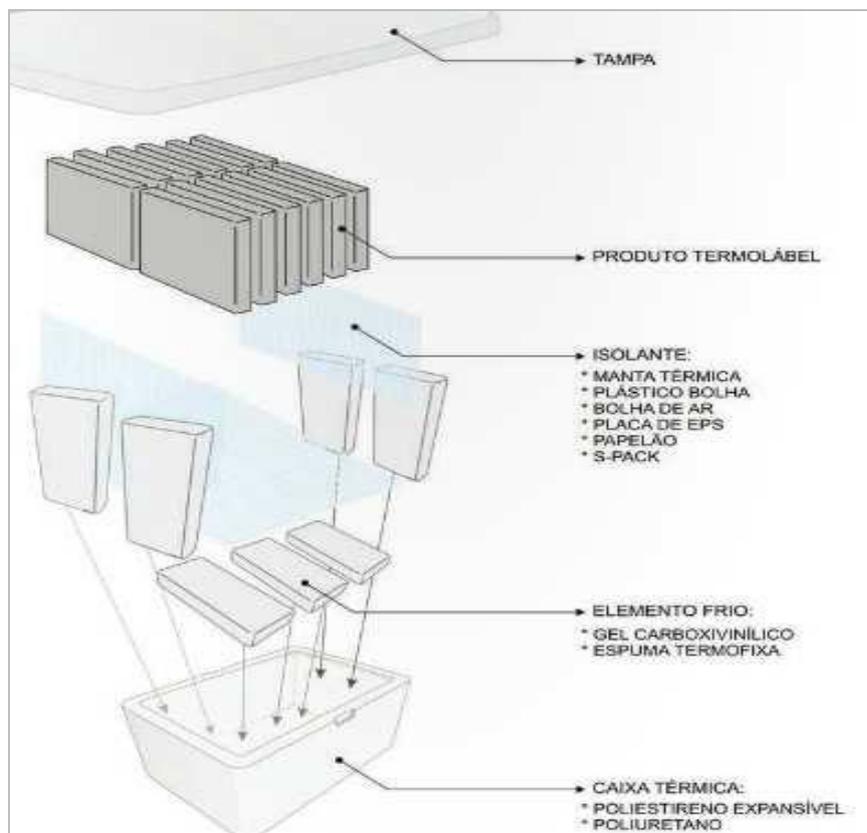
Segundo R. Goff (2011), as causas mais comuns de excursões de temperatura são:

- O erro humano pela não observância das instruções de montagem dos recipientes no transporte;
- Ausência de desenho de estudo de validação de transporte;
- Pré-condicionamento de refrigerantes incorretos;
- Pré-condicionamento dos produtos incorretamente;
- Transportadora com qualificação inadequada;
- Calor ambiente excessivo ou temperatura fria;
- Má qualidade ou material de isolamento diferente da qualidade do material utilizado para a pré-qualificação e que altera o desempenho térmico;
- Para o transporte de veículos, o monitor de temperatura não estar calibrado;
- Desenho da embalagem técnica com defeito ou erro de fabricação.

Além disso, o tipo de material refrigerante deve ser informado, assim como a sua localização no sistema de transporte e a quantidade a ser utilizada.

Em alguns casos, em que o produto pode apresentar a desnaturação pelo congelamento, deve-se evitar o contato direto do material refrigerante com esse produto. No caso, utilizam-se barreiras adequadas para esse propósito, que não devem afetar adversamente a qualidade do produto e das suas embalagens primária, secundária e terciária, com objetivo de proteger as embalagens secundárias da umidade das bobinas de gelo, conforme mostra a Figura 6.

Figura 6 – Modelo de embalagem para transporte de produtos termolábeis.



Fonte: Junior e Macedo, 2012.

Outro fator que deve ser levado em consideração nos trajetos percorridos é o choque mecânico ou os impactos durante o transporte. Esses choques podem causar microfissuras, expondo o produto transportado a vazamentos, ou mesmo a perda completa. Ao ocorrer microfissuras na embalagem primária, o imunológico está sujeito à contaminação microbiológica. Muitas vezes, quando não percebidas essas anomalias nas embalagens, esses produtos podem ser inadvertidamente disponibilizados ao uso, colocando em risco a saúde do usuário. Assim, orienta-se atenção e rigor na organização das caixas para o transporte, bem como na capacitação dos profissionais envolvidos nas suas diversas etapas.

A fim de manter a qualidade do produto, sua segurança e eficácia durante a distribuição, as boas práticas especificam que produtos sensíveis à temperatura devem ser armazenados, manuseados e transportados, em toda a rede de distribuição que envolve o fabricante, os prestadores de serviços e os pacientes, em condições de temperaturas especificadas. Consequentemente, o foco contínuo da gestão da cadeia de frio deve ser sobre a estabilidade do produto para apoiar a distribuição, assim como uma parceria com prestadores de serviços para fortalecer o gerenciamento na cadeia de frio em toda a rede de distribuição.

2.6. Estudo de estabilidade

No Brasil, o estudo de estabilidade é regulado pelas Resoluções, RE n° 01, de 29 de julho de 2005, e pela RE n° 50, de 20 de setembro de 2011. Esse estudo tem por objetivo fornecer evidência sobre o comportamento da qualidade de um medicamento ao longo do tempo, sob influência de uma variedade de fatores ambientais, tais como temperatura, umidade e luz, e estabelecer o prazo de validade, assim como, as condições de armazenamento de um medicamento (INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONIZATION Q1A (R2), 2003). O estudo deve abranger as propriedades de estabilidade química, física, terapêutica, microbiológica e toxicológica.

Desse modo, o monitoramento da estabilidade é um método muito eficaz para avaliar todas as características do medicamento suscetíveis a alterações durante o armazenamento e que podem influenciar não só a qualidade, mas também sua segurança e eficácia. Além disso, esse método permite observar a formação de produtos de degradação que podem reduzir a atividade terapêutica.

Os fatores que podem afetar os resultados da estabilidade dos medicamentos são: extrínsecos, como fatores ambientais, relacionados à temperatura, radiação, luz, ar, umidade, ou intrínsecos com o medicamento e as propriedades físicas e químicas (oxidação ou hidrólise) da substância ativa, excipientes, forma farmacêutica, processo de fabricação, tipo de acondicionamento.

No Brasil é estabelecida a zona climática IVB (quente/úmida) nas condições 30°C/75% U.R, dentre as quatro zonas no mundo que são distinguidas pelas suas predominantes condições climáticas anuais características para critérios de temperatura e umidade aplicáveis, quando da realização de estudos de estabilidade.

São estabelecidos como estudos de estabilidade três tipos de estudos. O **estudo de estabilidade acelerado**, sendo projetado para acelerar a degradação química e/ou mudanças físicas de um produto farmacêutico em condições forçadas de armazenamento, o **estudo de estabilidade de longa duração**, projetado para verificação das características físicas, químicas, biológicas e microbiológicas de um produto farmacêutico durante e, opcionalmente, depois do prazo de validade esperado, e o **estudo de estabilidade de acompanhamento** realizado para verificar se o produto farmacêutico mantém suas características físicas, químicas, biológicas e microbiológicas conforme os resultados obtidos nos estudos de estabilidade de longa duração (Resolução - RE n°. 1, de 29 de julho de 2005).

Para os testes de estudo de estabilidade de longa duração com prazo de validade superior a 12 meses, devem ser conduzidos ao menos a cada três meses no primeiro ano de

estocagem, a cada seis meses no segundo ano e anualmente após esse período. Já os testes do estudo de estabilidade acelerado devem ser realizados ao menos nos tempos de 0, 3 e 6 meses, caso a validade do produto seja superior a 12 meses. As condições de temperatura e umidade estão representadas no Quadro 4.

Quadro 5 – Condições para realização dos estudos de estabilidade do produto acabado

Temperatura e Umidade Estudo de Longa Duração	Temperatura e Umidade Estudo Acelerado
25 °C ± 2 °C/60% UR ± 5% UR (apenas produtos de uso restrito a hospitais) ou 30 °C ± 2 °C/75% UR ± 5% UR	40°C ± 2°C/75% UR ± 5% UR
5°C ± 3°C	25 °C ± 2 °C/60% UR ± 5% UR ou 30 °C ± 2 °C/65% UR ± 5% UR ou 30 °C ± 2 °C/75% UR ± 5% UR
-20°C	Os parâmetros de temperatura e umidade serão definidos pelo fabricante

Fonte: Brasil, 2011.

O teste de estresse é definido como um teste de estabilidade para fármacos e medicamentos sob condições extremas. Esse teste mostra-se como uma tendência dentro do planejamento para o desenvolvimento de uma forma farmacêutica, pois a investigação da estabilidade intrínseca (temperatura e umidade) do fármaco fornece abordagens de formulação e indica tipos de adjuvantes, aditivos de proteção específicos e de acondicionamento, que provavelmente melhorarão a integridade do fármaco e do produto.

Ainda no art. 30 deverão ser avaliadas possíveis exposições do produto a condições fora dos cuidados de conservação recomendados, tais como altas temperaturas e/ou congelamento (BRASIL, 2011).

Pode-se dizer que o estudo de estresse é o estudo projetado para avaliar o impacto de curtas exposições a condições fora daquelas estabelecidas no rótulo do produto, que podem ocorrer durante o transporte e/ou armazenamento. (RDC nº 50, de 20 de setembro de 2011).

O estudo de fotoestabilidade é o estudo projetado para detectar alterações significantes no produto após exposição à luz. Quando esse teste não é realizado, deve-se apresentar uma justificativa técnica com evidência científica de que o fármaco não sofre degradação na presença de luz (BRASIL, 2011).

2.7. Gerenciamento de risco para qualidade

O mercado de produtos biofarmacêuticos tende a uma globalização de metodologias de produção e controle de qualidade, bem como de requisitos regulatórios para que os produtos sejam produzidos e controlados com o mesmo nível de qualidade, eficácia e segurança. As diretrizes do ICH para os requisitos técnicos de registro de produtos farmacêuticos para uso humano preconizam na sua categoria de qualidade uma série de Guias orientadores que visam focar de forma sistemática a gestão de riscos para a qualidade, facilitando o cumprimento das Boas Práticas de distribuição e transporte e outros requisitos de qualidade.

A Conferência Internacional de Harmonização (ICH) trata-se de um processo de harmonização compartilhado por Estados Unidos, Europa e Japão, refletindo as prioridades oriundas do desenvolvimento científico e tecnológico alcançado pelo setor farmacêutico, e por isso, as iniciativas tomadas em comum vêm sendo principalmente orientadas para unificar procedimentos em relação aos ensaios clínicos e à pesquisa e avaliação de novos produtos (ICH, 2010).

A ICH teve início no ano 1990, em Bruxelas, como um projeto conjunto da indústria e das autoridades reguladoras, com o propósito de tornar o desenvolvimento do setor farmacêutico, bem como os processos de registro, mais eficientes, com melhor custo/efetividade e tendo em conta os interesses da saúde pública.

A análise de risco é uma prática consagrada e um recurso imprescindível para investigar falhas, defeitos e oportunidades de melhoria, gerando subsídios e conhecimentos para a implantação de mudanças nos sistemas, processos e produtos. A publicação das diretrizes do ICH – *International Conference on Harmonization/Conferência Internacional de harmonização* conhecida como guias da qualidade: ICH Q8¹, ICH Q9² e ICH Q10³, direcionam a abordagem do risco como importante ferramenta para auxiliar o controle e o monitoramento da qualidade no segmento farmacêutico (MORETTO e CALIXTO, 2011b).

Nas últimas décadas, a palavra “riscos” vem sendo amplamente utilizada na literatura, com objetivos distintos: riscos de negócios, social, econômico, investimentos, político. Como definição de risco entende-se que é combinação da probabilidade de ocorrências e severidade de um determinado dano (ICH Q9, 2005).

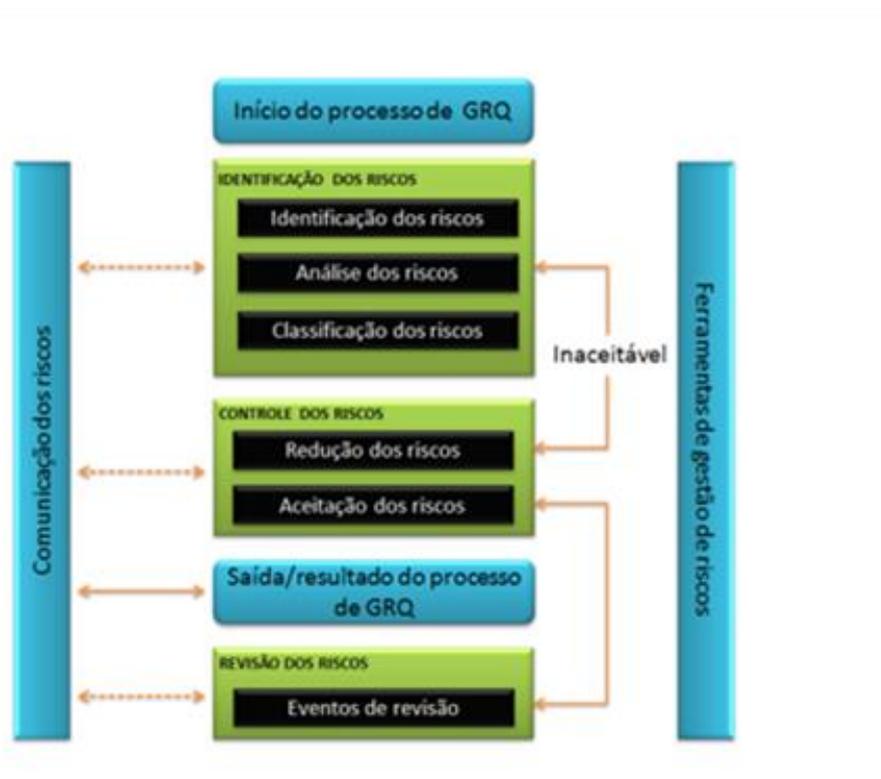
¹ ICH Q8: guia que aborda o Desenvolvimento Farmacêutico.

² ICH Q9: guia que aborda o Gerenciamento de Riscos da Qualidade.

³ ICH Q10: guia que aborda o Sistema Farmacêutico da Qualidade.

O processo de Gerenciamento de Risco para Qualidade (GRQ) se inicia realizando uma avaliação de risco por meio de três fases: identificação do risco, análise do risco e classificação do risco, conforme indica a Figura 7.

Figura 7 – Visão geral de um processo de gerenciamento de risco da qualidade



Fonte: Bio-Manguinhos – Workshop SVS – Gerenciamento de Riscos para Qualidade – ICH Q9, 2009.

A Avaliação de Risco inicia-se com um processo de avaliação de possibilidades de erros, levando em consideração qual seria a probabilidade de ocorrência, e qual a gravidade do problema caso ele aconteça. Para essa análise, utilizam-se ferramentas escolhidas de acordo com a situação (ICH Q9, 2005).

Nesse momento, baseando-se nos resultados da etapa anterior, avalia-se se os riscos encontrados seriam aceitáveis e que medidas devem ser tomadas para reduzi-los ou eliminá-los (ICH Q9, 2005).

A Gestão de Riscos para Qualidade (GRQ) é um processo sistemático para a avaliação, controle, comunicação e análise de riscos para a qualidade do produto (medicamento) em todo o ciclo de vida dele. Um modelo para a GRQ é esboçado no diagrama da Figura 5.8, apresentando uma visão geral de um processo de gestão de risco dividido nas etapas de avaliação do risco marcadas pela identificação, análise e avaliação do risco para,

então, estabelecer o controle do risco com o objetivo de redução e/ou aceitação do risco, seguindo para o último processo que alimenta o ciclo de melhoria contínua que é a revisão de risco. Entretanto, outros modelos poderiam ser utilizados não se limitando a esse esboço. A ênfase em cada um dos componentes do quadro pode ser diferente de caso para caso, mas um processo robusto irá incorporar a consideração de todos os elementos em um nível de detalhe que seja compatível com o risco específico (ICH Q9, 2005).

2.8. As ferramentas de análise de risco

As ferramentas de análise de risco não são aplicáveis em todas as situações. Dessa forma, para o desenvolvimento deste estudo, foram avaliadas, para melhor aplicabilidade na proposta de melhoria do processo de transporte dos produtos investigacionais para estudo clínico, algumas ferramentas básicas: fluxograma, folha de registros, mapeamento de processos e diagrama de causa e efeito (Diagrama de Ishikawa ou de espinha de peixe). Além dessas ferramentas básicas, as indústrias utilizam: Análise de Perigos Preliminares – *PHA* (*Preliminary Hazard Analysis*); Análise de Árvore de Falhas – *FTA* (*Failure Tree Analysis*); Análise de Modo e Efeitos de Falhas – *FMEA*; Análise de Perigos e Pontos Críticos de Controle – *APPCC*; Estudo de Perigos e Operabilidade – *HAZOP* (*Hazard and Operability Study*).

Pode ser adequado adaptar essas ferramentas para uso em áreas específicas relativas à qualidade do produto, processos, projetos, programas etc. Sendo assim, o uso combinado proporciona flexibilidade, que pode melhor facilitar a aplicação dos princípios de qualidade de gestão de risco, principalmente quando não se tem muita informação levantada ou disponível (ICH Q9, 2005).

2.8.1 Análise Preliminar de Perigos APP/ *PHA* (*Preliminary Hazard Analysis*)

Esse é um método de análise simples e indutivo, cujo objetivo é identificar os perigos, as situações e os eventos perigosos que podem causar danos em uma determinada atividade, instalação ou em um determinado sistema (ISO 31010, 2012).

A aplicação da metodologia do *PHA*, de maneira geral, abrange as etapas de identificação das possibilidades nas quais os eventos de risco possam ocorrer: avaliação qualitativa da extensão do possível dano; classificação relativa do perigo usando a

combinação da severidade e da probabilidade de ocorrência e identificação de possíveis medidas de controle do risco (ICH Q9, 2005).

2.8.2 Análise de Perigos e Pontos Críticos de Controle – APPCC/HACCP (*Hazard Analysis and Critical Control Point*)

A ferramenta HACCP é uma técnica sistemática para identificar perigos e pôr em prática controles em todas as partes pertinentes de um processo. O objetivo é proteger esse processo dos perigos e manter a confiabilidade da qualidade e segurança de um produto. O HACCP consiste nos seguintes passos: identificar os perigos e as medidas preventivas para cada processo, determinar os pontos críticos de controle, estabelecer limites críticos, estabelecer um sistema para monitorar os pontos críticos de controle, estabelecer um sistema de manutenção de registro e estabelecer ações corretivas para serem tomadas quando o monitoramento indicar que os pontos críticos de controle não estão sob controle.

O HACCP foi utilizado para assegurar a qualidade dos alimentos para o programa espacial da NASA. Atualmente, é muito utilizado para identificar e gerenciar os riscos associados a perigos físicos, químicos e biológicos, desde que haja um entendimento do produto e do processo para identificar os pontos críticos de controle (ICH Q9, 2005).

2.8.3 Análise de Perigos de Operabilidade – HAZOP (*Hazard Operability Analysis*)

Esta é uma técnica para identificar os riscos causados por desvios de projetos ou intenções operacionais. A ferramenta é utilizada para identificação de perigo no uso de palavras guias, como: não, diferente de parte de, pode ser utilizada para apontar os modos de erro humano.

É bastante utilizada em sistemas mecânicos e eletrônicos, procedimentos e sistemas de software e análise crítica de contratos legais.

2.8.4 Análise de Modo, Efeito e Criticidade de Falha – *FMECA (Failure Mode, Effects and Criticality Analysis)*

O uso da técnica FMECA tem como finalidade identificar, classificar os modos de falha de acordo com sua criticidade – por meio do grau de severidade das consequências – as probabilidades de ocorrência e sua detectabilidade.

O uso dessa ferramenta pode identificar ações preventivas adicionais que poderão ser mais apropriadas para minimizar os riscos.

A FMECA pode fornecer entradas para outras técnicas de análises, tais como análise de árvore de falhas num nível qualitativo ou quantitativo (ICH Q9, 2005).

2.8.5 Análise de Modo e Efeito de Falha – *FMEA (Failure Mode Effects Analysis)*

O *FMEA* é um documento vivo o qual, ao longo do ciclo de desenvolvimento do produto, mudanças e atualizações são feitas ao produto/processo. Essas mudanças podem introduzir novos modos de falha, por isso é importante revisar o *FMEA* (MORETTO e CALIXTO, 2011).

Trata-se de uma ferramenta poderosa para identificar as formas em que componentes, sistemas ou processos podem falhar em atender o intuito de seu projeto. Uma vez que os modos de falha estão estabelecidos, a redução de risco pode ser utilizada para eliminar, conter, reduzir ou controlar as falhas potenciais (ICH Q9, 2005).

Existem várias aplicações da *FMEA*, tais como: Sistema – Focado em sistema de funções globais; Projeto – Focado em componentes e produtos; Processo – Focado em processos de manufatura e montagem; Serviços – Focado em funções de serviços; Softwares – Focado em funções de Software.

Segundo a ISO/IEC 31010/2102, as técnicas de análise estruturada podem consistir em um dos seguintes procedimentos:

- Dos “5 porquês”, ou seja, repetidamente perguntar “por quê” para remover camadas da causa e da subcausa;
- Análise do modo e efeito de falhas;
- Análise de árvore de falhas;
- Diagramas de espinha de peixe ou Ishikawa;
- Análise de Pareto;
- Mapeamento da causa raiz.

2.8.6 Análise de Árvore de Falha – *FTA* (*Failure Tree Analysis*)

A *FTA* é uma técnica utilizada qualitativamente para identificar potenciais causas e os caminhos para uma falha (evento de topo) ou quantitativamente para calcular a probabilidade do evento de topo, dado o conhecimento das probabilidades de eventos causais. Os resultados são representados graficamente na forma de uma árvore de modos de falha. Em cada nível da árvore, as combinações de modos de falha são descritas com operadores lógicos (e, ou) (ISO/IEC 31010, 2012).

A ferramenta pode ser utilizada para estabelecer o caminho de chegada à causa raiz da falha, investigar reclamações ou desvios, entender completamente sua causa raiz e assegurar que as melhorias pretendidas resolverão completamente o problema e não permitirão reincidências (MORETTO e CALIXTO, 2011).

Vários fatores identificados na árvore podem ser eventos associados a equipamentos, erros humanos que afetam o evento indesejado. A saída de um *FTA* inclui uma representação visual dos modos de falha. É útil tanto para avaliação de risco, como em programas de monitoramento em desenvolvimento (ISO/IEC 31010, 2012).

As etapas para o desenvolvimento de uma árvore de falha são: o evento de topo que deve ser definido:

- Iniciando o evento de topo;
- Identificar os possíveis modos de falha e causas que conduzem ao evento de topo;
- Analisar e identificar cada modo de falhas;
- Atribuir, quando aplicável, à probabilidade do evento de topo pode ser calculado, se não for o caso;
- A ferramenta pode ser útil para mostrar relações causais qualitativamente.

A principal diferença entre *FTA* e *FMEA*, conforme Quadro 5 é a forma de raciocinar para se chegar à solução das falhas.

Quadro 6 – *Failure Tree Analysis (FTA) x Failure Mode Effects Analysis (FMEA)*

DIFERENÇAS ENTRE FTA E FMEA	
FTA	FMEA
EFEITO → CAUSA	CAUSA → EFEITO
TOP DOWN	BOTTON UP
Análise individual de falhas	Análises simultâneas das falhas
Falhas específicas	Todos componentes do sistema sob análise
Enfoque a falha final do sistema	-----
Enfoque corretivo e descritivo	Enfoque preventivo e prescritivo

Fonte: Adaptado pela autora.

2.9. Fluxograma do processo pelo programa Bizàgi

O fluxograma é uma representação gráfica que possibilita visualizar as diversas etapas que compõem um determinado processo, permitindo identificar pontos que precisam ser observados para tomada de decisões e propor melhorias.

O fluxograma utiliza um conjunto de símbolos para representar as etapas do processo. A simbologia *Business Process Model and Notation (BPMN)* permite elaborar modelos de processos para finalidades de documentação e comunicação por meio de quatro categorias básicas: objetos de fluxo, objetos de conexão, raias e artefatos.

- Os objetos de fluxo são três: eventos, atividades e portões. Os eventos são representados por círculos que demonstram acontecimentos no curso de um processo, afetam o fluxo de um processo e, eventualmente, podem ter uma causa ou impacto. As atividades são representadas por retângulos com cantos arredondados e são usados para demonstrar algum tipo de trabalho realizado na empresa. Segue a Figura 8 que apresenta graficamente os eventos, as atividades e os portões.

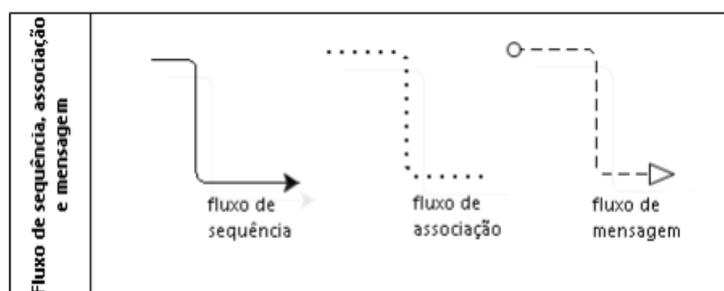
Figura 8 – Objetos de fluxo



Fonte: BPMN, 2017 (adaptado).

- Objetos de conexão (de fluxo) são conectados ao diagrama para criar o esqueleto estrutural básico de um processo. Existem três tipos básicos de objetos para prover essa função. O fluxo de sequência, que é representado por uma seta sólida, usado para demonstrar a ordem que as atividades. O fluxo de associação é representado por uma linha pontilhada com uma seta aberta nas extremidades e é usada para associar dados, textos e outros artefatos com objetos de fluxo. O fluxo de mensagens é representado por uma linha pontilhada, com uma seta aberta na sua extremidade e é usado para demonstrar o fluxo de mensagens entre dois participantes de processos separados. Segue conforme está representado na Figura 9.

Figura 9 – Objetos de conexão



Fonte: BPMN, 2017 (adaptado).

- Simbologia raias de natação funcionam como um mecanismo para organizar atividades em diferentes categorias visuais, de forma a ilustrar diferentes capacidades funcionais ou responsabilidades. Essas categorias são suportadas pela BPMN, conforme mostra na Figura 10, por meio de dois tipos de construtos: pools e lanes.

Figura 10 – Raias (processo)



Fonte: BPMN, 2017 (adaptado).

- Os artefatos são divididos em três tipos básicos: objetos de dados, anotações e grupos. São utilizados para fornecer informações adicionais do processo. Segue a representação nos artefatos na Figura 11.

Figura 11 – Artefatos (dados)



Fonte: BPMN, 2017 (adaptado).

- Os tipos link que são ícones. A seta escura representa envio do link, e o ícone com a seta em branco representa recebimento do link conforme apresenta a Figura 12.

Figura 12 – Link de conexão



Fonte: BPMN, 2017 (adaptado).

- Gateway Inclusivo é um tipo de gateway utilizado quando se tem uma decisão e pode ser tomada uma ou mais das saídas propostas.

Figura 13 – Fluxo Gateway



Fonte: BPMN, 2017 (adaptado)

CAPÍTULO 3 – MÉTODOS

Neste capítulo, a metodologia utilizada para atingir os objetivos propostos nesta dissertação foi baseada em uma pesquisa exploratória e retrospectiva, visando caracterizar um determinado aspecto de uma população num determinado tempo.

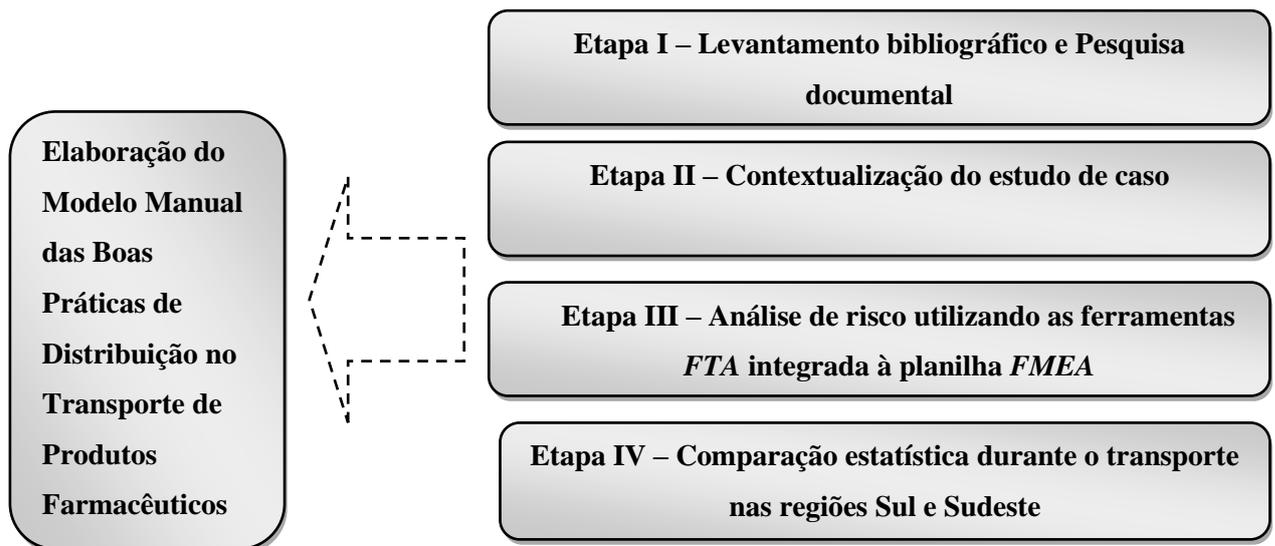
A metodologia de estudo de caso pode ser definida como aquela que examina um fenômeno em seu ambiente natural, pela aplicação de diversos métodos de coleta de dados, visando obter informações de uma ou mais entidades. Tal estratégia de pesquisa possui caráter exploratório, sem nenhum controle experimental ou de manipulação (POZZEBON & FREITAS, 1998).

Permite descrever e avaliar situações quando as questões de pesquisa são do tipo “como” e “por quê”, em que o pesquisador não tem controle sobre o evento e busca ampliar seu conhecimento acerca de determinado tema (YIN, 2005).

3.1. Delineamento da metodologia

Ainda neste capítulo, os aspectos metodológicos foram divididos em quatro etapas para evidenciar a necessidade da elaboração de um modelo Manual das Boas Práticas de Distribuição no Transporte de Produtos Farmacêuticos.

Figura 14 – Fluxo da metodologia



Fonte: Elaborado pela autora.

3.1.1 Etapa I - Levantamentos bibliográficos e Pesquisa documental

Para a realização deste trabalho foi realizada uma busca bibliográfica relacionada às práticas de distribuição no transporte de produtos farmacêuticos em uma série de artigos internacionais, livros, dissertações direcionadas ao tema e nas bases de dados científicos, tais como, Lilacs, Scielo, ISPE. Foi realizada a busca com as palavras “*pharmaceutical*”, “*quality*”, “*transportation*”, “armazenamento”, “distribuição” e “produtos farmacêuticos”. Na pesquisa documental foram consultadas leis, normas, resoluções, portarias, guias e documentos internos da organização, como: procedimentos documentados, instruções de trabalho, planilhas eletrônicas, protocolos, relatórios e registros. Também foram consultadas legislações nacionais e internacionais pertinente à dissertação.

Na sequência foi realizada a pesquisa documental para melhor compreensão nos processos de distribuição no transporte dos produtos farmacêuticos realizados pelas empresas transportadoras e na busca dos critérios normativos para evidenciar a importância da padronização no processo logístico, relevante para garantir a qualidade do produto, tornando evidente a implementação de um modelo Manual das Boas Práticas de Distribuição no Transporte para orientação e aplicação das medidas adequadas de acordo com as normas e legislações.

3.1.2 Etapa II - Contextualização do estudo de caso

Nesta segunda etapa, foram avaliados resultados de estudo de estabilidade de longa duração, acelerado e estudo de estresse realizado pelo controle de qualidade. Também foi avaliado o mapeamento do processo de fabricação do produto investigacional pelo programa *Bizàgi*, como parte para subsidiar a elaboração do modelo de Manual das Boas Práticas de Distribuição no Transporte de Produtos Farmacêuticos. A base deste estudo de caso foi o ensaio clínico BIP 48 (alfapeginterferona 2b 48 kDa), conduzido por Bio-Manguinhos, iniciado em junho/2013 e finalizado em agosto/2017.

Para realização deste estudo clínico, a princípio foram recrutados 15 centros de pesquisa nos seguintes estados: São Paulo (4 centros), Rio de Janeiro (1), Pernambuco (1), Goiás (1), Paraná (1) e Rio Grande do Sul (6), Bahia (1). No decorrer do ensaio, sete centros de pesquisa foram excluídos em razão do número insuficiente de sujeitos de pesquisa

incluídos e/ou infraestrutura inadequada. Os centros de pesquisa que participaram de todo estudo BIP48 foram: São Paulo (2), Paraná (1) e Rio Grande do Sul (5).

O produto investigacional foi transportado de Bio-Manguinhos e distribuído para os centros de pesquisa nas condições de temperatura entre 2°C a 8°C pela empresa transportadora terceirizada.

A empresa contratada para o transporte do produto investigacional nesse ensaio clínico é uma empresa de capital argentino, que foi fundada em 1945 e atua no mercado nacional desde 2002 nos segmentos têxtil, de alimentos, de tecnologia, de cosméticos e farmacêuticos, com especialidade nos serviços de transporte, armazenamento e logística em pesquisas clínicas com unidades em São Paulo/SP, Belo Horizonte/MG, Curitiba/PR, Goiânia/GO, Itatiaia/RJ, Porto Alegre/RS, Rio de Janeiro/RJ. Dentre essas unidades distribuídas pelo Brasil, São Paulo foi considerado a matriz do estudo, responsável pela logística do produto investigacional, e foi contratada a Fundação Médica, uma Organização Representativa de Pesquisa Clínica (ORPC), localizada no estado do Rio Grande do Sul, para prestar serviço para Assessoria Clínica e Médica (ASCLIN) de Bio-Manguinhos.

Em julho de 2012 foi solicitada pela Assessoria Clínica e Médica a primeira auditoria nessa empresa. Essa auditoria foi realizada pela Divisão de Auditoria e Treinamentos do Departamento de Garantia da Qualidade de Bio-Manguinhos, com a finalidade de avaliar o sistema de gestão da qualidade, as instalações e os serviços de transporte e a logística realizada pela empresa. De acordo com o relatório de auditoria, a empresa apresentou-se satisfatória tanto no sistema de gestão da qualidade quanto nas instalações.

No ano de 2013, a empresa transportadora mudou de endereço e, devido a essa mudança, houve a necessidade de realizar uma nova auditoria com o objetivo de propor melhorias e avaliar as Boas Práticas de Distribuição e Transporte. Nessa auditoria foram evidenciadas as várias reincidências de desvios relacionados ao transporte dos produtos investigacionais fora da faixa de temperatura e solicitado um plano de ação com propostas para ações corretivas.

Nos meses de março e novembro de 2014 foi realizada outra auditoria com objetivo de verificar se as ações propostas no plano de ação foram concluídas. Os resultados obtidos nessa auditoria não foram tão positivos com relação à realização das propostas registradas no plano de ação referente à excursão de temperatura.

Nesse contexto, o Laboratório de Metrologia e Validação (LAMEV) de Bio-Manguinhos, como parte do Departamento de Garantia da Qualidade, responsável por analisar e aprovar todos os protocolos de calibração, qualificação, validação e de certificação

elaborados e emitidos pelas seções sob sua responsabilidade e que possui acreditação na Norma NBR ISO 17025 pelo Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia (INMETRO) desde 2008 (acreditação revalidada a cada dois anos), tentou uma proposta de mitigar ou eliminar as excursões de temperatura realizando uma simulação do desenho de validação de transporte do produto investigacional BIP48 e do comparador, com a finalidade de auxiliar a empresa transportadora contratada no processo de qualificação logística.

Nesse processo foi verificado que a qualificação do transporte do produto investigacional foi validada para a região Sul e não foi evidenciada a qualificação na região Sudeste, zona climática mais quente, causando excursão de temperatura acima do preconizado, que é de 2°C a 8°C.

Os produtos analisados, tanto do produto investigacional quanto do comparador, conforme desenho do estudo de validação no Quadro 6, foram idênticos em quantidade, formas, tamanhos e conteúdo. A caixa de embarque foi a mesma utilizada para ambos os produtos, exceto no prazo de validade.

Quadro 7 – Desenho do estudo de validação

Descrição do Produto		
Produtos	Fabricante	Apresentação
Alfapeginterferona 2b	Bio-Manguinhos	Frasco
Comparador	Indústria Farmacêutica X	Seringa preenchida

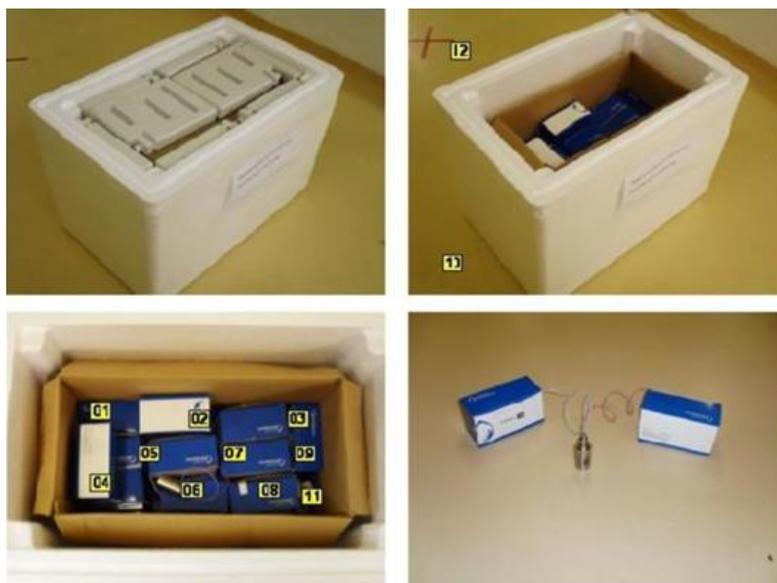
Fonte: Relatório de Validação Térmica de Transporte, Bio-Manguinhos.

Os produtos investigacionais e o comparador estavam impróprios para uso e foram cedidos para o LAMEV com a finalidade de simular o processo de validação do transporte da região mais quente e a região mais fria. Nessa validação foram monitoradas com sensores de temperatura, a caixa de embarque interna (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11) e externa (12, 13), avaliando o produto sob condições extremas de calor a 43°C e verificando por quanto tempo o sistema poderia se manter na faixa de 2°C a 8°C, especificação do acondicionamento dos produtos.

Para compor o preparo das caixas, foram utilizados os seguintes materiais: uma caixa de isopor com capacidade de 103 litros, uma caixa de embarque de papelão nas medidas (comprimento: 490 mm, largura: 230 mm e altura: 335 mm) e bobinas de gelo descartáveis, conforme mostra a Figura 15. No interior da caixa de embarque foram colocadas as bobinas

de gelo, os produtos investigacionais e o comparador, os sensores e as bobinas. Em seguida, os produtos foram lacrados e acondicionados dentro da câmara climática numa temperatura extrema de 43°C e a temperatura no interior da caixa de isopor abaixo de 8°C.

Figura 15 – Qualificação da caixa de embarque



Fonte: Relatório de Validação Térmica de Transporte, Bio-Manguinhos.

O resultado da qualificação realizada pelo LAMEV foi que o produto se manteve abaixo de 8°C na caixa de isopor por quase quatro dias, comprovando que o estudo apresentou um desempenho satisfatório e a melhoria poderia ser implementada no processo logístico referente ao produto investigacional.

3.1.2.1 Resultados do estudo estabilidade de longa duração e acelerado.

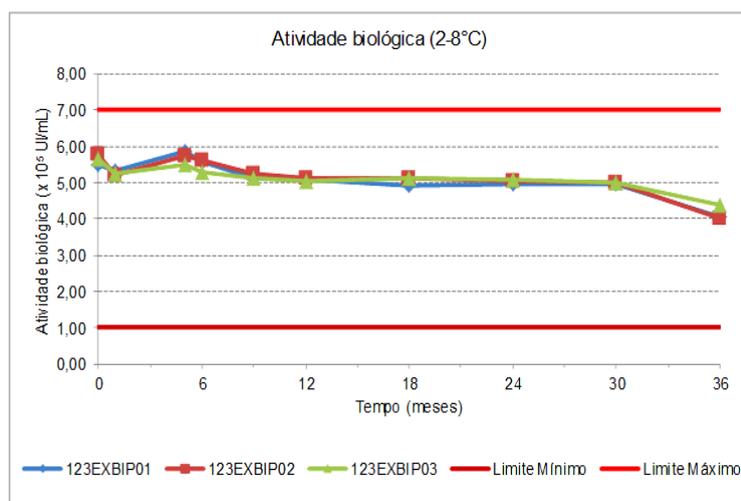
Outro fator que foi considerado importante neste estudo de caso foram os estudos de estabilidade de longa duração (2°C a 8°C/36 meses) e acelerado (25°C/36 meses) e de estresse referente ao produto investigacional alfapeginterferona 2b (BIP 48) na fase II/III realizados pelo controle de qualidade. O objetivo do estudo de longa duração e acelerado foi estabelecer o prazo de validade do biofármaco alfapeginterferona 2b e suas condições ideais de armazenamento na embalagem primária do tipo bulbos 4R hidrofílico, classe I.

Foi apresentado pelo controle de qualidade o resultado da análise de três lotes de número 123EXPBIP01, 123EXPBIP02, 123EXPBIP03. Esses lotes estavam armazenados em

câmara climática, devidamente qualificadas, sob as seguintes condições de temperatura e umidade: estudo acelerado ($25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$) e estudo de longa duração ($5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$), conforme preconizada na RE n° 01/2005. De acordo com o relatório do controle analítico, foram apresentados os seguintes resultados: estudo de estabilidade de longa duração (2°C a $8^{\circ}\text{C}/36$ meses) e acelerado ($25^{\circ}\text{C}/36$ meses).

O resultado do estudo de longa duração para o teste de atividade biológica do produto alfapeginterferona 2b, na temperatura de armazenamento de 2°C a 8°C , por 36 meses, foi concluído com resultados dentro dos limites de aceitação, demonstrando que o produto se manteve estável pelo período estudado. Porém, os valores de atividade biológica tiveram uma suave queda ao longo do estudo, mas que não acarretaram prejuízo à qualidade do produto. Os títulos obtidos permaneceram muito acima do limite mínimo de especificação, de acordo com o Gráfico 1.

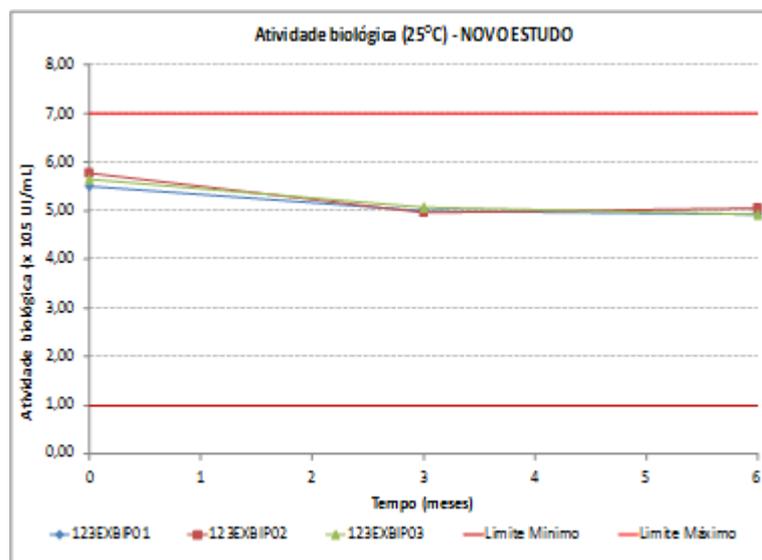
Gráfico 1 – Atividade biológica 2-8°C /36 meses



Fonte: Relatório de estudo de estabilidade de Bio-Manguinhos

Para o resultado do estudo de estabilidade acelerado, o teste de atividade biológica da alfapeginterferona 2b, na temperatura de armazenagem de 25°C , por 36 meses, demonstrou no Gráfico 2 que todos os testes realizados tinham resultados de acordo com as suas respectivas especificações, confirmando a estabilidade do produto mesmo armazenado à temperatura acima da preconizada.

Gráfico 2 – Atividade biológica 25°C/6 meses



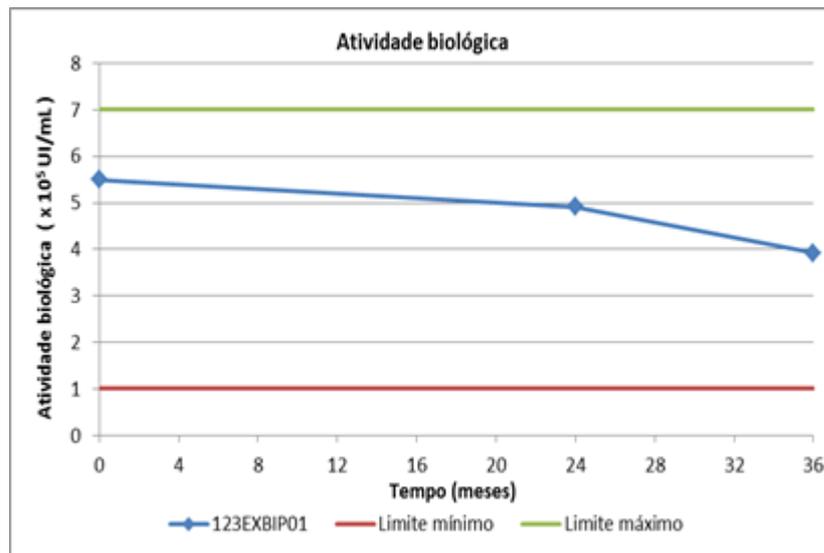
Fonte: Relatório de estudo de estabilidade de Bio-Manguinhos

3.1.2.2 Resultados do estudo de estresse

Para o estudo de estresse foram utilizadas as amostras do lote n° 123EXBIP01 para estabelecer se após sofrer excursões de temperatura ao longo do transporte e retornar à temperatura de armazenamento preconizada de 2°C a 8°C, o biofármaco alfapeginterferona 2b permaneceria inalterado nos seus principais parâmetros de qualidade até o fim do prazo de validade proposto nas seguintes condições: -3,9°C/134h e -20°C/1 h e 17 min. Os resultados apresentados, de acordo com os Gráficos 4 e 5, foram:

O Resultado do teste de estresse para atividade biológica da alfapeginterferona 2b, lote n° EXPBIP01, em excursão de temperatura (-3,9°C/134h), de acordo com o Gráfico 3.

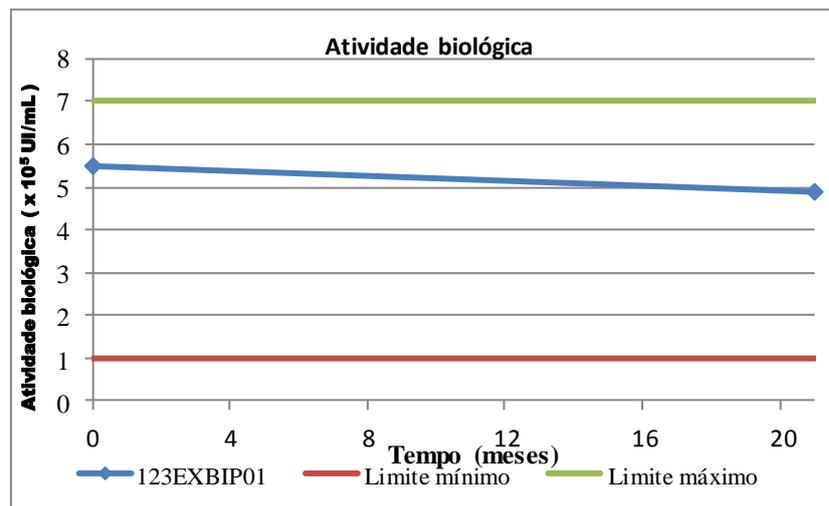
Gráfico 3 – Atividade biológica com excursão de temperatura -3,9°C



Fonte: Relatório de estudo de estabilidade de Bio-Manguinhos

O Resultado do teste de atividade biológica da alfa peginterferona 2b, lote n° 123EXBIP01, em excursão de temperatura (-20°C/1 h 17 min), de acordo com o Gráfico 4.

Gráfico 4 – Atividade biológica com excursão de temperatura -20°C



Fonte: Relatório de estudo de estabilidade de Bio-Manguinhos

De acordo com os resultados evidenciados nos Gráficos 3 e 4, o lote experimental 123EXBIP01, que sofreu excursão de temperatura atingindo o extremo de -3,9 °C ao longo de 134h de excursão de temperatura, decorridos 19 meses da data de fabricação, teve seus

parâmetros de qualidade inalterados, porém, houve uma pequena queda na atividade biológica.

O estudo de estabilidade de estresse do lote n° 123EXBBIP01, com excursão de temperatura -3,9 °C por 134 h, decorrido 19 meses da data de fabricação, a -20°C por 1 hora 17 minutos, passados 21 meses a partir da data de fabricação do produto, teve uma pequena queda na atividade biológica, porém, seus parâmetros apresentaram-se dentro do limite de aceitação, mesmo exposto a variações extremas de temperatura biológica.

Embora os resultados tenham sido satisfatórios, não há como garantir que tal excursão de temperatura não afetará a eficácia do produto, de acordo com as Boas Práticas de Fabricação e Boas Práticas Clínicas. Dessa forma, as amostras não foram utilizadas no estudo clínico, preservando a saúde dos sujeitos de pesquisa.

3.1.2.3 Mapeamento do processo de fabricação do produto investigacional BIP 48 utilizando programa Bizàgi

Dando seguimento, a modelagem do processo foi realizada por meio do *software Bizàgi BPMN (Business Process Model and Notation)*, que é um aplicativo *freeware* para diagramar graficamente, documentar e simular processos em um formato padrão (Bizàgi, 2017).

O objetivo da elaboração do fluxograma pelo método *Bizàgi* foi conhecer e avaliar os processos de preparo, produção e transporte do produto investigacional, além de evidenciar que o produto investigacional foi produzido e armazenado dentro dos padrões de qualidade até ser transportado pela empresa transportadora.

3.1.3 Etapa III - Análise de risco utilizando as ferramentas *FTA* integrada à planilha *FMEA*

Logo após entender as ferramentas de gerenciamento de risco para qualidade apresentadas no Capítulo 2, este trabalho propõe uma abordagem para a utilização de duas ferramentas, o *FTA* integrada à planilha *FMEA* em empresa transportadora. Esses métodos não são usados apenas como meios de prever falhas em produtos e processos, mas também como técnicas de solução de problemas e como ferramentas auxiliares no processo de desdobramento para execução de melhorias. O objetivo de utilizar as ferramentas *FTA* e

FMEA em conjunto na aplicação da análise é propiciar a detecção de falhas de operação antes que elas aconteçam.

O critério de escolha de duas ferramentas integradas para análise de risco foi utilizado pela aplicação e vantagens das ferramentas frente ao objetivo que pretendeu alcançar, em que a partir de sua aplicação foram definidos os critérios para padronizar o transporte e as ações de acompanhamento para o controle do processo logístico nas empresas transportadoras.

O *FMEA*, por ter um caráter basicamente qualitativo, pode apresentar algumas falhas no que se refere à determinação exata do risco calculado, o que pode levar à perda na confiabilidade dos resultados obtidos. Assim, outra ferramenta, como, por exemplo, o *FTA*, pode ratificar e contribuir para a obtenção de dados mais precisos, permitindo melhor avaliar a eficácia dos valores de resultados dos riscos. Além disso, a *FTA* parte-se do efeito e chega-se a causa por outro lado. Na *FMEA*, o ponto problemático é focado a partir da causa, raciocinando na direção do efeito (falha-problema).

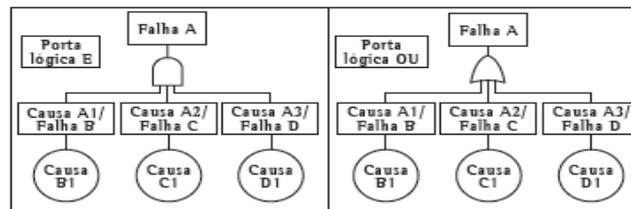
A definição do uso das ferramentas *FTA* e *FMEA* integradas contribuem para uma abordagem bastante sistemática e ao mesmo tempo flexível, a ponto de permitir a análise de uma variedade de fatores, que permite investigar e tratar as causas com maior qualidade e obter priorização de forma mais precisa.

3.1.3.1 Ferramenta Failure Tree Analysis (FTA)

A análise da árvore de falhas, do original em inglês *Failure Tree Analysis (FTA)*, é uma representação gráfica padronizada capaz de fornecer bases objetivas para análise de modos comuns de falhas. O método inicia com uma falha particular do sistema, também denominada de efeito ou evento de topo, desdobrando-a em uma árvore lógica até as falhas básicas.

Quanto a sua forma gráfica, conforme se observa na literatura, os símbolos mais utilizados para construção da *FTA* são retângulos, o círculo e os operadores lógicos “ou” e “e”. O retângulo denota um evento de falha que é o resultado de uma combinação lógica de eventos de falha. O círculo denota um evento de falha básico ou a falha de um componente elementar. A porta lógica “E” implica que o evento de saída só ocorre se todos os de entrada ocorrem. A porta lógica “OU” denota que o evento de saída só ocorre se pelo menos um dos de entrada ocorrer. A Figura 15 exemplifica os operadores lógicos mais comuns de uma *FTA*.

Figura 16 – Modelo exemplo *Failure Tree Analysis FTA*



Fonte: Elaborada pela autora.

Na estrutura da árvore de falhas, o evento indesejado aparece no topo, ligado a eventos mais básicos, por meio de símbolos de eventos e portas lógicas. A árvore finaliza nos seus eventos considerados como causas fundamentais ou causas básicas.

3.1.3.2 Ferramenta *Failure Mode Effects Analysis (FMEA)*

O método *FMEA* é caracterizado como um documento vivo no formato de planilha ou formulários físicos ou digitais. Nessa planilha reúnem-se todas as informações relevantes da ferramenta para facilitar o desenvolvimento, a análise e a interpretação.

A seguir, algumas definições referentes aos termos que são utilizados em um formulário *FMEA*:

- Modo de Falha: Como você observa o dano causado.
- Efeito da falha: Resultado ou consequência da falha.
- Causa: Perda de função quando ela é necessária.
- Ocorrência de falha: Quantas vezes isto acontece.
- Severidade de falha: O quão grave é a falha quando ela ocorre?
- Detecção de falha: Posso encontrar a falha antes de ocorrer?
- *RPN (Risk priority number)* – É o risco calculado, associado ao modo de falha.

Para elaborar as planilhas de *FMEA* foi necessário conhecer todos os itens dos processos logísticos, o ambiente de operação e a função de cada item no processo, de forma a identificar os possíveis modos de falha e seus mecanismos. O valor do risco (RPN) foi calculado a partir da multiplicação entre as variáveis (Ocorrência, Severidade e Detecção), conforme apresentado na Tabela 1. A ponderação dessas variáveis foi atribuída por equipe multidisciplinar, formada por engenheiros, farmacêuticos e biólogos avaliando cada etapa que

ilustra o fluxograma, que julgaram o nível de relevância de cada um dos elementos levantados no *FMEA* e na aplicação do índice RPN.

Nessa etapa foram definidos os índices de severidade (S), ocorrência (O) e detecção (D) para cada causa de falha, de acordo com critérios previamente definidos. Depois foram calculados os coeficientes de prioridade de risco (R), por meio da multiplicação dos outros três índices. Em seguida, analisado o risco (RPN) que cada falha pode fornecer e, então, foram avaliadas quais medidas de melhoria e ações corretivas poderiam ser aplicadas de forma a diminuir os riscos analisados. Quanto maior o valor, mais crítica é a situação.

Tabela 1 – Critério de análise de risco

ÍNDICE DE ANÁLISE DE RISCO					
Ocorrência (O)		Detecção (D)		Severidade (S)	
Remota	1	Muito alta	1	Apenas perceptível: Não afeta o produto e a segurança do sujeito de pesquisa.	1
Baixa	2 a 3	Alta	2 a 3	Pouca importância: Não afeta o produto e provavelmente não afeta a saúde e segurança do sujeito de pesquisa	2 a 3
Moderada	4 a 6	Moderada	4 a 6	Moderada: Pode afetar o produto e provavelmente a saúde e segurança do sujeito de pesquisa	4 a 6
Alta	7 a 8	Baixa	7 a 8	Grave: Afeta o produto e a saúde do sujeito de pesquisa pode estar comprometida	7 a 8
Alarmante	9 a 10	Improvável	9 a 10	Gravíssimo: Afeta o produto e a saúde do sujeito de pesquisa comprometida	9 a 10
Níveis de risco		Baixo – 1 a 100 Risco aceito	Moderado – 101 a 300 Detectabilidade	Alto – 301 a 1000 Risco não aceito	

Fonte: Elaborada pela autora.

Para elaboração da planilha *FMEA*, as seguintes informações devem ser incluídas:

- Nome da empresa;
- N° do *FMEA*;
- Nome do processo;
- Equipe;
- Elaborador;
- N° do *FMEA*;
- Tipo de *FMEA*;
- Data inicial do processo;
- Data final do processo;

outubro de 2014 na região Sul, e de junho de 2013 a julho de 2014 na região Sudeste. Os dados coletados relacionados à excursão de temperatura no transporte dos produtos investigacionais abrangeram as regiões Sul, com seis centros de pesquisas, e Sudeste, com dois centros de pesquisa ativos. O diagnóstico apresentado nas atividades logísticas deu suporte para identificação das falhas e propostas de melhoria.

A comparação das temperaturas durante o transporte do produto investigacional nas regiões Sudeste e Sul foi realizada por método estatístico, por meio do teste não paramétrico U de Mann-Whitney⁴. A escolha do teste não paramétrico deu-se em função da não aderência dos dados à curva Normal, além de ser utilizada para amostras de tamanhos diferentes, indicado para comparação de dois grupos não pareados verificando, assim, se essas amostras pertencem ou não à mesma população. O nível de significância estipulado para os testes foi de 5%.

A Hipótese a ser testada: H0 (hipótese nula), não há diferença entre as temperaturas medianas das duas regiões, H1 (hipótese alternativa), há diferença entre as temperaturas medianas das duas regiões. Isso significa que quando o p-valor encontrado for menor que o nível de significância estabelecido ($\alpha = 0,05$), haverá evidência estatística para rejeitarmos a hipótese nula.

3.2 Elaboração do modelo Manual das Boas Práticas de Distribuição no Transporte de Produto Farmacêutico

A proposta do produto final deste trabalho é a elaboração do modelo Manual das Boas Práticas de Distribuição no Transporte Produto Farmacêutico de acordo com as normas e legislações. O objetivo é padronizar, orientar e difundir informações inerentes às atividades de transporte e distribuição realizadas pelas empresas transportadoras, garantindo a integridade do produto e dando credibilidade ao consumidor da qualidade.

O Modelo de Manual elaborado deve seguir o formato padrão estabelecido pelo Sistema de Gestão da Qualidade de Bio-Manguinhos, de acordo com as instruções descritas no documento interno POP n° 6812 – Procedimento operacional padrão, instrução de trabalho, manual, programa, plano, plano mestre de validação, ficha de informação e segurança de produto, protocolos de validação, qualificação e estudo clínico, que determina a elaboração para estabelecer a metodologia da atividade a ser realizada. Nesse enfoque de

⁴ COSTA NETO, Pedro Luís de Oliveira. **Estatística**. São Paulo: Edgar Blucher, 1977. p. 145-146,

complexidade entra o cumprimento aos requisitos da qualidade fiscalizados e, portanto, obrigatórios.

O procedimento operacional padrão estabelece que todo Manual deve seguir uma estrutura bem definida de acordo com Sistema de Gestão da Qualidade de Bio-Manguinhos e a ordem dos itens não pode ser alterada. Estes itens são:

1. Sumário;
2. Alterações;
3. Objetivos;
4. Campo de Aplicação;
5. Siglas;
6. Referências;
7. Definições;
8. Responsabilidades;
9. Capítulos;
10. Relação de cópias distribuídas;
11. Anexos;
12. Folha de aprovação.

Para elaboração do Manual foram consideradas as seguintes atividades a serem seguidas pelas empresas que prestam serviço de distribuição no transporte de produtos farmacêuticos:

- Responsabilidade técnica do farmacêutico;
- Atribuições;
- Sistema da Qualidade;
- Boas Práticas de Documentação;
- Documentações necessárias;
- Recursos Humanos;
- Qualificação e Responsabilidade;
- Informação e Dados da Empresa;
- Atribuições documentais;
- Edifícios e Instalações;
- Estrutura física e interna;
- Alimentação;
- Instalações sanitárias;

- Higiene;
- Higiene pessoal;
- Uniformes;
- Lixo;
- Limpeza e conservação dos locais;
- Equipamentos;
- Segurança;
- Recebimento de medicamentos;
- Estocagem;
- Armazenagem de medicamento termolábeis;
- Armazenagem de medicamento imunobiológico;
- Temperatura/umidade;
- Recolhimento;
- Devolução;
- Reclamação;
- Produtos adulterados e falsificados;
- Plano de emergência;
- Tratamento da não conformidade;
- Sistema CAPA;
- Ação corretiva;
- Ação preventiva;
- Auditoria;
- Gerenciamento de risco;
- Descarte e segregação;
- Transporte.

CAPÍTULO 4 – RESULTADOS E DISCUSSÕES

4.1. Mapeamento do processo de fabricação do produto utilizando programa *Bizàgi*

As atividades realizadas durante o processo de preparo e produção dos produtos investigacionais produzidos em Bio-Manguinhos para serem transportados e distribuídos pela empresa transportadora contratada para os centros de pesquisa foram descritas na Figura 17, em formato de fluxograma pelo método *Bizàgi*.

As bolsas dos insumos farmacêuticos ativos (IFAs) estéreis são oriundas de Cuba. A primeira etapa do processo foi o preparo desses IFAs realizado no Departamento de Vacinas Bacterianas (DEBAC). Ao final desse processo foi retirada amostra para o controle de qualidade para análises físico-químicas e microbiológicas. Resultados fora das especificações acarretam o descarte do lote, de acordo com as Boas Práticas de Fabricação (BPF). Sendo aprovadas, os IFAs alfa peginterferona 2b peguilado são transferidos para o Departamento do Processamento Final (DEPFI), onde são realizadas as etapas de formulação, envase, recravação, embalagem, além das etapas de apoio à produção como lavagem, esterilização, montagem e preparo de soluções.

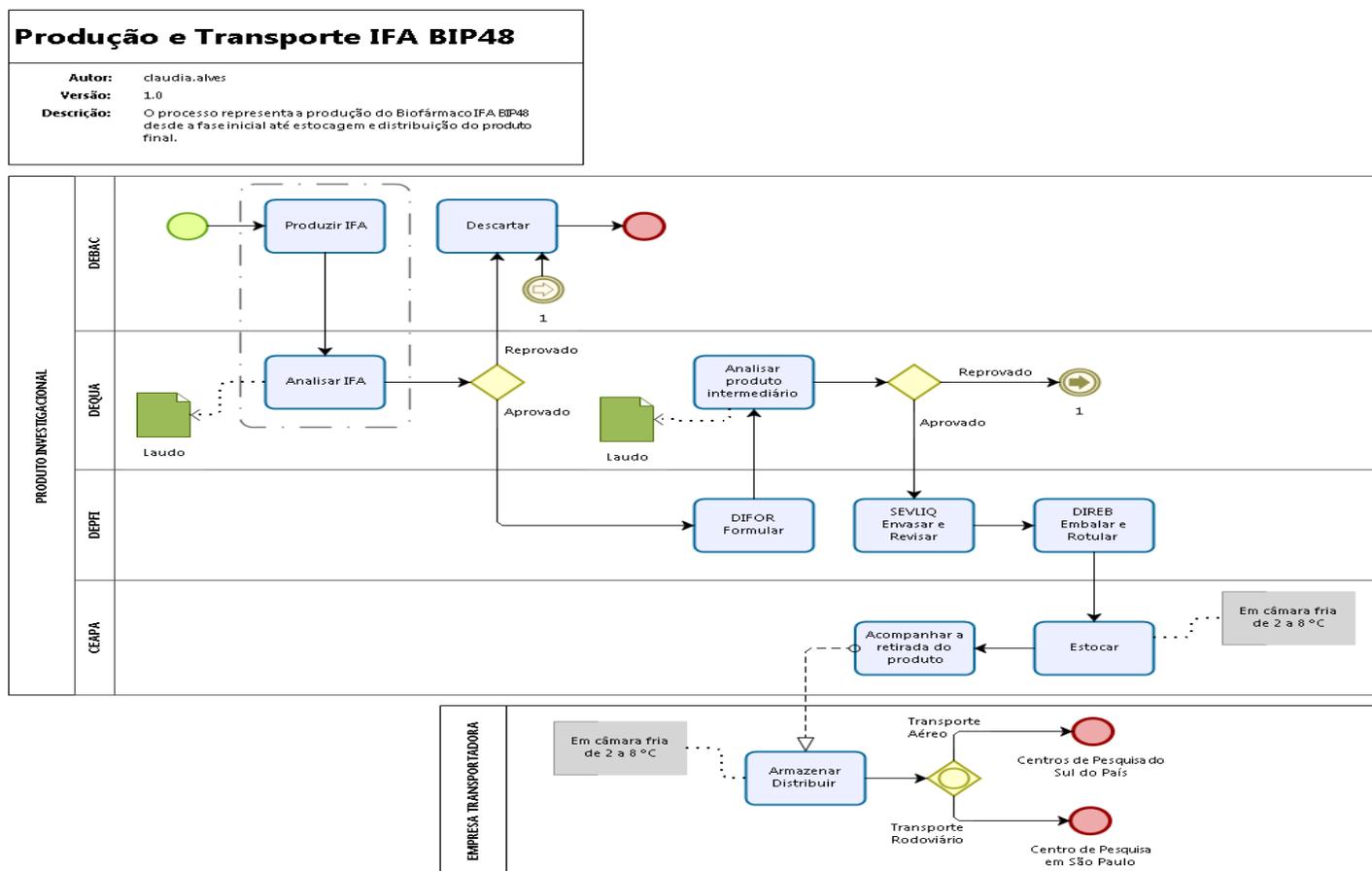
Na sequência do processo foi retirada amostra para análise pelo controle de qualidade. Como resultado, se o produto intermediário fosse reprovado era descartado, mas se fosse aprovado, o produto seguiria para etapa final de embalagem e rotulagem pela Divisão de Rotulagem e Embalagem (DIREB).

Após todo esse processo, o produto biofármaco deve ficar acondicionado em câmara fria de 2°C a 8°C, na Central de Estocagem e Expedição de Produto Acabado (CEAPA), onde é armazenado até ser transportado e distribuído pela empresa transportadora contratada para os centros de pesquisa na região Sul e em São Paulo, de acordo com a necessidade de cada centro.

Podemos ressaltar que para a fabricação de medicamentos, um sistema de garantia da qualidade deve assegurar que todos os requisitos das Boas Práticas de Fabricação sejam cumpridos com relação ao desenvolvimento, à produção, ao controle de qualidade, às definições de responsabilidades e à realização dos controles necessários nas diferentes fases do processo produtivo. Além disso, deve assegurar, também, que os equipamentos estejam calibrados e os processos todos validados, e que o pessoal seja treinado e qualificado. O mapeamento do processo de fabricação, conforme demonstra a Figura 17, contribuiu para

conhecer o processo, além de evidenciar que o produto foi produzido dentro dos padrões de qualidade até ser transportado pela empresa transportadora.

Figura 17 – Processo Bizàgi produção e transporte do produto investigacional BIP48



4.2 Comparações estatísticas de temperatura durante o transporte do produto BIP48 nas regiões Sul e Sudeste do Brasil

As análises descritivas pelo método estatístico comprovam a ocorrência de excursão de temperatura do produto investigacional durante o transporte nas regiões Sul e Sudeste. Estas são apresentadas nas Tabelas 3 e 4, na distribuição descritivas das medições de temperatura durante o transporte do produto, e demonstram que, apesar de a região Sul possuir o maior número de medições de temperatura durante o transporte, com total de 737, e possuir cinco centros de pesquisa para os quais o produto investigacional seria transportado e distribuído, a diferença entre a temperatura mínima (1,7°C) e a temperatura máxima (8,3°C) significa que a qualidade do produto poderia ou não ser afetada, visto que as condições de transporte e armazenagem do produto investigacional deve ser de 2°C a 8°C.

Já na região Sudeste foram realizadas 296 medições de temperatura durante o transporte do produto investigacional, sendo este distribuído para dois centros de pesquisa. Na região Sudeste observa-se que a excursão de temperatura foi bastante significativa, apresentando a temperatura mínima de 6,6°C e a temperatura máxima de 12,2°C. Conforme preconizado no estudo de estabilidade de longa duração, o produto deve ser mantido na temperatura de 2°C a 8°C. Sendo assim, os registros de temperatura durante o transporte do produto mostram que, na região Sudeste, a qualidade, eficácia e segurança do produto poderiam ser seriamente comprometidas devido a falhas operacionais de transporte, mais que na região Sul.

Tabela 3 – Estatísticas descritivas das medições de temperatura durante o transporte do produto investigacional nas regiões Sul e Sudeste

Estatísticas descritivas	Região Sul	Região Sudeste
Nº de medições	737	296
Média aritmética	3,8	10,4
Desvio-padrão	1,8	2,5
CV%	48%	24%
Temperatura mínima	1,7	5,1
Temperatura máxima	8,3	17,3
Amplitude (Temp. máx. – Temp. mín.)	6,6	12,2
1º quartil	2,1	8,7
Mediana	3,5	10,7
3º quartil	5,2	12,1

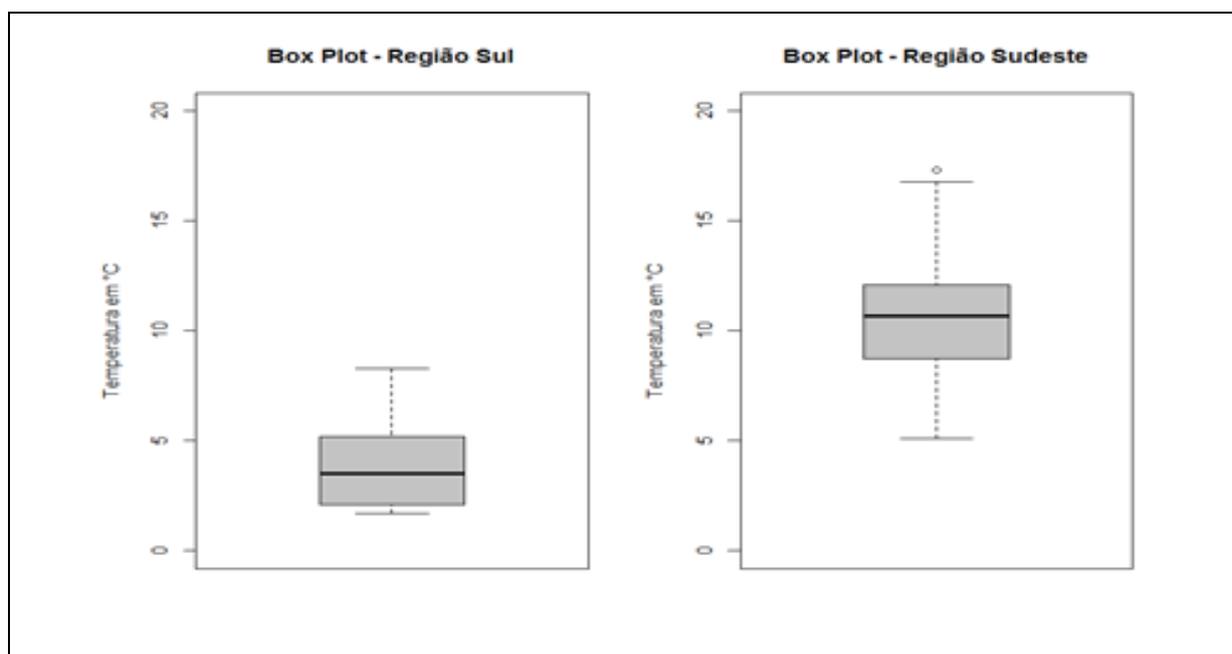
Fonte: Elaborada pela autora.

Tabela 4 – Distribuição absoluta e relativa das medições de temperatura em classes durante o transporte do produto investigacional nas regiões Sul e Sudeste

Temperatura (Em classes)	Região Sul		Região Sudeste	
	Nº	%	Nº	%
Menor que 2°C	153	21%	-	-
De 2°C a 8°C	564	77%	55	19%
Acima de 8°C	20	3%	241	81%
Total	737	100%	296	100%

Fonte: Elaborada pela autora.

Figura 18 – Box-Plot das medições de temperatura durante transporte do produto investigacional nas regiões Sul e Sudeste



Fonte: Elaborada pela autora.

Foi observada a diferença significativa entre as temperaturas do transporte do produto investigacional para as regiões Sul e Sudeste com resultado p-valor $< 2.2e-16$ é menor que o nível de significância estabelecido de 0,05. A hipótese nula foi rejeitada, ou seja, existe diferença estatisticamente significativa entre as temperaturas medianas durante o transporte do produto investigacional nas regiões Sul e Sudeste.

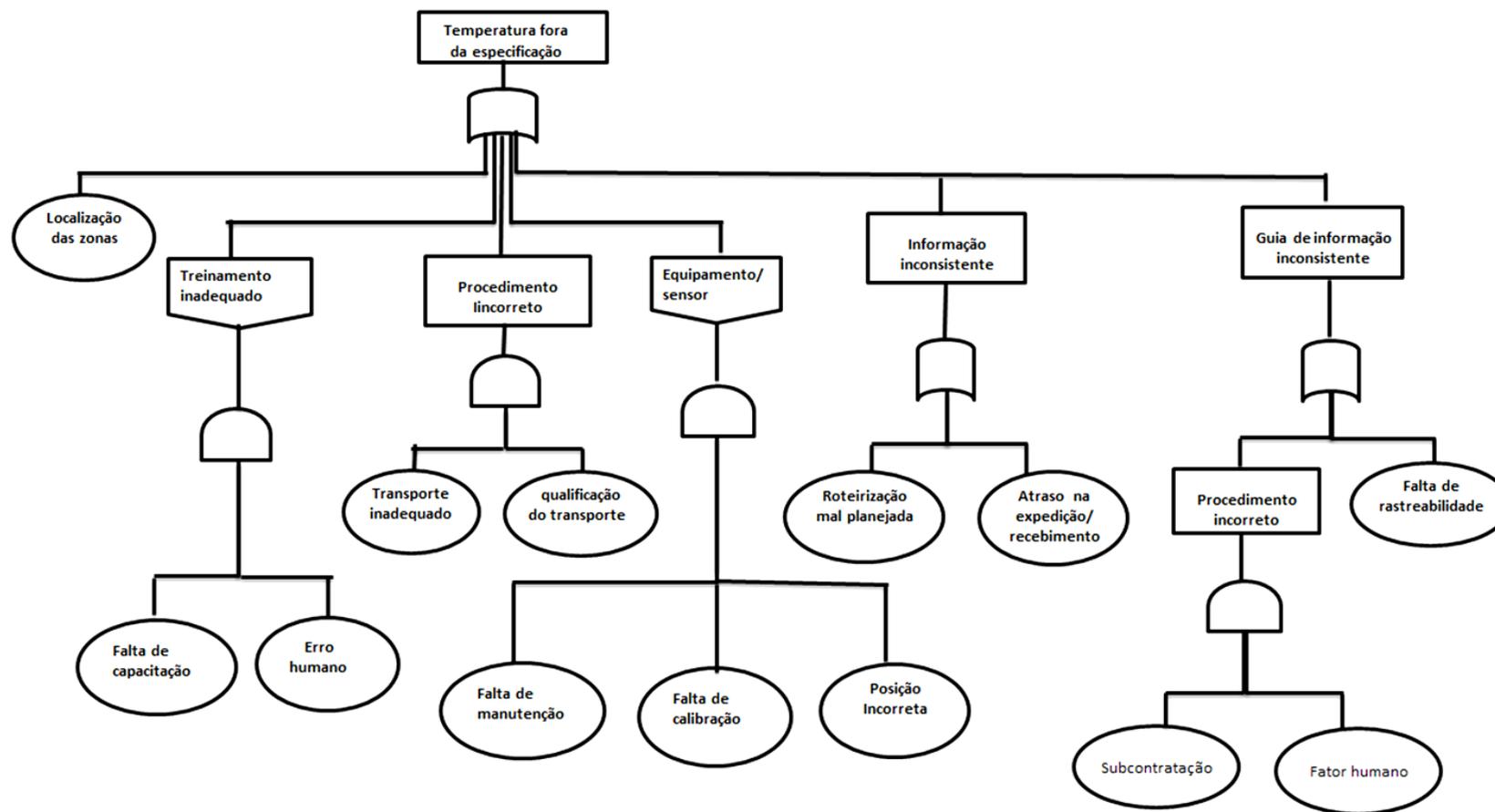
4.3. Análise de risco nas condições de transporte do produto investigacional utilizando as ferramentas *FTA* e *FMEA* integrada.

Por meio do uso da ferramenta *FTA* integrada à planilha *FMEA*, as etapas críticas foram avaliadas pela análise de riscos.

A Figura 19 ilustra a *FTA*, o evento topo “Temperatura fora da especificação”. Dessa forma, por meio desse evento, foi possível determinar a sucessão de causas prováveis elencadas de um problema. Ao analisar esse conjunto de dados, foi possível enfatizar os itens que serão críticos e focalizar a gestão e análise de risco naqueles que apresentam maior criticidade.

O diagrama de árvore de falha apresentou uma enorme importância para identificação dos erros mais relevantes no processo de transporte e distribuição do produto investigacional, com suas respectivas causas/efeitos intermediárias e causas iniciais (falhas primárias).

Figura 19 – Resultado da análise da árvore de falhas



Fonte: Elaborada pela autora.

Após a definição das falhas funcionais dos elementos componentes do sistema, a fase subsequente foi a aplicação da ferramenta *FMEA*, conforme mostra a Tabela 5. Esse foi o último passo do processo de análise do mapeamento de falhas, determinando o mais alto nível de detalhamento com todos os modos de falhas, seus efeitos, causas e ações corretivas recomendadas para transporte do produto investigacional.

Como toda *FMEA*, foram atribuídos valores variando entre 1 e 10, em ordem crescente, para: a probabilidade de ocorrência de um dado modo de falha e/ou de uma dada causa, a severidade do impacto de um dado modo de falha sobre o processo, a possibilidade de detecção de um dado modo de falha e/ou causa.

O resultado *risk priority number (RPN)*, na planilha *FMEA*, indica o grau de risco e prioriza as contramedidas a serem adotadas contra as falhas, e é calculado a partir da multiplicação entre as variáveis de ocorrência (O), severidade (S) e detecção (D).

A ponderação dessas variáveis foi atribuída pelos especialistas multidisciplinares que julgaram o nível de relevância de cada um dos elementos levantados na *FMEA* – Modo de Falha, Efeito e Causas – para a posterior aplicação do índice *RPN*.

Tabela 5 – Análise de Resultado da Planilha *Failure Effects Analysis (FMEA)*

PLANILHA ANÁLISE DE MODO E EFEITO								
Empresa:		N° do FMEA:		Revisão n°:				
Nome do Processo:		Tipo FMEA:		Data de revisão:				
Equipe:		Data inicial:		Página: de				
Elaborador:		Data final:						
Falhas possíveis			Controles atuais	Índices				Ação corretiva e/ou preventiva
Modos de falha	Efeito	Causas		O	D	S	RPN	
Procedimento incorreto	Ausência de padronização	Falha humana	Realizar o check-list	8	6	8	384	Realizar duplo check-list e registrar
Falta de calibração do sensor	Registro de temperatura não confiável	Falta de planejamento	Não há evidências do plano de manutenção preventiva e corretiva	7	6	9	378	Implementar um plano de manutenção preventiva e corretiva.
Posição incorreta do sensor e/ou bobina de gelo	Procedimento inadequado	Falha humana	Falta de planejamento	8	5	9	360	Aplicar e avaliar o treinamento
Transporte inadequado	Perda do produto	Falta de planejamento	Não há certificado de qualificação	6	7	8	336	Requalificar e emitir o certificado de calibração

(continua)

Tabela 5 - Análise de Resultado da Planilha Failure Effects Analysis (FMEA). (continuação)

Qualificação de transporte ineficiente	Perda do produto	Falha humana	Não há critério quanto ao tipo de veículo	7	5	9	315	Avaliar o tamanho da carga, o tipo de veículo, conforme qualificação de transporte.
Falta de rastreabilidade do produto	Retrabalho	Falha humana	Não há pré-qualificação	7	6	7	294	Registrar todas as etapas do processo
Treinamento inadequado	Perda da qualidade	Falha humana	Treinamento teórico	7	4	7	196	Aplicar o treinamento teórico e avaliação
Falta de manutenção equipamento/veículo	Perda da qualidade	Falta de planejamento	Falta de supervisão	8	7	8	192	Realizar o check-list do veículo e equipamento
Atraso na entrega	Pode comprometer a qualidade	Falha humana	Procedimento inconsistente	4	5	6	120	Identificar a causa
Roteirização	Atraso na entrega	Falha humana	Falta de planejamento	7	2	7	98	Avaliar rota alternativa e aplicar treinamento
Tipo de veículo	Veículo inadequado	Falha humana	Não há supervisão das qualificações	6	2	6	72	Avaliar o desenho do sistema de transporte

Fonte: Elaborada pela autora.

De acordo com as informações extraídas no resultado da metodologia aplicada foi possível averiguar os pontos críticos no processo estudado.

No exemplo de *FMEA* apresentado pela Tabela 5, dentro do evento “Temperatura fora da especificação”, pôde-se verificar que há falha e que os procedimentos estão incorretos, causada por falha humana, alcançou o maior score dentre as causas levantadas. A partir dessa conclusão, elaboraram-se sugestões para sua melhoria e recomendações para ações corretivas e/ou preventivas descritas na Tabela 5.

As ferramentas integradas para avaliação da análise de risco proporcionam uma previsão de falhas (problemas) em processos e produtos, e podem ser empregadas também na solução dos problemas que já apareceram.

Baseado nesse contexto percebe-se que o *FTA* enriquece a análise feita pelo *FMEA*. Com isso, os resultados das atividades ressaltaram os pontos fortes e fracos do processo em análise, apontando a falha humana e a falta de planejamento como os pontos críticos do processo, ocasionando em uma não conformidade.

Sendo assim, pode-se concluir que por meio da metodologia proposta e pelo uso integrado das ferramentas *FTA* e *FMEA*, é possível fornecer uma sequência de etapas que auxiliam na compreensão dos processos estudados, na identificação dos pontos críticos de ação, na determinação das falhas e seus efeitos e na elaboração do panorama geral das falhas e efeitos, visando à priorização das medidas de correção, se for o caso, e da consequente mitigação/eliminação das falhas dos processos.

4.4. Elaboração do modelo Manual das Boas Práticas de Distribuição no Transporte de Produto Farmacêutico.

O Manual foi elaborado, conforme anexado como apêndice desta dissertação, para atender as especificações técnicas, regulatórias e éticas, identificadas na revisão de literatura, e contempla melhorias no processo para subsidiar à má prática no processo logístico identificadas durante o estudo de caso, que poderia comprometer a qualidade, eficácia do produto e a descontinuidade do estudo clínico. Sendo assim, o Manual possibilitou uma padronização nas atividades logísticas, de acordo com as Boas Práticas de Distribuição no Transporte dos Produtos Farmacêuticos.

Em razão das inúmeras atividades realizadas durante as operações de distribuição, a falta de controle pode afetar a qualidade do produto e, geralmente, o estabelecimento desses controles não são bem definidos e orientados. O Manual de Boas Práticas de Transporte de

Produtos Farmacêuticos tem como propósito orientar e aplicar medidas adequadas de acordo com as normas e legislações vigentes, além de informar, difundir conhecimentos, trocar experiências e orientar, de forma ampla, as empresas transportadoras terceirizadas. O produto final contempla o escopo normativo nacional e internacional, que contribuiu como parte da elaboração do Manual, de acordo com os Quadros 8 e 9, garantindo, dessa forma, um documento de qualidade, pronto para ser implementado.

Os produtos farmacêuticos assumem grande importância com os riscos potenciais relacionados à produção, distribuição, transporte num contexto de perigo à saúde da população. Alguns princípios contidos nas legislações específicas devem ser adotados para evitar erros operacionais e de procedimentos comprometendo a qualidade e estabilidade dos medicamentos.

Quadro 8 – Referências Nacionais relacionadas às Boas Práticas de Distribuição no Transporte

Documento	Ano
ABNT NBR ISO 9001:2015 – Sistemas de Gestão da Qualidade – Requisitos.	2015
ANVISA – Guia para Qualificação de Transporte dos Produtos Biológicos – Guia N° 02/2017 – Versão 02.	2017
ANVISA, RDC n° 17. Dispõe sobre Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos	2010
ABNT, NBR 14884 – Transporte de Cargas – Sistema da Qualidade.	2006
Conselho Federal de Farmácia, Resolução n° 433. Regula a atuação do farmacêutico em empresa de transporte terrestre, aéreo, ferroviário ou fluvial, de produtos farmacêuticos, farmoquímicos e produtos para saúde.	2005
BRASIL. Resolução n° 01. Guia para a realização de estudos de estabilidade.	2005
ANVISA, RDC n° 329. Institui o Roteiro de Inspeção para transportadoras de medicamentos, drogas e insumos farmacêuticos.	1999
Portaria n° 802. Institui o Sistema de Controle e Fiscalização em toda a cadeia dos produtos farmacêuticos	1998
Portaria n°1.052. Aprova a relação de documentos necessários para habilitar a empresa a exercer a atividade de transporte de produtos farmacêuticos e farmoquímicos.	1998
BRASIL, Constituição Brasileira, Lei n° 6.360. Dispõe sobre a Vigilância Sanitária a que ficam sujeitos os Medicamentos, as Drogas, os Insumos Farmacêuticos e Correlatos, Cosméticos, Saneantes e Outros Produtos, e dá outras Providências.	1976

Fonte: Elaborada pela autora.

Quadro 9 – Referências Internacionais relacionadas às Boas Práticas de Distribuição no Transporte

Documento	Ano
<i>International Society for Pharmaceutical Engineering (ISPE)</i>	2013
Organização Mundial da Saúde (OMS) – <i>Good Distribution Practices for Pharmaceutical Products.</i>	2006
International Conference on Harmonization ICH Q1A (R2) - <i>Guideline Stability Testing of New Drug Substances and Products.</i>	2003

Fonte: Elaborada pela autora.

CAPÍTULO 5 - CONCLUSÕES

Neste capítulo são destacadas as principais conclusões deste trabalho, cujos resultados possibilitaram atingir os objetivos da dissertação:

- O principal risco identificado para a integridade do produto investigacional foi excursão de temperatura, especialmente para regiões geográficas de clima mais quente;
- A causa das excursões de temperatura foi falha humana nos procedimentos de acondicionamento e transporte dos produtos investigacionais;
- A efetiva implementação do Manual das Boas Práticas de Distribuição no Transporte de Produtos Farmacêuticos, produto final desta dissertação, auxiliará na melhoria da qualidade do processo avaliado.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGÊNCIA EUROPEIA PARA AVALIAÇÃO DE PRODUTOS MEDICINAIS. Unidade de Avaliação de Medicamentos Humanos. **Manual para Boas Práticas Clínicas**. 1997.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Guia para Qualificação de Transporte dos Produtos Biológicos**, n. 02/2017, versão 02, 11 abr. 2017.

AMERICAN SOCIETY FOR QUALITY. **The History of Quality – Overview**. Milwaukee, USA; 2011. Disponível em: <<http://asq.org/learn-about-quality/history-of-quality/overview/overview.html>>. Acesso em: 15 out. 2016.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **NBR ISO 9001: Sistemas de Gestão da Qualidade – requisitos**. Rio de Janeiro, 2015.

____ **NBR ISO 19.011: Diretrizes para Auditorias de Sistema de Gestão**. Rio de Janeiro, 2012.

____ **NBR ISO 31000: Gestão de Riscos - Princípios e Diretrizes**. Rio de Janeiro, 2009.

____ **NBR ISO IEC 31010: Gestão de Riscos – Técnicas para o processo de avaliação de riscos**. Rio de Janeiro, 2012.

BALLOU, H.R. **Logística Empresarial: Transporte, administração de materiais e distribuição física**. São Paulo, Editora Atlas, 2012.

BENEDETTI, de Cássia R.E., **Contribuição dos sistemas da qualidade: Proposta de modelo de gestão da qualidade para Bio-Manguinhos**. 2008. Dissertação. Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos/Bio-Manguinhos, Rio de Janeiro, 2008.

BIO-MANGUINHOS/FIOCRUZ. **Dia Mundial de Luta Contra as Hepatites Virais**. Rio de Janeiro, Brasil. Disponível em: <<http://www.fiocruz.br/ioc/cgi/cgilua.exe/sys/start.htm?infoid=1223&sid=32>>. Acesso em: 20 ago. 2016.

BIO-MANGUINHOS/FIOCRUZ. **Quem somos**. Rio de Janeiro, Brasil. Disponível em: <<http://www.bio.fiocruz.br/index.php/home/quem-somos>>. Acesso em: 27 set. 2015.

BIO-MANGUINHOS/FIOCRUZ. **Quem somos**. Rio de Janeiro, Brasil. Disponível em: <<http://www.bio.fiocruz.br/index.php/home/quem-somos>>. Acesso em: 28 set. 2015.

BIO-MANGUINHOS/FIOCRUZ. **Biofármaco**. Rio de Janeiro, Brasil. Disponível em: <<https://www.bio.fiocruz.br/index.php/de-2010-ate-hoje>>. Acesso em: 28 set. 2015.

BIO-MANGUINHOS/FIOCRUZ. **Relatório de auditoria externa**. Rio de Janeiro, Brasil.

BIO-MANGUINHOS. **DI n° 02924 - Manual da organização**, revisão 02. Bio-Manguinhos, Instituto Oswaldo Cruz, 2016.

BIO-MANGUINHOS. **DI n° 6603 - Organograma de Bio-Manguinhos**, revisão 01, Bio-Manguinhos, Instituto Oswaldo Cruz, 2016.

BIO-MANGUINHOS. **DI n° 6812 - Procedimento operacional padrão, instrução de trabalho, manual, programa, plano, plano mestre de validação, ficha de informação e segurança de produto, protocolos de validação, qualificação e estudo clínico**, revisão 02, Bio-Manguinhos, Instituto Oswaldo Cruz, 2016.

BRASIL. Lei n° 6.360, de 23 de setembro de 1976. **Vigilância Sanitária a que ficam sujeitos os Medicamentos, as Drogas, os Insumos Farmacêuticos e Correlatos, Cosméticos, Saneantes e Outros Produtos, e dá outras Providências**. Brasília, DF, 1976. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/L6360.htm>. Acesso em: 20 set. 2016.

____ Conselho Regional de Farmácia do Estado de São Paulo-CRF-SP. **Distribuição e Transporte**. 2ª ed. São Paulo, 2016.

____ Lei n° 8.666, de 21 de junho de 1993. **Normas para licitações e contratos da Administração Pública e dá outras providências**. Brasília, DF, 1993. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/L8666cons.htm>. Acesso em: 20 set. 2016.

____ Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 329, de 22 de julho de 1999. **Roteiro de Inspeção para Transportadoras de Medicamentos, Drogas e Insumos Farmacêuticos**. Brasília, DF. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/1999/res0329_22_07_1999.html>. Acesso em: 20 ago. 2016.

____ Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 1, de 29 de julho de 2005. **Guia para Realização de Estudos de Estabilidade**. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/2005/001_05/re.html>.

____ Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 17, de 16 de abril de 2010. **Regulamento Técnico das Boas Práticas para a Fabricação de Medicamentos**. Diário Oficial da União.

____ Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 39, de 5 de junho de 2008. **Regulamento para a Realização de Pesquisa Clínica**. Brasília, DF.

____ Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 50, de 20 de setembro de 2011(*). **Procedimentos e Condições de Realização de Estudos de Estabilidade para o Registro ou Alterações Pós-registro de Produtos Biológicos e dá outras providências**. Diário Oficial da República Federativa do Brasil. Brasília, DF.

____ Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 55, de 16 de dezembro de 2010. **Registro de produtos biológicos novos e produtos biológicos e dá outras providências**. Brasília, DF.

____ Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consulta Pública nº 343, de 11 de maio de 2017. **Controle e rastreabilidade na cadeia, de forma a garantir a qualidade dos medicamentos durante as etapas de distribuição, armazenamento e transporte**. Disponível em: <http://portal_anvisa.gov.br/documentos/10181/2957539/CONSULTA+PUBLICA+N+343+GGFIS.pdf>. Acesso em: 14 ago. 2017.

____ Ministério da Saúde. Conselho Federal de Farmácia. RDC nº 365, de 2 de outubro de 2001. **Assistência técnica farmacêutica em distribuidoras, representantes, importadoras**

e exportadoras de medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos. Disponível em: <http://www.cff.org.br/userfiles/file/resolucoes/365.pdf>>. Acesso em: 20 ago. 2016.

____ Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. RDC n° 466, de 12 dezembro de 2012. **Diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos.** Brasília, DF.

____ Ministério da Saúde. Conselho Federal de Farmácia. RDC n° 433, de 26 de abril de 2005. **Regula a atuação do farmacêutico em empresa de transporte terrestre, aéreo, ferroviário ou fluvial, de produtos farmacêuticos, farmoquímicos e produtos para saúde.** Disponível em: <http://portal.crfsp.org.br/index.php/juridico-sp-42924454/legislacao/751-resolucao-433-de-26-de-abril-de-2005.html>>. Acesso em: 20 ago. 2016.

____ Ministério da Saúde. Instrução Normativa n° 4, de 11 de maio de 2009. **Guia de Inspeção em Boas Práticas Clínicas.** Brasília, DF

____ Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Sanitária. Portaria n° 802, de 8 de outubro de 1998. **Sistema de controle e Fiscalização em toda cadeia de produtos farmacêuticos.** Diário Oficial, Brasília, DF, n.194-E, seção 1, p.36-38, 9 de out. 1998. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/svs1/1998/prt0802_08_10_1998_rep.html>. Acesso em: 20 set. 2016.

____ Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Sanitária. Portaria n° 1051, de 29 de dezembro de 1998. **Regulamento técnico para autorização/habilitação de empresas transportadoras de produtos farmacêuticos e farmoquímicos.** Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/svs1/1998/prt1051_29_12_Brasilia-DF_1998.html>. Acesso em: 20 set. 2016.

____ Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Sanitária. Portaria n° 1052, de 29 de dezembro de 1998. **Relação de documentos necessários para habilitar a empresa a exercer a atividade de transporte de produtos farmacêuticos e farmoquímicos.** Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/svs1/1998/prt1052_Brasilia-DF_29_12_1998.html>. Acesso em: 20 set. 2016.

____ Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Manual de Rede de Frio**. 4ª. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2013.

Boas Práticas de Armazenagem, Distribuição e transporte na Indústria Farmacêutica. SINDUSFARMA, São Paulo, v. 6.1, 2012.

Biopharmaceuticals and biotechnology medicines: an issue of nomenclature. Eur J Pharm Sci, v.15, p. 135-138, 2002.

BUD, R. History of biotechnology. *Nature*, v. 337, n. 6202, p. 10. 1989.

BUSINESS PROCESS MANAGEMENT NOTATION 2.0 (2014). **Software de notação e modelagem de processos de negócio**. Disponível em: <http://resources.bizagi.com/docs/BPMNbyExampleSPA.pdf>. Acesso em: 11 jan. 2017.

CAIXETA FILHO, José Vicente; MARTINS, Ricardo Silveira. **Gestão logística do transporte de cargas**. 1. ed. São Paulo: Atlas, 2011.

CAMPOS, V.F. **Gerenciamento da rotina do trabalho do dia-a-dia**. 8ª ed. Nova Lima: INDG Tecnologia e serviços Ltda, 2004. 266 p.

CARVALHO JUNIOR, S.; MACEDO, S.H. **Logística farmacêutica comentada**. São Paulo: Medfarma, 2010.

CARVALHO JUNIOR, Saulo de; MACEDO, Sonja Helena Madeira. **Logística farmacêutica geral: da teoria à prática**. São Paulo: Contento, 2012.

CASTILHO, E.A.; KALIL, J. **Ética e Pesquisa Médica: Princípios, Diretrizes e Regulamentações**. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, v. 38, n. 4, 2005, p. 344-347.

CHOPRA, S., MEINDL, P. **Gerenciamento da cadeia de suprimentos**. São Paulo: Prentice Hall, 2003.

CROSBY, Philip, B. **Qualidade, falando sério**. São Paulo: McGraw-Hill, 1990.

EUROPEAN COMMISSION. Health and Consumers Directorate-General. **Commission guideline on good distribution practice of medicinal products for human use**. Bruxelles, Belgique, 2011.

FARDELONE, L.C; BRANCHI, B.A. **O setor de biofármacos e as oportunidades para o Brasil**. Revista FAE, v. 9, n. 2, 2006, p. 29-38.

FEIGENBAUM, A.V. **Controle da qualidade total**. São Paulo: Makron Books, v.1, 1994.

FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION. **Statement on Biotechnology**. Roma: 2000.

FUNDAÇÃO DEMING. Disponível em: <<http://www.deming.org>>. Acesso em: 15 out. 2016.

FUNDAÇÃO JURAN. Disponível em: <<http://www.juran.org>>. Acesso em: 15 out. 2016.

GARCIA, G.E. **A qualidade no serviço público: Um estudo de caso sobre a implantação e a continuidade de programa de gestão pela qualidade total**, 2001. Disponível em: <<http://www.baraodemaui.br/comunicacao/publicacoes/jornal/v1n2/artigo05.html>>. Acesso em: 15 out. 2016.

GIL, A.C. **Como elaborar projetos de pesquisa**. São Paulo: Atlas, 2010.

GODOY, G.F. **Boas Práticas de armazenagem, distribuição e transporte de medicamentos**. Fundamentos e aplicação prática. 2. ed. São Paulo: Contento, 2012.

GOFF, R., **Vale a pena o risco, sem monitorização de temperatura**. Pharmaceutical Terceirização Journal, janeiro/fevereiro 2011. Disponível: < <http://www.pharmoutsourcing.com/Featured-Articles/113675-What-Happened-On-the-Way-to-Your-Customer/>>. Acesso em: 14 out. 2016.

HEALTH PRODUCTS REGULATORY AUTHORITY. **Guide to Control and Monitoring of Storage and Transportation Temperature conditions for Medicinal Products and**

Active Substances. IA-G0011, 2011. Disponível em: <<https://www.hpra.ie/docs/deFailure-source/publications-forms/guidance-documents/ia-g0011-guide-to-control-and-monitoring-of-storage-and-transportation-conditions-v1.pdf?sfvrsn=16>>. Acesso em: 17 out. 2015.

HELMAN, H.; ANDREY, P.R.P **Análise de Falhas:** Aplicação de *FMEA* e *FTA*. Belo Horizonte: Editora Fundação Cristiano Ottoni, 1995.

INTERNATIONAL CONFERENCE OF HARMONIZATION. **Quality Guidelines** Disponível em: <<http://www.ich.org/products/guidelines/quality/article/quality-guidelines>>. Acesso em: 21 set. 2016.

INTERNATIONAL CONFERENCE OF HARMONIZATION, ICH, Q1A (R2). **Guideline Stability Testing of New Drug Substances and Products, 2003.** Disponível em: <<http://www.ich.org>>. Acesso em: 21 set. 2016.

INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONIZATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE. ICH Q9. **Quality risk management.** Geneva, Switzerland, Nov, 2005. Disponível em: <http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q9/Step4/Q9_Guideline.pdf>. Acesso em: 21 set. 2016.

INTERNATIONAL SOCIETY FOR PHARMACEUTICAL ENGINEERING, BRAZIL AFFILIATE. São Paulo, 2013. Disponível em: <www.ispe.org.br>. Acesso em: 17 out 2016.

ISHIKAWA, Kaoru. **Controle de qualidade total: à maneira japonesa.** Rio de Janeiro: Campus, 1993.

LAMBERT, D.; STOCK, J. **Strategic Logistics Management.** Irwin, Mac-Graw-Hill, 2000.

MACEDO, Sonja Helena Madeira; GARCIA, Tatiane Ramos Lopez. **Influência da temperatura sobre o transporte de medicamentos por modal rodoviário.** INFARMA, v.19, n. 3/4, 2007.

MCCOY, M. Enzymes Ascendant. **Chemical & Engineering News**, p. 23, mar. 2004.

MORETTI, Diego de Carvalho. **Gestão de Suprimentos em um Operador Logístico**. 2005. Tese (Mestrado em Engenharia Mecânica) – Faculdade de Engenharia Mecânica. Campinas: UNICAMP, 2005.

MORETTO, L.D.; CALIXTO, J. **Diretrizes para Gerenciamento de Riscos nos Processos da Indústria Farmacêutica**. SINDUSFARMA, São Paulo. v. 13, 2011.

MULLIN, R.A. **New Battlefield in Biologics**. Chemical & Engineering News, p. 26-37, maio 2004.

NOVAES, Antonio Galvão. **Logística e gerenciamento da cadeia de distribuição: Estratégias, operações e avaliações**. Rio de Janeiro: Campus, 2007.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. **Boas Práticas Clínicas: Documento das Américas**. República Dominicana, 2005.

POZZEBON, M; FREITAS, H.M.R. **Pela aplicabilidade com maior rigor científico dos Estudos de Caso em Sistemas de Informação**. Revista de Administração Contemporânea, Rio de Janeiro, v.2, n.2, p. 143-170, maio/ago. 1998.

SÁ-SILVA, J.R.; ALMEIDA, C. D.; GUINDANI, J. F. **Pesquisa documental: pistas teóricas e metodológicas**. Revista Brasileira de história e Ciências Sociais, São Leopoldo, v.1, n.1, p.1-15, jul. 2009.

SCOTT, A. **Biologics**. Chemical & Engineering News, p.21-25, maio 2004.

SILVA, Douglas Barbosa Cardoso; PANIS, Carolina. **Análise da logística de transporte de medicamentos**. INFARMA, n. 3/4, v. 21, 2009.

STAKE, R.E. **The Art of Case Study Research**. Disponível em: <<http://books.google.com.br/books>>. Acesso em: 20 de agosto 2015.

STORCK, W.J. **Earnings rise again at biotech firms**. Chemical & Engineering News, p. 22-23, nov. 2004.

TELLIS, Winston. **Application of a Case Study Methodology, The Qualitative Report**, v. 3, 1997. Disponível em: <<http://www.nova.edu/ssss/QR/QR3-3/tellis2.html>> Acesso em: 20 de agosto 2015.

WALSH, G. **Biopharmaceuticals: recent approvals and likely directions**. Trends Biotechnol, v. 23, n.11, p. 553-558, 2005.

WERNER, R.G. **Economic aspects of commercial manufacture of biopharmaceuticals**. **J Biotechnol**, v.113, p. 171-182, 2004.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Good distribution practices for pharmaceutical products**. Technical Report Series, Geneva, Switzerland, n. 957, annex 5, p.253-264, 2010.

YIN, R.K. **Estudo de Caso: Planejamento e Métodos**. 3ª. ed. Porto Alegre: Bookman, 2005.

APÊNDICE

Modelo Manual das Boas Práticas de Distribuição no Transporte

MANUAL

TÍTULO: MANUAL DAS BOAS PRÁTICAS DE DISTRIBUIÇÃO NO TRANSPORTE DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS	UO ELABORADORA: <p style="text-align: center;">xxxx</p>
	NÚMERO: xxxx

SUMÁRIO

1- ALTERAÇÕES	3
2- OBJETIVOS	3
3- CAMPO DE APLICAÇÃO	3
4- SIGLAS	3
5- REFERÊNCIAS.....	10
6- DEFINIÇÕES	10
7- RESPONSABILIDADES	10
7.1 - Responsabilidade Técnica do Farmacêutico	10
7.1.1 - Atribuições	10
8- SISTEMA DA QUALIDADE.....	10
8.1 - Boas Práticas de documentação	11
8.2 - Documentação necessária (quando aplicável)	11
8.3 - Atividades subcontratadas	11
8.4 - Recursos humanos	12
8.4.1 - Atribuições	12
8.5 - Informações e dados da Empresa	12
8.5.1 - Atribuições documentais	12
8.6 - Edifícios e instalações.....	12
8.6.1 - Estrutura Física e interna	13
8.6.1.1 - Alimentação	13
8.6.1.2 - Instalações sanitárias.....	13
8.6.1.3 - Higiene	13
8.7 – Higiene pessoal.....	14

8.7.1 - Uniformes.....	15
8.8 - Lixo.....	15
8.9 - Limpeza e conservação dos locais	15
8.10 - Equipamentos	16
8.11 - Segurança.....	16
8.12 - Recebimento de medicamentos	16
8.13 - Estocagem	16
8.14 - Armazenagem de medicamentos termolábeis.....	17
8.14.1 - Armazenagem de medicamentos imunobiológicos	17
8.15 - Temperatura / Umidade	18
8.16 - Recolhimento	19
8.16.1 - Devolução	19
8.16.2 - Reclamações	19
8.16.3 - Produtos adulterados e falsificados	19
8.16.4 - Plano de Emergência.....	20
8.17 - Tratamento da não-conformidade.....	20
8.18 - Sistema CAPA	20
8.18.1 - Ação corretiva	20
8.18.2 - Ação preventiva	20
8.19 - Auditoria interna	20
8.20 - Gerenciamento de risco	21
8.21 - Descarte / Segregação	21
8.22 - Transporte	21
9- RELAÇÕES DE CÓPIAS DISTRIBUÍDAS.....	21
10- ANEXOS	22
11- FOLHA DE APROVAÇÃO	23

1- ALTERAÇÕES

Revisão	Alterações
00	Emissão inicial.

2- OBJETIVOS

Garantir a integridade dos produtos desenvolvidos por Bio-Manguinhos, desde a recepção até a distribuição, produzindo informações qualificadas para uso no monitoramento das atividades operacionais logística.

Definir as responsabilidades no acompanhamento de processos em Boas Práticas de Distribuição no Transporte dos produtos desenvolvidos por Bio-Manguinhos.

Estabelecer diretrizes no transporte e distribuição dos produtos desenvolvidos por Bio-Manguinhos.

Assegurar condições satisfatórias de conservação do produto, de forma a prevenir contra contaminação e deterioração dos produtos.

3- CAMPO DE APLICAÇÃO

Empresas Transportadoras que prestam serviço à Bio-Manguinhos, ASCLIN, DIBOP, SETRA e DIMOA.

4- SIGLAS

ASCLIN	- Assessoria Clínica
BPADT	- Boas Práticas de Armazenagem, Distribuição e Transporte
BPF	- Boas Práticas de Fabricação
CAPA	- Ação corretiva e ação preventiva
CFF	- Conselho Federal de Farmácia
DIBOP	- Divisão de Boas Práticas
DIMOA	- Divisão de Armazenagem e Movimentação de Materiais e Produtos Acabados
ERU	- Especificação de Requerimento de Usuário
MS	- Ministério da Saúde
PGRSS	- Programa de Gerenciamento de resíduo do serviço de saúde
SETRA	- Seção de Transporte

5- REFERÊNCIAS

ABNT, 2006 NBR 14884 – Transporte de cargas – Sistema da Qualidade;
 INTERNATIONAL SOCIETY FOR PHARMACEUTICAL ENGINEERING (ISPE), Brazil Affiliate, São Paulo 2013;
 MINISTÉRIO DA SAÚDE (MS), 1999. RDC nº 329, Resolução da Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária de 22/07/1999. Institui o Roteiro de Inspeção para transportadoras de medicamentos, drogas e insumos farmacêuticos;

MINISTÉRIO DA SAÚDE (MS), 2010. RDC n° 17, Resolução da Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária de 19/04/2010. Estabelece os requisitos mínimos a serem seguidas na fabricação de medicamentos para padronizar a verificação do documento das Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos (BPF) de uso humano as inspeções;

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS), 2006. Good Distribution Practices for Pharmaceutical Products. Pp.180-202;

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS), 2011. Model guidance for the storage and transport of time and temperature-sensitive pharmaceutical products. pp. 324-372;

Portaria n° 802, de 08 de outubro de 1988 – Institui o Sistema de Controle e fiscalização em toda a cadeia dos produtos farmacêuticos;

Portaria n° 1.052, de 29 de dezembro de 1998 – aprova a relação de documentos necessários para habilitar a empresa a exercer atividade de transporte de produtos farmacêuticos e farmoquímicos, sujeitos à Vigilância Sanitária;

Resolução n° 329 MS/ANVISA, de 22 de julho de 1999 – institui o roteiro de inspeção para transportadoras de medicamentos, drogas e insumos farmacêuticos;

Resolução CFF n° 433, de 26 de abril de 2005 – regula a atuação do farmacêutico em empresa de transporte terrestre, aéreo, ferroviário ou fluvial, de produtos farmacêuticos, farmoquímicos e produtos para saúde.

6- DEFINIÇÕES

Área

Espaço físico delimitado, onde são realizadas operações.

Armazenamento

Guarda, manuseio e conservação segura de produtos farmacêuticos.

Autorização de Funcionamento

Ato privativo do órgão competente do Ministério da Saúde incumbido da vigilância sanitária dos produtos a que se refere este Regulamento. Contenta permissão para que as empresas exerçam, as atividades sob regime de vigilância sanitária.

Autorização Especial

Licença concedida pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária e empresas, instituições e órgão, para o exercício de atividades de extração, produção, transformação, fabricação, fracionamento, manipulação, embalagem, distribuição, transporte, re-embalagem, importação e exportação das substâncias constantes das listas anexas a legislação específica, bem como os medicamentos que contenham.

Calibração

Conjunto de operações que estabelece, sob condições especificadas, a relação entre os valores indicados por um instrumento ou sistema de medição ou valores representados por uma medida materializada ou um material de referência, e os valores correspondentes das grandezas estabelecidas por padrões. Calor excessivo, qualquer temperatura acima de 40°C.

Câmara Fria

Equipamento que permite manter a temperatura entre 8°C e 15°C.

Certificado de Boas Práticas de Distribuição e Armazenamento

Documento legal emitido pelo Órgão competente do Ministério da Saúde atestando que determinada empresa distribuidora e armazenadora, cumpre com os requisitos de Boas Práticas de Distribuição e Armazenamento.

Certidão de Regularidade Técnica

Documento expedido pelo Conselho Regional de Farmácia, que atesta que o profissional farmacêutico não está sob impedimento ou suspeição, sem prejuízo dos artigos 19 a 21 da Lei Federal nº 3.820/60.

Conferência

Ato caracterizado pela verificação de requisitos de uma carga, no qual são verificados os aspectos de qualidade, identificação, tipo de carga e documentação do produto.

Congelador

Lugar frio no qual a temperatura é mantida termostaticamente abaixo de 0°C.

Controle de Qualidade

Medidas ou conjunto de medidas destinadas a verificar condições de atividade, pureza, eficácia e segurança de mercadorias sob vigilância sanitária, por lote ou outro critério de representação de controle, conforme o caso, de acordo com a legislação pertinente.

Distribuição

Qualquer atividade de posse, abastecimento, armazenamento e expedição de produtos farmacêuticos, excluídos o fornecimento ao público.

Distribuidor, Representante, Importador e Exportador

Empresa que exerça direta ou indiretamente o comércio atacadista de drogas, medicamentos em suas embalagens originais, insumos farmacêuticos, produtos para saúde (correlatos), cosméticos e saneantes.

Embalagem

Invólucro, recipiente ou qualquer forma de acondicionamento, removível ou não, que se destina a cobrir, empacotar, envasar, proteger ou manter o produto.

Embalagem Externa

Aquela utilizada exclusivamente para a proteção de mercadoria nas operações de movimentação (embarque, desembarque e transporte) e armazenagem.

Embalagem Primária

Acondicionamento que está em contato direto com o produto e que pode se constituir em recipiente, envoltório ou qualquer outra forma de proteção removível ou não, que se destina a envasar ou manter, cobrir ou empacotar matérias-primas, produtos semielaborados ou produtos acabados.

Embalagem Secundária

Envoltório destinado a conter as embalagens primárias.

Especificação

É a descrição detalhada dos requisitos a que devem atender os produtos ou materiais usados ou obtidos durante a fabricação. Servem como base para avaliação da qualidade.

Estoque em Depósito

Armazenamento de uma quantidade de produtos disponíveis para a distribuição e comercialização.

Farmoquímicos

Todas as substâncias ativas ou inativas que são empregadas na fabricação de produtos farmacêuticos.

Inspeção

Ato caracterizado pela verificação de uma carga em relação à sua integridade; adequação às especificações.

Inspeção Sanitária

Todo procedimento realizado pela autoridade de vigilância sanitária competente que busca levantar e avaliar "in loco" os riscos à saúde dadas Boas Práticas de armazenamento, distribuição e transporte de medicamentos à saúde da população presentes na produção e circulação de mercadorias, na prestação de serviços e na intervenção sobre o meio ambiente, inclusive o de trabalho.

Insumo Farmacêutico

Droga ou substância aditiva ou complementar de qualquer natureza, destinada ao emprego em medicamento.

Licença de Funcionamento

Documento expedido pela Vigilância Sanitária local e que habilita o funcionamento do estabelecimento a nível municipal/estadual. É necessária também a autorização de funcionamento expedida pela ANVISA.

Logística

É o processo de planejar, implementar e controlar eficientemente, ao custo correto, o fluxo e armazenagem de matérias-primas e estoque durante a produção e produtos acabados, e as informações relativas a estas atividades, desde o ponto de origem até o ponto de consumo, visando atender aos requisitos do cliente.

Lote ou Partida

Quantidade de um mesmo medicamento ou produto que se produz em um ciclo de fabricação, e cuja característica essencial é a homogeneidade.

Medicamento

Produto farmacêutico, tecnicamente obtido ou elaborado, com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnóstico.

Número do lote

Designação impressa na etiqueta de um medicamento e ou produto, que permite identificar o lote ou a partida, permitindo localizar e rever todas as operações de fabricação e inspeção praticadas durante a produção, bem como possibilita o rastreamento do produto na distribuição e no transporte até o estabelecimento dispensador.

Operador logístico

Empresa especializada em movimentar, armazenar, transportar, processar pedidos, controlar estoques e gerenciar o frete no transporte e na expedição dos produtos através da terceirização. O serviço pode ser no próprio operador ou nas dependências do cliente.

Prazo de validade

Tempo durante o qual o produto poderá ser usado, caracterizado como de vida útil e fundamentada nos estudos de estabilidade específicos, mantidas as condições de armazenamento e transporte estabelecidas.

Procedimento Operacional Padrão (POP)

Procedimento escrito de técnicas e operações utilizadas no estabelecimento com objetivo de padronizar as ações, garantindo a preservação da qualidade dos produtos, a uniformidade dos serviços e a segurança dos profissionais, clientes e usuários.

Produto farmacêutico

Substância ou mistura de, com finalidade terapêutica, profilática, estética ou de diagnóstico. Produto para a saúde e equipamentos e materiais de saúde ou “produtos correlatos” são aparelhos, materiais ou acessórios cujo uso ou aplicação esteja ligado à defesa e proteção da saúde individual ou coletiva, à higiene pessoal ou de ambientes, ou a fins diagnósticos e analíticos, os cosméticos e perfumes, e, ainda, os produtos dietéticos, ópticos, de acústica médica, odontológicos e veterinários.

Quarentena

Retenção temporária de matéria-prima, produtos acabados ou insumos farmacêuticos ativos, isolados fisicamente ou por outros meios que impeçam a sua utilização, enquanto aguardam decisão de aprovação, rejeição ou reprocessamento.

Rastreabilidade

Reconstituição da trajetória do produto ou material de modo a ser possível sua localização, visando um processo eficaz de interdição, recolhimento ou devolução.

Recintos alfandegados de zona primária

Os pátios, armazéns, terminais e outros locais destinados à movimentação e ao depósito de mercadorias importadas ou destinadas à exportação, que devam movimentar-se ou permanecer sob controle aduaneiro, assim como as áreas reservadas à verificação de bagagens destinadas ao exterior ou dele procedentes e as dependências de lojas francas.

Recintos alfandegados de zona secundária

Os entrepostos, depósitos, terminais ou outras unidades destinadas ao armazenamento de mercadorias nas condições do inciso anterior, assim como as dependências destinadas ao depósito de remessas postais internacionais sujeitas ao controle aduaneiro.

Refrigeração

Lugar/espaco frio no qual a temperatura é mantida termostaticamente entre 2°C e 8° C.

Refrigerado

Equipamento que permite manter a temperatura entre 2°C e 8°C.

Representante Legal

Pessoa física ou jurídica investida de poderes legais para praticar atos em nome do agente regulado, preposta de gerir ou administrar seus negócios no âmbito da ANVISA.

Resfriado

Qualquer temperatura entre 8°C e 15°C.

Responsabilidade técnica

Consiste na aplicação dos conhecimentos técnico-profissionais, com responsabilidade objetiva, sujeita às sanções de natureza cível, penal e administrativa.

Responsável legal

Pessoa física designada em estatuto, contrato social ou ata, incumbida de representar, ativa e passivamente, nos atos judiciais e extrajudiciais, o agente regulado pessoa jurídica.

Responsável técnico

Pessoa física legalmente habilitada para o exercício profissional de atividade nas diversas etapas do processo de produção e prestação de serviços nas empresas, em cada estabelecimento.

Rótulo

Identificação impressa ou litografada, pintada ou gravada a fogo, pressão ou decalco, aplicados diretamente sobre recipientes, vasilhames, invólucros, envoltórios, cartuchos ou qualquer outro protetor de embalagem.

Terminal de carga

Local de saída e/ou chegada, estação de transferência de cargas de uma modalidade de transporte para outra ou de um veículo para outro.

Teste de Estabilidade

Conjunto de testes projetados para obter informações sobre a estabilidade de produtos farmacêuticos visando definir seu prazo de validade e período de utilização em embalagem e condições de armazenamento especificadas.

Transportador

Empresa que realiza o transporte de produtos farmacêuticos ou farmoquímicos com veículos próprios ou de terceiros sob sua responsabilidade.

Transporte

É a atividade parte da logística responsável pelo deslocamento de produtos, através dos vários modais existentes.

Validação

Ato documentado que atesta que qualquer procedimento, processo, equipamento, material, operação ou sistema, realmente, conduza aos resultados esperados

7- RESPONSABILIDADES

7.1- Responsabilidade Técnica do Farmacêutico

Através do trabalho deste profissional que as empresas se tornam qualificadas junto à ANVISA para trabalhar com os produtos relacionados à área da saúde, pois é ele que garantirá o resultado do produto final, ou seja, sua qualidade quando forem colocados no mercado para consumo da população.

7.1.1- Atribuições

Dever de cumprir e fazer cumprir a legislação sanitária e profissional sobre as atividades realizadas pelos referidos estabelecimentos. A documentação perante a Vigilância Sanitária, Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Conselho Regional de Farmácia e demais órgãos envolvidos com as atividades;

Supervisionar todos os trâmites documentais que envolverem outros profissionais, como advogados, contadores ou despachantes que deverá ter conhecimento da legislação;

Garantir que o produto mantenha todas as suas características, assegurando qualidade e eficácia;

Assegurar que as atividades operacionais estejam dentro das normas de qualidade através de procedimentos escritos e com registros de sua execução;

Definir procedimentos de manuseio, armazenagem distribuição e transporte, direcionado às pessoas envolvidas, seguido de treinamento correspondente;

Supervisionar a capacidade técnica de analisar e decidir sobre diferentes situações que possam ocorrer durante o processo operacional;

Padronizar os procedimentos operacionais, através da necessidade da rotina da empresa e registros de todas as etapas.

8 - SISTEMA DA QUALIDADE

O Manual da Qualidade é um documento obrigatório que deve ser disponibilizado quando solicitado pelos órgãos sanitários e deve conter as informações dos procedimentos internos da empresa, o organograma das boas práticas de armazenamento, distribuição e transporte de medicamentos, os procedimentos para aquisição ou retirada de produtos, recebimento, armazenagem, movimentação de estoques, embalagem, áreas de produtos segregados (quarentena, interditados, inutilizados), área de produtos de controle especial, expedição, controle de qualidade, controle de pragas, segurança nas instalações, Programa de Gerenciamento de Resíduos em Serviços de Saúde e Sistema de Gestão de Qualidade.

8.1 – Boas Práticas de documentação

Os documentos devem ser aprovados, assinados e datados pelas pessoas autorizadas;
Todos os documentos devem ser regularmente revistos e atualizados;
Os documentos devem possuir títulos, natureza e propósito bem definidos;
Devem ser elaborados dentro dos padrões das BPDAT;
Devem estar escritas com clareza, prevenindo erros, e permitindo a rastreabilidade do histórico do produto, incluindo sua distribuição;
As instruções, procedimentos e registros devem ser livres de erros e disponíveis fisicamente;
Os procedimentos devem orientar a correta realização das atividades operacionais;
Documentar é parte essencial do Sistema da Qualidade.

8.2 - Documentação necessária (quando aplicável)

Instruções de todas as atividades de BPADT;
Registros de dados BPADT, conforme as BPF;
Programas de treinamentos;
Procedimentos operacionais padrão;
Equipamentos e instalações;
Transporte de produtos com temperatura controlada;
Controle de mudança
Relatório de auditorias;
Contratos com os prestadores de serviços;
Documentos de engenharia (plantas baixas, layouts, memoriais descritivos)
Documentos legais e administrativos;
Registros (treinamentos, monitoramento de temperatura, calibração, manutenção corretiva e preventiva, recebimento e distribuição, movimentações de estoque e demais relevantes).
PGRSS.

8.3 – Atividades subcontratadas

O Sistema de Gestão da Qualidade deve abranger a monitorização de todas as atividades subcontratadas com relação ao transporte, distribuição, armazenamento ou exportação de medicamentos. Estes processos devem incorporar a gestão dos riscos para qualidade, além de inserir:

- A avaliação das empresas subcontratadas em desempenhar as atividades de acordo com estabelecido em contrato;
- Estabelecer às responsabilidades e os processos de informação de ambas as partes (contratante e contratada), às atividades relacionadas com a qualidade;
- Acompanhar e verificar o funcionamento das empresas subcontratadas, assim como a identificação e a implementação às melhorias que sejam necessárias.

8.4- Recursos humanos

8.4.1- Qualificação e responsabilidade

Treinar todos os colaboradores ; deve possuir conhecimentos e experiência para o trabalho ao qual se propõe;

Informar aos envolvidos para que estejam em condições de cumprir as atribuições, favorecendo treinamentos e educação continuada.

8.5- Informações e dados da Empresa

8.5.1- Atribuições documentais

1. Nome de Fantasia ou Razão Social
2. Endereço (matriz e filiais)
3. Farmacêutico responsável
4. Representante legal
5. Endereço dos estabelecimentos incluindo depósito - Telefone e Fax
6. Cópia de Inscrição no Cadastro Nacional de Pessoa Jurídica – CNPJ
7. Área geográfica de localização e atuação – CEP
8. Tipos de produtos/condições específicas de Controle
9. Distribuição - condições específicas de acordo com as Boas Práticas de Distribuição
10. Estocagem - condições específicas de acordo com as Boas Práticas de Estocagem
11. Transporte - condições específicas de acordo com as Boas Práticas de Transporte

8.6- Edifícios e instalações

Qualquer edifício destinado à armazenagem, estocagem e transporte de medicamentos, deve ter área, construção e localização adequadas para facilitar sua manutenção, limpeza e operação, com espaço suficiente para estocagem racional dos medicamentos. Toda área alocada para estocagem deve destinar-se somente a esse propósito, além de oferecer condições de flexibilidade que permitam eventuais modificações futuras.

Devem ser consideradas como necessárias as seguintes áreas de:

- Recepção de produtos
- Quarentena ou temporária
- Expedição
- Estocagem de medicamentos (termolábeis, controlados, imunobiológicos e segregados)
- Administração
- Recebimento
- Distribuição
- Geral
- Instalações sanitárias para os funcionários da área de estocagem e administrativos

Os interiores do centro de distribuição devem apresentar superfícies lisas, sem rachaduras e sem desprendimento de pó, facilitando a limpeza e não permitindo a entrada de roedores, insetos ou quaisquer outros animais.

A iluminação, a ventilação e a umidade devem ser controladas para evitar efeitos prejudiciais sobre os medicamentos estocados.

O espaço ao redor do centro de distribuição deve ser urbanizado, a fim de impedir a formação de pó, permitir fácil acesso e manobra dos caminhões.

Para se determinar a adequação das áreas, deve avaliar as seguintes condições:

- Compatibilidade das operações de estocagem e manipulação a serem conduzidas nos diferentes locais.
- Espaço suficiente para o fluxo racional de pessoal e materiais, visando reduzir ao mínimo o risco de: mistura de diferentes medicamentos e mistura de lotes diferentes de um mesmo medicamento.

8.6.1- Estrutura Física e interna

As instalações devem ser projetadas de acordo com o volume operacional do centro de distribuição, mas as condições físicas devem ser observadas qualquer que seja o tamanho desses centros

Piso – deve ser plano, de fácil limpeza e resistente para suportar o peso dos produtos e a movimentação dos equipamentos;

Paredes – constituídas de alvenaria, devem ser pintadas com cor clara, lavável e devem apresentar-se isentas de infiltrações e umidade. Pelo menos uma das quatro paredes deve receber ventilação direta, através de abertura localizada, no mínimo, a 210 cm do piso. Esta abertura deve estar protegida com tela metálica para evitar a entrada de insetos, pássaros, roedores, etc.;

Pé direito – A altura mínima recomendada é de 6 m na área de estocagem e de 3m nas demais áreas; **Portas** – de preferência esmaltadas ou de alumínio, contendo fechadura e/ou cadeado;

Teto – de preferência de laje, mesmo que do tipo pré-moldada. Deve-se evitar telhas de amianto porque absorvem muito calor;

Sinalização interna – As áreas e estantes, além dos locais dos extintores de incêndio, saídas de emergências, precisam ser identificadas;

Instalações elétricas – devem ser mantidas em bom estado, evitando-se o uso de adaptadores. O quadro de força deve ficar externo à área de estocagem e as fiações devem estar em tubulações apropriadas.

8.6.1.1 - Alimentação

As refeições devem ser preparadas e ingeridas somente nos locais especialmente designados para tal, fora das áreas de manuseio dos produtos e de escritório.

8.6.1.2 - Instalações sanitárias

Devem existir banheiros e instalações sanitárias em condições de higiene perfeitas e separadas para uso do pessoal administrativo e para o pessoal da área de estocagem;

Deve ser apropriada e sem comunicação direta com as áreas de estocagem;

Os ralos dos sanitários devem ser protegidos com tela;

Os sanitários devem possuir toalhas descartáveis, sabonete líquido e lixeiras com tampa.

Vestiário apropriado para os funcionários.

8.6.1.3 - Higiene

Todas as áreas circundantes ou adjacentes ao almoxarifado, bem como seu interior, devem ser mantidas limpas, sem acúmulo ou formação de pó.

- Utilização de inseticidas - pela possibilidade de contaminação dos medicamentos, o uso deve ser evitado.

8.7- Higiene pessoal

Devem existir instalações sanitárias, bem como chuveiros em número suficiente, para uso dos funcionários, localizados nas proximidades dos locais de trabalho.

8.7.1 - Uniformes

Nas áreas de trabalho, os funcionários deverão usar uniformes condizentes com o tipo de trabalho a executar e crachá de identificação;

A importância do uniforme é para a identificação e diferenciação de cada colaborador com os clientes e visitantes da empresa.

8.8 - Lixo

Manter a higiene rigorosa do local;

O lixo coletado nas dependências, deve ser eliminado através de sistemas seguros e higiênicos;

A limpeza do local deve ser diária para não permitir o acúmulo de poeira, de papéis, de caixas vazias de papelão, que venham criar condições para propagação de insetos e roedores.

O lixo deverá ser depositado em recipientes com tampa e ser eliminado todos os dias.

8.9 - Limpeza e conservação dos locais

Os locais de trabalho devem ser mantidos limpos e isentos de pó e contaminação;

O local de trabalho e a área de armazenamento devem ser mantidos limpos e isentos de pó e contaminação, insetos e roedores;

Manter limpos e em ordem o interior e exterior das instalações, bem como áreas de recebimento, armazenamento, expedição de produtos;

É proibido fumar, comer, beber (deve ter local específico para este fim).

O lixo deverá ser depositado em recipientes especiais com tampa e deverão ser esvaziados e limpos fora da área de armazenamento seguindo as especificações de reciclagem.

8.10 - Equipamentos

Todos os equipamentos usados no manuseio de medicamentos devem ser apropriados para o uso a que se destinam:

Computador com software específico para controle, processamento e gerenciamento de medicamentos a serem distribuídos de acesso restrito;

Material de administração, material de escritório;

Equipamentos com certificado de manutenção e calibração, tais como, termômetros de máxima e mínima, com controle de umidade, registradores de temperatura (*data logger*);
Extintores de incêndio validados.

8.11- Segurança

Medidas apropriadas devem ser tomadas para a segurança do ambiente, tanto para os medicamentos quanto para as pessoas envolvidas na atividade;

Medidas rigorosas devem ser praticadas para a prevenção e combate a incêndios;

É indispensável a instalação adequada de equipamento contra incêndio;

O pessoal deve sofrer treinamento periódico no combate a incêndio;

Aconselha-se a existência de uma CIPA (Comissão Interna para Prevenção de Acidentes) permanente.

8.12 - Recebimento de medicamentos

Examinar e conferir o material quanto à quantidade e documentação;

Devem existir instruções por escrito, descrevendo com detalhes o recebimento, a identificação e o manuseio dos medicamentos;

No ato do recebimento, cada entrada deve ser examinada quanto a sua documentação e fisicamente inspecionada para se verificar suas condições, rotulagem, tipo e quantidade.

8.13 - Estocagem

Os medicamentos devem ser estocados em local distinto e nas condições especificadas pelo fabricante, para evitar a sua deterioração pela luz, umidade ou temperatura;

Deve utilizar um procedimento operacional padrão – POP;

Investir em um sistema de processamento de informação validado que possa lidar com conjunto de circunstâncias de controle de estoque;

Nenhum medicamento poderá ser estocado antes de ser oficialmente recebido e nem liberado para entrega sem a devida permissão;

Os estoques devem ser inventariados periodicamente e qualquer discrepância devidamente esclarecida;

Medicamentos com prazos de validade vencidos, devem ser baixados do estoque e destruídos, com registro justificado por escrito pelo farmacêutico responsável, obedecendo ao disposto na legislação vigente;

A estocagem, quer em estantes, armários, prateleiras ou estrados, deve permitir a fácil visualização para a perfeita identificação das Boas práticas de armazenamento, distribuição e transporte de medicamentos, quanto ao nome do produto, seu número de lote e seu prazo de validade;

A estocagem nunca deve ser efetuada diretamente em contato direto com o solo e nem em lugar que receba luz solar direta;

As áreas devem ser livres de pó, lixo, roedores, aves, insetos e quaisquer animais;

Embalagens parcialmente utilizadas devem ser fechadas novamente, para prevenir perdas e/ou contaminações;

A liberação de medicamentos para entrega deve obedecer à ordem cronológica de seus lotes de fabricação, ou seja, expedição dos lotes mais antigos antes dos mais novos;

Deve ser proibida a presença de pessoas não autorizadas na área de recebimento e expedição do produto.

8.14- Armazenagem de medicamentos termolábeis

Para os medicamentos que não podem sofrer variações excessivas de temperatura, devem ser observadas as seguintes:

O local de estocagem deve manter uma temperatura constante, ao redor de 20°C ($\pm 2^\circ$).

As medições de temperatura devem ser efetuadas de maneira constante e seguras, com registros descritos;

Deverão existir sistemas de alerta que possibilite detectar defeitos no equipamento do sistema de ar para pronta manutenção.

8.14.1- Armazenagem de medicamentos imunobiológicos

Esses produtos, para manterem suas efetividades de uso, requerem condições ótimas de estocagem, especialmente no que se refere à temperatura. Assim, sem prejuízo, devem ser observadas;

O manuseio de medicamentos imunobiológicos deve ter prioridade em relação aos demais, bem como sua liberação para entrega;

Deve ser evitada, ao máximo, a exposição desses produtos a qualquer tipo de luz;

As áreas de estocagem devem ser em equipamento frigorífico, constituído de refrigeradores, “freezers” e câmaras frias;

Refrigerador é o equipamento que permite temperaturas entre 4°C e 8°C;

Freezer é o equipamento que permite temperaturas não superiores a -10°C;

Câmara fria é o equipamento que permite temperaturas entre 8°C e 15°C;

Os equipamentos frigoríficos devem ser controlados diariamente por: termógrafos, nas câmaras frias e termômetros de máxima e mínima em refrigeradores e freezers;

As medições de temperatura efetuadas devem ser registradas diariamente pelo responsável pelo almoxarifado e, qualquer anormalidade corrigida no mais breve espaço de tempo;

A distribuição dos produtos dentro dos equipamentos frigoríficos deve permitir a livre circulação do ar frio, entre as diversas embalagens contidas neles;

No caso das câmaras frias é aconselhável a existência de antecâmaras para evitar a perda desnecessária de frio, quando da abertura das portas dessas câmaras;

As entradas e retiradas de produtos de qualquer equipamento frigorífico devem ser programadas antecipadamente, visando diminuir, ao máximo, as variações internas de temperatura;

Os equipamentos frigoríficos devem estar permanentemente em funcionamento, ligados à rede elétrica local e sempre que possível, possuindo uma rede alternativa de energia (gerador) para atender eventuais faltas de energia no sistema;

Cada equipamento do sistema frigorífico deve ter ligação exclusiva para evitar sobrecarga de energia elétrica e facilitar seu controle de uso;

Tanto os refrigeradores como os “freezers”, devem ser aproveitados também para a produção de gelo, a ser utilizado na remessa dos produtos e para segurança do próprio equipamento e dos produtos que ele contém, numa eventual falha do seu sistema interno de resfriamento;

Todo o pessoal do almoxarifado, especialmente os ligados a estocagem de medicamentos imunobiológicos, deve estar familiarizado com as técnicas de estocagem desses produtos para poder atender qualquer situação de emergência, conseqüente a um eventual corte de energia elétrica ou defeito no sistema de refrigeração;

Todos os equipamentos, geladeiras, “freezers” e câmaras frias, devem possuir um sistema de alarme confiável, que indique prontamente qualquer tipo de anormalidade em seu funcionamento.

8.15 - Temperatura / Umidade

Os riscos associados ao produto incluem exposição à temperatura, umidade, luz e oxigênio;

As principais preocupações são as temperaturas extremas, o qual o produto poderá estar exposto durante sua armazenagem, transporte e manuseio;

Utilizar o aparelho termo-higrômetro, devendo a medição ser realizada dentro da área onde o produto farmacêutico é armazenado;

Todas as excursões de temperatura devem ser imediatamente investigadas;

Todos os equipamentos utilizados deverão ser calibrados periodicamente;

A temperatura durante o transporte dos medicamentos deverá ser registrada de tempos em tempos;

Observar as condições de temperatura nas diferentes estações do ano e a área geográfica do local de armazenamento;

As condições de embalagem tornam-se fatores importantes, já que tais cuidados podem evitar exposição a temperaturas extremas, especialmente no caso de produtos sensíveis;

A temperatura e a umidade devem ser constantemente monitorizadas e registradas pelo *data logger*.

8.16 - Recolhimento

Devoluções de medicamentos não defeituosos: Para evitar a sua redistribuição, os medicamentos sem problemas de qualidade que sejam ou tenham de ser devolvidos são separados, até que seja adotada uma decisão quanto ao seu destino;

Utilizar um procedimento operacional padrão;

Deve manter registros das devoluções e o responsável técnico deve aprovar formalmente a reintegração dos produtos, não comprometer o funcionamento eficaz do sistema (primeiro que entra, primeiro que sai);

Deve existir um procedimento escrito relativo a um plano de emergência de recolhimento, sendo coordenado pelo responsável técnico;

Os medicamentos falsificados presentes na rede de distribuição, quando identificados, devem ser mantidos separados dos restantes medicamentos para evitar confusões, e na a sua rotulagem é

indicado claramente que não se destinam a ser utilizados. As autoridades competentes e o fornecedor do produto original devem ser imediatamente informados.

8.16.1 – Devolução

Registrar todas as devoluções, quantidade, lote, prazo de validade, procedência e motivos;

Verificar os aspectos das embalagens originais que devem estar em boas condições;

Para tratar de produtos termolábeis, o cuidado deve ser especial para a reintegração ao estoque.

8.16.2 - Reclamações

Os produtos devem ser separados imediatamente, em caso de queixas técnicas ou observação de reações adversas ao medicamento;

Deve ser feito registro e comunicação imediata, por escrito, para o laboratório e informar o nº do lote que receberam.

8.16.3 - Produtos adulterados e falsificados

Caso sejam identificados produtos farmacêuticos adulterados, falsificados ou suspeitos, estes devem ser imediatamente separados dos demais produtos;

As ocorrências devem ser registradas e notificadas, informando o nº do lote, sendo encaminhadas à autoridade competente e às unidades que receberam o produto.

8.16.4 - Plano de Emergência

Quando houver orientação para recolhimento, efetuar imediatamente e encaminhar para o órgão solicitante, devidamente identificado, com nome, lote e quantidades;

Os medicamentos recolhidos são imediatamente retirados dos estoques e armazenados numa área separada própria (área de segregação), até que sejam devolvidos de acordo com as instruções do fornecedor ou da Vigilância Sanitária.

8.17 – Tratamento da não conformidade

Deve assegurar que qualquer requisito fora dos parâmetros sejam devidamente identificados e controlados para evitar uso ou entrega não intencional.

Deve existir procedimento para esta atividade.

8.18 - Sistema CAPA

8.18.1 – Ação corretiva

Deve documentar, implementar e manter procedimentos para a tomada de decisões para eliminar a causa de não-conformidade, evitando recorrência.

Deve existir procedimento para esta atividade.

8.18.2 – Ação preventiva

Deve ser definidas ações para eliminar as causas potenciais de não conformidades, de forma que evite ocorrências.

Deve existir procedimento para esta atividade.

8.19 – Auditoria interna

Devem implementar procedimentos de auditorias internas periodicamente, com a finalidade de avaliar se o sistema de qualificação atende aos requisitos normativos.

Efetuar e registrar as não conformidades apontadas, instituindo plano de melhoria contínua para monitorar as ações corretivas e preventivas, bem como responsáveis e prazo para seu cumprimento segundo as exigências da legislação vigente;

Devem ser executadas por pessoas qualificadas e independentes das atividades que as desempenham que estão sendo auditadas.

8.20 – Gerenciamento de risco

Deve desenvolver um plano para gerenciamento de risco, baseado nas ERU e das companhias de seguro, definindo ações para prevenção e redução de risco.

8.21 - Descarte / Segregação

Manter uma área destinada aos produtos (quarentena) que estejam aguardando liberação, produtos para descarte (incineração), vencidos, produtos avariados e pendentes, entre outras situações que possam ocorrer.

As áreas devem ter acesso restrito e ser supervisionadas.

Os medicamentos cuja embalagem tenha sido danificada ou relativamente aos quais haja suspeita de contaminação devem ser retirados do estoque e colocados na área de segregação.

O descarte, por outros motivos justificados, deve seguir as orientações do fabricante e dos órgãos públicos responsáveis por estas questões, considerando a proteção ambiental ou enviado para a incineração;

Os produtos farmacêuticos (medicamentos vencidos, contaminados, interditados ou não utilizados) são resíduos que apresentam risco potencial à saúde e ao meio ambiente devido às suas características químicas.

8.22 - Transporte

O transporte deve garantir que os produtos farmacêuticos cheguem ao destino conforme indicações especificadas. O pessoal de transporte deve ser treinado sobre os cuidados especiais para a manutenção da qualidade;

Qualificar o veículo, de modo que assegure as condições adequadas de transporte, segundo os requerimentos adotados pelo usuário – ERU;

Usar veículo fechado;

Ter um programa de limpeza, sanitização e desinsetização dos veículos envolvidos no transporte do produto, evitando riscos de contaminações físicas, químicas e biológicas;

O programa deve conter: método de limpeza (lavagem), periodicidade, check-list para verificação e registro das condições sanitárias do veículo;

O carregamento e descarregamento dos produtos no veículo devem ser realizados em docas adequadas para operação, em locais cobertos, secos, boas condições de limpeza e higiene, de forma a proteger o produto das variações climáticas;

Realizar o monitoramento de temperatura e umidade por registradores de maneira que os parâmetros respeitem as especificações dos produtos transportados;

Descarregar primeiro os produtos termolábeis, para estocá-los imediatamente no refrigerador;

Os medicamentos são transportados por empresa autorizada e com controle de qualidade, em todo o seu circuito, de forma que:

- a) Não se perca a sua identificação;
- b) Não contaminem nem sejam contaminados por outros produtos ou materiais;
- c) Sejam adotadas precauções especiais contra danos, perdas ou roubos;
- d) Estejam em condições de segurança e não sejam sujeitos a condições inapropriadas de calor, frio, luz, umidade ou outros fatores adversos, nem à ação de microrganismos ou agentes infestantes.

Os medicamentos que necessitem de controle da temperatura durante o armazenamento são igualmente exigidos a serem transportados em condições especiais adequadas,

Os desvios detectados durante o transporte devem ser informados ao contratante e a empresa transportadora deverá estabelecer prazos para investigação e tratamento.

9- RELAÇÕES DE CÓPIAS DISTRIBUÍDAS

XXXXX, XXXX.

XXXXX

10- ANEXOS

Não aplicável

/ FOLHA DE APROVAÇÃO**11- FOLHA DE APROVAÇÃO**

	NOME	ASSINATURA
ELABORADO	XXXXX XXXX	_____
VERIFICADO	XXXXX XXXX	_____
CONFERIDO	XXXXX XXXX	_____
APROVADO	XXXXX XXXX	_____

ANEXO

Esse projeto foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa do INI em 31/03/2016 e foi dispensado em 01/04/2016 com objetivo de garantir que a pesquisa atenda aos requisitos éticos, científicos de acordo com as Resoluções do Conselho Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP).