

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ – FIOCRUZ
INSTITUTO DE TECNOLOGIA EM FÁRMACOS – FARMANGUINHOS

Maria Augusta Dantas Stersi

**Gestão de riscos à qualidade do produto farmacêutico: uma aplicação
da ferramenta FMEA no processo produtivo do antimalárico
Artesunato+Mefloquina**

Rio de Janeiro

2019

Maria Augusta Dantas Stersi

**Gestão de riscos à qualidade do produto farmacêutico: uma aplicação da ferramenta
FMEA no processo produtivo do antimalárico Artesunato+Mefloquina**

Dissertação submetida ao corpo docente do Curso de Mestrado Profissional em Gestão, Pesquisa e Desenvolvimento na Indústria Farmacêutica, de Farmanguinhos da Fundação Oswaldo Cruz – FIOCRUZ, como parte dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Ciências.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Priscila da Nobrega Rito

Rio de Janeiro

2019

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

S838g Stersi, Maria Augusta Dantas

Gestão de riscos à qualidade do produto farmacêutico: uma aplicação da ferramenta FMEA no processo produtivo do antimalárico Artesunato+Mefloquina. / Maria Augusta Dantas Stersi. – Rio de Janeiro, 2019.

xvii, 181 f. : il. ; 30 cm.

Orientadora: Priscila da Nobrega Rito.

Dissertação (mestrado) – Instituto de Tecnologia em Fármacos-Farmanguinhos, Pós-graduação em Gestão, Pesquisa e Desenvolvimento na Indústria Farmacêutica, 2019.

Bibliografia: f. 105-117

1. Gestão de Riscos à Qualidade. 2. Qualidade de Produtos Farmacêuticos. 3. Indústria Farmacêutica. 4. FMEA. I. Título.

CDD 615.1

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta dissertação, desde que citada a fonte.

Assinatura

Data

Maria Augusta Dantas Stersi

Gestão de riscos à qualidade do produto farmacêutico: uma aplicação da ferramenta FMEA no processo produtivo do antimalárico Artesunato+Mefloquina

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

Aprovada em 20 de Fevereiro de 2019.

Banca Examinadora:

Prof^a. Dr^a. Priscila da Nóbrega Rito
Instituto de Tecnologia em Fármacos – FIOCRUZ (orientadora)

Prof. Dr. Jorge Lima Magalhães
Instituto de Tecnologia em Fármacos – FIOCRUZ

Prof^a. Dr^a. Maria Helena Simões Villas Boas
Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde – FIOCRUZ

Dr. Paulo Victor Pereira Baio
Laboratório Químico Farmacêutico do Exército

Rio de Janeiro
2019

AGRADECIMENTOS

Desafio tão grande quanto escrever esta dissertação, foi utilizar apenas esta página para agradecer as pessoas que de alguma forma contribuíram para essa etapa da vida acadêmica que se encerra, o mestrado.

Começo agradecendo a Fundação Oswaldo Cruz, que me recebeu há quase 7 anos atrás e permitiu essa oportunidade de crescimento profissional e pessoal.

Agradeço imensamente a minha orientadora e amiga da vida, Priscila Rito, pela atenção, paciência e carinho. Se não fosse pelo seu apoio e entusiasmo, talvez nem teria iniciado o processo seletivo do mestrado.

Agradeço aos meus gestores e aos meus colegas da Fundação Oswaldo Cruz, que me acompanharam nessa trajetória, pela compreensão da minha ausência e por toda a ajuda necessária.

Agradeço aos meus professores, pelo conhecimento transmitido, dedicação e estímulo difundidos nas aulas. Aos meus colegas de turma, pela rotina, pelos trabalhos em grupo, pelas risadas e angústias compartilhadas. Sentirei saudades.

A toda a minha família, em especial a meus pais, que me incentivou e apoiou para a realização deste projeto. Com muito amor, agradeço aos meus filhos, Rafael e Davi, e ao meu marido Bruno, por me apoiarem e compreenderem, quase sempre, os momentos de ausência e dedicação.

Por fim, agradeço à Deus, por me guiar, abençoar e permitir mais essa conquista!

Existe o risco que você não pode
correr e existe o risco que você não pode
jamais deixar de correr.

PETER DRUCKER

RESUMO

STERSI, Maria Augusta Dantas. *Gestão de riscos à qualidade do produto farmacêutico: uma aplicação da ferramenta FMEA no processo produtivo do antimalárico Artesunato+Mefloquina*. 2019. 182f. Dissertação Mestrado Profissional em Gestão, Pesquisa e Desenvolvimento na Indústria Farmacêutica – Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2019.

A busca por maior segurança e qualidade dos medicamentos fabricados e distribuídos continua a ser um tema de grande relevância para a sociedade, a saúde pública e os órgãos reguladores. Sendo a abordagem de riscos uma das mais recentes práticas adotadas pelas indústrias farmacêuticas para a garantia da qualidade e segurança dos medicamentos fabricados, e sendo os antimaláricos uma das classes de produtos farmacêuticos que vem sendo particularmente afetada por problemas inerente à sua qualidade, este trabalho apresenta o exemplo do uso da ferramenta *Failure Mode and Effects Analysis*, FMEA, em um Laboratório Farmacêutico Oficial brasileiro, para a análise dos riscos à qualidade do produto Artesunato+Mefloquina. A metodologia deste trabalho se baseou na aplicação do FMEA para análise dos riscos no processo de fabricação deste medicamento, cujos dados foram obtidos através do levantamento de registros e de documentos disponíveis na empresa fabricante. Com a iniciativa de caráter preventivo, puderam ser identificados 4 (quatro) riscos potenciais significativos à qualidade do produto, além de outras possibilidades de aperfeiçoamento do processo, dando a oportunidade ao laboratório fabricante de agir antecipadamente para a redução dos riscos e de promover a melhoria contínua. Adicionalmente ao benefício clássico do FMEA de detecção de falhas antes de sua ocorrência, outros pontos positivos que puderam ser observados com a sua aplicação foram: documentação histórica do processo para futuras referências, identificação de características críticas ou significativos do processo, aprendizado mútuo entre participante e alinhamento/geração de conhecimento na Organização. No entanto, a considerável quantidade de horas demandadas para a aplicação da ferramenta, a necessidade de trabalho mediado por um facilitador, a possibilidade de ser difícil, entediante e burocrática, e de se obter uma análise extremamente subjetiva, apresentaram-se como dificuldades para o uso bem sucedido da metodologia. Finalmente, como forma de contribuição para outras indústrias farmacêuticas em suas avaliações e possível escolha do FMEA como opção de ferramenta a ser adotada nas análises e gestão de riscos, uma vez ter sido identificada a carência por um guia regulatório ou outro guia técnico disponível e direcionado a estas empresas, foi desenvolvido um manual prático para a aplicação da Análise dos Modos de Falhas e seus Efeitos em processos farmacêuticos, apresentando uma adequada abordagem sistemática, além de exemplos e modelos customizados para a atividade de produção de medicamentos.

Palavras-chave: Gestão de riscos à qualidade. Qualidade de produtos farmacêuticos. Indústria farmacêutica. FMEA

ABSTRACT

The demand for manufactured and dispensed medicines with greater safety and quality continues to be a highly relevant issue for society, public health and regulatory agencies. Since the risk approach is one of the most recent practices adopted by pharmaceutical industries to assure products quality and safety, and since antimalarials are one of the classes that has been particularly affected by inherent quality problems, this study presents an example of Failure Mode and Effects Analysis, FMEA, tool use in a Brazilian Official Pharmaceutical Laboratory, for quality risk assessment of Artesunato + Mefloquina. The dissertation methodology was based on FMEA application to assess risks of this product manufacturing process, which data were obtained through the collection of records and documents available at the manufacturer company. With the preventive initiative, four (4) potential risks to product quality could be identified, as well as other possibilities for process improvement, giving the laboratory manufacturer the opportunity to act in advance to reduce risks and promote continual improvement. In addition to the classic FMEA benefit of failure detection before its occurrence, other positive points that could be observed with its application were: historical documentation of the process for future references, identification of critical or significant characteristics of the process, mutual learning between participant and alignment / generation of knowledge in the Organization. However, the considerable number of hours demanded for the application of the tool, the need for work mediated by a facilitator, the possibility of being difficult, tedious and bureaucratic, and obtaining a subjective extreme analysis, presented as difficulties for the successful use of the methodology. Finally, as a contribution to others pharmaceutical industries in the evaluation and potential choice of FMEA as a tool option to be adopted in risks analysis and management, once it was identified the deficiency of a regulatory guide or other technical guide available and directed for these companies, as part of this study objectives was developed a practical manual for Failure Modes and Effects Analysis application in pharmaceutical processes, presenting an appropriate systematic approach, as well as examples and customized models for the activity of pharmaceutical production.

Key-words: Quality risk management. Pharmaceutical product quality. Pharmaceutical industry. FMEA

ÍNDICE DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	Etapas para o gerenciamento de riscos e principais saídas de cada uma das etapas.....	27
Figura 2	Visão geral do processo de gerenciamento de risco à qualidade.....	37
Figura 3	Distribuição estimada entre países do mundo, do total de casos de malária em 2017.....	41
Figura 4	Distribuição estimada de casos de malária na Região das Américas em 2017.....	42
Figura 5	Estrutura Molecular das drogas Mefloquina e Artesunato....	47
Figura 6	Fluxograma geral processo de fabricação do produto ASMQ.....	63

ÍNDICE DE QUADROS

Quadro 1	Significados dos símbolos dos mapas de processos construídos por meio da ferramenta Bizagi Modeler.....	53
Quadro 2	Documentações técnicas relacionadas a fabricação do produto antimalárico.....	60
Quadro 3	Exemplo de item e função do processo obtidos da análise de riscos do ASMQ.....	79
Quadro 4	Exemplos de modos de falhas obtidos da análise de riscos do ASMQ.....	80
Quadro 5	Efeitos, causas e controles obtidos para o item exemplificado da análise de riscos do ASMQ.....	83
Quadro 6	Principais tipos de modos de falhas, causas e controles identificados para o processo de fabricação analisado.....	85
Quadro 7	Pontuações atribuídas para os fatores ocorrência (O), severidade (S) e detectabilidade (D) dos itens exemplificados da análise de riscos do ASMQ.....	88
Quadro 8	Riscos inaceitáveis obtidos na análise dos riscos à qualidade do processo analisado.....	91
Quadro 9	Ações de redução dos riscos e de melhorias propostas na análise dos riscos à qualidade do processo de fabricação.....	92

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1	Dados históricos de desvios de qualidade relacionados ao processo de fabricação e produto ASMQ, registrados no período de março de 2016 a dezembro de 2017.....	67
Tabela 2	Quantidade de elementos mapeados por etapa e outros dados obtidos da análise dos mapas do processo de fabricação do produto ASMQ.....	72
Tabela 3	Distribuição dos modos de falhas entre etapas do processo de fabricação.....	81

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1	Número de ocorrências x tipos de falhas de qualidade relacionadas ao processo de fabricação e produto ASMQ, registradas entre o período de março 2016 a dezembro de 2017.....	69
-----------	---	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACT	<i>Artemisinin Combination Therapy</i>
AMP	Arquivos Mestre de Plantas
Anvisa	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AS	Artesunato
ASMQ	Artesunato+Mefloquina
BPF	Boas Práticas de Fabricação
CFR	<i>Code of Federal Regulation</i>
D	Detectabilidade
DNDi	<i>Drugs for Neglected Diseases Initiative</i>
EMA	<i>European Medicine Agency</i>
ERP	<i>Enterprise Resource Planning</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FIOCRUZ	Fundação Oswaldo Cruz
FMEA	<i>Failure Mode and Effects Analysis</i>
FTA	<i>Fault Tree Analysis</i>
ICH	<i>International Conference on Harmonization</i>
HACCP	<i>Hazard Analysis and Critical Control Points</i>
HAZOP	<i>Hazard Operability Analysis</i>
ISO	<i>International Organization for Standardization</i>
LFO	Laboratório Farmacêutico Oficial
MQ	Mefloquina
O	Ocorrência
OMS	Organização Mundial de Saúde
OPAS	Organização Pan-americana de Saúde
PHA	<i>Preliminary Hazard Analysis</i>
PMI	<i>Project Management Institute</i>
RBPPM	Rede Brasileira de Produção Pública de Medicamentos

RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
RPN	<i>Risk Priority Number</i>
S	Severidade
SMF	<i>Site Master File</i>
TDR	Testes de Detecção Rápida
TRS	<i>Technical Report Serie</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>

SUMÁRIO

	INTRODUÇÃO.....	17
1	REVISÃO DA LITERATURA	19
1.1	Qualidade na Indústria Farmacêutica	19
1.1.1	Definição de qualidade de medicamentos.....	19
1.1.2	Regulamentação da fabricação de medicamentos.....	20
1.1.2.1	Guias da Organização Mundial de Saúde.....	21
1.1.2.2	Guias do FDA.....	21
1.1.2.3	Guias da Agência Europeia de Medicamentos.....	22
1.1.2.4	Diretrizes da Conferência Internacional de Harmonização.....	22
1.1.2.5	Guias e regulamentações da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa).....	23
1.1.2.6	Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº17 e guias relacionados.....	23
1.2	O Gerenciamento de riscos.....	25
1.2.1	Definições e breve histórico.....	25
1.2.2	O processo de gerenciamento de riscos.....	26
1.2.3	Ferramentas para análise de riscos.....	28
1.2.3.1	Fault Tree Analysis – FTA (Análise de Árvore de Falhas).....	39
1.2.3.2	Failure Mode and Effects Analysis – FMEA (Análise de Modo e Efeitos de Falha).....	31
1.2.3.3	Hazard Analysis and Critical Control Points – HACCP (Análise de Perigos e Pontos Críticos de Controle).....	32
1.2.3.4	Preliminary Hazard Analysis – PHA (Análise Preliminar de Perigos).....	33
1.2.3.5	Hazard Operability Analysis – HAZOP (Análise de Perigos de Operabilidade).....	33
1.2.3.6	Métodos básicos facilitadores da gestão de riscos.....	33
1.3	Gerenciamento de Riscos à Qualidade na Indústria Farmacêutica.....	34
1.3.1	Guias e regulamentação sobre o gerenciamento de riscos à qualidade na indústria farmacêutica.....	36
1.3.2	Guia Q9 - ICH.....	36
1.3.3	Regulamentações na indústria farmacêutica acerca do gerenciamento de riscos.....	38
1.4	O produto farmacêutico antimalárico ASMQ.....	39
1.4.1	Malária e a saúde pública.....	39
1.4.2	A doença.....	39
1.4.3	Distribuição dos casos de malária no mundo.....	41
1.4.4	Prevenção.....	43
1.4.5	Diagnóstico e tratamento.....	44
1.5	Rede Brasileira de Produção Pública de Medicamentos (RBPPM).....	45
1.6	Produção do antimalárico Artesunato+Mefloquina pelo Laboratório Farmacêutico cenário do estudo.....	45
1.6.1	Pré-qualificação do produto ASMQ junto a OMS.....	47
2.	JUSTIFICATIVA.....	49
3.	OBJETIVOS.....	50
3.1.	Objetivo Geral.....	50

3.2.	Objetivos Específicos.....	50
4.	METODOLOGIA.....	51
4.1	Levantamento e análise de dados e informações acerca do processo de fabricação do produto antimalárico Artesunato+ Mefloquina.....	51
4.2	Aplicação da ferramenta FMEA.....	54
4.3	Desenvolvimento do manual para a utilização da ferramenta FMEA no gerenciamento dos riscos à qualidade de processos produtivos de medicamentos na indústria farmacêutica.....	59
5.	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	60
5.1	Levantamento e análise de dados e informações acerca do processo de fabricação do produto antimalárico ASMQ.....	60
5.1.1	Documentação Mestre de fabricação do produto	60
5.1.1.1	Breve descrição do processo de fabricação do produto farmacêutico antimalárico ASMQ.....	63
5.1.2	Levantamento de dados históricos de falhas de qualidade relacionados ao processo de fabricação / produto.....	66
5.1.3	Mapas de processo.....	70
5.2.	Aplicação da ferramenta FMEA para o processo de fabricação do produto farmacêutico Artesunato + Mefloquina.....	75
5.2.1	Definição do escopo do estudo.....	75
5.2.2	Montagem da equipe.....	76
5.2.3	Desdobramento do processo em etapas/atividades e definição da função de cada componente.....	78
5.2.4	Identificação dos modos de falhas, suas causas, efeitos e controles implementados.....	79
5.2.5	Identificação dos efeitos, causas e controles dos modos de falhas.....	81
5.2.6	Atribuição de valores para os fatores probabilidade de ocorrência (O) da falha, severidade (S) do efeito, detecção (D) da falha.....	86
5.2.7	Cálculo do Número de Priorização do Risco (RPN), avaliação da classificação dos riscos e proposta ações de mitigação.....	90
5.2.8	Aplicabilidade da ferramenta FMEA para análise de riscos à qualidade de processos de fabricação farmacêuticos.....	93
5.2.9	Benefícios e dificuldades da aplicação da ferramenta FMEA.....	94
5.3	Desenvolvimento do manual para a utilização da ferramenta FMEA no gerenciamento dos riscos à qualidade de processos produtivos de medicamentos na indústria farmacêutica.....	97
6	CONCLUSÃO.....	98
	REFERÊNCIAS.....	100
	APÊNDICE A.....	113
	APÊNDICE B.....	116
	APÊNDICE C.....	132
	ANEXO A	172
	ANEXO B	174
	ANEXO C.....	177
	ANEXO D.....	178
	ANEXO E.....	179
	ANEXO F.....	180
	ANEXO G.....	181

INTRODUÇÃO

A qualidade de medicamentos fabricados e distribuídos à população, principalmente em países em desenvolvimento, continua gerando preocupação e impactos em níveis global, nacional e individual (BASSAT *et al.*, 2016).

Neste contexto, na busca por maior segurança e qualidade de produtos farmacêuticos, simultaneamente à pesquisa de práticas mais estruturadas, racionais e econômicas para os processos de desenvolvimento e manufatura, surge a abordagem dos riscos na indústria farmacêutica (RANTANEN; KHINAST, 2015).

A abordagem dos riscos como parte integrada do gerenciamento da qualidade de fabricantes de medicamentos foi introduzida na área em 2005 a partir da publicação do guia ICH Q9, *Quality Risk Management* (Gerenciamento dos Riscos à Qualidade), e foi um dos requerimentos mais recentes internalizados nas legislações regulatórias internacionais relacionados à qualidade de medicamentos (HALEEM *et al.*, 2015; RANTANEN; KHINAST, 2015).

O gerenciamento de riscos é uma prática amplamente utilizada em diferentes tipos de negócios, que busca minimizar ou mitigar os efeitos de falhas, por meio de um processo proativo de análise e tomada de decisão (WANG; HSU, 2009). No segmento industrial farmacêutico, a gestão de riscos à qualidade tem se mostrado benéfica para todos os envolvidos na atividade de produção de medicamentos: indústrias farmacêuticas, órgãos reguladores e pacientes (WHO, 2013). Seu uso em atividades relacionadas à produção de medicamentos é capaz de proporcionar, dentre outros resultados, menores riscos de liberação de produtos com desvios de qualidade para o mercado, melhor utilização dos recursos das empresas, maior embasamento científico nas tomadas de decisão, aumento do conhecimento sobre os processos e os produtos, identificação de oportunidades de melhorias nos processos, comunicação mais fácil e clara entre órgãos regulatórios e empresas acerca dos riscos e dos controles implementados na fabricação de medicamentos (ICH, 2005).

A avaliação e a gestão de riscos à qualidade podem ser realizadas tanto de maneira informal, quanto de maneira formal, por meio do uso de ferramentas de análise (ICH, 2005). *Failure Mode and Effects Analysis*, FMEA, ou Análise de Modos de Falhas, é uma reconhecida ferramenta para análise de riscos originária na indústria da área de engenharia, que vem sendo usada há décadas por diferentes segmentos empresariais para a obtenção de

diversos benefícios, tais como melhoria da imagem da empresa, redução de custo resultante da não qualidade de produtos, redução de reclamações de clientes, entre outros (STAMATIS, 2003). Na área de cuidados de saúde, ela é a ferramenta mais utilizada como método estruturado para avaliação prospectiva dos riscos (FRANKLIN; SHEBL; BARBER, 2012). Na área industrial farmacêutica, também já existem estudos que demonstram a adequabilidade da ferramenta em diferentes iniciativas envolvendo a análise de riscos à qualidade de medicamentos (FAHMY, KONA, DANDU, 2012; MACHADO, MELO, 2007; MARTINS, FONSECA, LEMES, 2016; MITCHELL, 2000; MOLLAH, 2005; ROKEMBACH, OLIVEIRA, RIBEIRO, 2002; SANDLE, 2003; ZIMMERMANN, HENTSCHEL, 2011).

Inserido neste cenário de demanda global por medicamentos de qualidade, encontram-se de maneira particular os antimaláricos (BASSAT *et al.*, 2016). Estudos indicam que nos últimos anos, a circulação destes tipos de produtos com baixa qualidade, foi uma das principais causas de morbidade e mortalidade desnecessárias pela malária e, possivelmente, o principal motivo para o surgimento de parasitas resistentes às drogas existentes (NEWTON, CAILLET, GUERIN, 2016; WALKER *et al.*, 2018).

No Brasil, em 2019, o único fabricante de uma das opções de primeira linha para o tratamento da doença, o produto Artesunato+Mefloquina (ASMQ), é um Laboratório Farmacêutico Oficial (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2019). A participação deste laboratório em uma iniciativa internacional e inovadora para a pesquisa e desenvolvimento do produto – promovida pela organização sem fins lucrativos denominada iniciativa em Medicamentos para Doenças Negligenciadas (DNDi, sigla em inglês para *Drugs for Neglected Diseases initiative*) – fez com que ele se tornasse, na ocasião, um dos dois únicos fabricantes no mundo para o produto farmacêutico desenvolvido (WELLS; DIAP; KIECHEL, 2013). Após a obtenção do registro do medicamento no Brasil, o objetivo de tornar o medicamento também acessível em outras partes do mundo fez com que o produtor brasileiro buscasse a inclusão do medicamento na lista de produtos pré-qualificados da Organização Mundial de Saúde, OMS (FIOCRUZ, 2013). A decisão por participar do programa de avaliação da OMS e a procura pelo aprimoramento contínuo da qualidade do seu produto, levou o laboratório público em questão a buscar o cumprimento de requerimentos internacionais regulatórios para fabricação de medicamentos, dentre eles a prática da gestão de riscos. O presente estudo de análise de riscos do processo de fabricação do antimalárico ASMQ insere-se nesta prática, como mais uma forma de evidencição da qualidade, segurança e eficácia do produto fabricado (FIOCRUZ, 2013; WHO, 2018a).

1 REVISÃO DA LITERATURA

1.1 Qualidade na Indústria Farmacêutica

1.1.1 Definição de qualidade de medicamentos

Segundo Crosby (1979) qualidade pode ser definida como “a conformidade às especificações”. Já de acordo com Kano (1984), a definição de qualidade para um produto ou serviço seria “produtos ou serviços que atendam ou excedam a necessidade do cliente”.

No entanto, diferente de outros tipos de produtos, a qualidade dos medicamentos é discutida e avaliada de maneira peculiar e especial. Os conceitos tradicionais de qualidade, tal como o atendimento a uma especificação pré-determinada – adotada pelas indústrias farmacêuticas e compêndios analíticos como a *United States Pharmacopeia* (USP), ou de atendimento as necessidades do cliente, são um tanto quanto limitadas para conceituar a qualidade de um produto farmacêutico (WOODCOCK, 2004).

Para produtos farmacêuticos, tendo como base a definição da qualidade como sendo o atendimento das necessidades dos clientes, os consumidores seriam as pessoas que tomam medicamentos (e seus cuidadores), bem como os profissionais de saúde que prescrevem, dispensam e administram medicamentos. No entanto, neste caso, na maioria das vezes tais clientes não são capazes de avaliar, de forma independente, a qualidade dos medicamentos que eles usam (ICH, 2008; WOODCOCK, 2004).

A qualidade de um medicamento também vai além do conceito de atendimento a uma especificação pré-determinada (BRASIL, 2010). Na indústria farmacêutica, a qualidade dos produtos não é garantida apenas através de testes realizados no controle de qualidade final dos lotes fabricados. Para melhor ilustrar esta realidade na indústria farmacêutica, pode-se citar o exemplo da proibição pelas normas regulatórias da fabricação de produtos penicilínicos nas mesmas instalações de outros produtos não penicilínicos. A razão para esta exigência está baseada na alta probabilidade de níveis extremamente baixos destas substâncias causarem sérios riscos a indivíduos sensíveis a esta classe de compostos. Uma contaminação cruzada entre penicilínicos e produtos comuns pode ocorrer em níveis tão baixos que dificilmente

seriam detectados por testes de Controle de Qualidade de rotina, além de não estarem uniformemente distribuídos no material contaminado (LEE; WEBB, 2009).

Com base nas práticas da agência regulatória americana *Food and Drug Administration*, FDA, uma definição adequada para qualidade de um medicamento seria “possuir a dose, segurança e eficácia proposta na embalagem do produto, e o mesmo desempenho apresentado nos lotes dos estudos clínicos” com a informação complementar “e não oferecer riscos adicionais para o paciente devido à presença de contaminantes não esperados” (WOODCOCK, 2004).

Em virtude de as atividades industriais farmacêuticas serem uma das atividades industriais com maior regulação e sistemas burocráticos que existe, que nas últimas décadas a qualidade de medicamentos passou a não mais ser uma das principais preocupações de pacientes e prescritores. Os consumidores já esperam um alto nível de qualidade dos medicamentos que eles compram (WOODCOCK, 2004).

Toda a atual discussão e regulamentação sobre a qualidade de produtos farmacêuticos foi construída com base em trágicas ocorrências que se sucederam ao longo da história da fabricação e uso de medicamentos. Com base na literatura histórica das regulamentações, é possível observar que, após sequências de eventos – onde pacientes foram tratados com drogas não completamente conhecidas pelos fabricantes e profissionais de saúde, com medicamentos contaminados ou indevidamente rotulados – leis e novos requerimentos regulatórios em torno do desenvolvimento e fabricação de medicamentos foram promulgados a fim de evitar a recorrência das falhas (SWANN, 1999).

1.1.2 Regulamentação da fabricação de medicamentos

Existem diversos guias, normas e práticas publicadas em todo o mundo relacionadas à qualidade dos produtos farmacêuticos. A maioria destas publicações tem como tema principal as denominadas Boas Práticas de Fabricação, BPF, de medicamentos. As BPF constituem uma parte da garantia da qualidade que requisita que os produtos sejam consistentemente produzidos e controlados, de acordo com os padrões de qualidade apropriados ao uso pretendido, e conforme exigido pelo registro do medicamento (HALEEM *et al.*, 2015). As BPF destinam-se principalmente a diminuir os riscos inerentes a qualquer produção farmacêutica, os quais podem ser basicamente categorizados em dois grupos: contaminação

cruzada e mistura / rotulagem incorreta (WHO, 2014).

A seguir serão apresentadas as principais referências nacionais e internacionais aplicáveis à indústria farmacêutica e diretamente relacionadas à qualidade de medicamentos.

1.1.2.1 Guias da Organização Mundial de Saúde (OMS)

As diretrizes relacionadas à garantia da qualidade de medicamentos publicadas pela OMS estão descritas basicamente na *Technical Reports Serie (TRS)*, Série de Relatórios Técnicos, sendo a principal publicação acerca do tema BPF tratada no relatório número 986, anexo 2 (HALEEM *et al.*, 2015; WHO, 2013).

A Série de Relatórios Técnicos é preparada através de um vasto processo consultivo global que envolve os Estados membros da OMS, as autoridades nacionais e as agências internacionais, peritos da OMS sobre farmacopéia internacional e preparações farmacêuticas, especialistas da indústria, instituições nacionais e organizações não governamentais. O projeto dos guias é avaliado durante as reuniões do Comitê de Peritos da OMS e, se considerados adequados, adotados como padrões internacionais. Os guias de garantia da qualidade de medicamentos da OMS estão agrupados pelos seguintes temas: desenvolvimento, produção, distribuição, inspeção, controle de qualidade e outras diretrizes regulamentares (WHO, 2017c).

1.1.2.2 Guias do FDA

Os guias publicados pela agência regulatória americana sobre o tema qualidade e produção de medicamentos são os denominados *Codes of Federal Regulations 21 (CFR)* – Códigos Regulamentares Federais – partes 210 e 211. Nestas publicações estão descritos os atuais entendimentos e pensamentos da agência sobre BPF a serem consideradas durante a fabricação, embalagem e armazenagem de produtos acabados para uso humano, assim como as instalações e controles necessários a serem utilizados para tais atividades (FDA, 2018).

Como nova iniciativa para modernização dos sistemas de qualidade nas indústrias farmacêuticas, em 2006 o FDA publicou um guia sobre novas abordagens e requerimentos

regulatórios acerca da BPF para os sistemas de qualidade na indústria farmacêutica. Este guia teve como objetivo auxiliar os fabricantes a implementarem modernos sistemas de qualidade e a abordagem de gestão de riscos para atendimento aos novos requisitos da agência americana sobre a BPF (FDA, 2006).

1.1.2.3 Guias da Agência Europeia de Medicamentos

A Agência Europeia de Medicamentos – *European Medicine Agency* (EMA) – é responsável por desenvolver guias e requerimentos legais para o desenvolvimento, comercialização, distribuição e produção de medicamentos. As diretrizes relacionadas às BPF estão compiladas no volume 4 da legislação farmacêutica da Europa (EMA, 2017; HALEEM *et al.*, 2015).

Assim com as demais publicações internacionais relacionadas à qualidade na indústria farmacêutica, os guias europeus contêm orientações para a interpretação dos princípios e orientações das BPF de medicamentos para uso humano e veterinário (EMA, 2013).

1.1.2.4 Diretrizes da Conferência Internacional de Harmonização

A Conferência Internacional de Harmonização – *International Conference on Harmonization* (ICH) – em requisitos técnicos de produtos farmacêuticos para uso humano é um projeto que une autoridades de todo o mundo e a indústria farmacêutica para discutir aspectos científicos e técnicos relacionados aos produtos farmacêuticos (HALEEM *et al.*, 2015; ICH, 2017).

Desde a sua criação em 1990, o ICH evoluiu gradualmente para responder frente ao desenvolvimento, cada vez mais global, de medicamentos. A missão do ICH é alcançar uma maior harmonização global acerca dos requisitos para produtos farmacêuticos, garantindo que medicamentos seguros, eficazes e de alta qualidade sejam desenvolvidos e registrados da forma mais eficiente possível (ICH, 2017).

Atualmente o ICH possui 12 guias publicados na área de qualidade, dentre os quais se encontra o guia Q9 sobre gerenciamento de riscos à qualidade, que aborda os princípios e

exemplos de ferramentas de análises de riscos para o gerenciamento de riscos à qualidade de produtos farmacêuticos (ICH, 2018).

1.1.2.5 Guias e regulamentações da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa)

Criada no Brasil pela Lei nº 9.782, de 26 de janeiro 1999, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária é uma autarquia que tem por finalidade institucional promover a proteção da saúde da população brasileira, por intermédio do controle sanitário da produção e consumo de produtos e serviços submetidos à vigilância sanitária, inclusive dos ambientes, dos processos, dos insumos e das tecnologias a eles relacionados, bem como o controle de portos, aeroportos, fronteiras e recintos alfandegados (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2018b).

Sendo assim, no território nacional, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária cumpre um importante papel no controle sanitário da produção e da comercialização de produtos farmacêuticos, inclusive dos ambientes, dos processos, dos insumos e das tecnologias a eles relacionados. Deste modo, é através da Anvisa que os produtos para saúde disponíveis no Brasil, importados ou oriundos de produção nacional, possuem qualidade e eficácia adequadas e comprovadas (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2018b).

1.1.2.6 Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº17 e guias relacionados

Em abril de 2010, a Anvisa publicou a RDC nº 17 que dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. Nesta resolução estão estabelecidos os requisitos mínimos a serem seguidos para a atividade de fabricação de medicamentos, buscando minimizar os riscos inerentes a qualquer produção farmacêutica, sobretudo aqueles não possíveis de detecção através da realização de ensaios nos produtos acabados (BRASIL, 2010).

Complementando os requisitos das BPF dispostas na RDC nº 17, e demais legislações relacionadas, a Anvisa possui publicados guias acerca de temas específicos sobre medicamentos, formalizando recomendações que expressam o entendimento da agência sobre procedimentos ou métodos considerados adequados ao cumprimento de requisitos exigidos

pela legislação (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2018a).

Tais guias são uma referência para o cumprimento das normas, sendo possível, contudo, a realização de abordagens alternativas, desde que atendidos os requisitos legais correspondentes (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2018a). Dentre os guias que tratam de temas específicos relacionados a medicamentos e as BPF disponibilizadas pela Anvisa estão:

- Guias Relacionados à Garantia de Qualidade;
- Medicamentos Fracionados - Guia para Laboratórios Farmacêuticos;
- Guia de Validação de Sistemas Computadorizados;
- Guia da Qualidade para Sistemas de Tratamento de Ar e Monitoramento Ambiental na Indústria Farmacêutica;
- Guia de Qualidade para Sistemas de Purificação de Água para Uso Farmacêutico;
- Guia de Submissão Eletrônica de Texto de Bula;
- Elaboração do Relatório Sumário de Validação de Processo de Fabricação de Medicamentos;
- Guia para a Qualificação de Transporte dos Produtos Biológicos;
- Guia para obtenção do perfil de degradação, e identificação e qualificação de produtos de degradação em medicamentos;
- Guia para elaboração de Arquivos Mestres de Plantas - AMP (*Site Master File* - SMF);
- Guia de Investigação de Resultados Fora de Especificação;
- Guia sobre Revisão Periódica de Produtos;
- Guia para tratamento estatístico da validação analítica.

1.2 O Gerenciamento de riscos

1.2.1 Definições e breve histórico

Segundo a norma internacional ISO 31000 acerca do tema Gestão de Riscos, risco pode ser entendido como “efeito da incerteza sobre os objetivos”, sendo o efeito “um desvio positivo ou negativo, em relação ao esperado” (ISO, 2018).

Risco ainda pode ser definido como sendo a “possibilidade de perigo, incerto, mas previsível, que ameaça de dano à pessoa ou à coisa” (KNIGHT, 2010).

Ou ainda, sob a perspectiva da saúde, risco é definido como “perigo potencial de ocorrer uma reação adversa à saúde das pessoas expostas a ele” (COX, 2002).

Embora a palavra risco se aplique a eventos incertos, possíveis danos ou outras consequências indesejáveis que podem ser expressas por meio de uma probabilidade, o seu gerenciamento ao longo da história denota ações organizadas ou atividades para controlar essas ocorrências (BRENCHLEY; HARLAND; WALKER, 2003).

Apesar de praticada até os dias de hoje, a história da gestão de riscos iniciou-se há milhares de anos atrás com a transformação da superstição em ferramentas poderosas de controle de risco. Os pioneiros científicos e matemáticos descobriram novos usos para números, determinando até que ponto o passado poderia afetar e ajudar a prever o futuro (BERNSTEIN, 1996).

As primeiras técnicas escritas para a análise de riscos foram desenvolvidas e utilizadas pelas agências de defesa e programas espaciais norte-americanos, buscando analisar possíveis falhas e seus efeitos em sistemas e equipamentos espaciais e militares (COX, 2002).

Segundo Brindley e Ritchie (2007), o gerenciamento de riscos emergiu no mundo empresarial como um fator importante nas decisões de gerenciamento e controle, amplamente aplicado em áreas como economia, seguros, fabricação, entre outros. Após a Segunda Guerra Mundial, o estudo da gestão de riscos surge como prática associada ao mercado de seguros, para proteção de indivíduos e empresas de várias perdas relacionadas a acidentes. Na década de 1950, outra forma de aplicação começa a difundir-se, agora no mercado financeiro, expandindo-se rapidamente na década de 1980, à medida que as empresas intensificavam sua gestão de risco financeiro. A regulamentação internacional de riscos começou na década de 1980, e fez com que as empresas financeiras desenvolvessem modelos internos de gestão

(DIONNE, 2013).

Em 1997, a OMS publicou o documento “HACCP: Apresentando a Análise de Perigo e Pontos Críticos de Controle”, introduzindo a prática da análise de riscos para a área de alimentos. Este documento foi caracterizado pela própria OMS como informal, entretanto, abordou os conceitos e benefícios da ferramenta HACCP tendo como foco a segurança alimentar (WHO, 1997).

Em 2000, a área de projetos também incorporou a análise de riscos dentro da reconhecida metodologia de gestão de projetos do PMI (*Project Management Institute - Instituto de Gerenciamento de Projetos*). Na segunda revisão do guia PMBOK (*Project Management Body of Knowledge - Base do Conhecimento do Gerenciamento de Projetos*), um capítulo sobre o gerenciamento de riscos foi inserido (PMI, 2008).

Em 2009 foi publicado pela ISO (*International Organization for Standardization - Organização Internacional para Normatização*) a primeira edição da norma 31000 para padronização global da gestão de riscos, a fim de auxiliar Organizações interessadas em criar valor por meio de um sistema confiável de gerenciamento de qualquer tipo de risco (PURDY, 2010). Tendo sido revisada em 2018, a segunda edição do documento trouxe como mudança orientações mais estratégicas do que a versão anterior, e enfatizou o envolvimento da alta direção e a integração da gestão de riscos nas Organizações (ISO, 2018). Como suporte a norma ISO 31000 foi disponibilizado adicionalmente pela ISO o documento ISO 31010. Desenvolvida em parceria com a Comissão Internacional de Eletrotécnica, tal publicação teve como objetivo descrever diferentes técnicas sistemáticas para a análise de riscos, dentre elas a ferramenta FMEA (ABNT, 2012).

Mais recentemente, as últimas versões da ISO 9001 e ISO 14001 trouxeram como novas exigências explícitas para todas as organizações, a integração do gerenciamento de riscos na prática de negócios (OLIVEIRA *et al.*, 2017). Na ISO 9001, versão 2015, as ações preventivas foram substituídas pelo conceito de "pensamento baseado em risco", por meio de uma avaliação sistemática de risco (ISO, 2015).

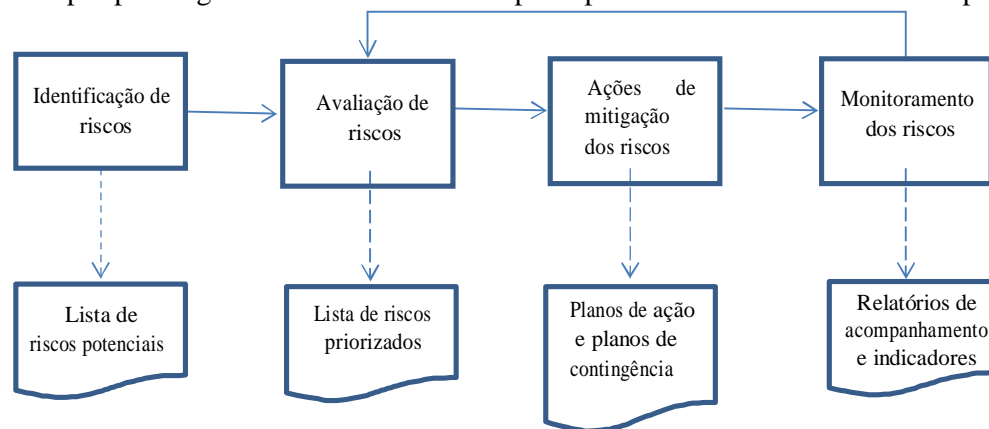
1.2.2 O processo de gerenciamento de riscos

O gerenciamento de riscos pode ser entendido como um processo estruturado para minimizar ou mitigar os efeitos dos riscos, ou um processo proativo de tomada de decisão que

visa minimizar as consequências de eventos futuros negativos, identificando riscos potenciais, analisando-os e planejando as respostas necessárias para seu monitoramento e controle (WANG; HSU, 2009).

Geralmente um processo de gerenciamento de riscos envolve quatro etapas, nesta ordem: identificação dos riscos; avaliação dos riscos; planejamento de ações para reduzir a probabilidade de riscos e minimizar os efeitos se ocorrerem; e monitoramento de riscos (HALLIKAS, 2004). Na figura 1 é ilustrado um processo geral de gerenciamento de riscos e as principais informações e documentações geradas em cada uma das suas etapas.

Figura 1: Etapas para o gerenciamento de riscos e principais saídas de cada uma das etapas.



Fonte: Elaboração própria, adaptado (HALLIKAS, 2004).

Parece haver um consenso na literatura sobre este processo geral, embora alguns pesquisadores defendam menos ou mais passos para sua realização (HALLIKAS, 2004).

Tuncel e Alpan (2010) discutem o objetivo de cada uma dessas quatro etapas, da seguinte forma:

- O primeiro passo é a identificação de riscos, ajudando a desenvolver uma compreensão comum de incertezas futuras, reconhecidas como risco futuro, para se preparar para enfrentá-las efetivamente;
- O segundo passo é a avaliação de risco, o que significa atribuir probabilidades a eventos envolvendo risco e identificar suas consequências;
- O terceiro passo é a definição das ações de gerenciamento de risco a serem implementadas. Essas ações podem ser, por exemplo, reativas (quando ocorre um risco previamente identificado) ou proativas (ações para mitigar riscos, reduzindo a probabilidade de ocorrência ou o grau das consequências);

- O quarto passo é monitorar o risco. É necessário ter um controle sobre a execução e um monitoramento de todos os riscos. Para isso, poderá ser feita a inclusão de controles em sistemas, criação de relatórios e indicadores de desempenho, confecção de políticas e procedimentos, implantação de mecanismos de monitoramento e controle, até o estabelecimento de uma área de gestão de riscos e instrumentos de governança para detectar os impactos dos riscos que ocorrem e a eficácia das contramedidas tomadas.

1.2.3 Ferramentas para análise de riscos

Para alcançar o objetivo final de um gerenciamento de riscos, empresas de todos os segmentos fazem o uso de diversas ferramentas já reconhecidas para auxiliá-las na realização das etapas de identificação, análise e avaliação (QUINTELLA, 2011).

Segundo Cox (2002), as ferramentas de análise de risco podem ser classificadas como qualitativa, quantitativa ou semiquantitativa. As análises de risco qualitativas em geral utilizam dados subjetivos, onde os riscos identificados são avaliados, por exemplo, como alto, médio ou baixo. As análises de risco quantitativas buscam associar valores numéricos aos riscos, aplicando-se análises estatísticas e criando critérios comparativos para priorização dos riscos. Já as análises semiquantitativas consideram índices qualitativos associados a valores numéricos.

A escolha entre as diversas ferramentas disponíveis para a condução de um estudo de análise de riscos deve ser baseada no objetivo, no nível de detalhamento que se deseja e no tipo de risco analisado. O emprego da ferramenta também deve favorecer a obtenção de resultado rastreável, passível de ser repetido e verificado, de forma a possibilitar o entendimento da natureza do risco e de como possa ser mitigado (ISO, 2018).

Com destaque para aplicação na indústria farmacêutica, o Guia ICH Q9 apresenta as seguintes ferramentas reconhecidas de análise de risco (ICH, 2005):

- *Fault Tree Analysis – FTA* (Análise de Árvore de Falhas);
- *Failure Mode Effects Analysis – FMEA* (Análise de Modo e Efeitos de Falha);
- *Hazard Analysis and Critical Control Points – HACCP* (Análise de Perigos e Pontos Críticos de Controle);
- *Preliminary Hazard Analysis – PHA* (Análise Preliminar de Perigos);

- *Hazard Operability Analysis* – HAZOP (Análise de Perigos de Operabilidade);
- Métodos básicos facilitadores da gestão de riscos: mapas de processos, diagrama de causa (ou diagrama de Ishikawa) e efeito entre outros.

A descrição e maiores detalhes acerca das técnicas listadas, com destaque para a ferramenta FMEA, serão apresentados nos tópicos a seguir.

1.2.3.1 *Fault Tree Analysis* – FTA (Análise de Árvore de Falhas)

A FTA é uma ferramenta que possui como objetivo principal estabelecer a relação entre os fatores que poderiam causar um determinado evento indesejável, buscando as causas básicas que conduzem a situação risco, constituído desta forma o limite da análise de risco. O Evento indesejado, precursor da análise, recebe o nome de “evento topo” (ISO, 2012).

1.2.3.2 *Failure Mode Effects Analysis* – FMEA (Análise de Modo e Efeitos de Falha)

O FMEA pode ser compreendido como uma metodologia sistemática quantitativa que permite identificar potenciais falhas de um sistema, equipamento, desenho (*design*) / desenvolvimento de produto, serviço ou processo, com o objetivo de minimizar ou eliminar os riscos identificados antes que tais falhas aconteçam (STAMATIS, 2003).

Os objetivos da ferramenta podem variar de acordo com sua aplicação. Para um FMEA de processos, por exemplo, o principal objetivo é identificar potenciais ou conhecidas falhas de um processo já em operação ou não, a fim de estabelecer, demonstrar ou maximizar soluções/ações em resposta a qualidade, custo, confiabilidade e produtividade especificadas pelo cliente e no desenvolvimento do produto. Já para um FMEA de sistema, o objetivo primário é definir e demonstrar um adequado equilíbrio entre os fatores operacionais e econômicos (STAMATIS, 2003).

Existem diversas publicações descrevendo abordagens para a aplicação da ferramenta FMEA em diferentes segmentos de negócio (ABNT, 2012; AGUIAR, SALOMON, 2007;

CHIOZZA, PONZETTI, 2009; FRANKLIN, SHELBY, BARBER, 2012; PALADY, 2004; STAMATIS, 2003).

Para a indústria farmacêutica e biofarmacêutica, estudos já descrevem abordagens para o uso da metodologia em equipamentos, validação de processos de limpeza, desenvolvimento de produtos e processos de fabricação (FAHMY, KONA, DANDU, 2012; MACHADO, MELO, 2007; MARTINS, FONSECA, LEMES, 2016; MITCHELL, 2000; MOLLAH, 2005; ROKEMBACH, OLIVEIRA, RIBEIRO, 2002; SANDLE, 2003; ZIMMERMANN, HENTSCHEL, 2011).

De uma forma geral, a aplicação do FMEA consiste nas seguintes etapas:

- Planejamento do FMEA;
- Identificação das funções/atividades/etapas;
- Identificação dos modos de falhas, causas e efeitos;
- Classificação dos índices de ocorrência, severidade e detecção;
- Cálculo do RPN e interpretação dos resultados;
- Recomendações de ações de mitigação dos riscos e melhorias;
- Acompanhamento.

Na abordagem FMEA prevista pela norma ABNT (2012) acerca das técnicas para análise de riscos, a fase de planejamento é descrita de forma mais detalhada e específica, sendo caracterizada pelos seguintes procedimentos a serem realizados antes do início da análise dos riscos: definição do escopo e objetivos do estudo, montagem da equipe, desdobramento/entendimento do processo ou outro objeto a ser submetido ao FMEA.

Ainda segundo a norma ABNT (2012) e Stamatis (2003), na etapa de planejamento do FMEA é recomendado que dados e informações necessárias acerca do objeto de estudo (processo, sistema e etc.) sejam levantadas para melhor embasar a análise a ser realizada, e as tomadas de decisões relacionadas a ela. Mapas de processos, fluxogramas, históricos de falhas, reclamações de clientes e especificações do produto são exemplos de informações relevantes a serem analisadas e disponibilizadas previamente às reuniões de riscos (STAMATIS, 2003).

Segundo Ramos (2006) as etapas de identificação das funções, modos de falha, causas e efeitos podem se beneficiar do uso de técnicas de análise de problemas, tais como

*brainstorming*¹. Para cada modo potencial de falha deve-se identificar as causas mais prováveis relacionadas a origem do aparecimento do problema e devem ser listadas as consequências dos efeitos potenciais negativos (RAMOS, 2006).

Na etapa de atribuição das pontuações, deve-se classificar os fatores dos riscos severidade, ocorrência e detecção com base em escalas elaboradas pela empresa. A multiplicação desses três índices gera o Número de Prioridade de Risco (NPR). Com esse número é possível priorizar os riscos, propondo ações para evitar a ocorrência de falhas e direcionando os recursos disponíveis da empresa para os riscos mais importantes. (RAMOS, 2006). Segundo Stamatis (2003), o uso do RPN na ferramenta FMEA é útil tanto para estabelecer um limiar para perseguir um risco, quanto ordenar as preocupações em relação ao processo analisado. Não existe um limiar padrão para perseguir um risco, este limite depende do grau de confiança que cada empresa quer adotar na sua análise e da escala de valores estabelecida (STAMATIS, 2003). Segundo Stamatis (2003), a determinação deste limite é obtida da seguinte forma: Para uma escala de 1 a 10, o máximo alcançado do RPN é 10 (severidade) x 10 (ocorrência) x 10 (detectabilidade) = 1000. Se a empresa deseja uma confiança estatística de 90% para a ferramenta, ou seja, que 90% dos valores mais altos de RPNs sejam tratados, então 90% de 1000 (um mil) é igual a 900 (novecentos); subtraindo-se 900 de 1000, tem-se o valor de 100 (cem). Isto significa que riscos com valores iguais ou acima de 100 (cem) de RPN devem ser perseguidos.

O acompanhamento é uma importante fase da aplicação da ferramenta que busca garantir que as ações propostas sejam implementadas e os benefícios e resultados desejados com o uso da técnica sejam alcançados. Após a execução das ações, nova avaliação do risco deve ser realizada a fim de verificar se o risco, ou seja, o novo NPR pode ser reduzido (STAMATIS, 2003).

É por meio do ciclo de avaliação, execução das ações e revisão dos riscos que a melhoria continua é alcançada e o uso do FMEA cria valor para a empresa (MARCONCIN, 2004).

A medida que ocorre a execução das etapas, todas as informações obtidas das análises devem ser registradas em formulários próprios, denominados formulários ou planilhas FMEA (STAMATIS 2003).

¹ O *brainstorming* ou “tempestade de ideias” é uma técnica utilizada para explorar o potencial de ideias de um grupo de maneira criativa e com baixo risco de atitudes inibidoras (LIMA, 2011).

Uma vez concluída as etapas de avaliação dos riscos, a Organização deve continuar seu processo de gestão por meio da revisão dos riscos mapeados (ISO, 2018). Para a metodologia FMEA, segundo Stamatis (2003), a revisão dos riscos deve ocorrer a partir da atualização do formulário FMEA, na frequência estabelecida pela empresa e sempre que houver mudanças. O autor afirma que o formulário FMEA deve ser “um documento vivo” e que, desta forma, a sua última versão deve sempre refletir a condição atual do processo, sistema, equipamento, serviço ou desenho gerido.

Estudos da aplicação da ferramenta em empresas de diferentes ramos de negócios apresentam os seguintes principais potenciais benefícios decorrentes da correta utilização do FMEA (FRANKLIN, SHEBL, BARBER, 2012; GARCIA, 2000; MARCONCIN, 2004; STAMATIS, 2003).

- Melhorar a qualidade, confiabilidade e segurança dos produtos e serviços;
- Contribuir com o aumento da satisfação de clientes;
- Reduzir tempo e custo de desenvolvimento de produtos;
- Estabelecer uma prioridade para tomada de ações de melhoria;
- Identificar características críticas ou significativas;
- Contribuir para a análise de um novo ou existente processo de manufatura;
- Contribuir para proposta de ações corretivas;
- Documentar um processo por meio de suas atividades, falhas potenciais e magnitude dos efeitos;
- Prover documentação histórica para futuras iniciativas, auxiliando nas mudanças de projetos, processos e serviços.

1.2.3.3 *Hazard Analysis and Critical Control Points* – HACCP (Análise de Perigos e Pontos Críticos de Controle)

A HACCP é uma ferramenta preventiva, sistemática e com característica proativa usada com a finalidade de identificação, avaliação e controle dos riscos. Preconiza a

manutenção da qualidade e segurança de um determinado produto, através da análise e controle do perigo, seja ele químico, físico e/ou biológico. É considerada uma importante ferramenta para minimizar os riscos por meio da utilização de controles ao longo de processos, originados, por exemplo, na aquisição das matérias primas, na produção e na manipulação (ISO, 2018).

1.2.3.4 *Preliminary Hazard Analysis* – PHA (Análise Preliminar de Perigos)

O PHA é uma ferramenta qualitativa de análise baseada na aplicação de experiências anteriores ou conhecimento de um risco ou falha para identificar futuros perigos, situações perigosas e eventos que possam causar danos, bem como estimar sua probabilidade de ocorrência para uma determinada atividade, instalação, produto ou sistema. A ferramenta consiste em: identificação das possibilidades que o evento aconteça; avaliação qualitativa do grau dos danos à saúde que possam resultar; classificação relativa do risco usando uma combinação de gravidade e probabilidade de ocorrência; identificação de possíveis medidas preventivas (ICH, 2005).

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

O HAZOP é uma ferramenta baseada em uma teoria que pressupõe que os eventos de risco são causados por desvios do projeto ou das intenções de operação. Trata-se de um *brainstorming* sistemático para identificar perigos usando as chamadas “palavras-guia” (não, mais, outros, parte de, etc.). Estas palavras são aplicadas a parâmetros relevantes – por exemplo, contaminação, temperatura – para ajudar a identificar possíveis desvios do uso normal ou intenções de desenho. Muitas vezes, forma-se uma equipe de pessoas com experiência no desenho do processo ou produto e sua aplicação (ICH, 2005).

1.2.3.6 Métodos básicos facilitadores da gestão de riscos

O mapeamento de processo e diagrama de causa e efeito são algumas das técnicas simples comumente usadas para estruturar as análises de riscos, organizando os dados e facilitando as tomadas de decisão.

O mapeamento de processos é uma ferramenta utilizada para representar a sequência e interação das atividades de um processo por meio de símbolos gráficos. Os símbolos proporcionam uma melhor visualização do funcionamento do processo, ajudando no seu entendimento e tornando a descrição do processo mais visual e intuitiva (GRAEML; PEINADO, 2007).

Já o diagrama de causa e efeitos, conhecido como Espinha de Peixe, Diagrama 6M ou Diagrama de Causa e Efeito tem como objetivo indicar a relação entre o efeito e as causas que contribuem para a ocorrência de uma falha (ICH, 2005).

1.3 Gerenciamento de Riscos à Qualidade na Indústria Farmacêutica

Tradicionalmente, as indústrias farmacêuticas e biofarmacêuticas nunca foram precursoras de soluções inovadoras de engenharia. Enquanto nas últimas décadas outros segmentos industriais de processamento e fabricação implementaram com sucesso tecnologias sofisticadas buscando melhorar a eficiência e conhecimento de seus processos, a fabricação de produtos farmacêuticos foi controlada por uma estrutura regulatória rígida que protegeu a qualidade dos medicamentos basicamente por meio da realização de testes das matérias - primas e produto final de operações baseadas em lotes, da manutenção das condições fixas de processo e da realização de controles em processo. Limitações relacionadas a esta lógica de garantia da qualidade já era bastante conhecida para os produtos biofarmacêuticos e de moléculas pequenas (RATHORE, WINKLE, 2009; YU, 2008).

No entanto tem se observado nos últimos anos o crescente interesse, tanto por parte das indústrias farmacêuticas quanto por parte dos órgãos reguladores, por maior segurança e qualidade de medicamentos, simultaneamente à redução dos custos da fabricação através da adoção de abordagens mais estruturadas dos processos de desenvolvimento e fabricação de medicamentos. A rápida propagação e aceitação de abordagens baseadas na ciência, criou um ambiente mais flexível para a implementação de novos recursos e práticas já conhecidas e utilizadas em outras áreas de negócio (RANTANEN; KHINAST, 2015).

A abordagem dos riscos como parte integrada do gerenciamento da qualidade na indústria farmacêutica foi umas das práticas que surgiu neste contexto, sendo introduzida na área farmacêutica a partir das discussões iniciadas pela Conferência Internacional de

Harmonização e publicação em 2005 do guia Q9 *Quality Risk Management* – Gerenciamento de Riscos à Qualidade (ICH, 2005).

Dentre os resultados esperados pela adoção da prática nas operações farmacêuticas destacam-se a redução dos riscos à qualidade envolvidos na produção de medicamentos, otimização dos custos, maior embasamento científico nas tomadas de decisão, redução do número de inspeções sanitárias e mudança do tradicional paradigma de reação e de correção das falhas da maioria das empresas, para uma postura proativa de prevenção das falhas (FDA, 2006).

A gestão de riscos à qualidade do produto farmacêutico pode abranger diversas atividades na indústria farmacêutica como a pesquisa e desenvolvimento, cadeia de suprimentos, fabricação, embalagem, controle de qualidade, armazenamento, distribuição, inspeção e em todo ciclo de vida do produto (ICH, 2005).

Nos processos de fabricação e embalagem de medicamentos, é possível obter, com a aplicação da abordagem de riscos, os seguintes resultados (ICH, 2005):

- Maior facilidade de implementação de melhoria contínua dos processos ao longo do ciclo de vida do produto;
- Identificação de riscos e maior facilidade na comunicação, entre autoridades regulatórias e empresas, dos controles existentes para mitigação dos riscos potenciais à qualidade dos produtos fabricados;
- Auxílio no desenvolvimento do processo produtivo e, conseqüentemente, na construção da qualidade do produto, a fim de que consistentemente seja entregue a performance pretendida;
- Aumento do conhecimento em torno da performance do processo e da qualidade do produto;
- Redução da variabilidade dos atributos de qualidade;
- Redução desvios de qualidade nos lotes fabricados;
- Redução das falhas nas operações de manufatura;
- Avaliação da necessidade de controles adicionais dos parâmetros dos processos e atributos de qualidade dos produtos;
- Avaliação da necessidade de estudos adicionais em torno das operações de manufatura.

1.3.1 Guias e regulamentação sobre o gerenciamento de riscos à qualidade na indústria farmacêutica

Com o aumento do reconhecimento da importância dos sistemas de qualidade na indústria farmacêutica, se tornou evidente para este segmento que a gestão do risco de qualidade seria um componente valioso de um sistema de qualidade efetivo (ICH, 2005). Apesar da redução do risco a zero não ser um objetivo realista, afinal todo produto ou processo tem riscos associados, a proteção do paciente ao se gerenciar os riscos envolvidos na fabricação de medicamentos passou a ser considerada necessária na indústria farmacêutica (VESPER, 2006).

Como forma de direcionar e harmonizar a abordagem de risco no ambiente farmacêutico, algumas publicações foram desenvolvidas por órgãos regulatórios da área, sendo a norteadora de todas, o guia Q9 do ICH (ICH, 2005).

1.3.2 Guia Q9 - ICH

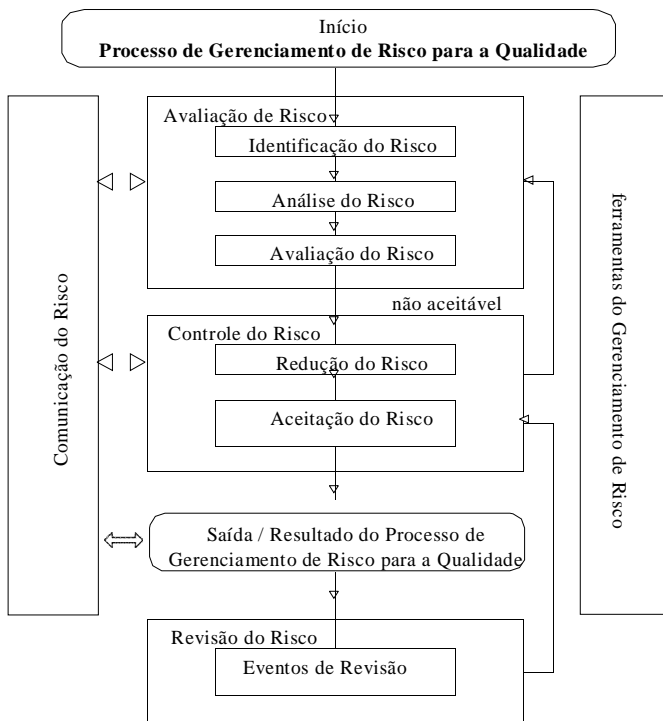
O guia Q9 - Nono guia da qualidade publicada pela Conferência Internacional de Harmonização - foi o pioneiro a tratar das diretrizes do gerenciamento de riscos à qualidade voltada para a indústria farmacêutica (ICH, 2018).

Em novembro de 2005, a versão atual do guia foi aprovada e disponibilizada com o objetivo de oferecer uma abordagem sistêmica sobre a gestão de riscos à qualidade de produtos farmacêuticos e servir de fonte de informação complementar aos demais guias da qualidade do ICH (ICH, 2005).

Neste guia são abordados tópicos como os princípios do gerenciamento de risco, seu processo geral, metodologia, exemplos de ferramentas para desenvolvimento de uma análise de risco e potenciais aplicações na indústria farmacêutica (ICH, 2005).

Conforme apresentado na figura 2, o processo sistemático proposto no guia também pressupõe a execução das etapas de avaliação, controle, comunicação e revisão dos riscos à qualidade de medicamentos (ICH, 2005).

Figura 2: Visão geral do processo de gerenciamento de risco à qualidade.



Fonte: elaboração própria, adaptado (ICH, 2005).

A publicação Q9 delinea como princípios básicos o conhecimento científico para a análise dos riscos voltada à segurança do paciente e à qualidade do produto. Reforçando a importância do embasamento científico e a racionalização dos recursos na indústria farmacêutica, o guia ressalta que o nível do risco a ser avaliado é o que deve determinar o nível de formalidade, documentação e esforço na mitigação dos riscos (ICH, 2005).

Apesar das maiorias das iniciativas do uso do gerenciamento de riscos nas indústrias farmacêuticas serem ainda relacionadas ao processo de controle de mudanças e atividades de validação (VESPER, 2006), a abordagem de riscos pode ser aplicada a diversos aspectos das operações farmacêuticas, tais como desenvolvimento, manufatura, distribuição, armazenamento, controle de qualidade, uso das matérias-primas, solventes e materiais de embalagem (ICH, 2005).

1.3.3 Regulamentações na indústria farmacêutica acerca do gerenciamento de riscos

O processo de gerenciamento de riscos como parte integrada do sistema de qualidade da indústria farmacêutica foi internalizado nas legislações das agências regulatórias da União Européia (EMA), Estados Unidos (FDA), Japão (MHLW/PMDA), Canadá (*Health Canada*) e Suíça (*Swissmedic*) (ICH, 2018).

Desde 2013, a OMS também disponibilizou uma publicação acerca dos requerimentos para a gestão de riscos à qualidade, anexo a Serie de Relatórios Técnicos N° 981, como parte de suas publicações relacionadas ao tema de garantia da qualidade de medicamentos. O objetivo das diretrizes propostas por este documento era orientar a indústria farmacêutica no desenvolvimento e implementação de um efetivo sistema de gerenciamento de riscos à qualidade (WHO, 2013). Assim como as demais publicações de qualidade da OMS, este documento é utilizado como padrão para a avaliação de fabricantes de medicamentos candidatos ao seu Programa de Pré-Qualificação, além de servir como base para o fornecimento de orientação, assistência técnica e treinamento nos países, colaborando na implementação de diretrizes globais na regulamentação de medicamentos (WHO, 2013).

No Brasil, no que tange a prática de gerenciamento de riscos, está ainda não possui caráter normativo como parte das BPF. Ainda não está previsto nas diretrizes para fabricação de medicamentos da Anvisa a necessidade de uma abordagem formal de gestão de riscos integrada as atuais práticas de gestão da qualidade na indústria farmacêutica (TEIXEIRA, 2016). Apesar de já haver requerimentos explícitos para o uso da análise de riscos em atividades pontuais como validação e alterações pós-registro, ainda não há publicado uma legislação sobre o entendimento e expectativa em relação ao processo de gestão de riscos por parte da agência regulatória brasileira, ou um guia orientando sobre a realização de análises de riscos ou padronizando o uso de ferramentas para tais avaliações (BRASIL, 2016; BRASIL, 2010; TEIXEIRA, 2016).

Mesmo sem ter ainda nenhuma publicação técnica específica por parte do órgão brasileiro, é esperado que em curto prazo a pratica seja incorporada na legislação brasileira (TEIXEIRA, 2016). Por ter sido aceita em 2016 como novo membro do ICH, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária adquiriu como compromisso, no prazo de cinco anos, de adequar sua legislação ao conjunto de guias do grupo ICH (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2016).

1.4 O produto farmacêutico antimalárico ASMQ

1.4.1 Malária e a saúde pública

Segundo Acheson (1988), Saúde Pública é definida como “a arte e ciência de prevenir doenças, prolongar vidas e promover a saúde através dos esforços organizados da sociedade”. Sob uma visão geral, os serviços de saúde pública têm como objetivo promover saúde e bem-estar de forma sustentável, fortalecendo as ações integradas e reduzindo as desigualdades (WHO, 2019b).

A malária é um significativo problema de saúde pública nos países acometidos pela doença (MSF, 2018). De acordo com dados da OMS, a grande maioria dos casos relatados em 2017 foram atendidos nos serviços públicos de suas regiões. (WHO, 2018c)

Conforme afirmado por Sachs e Malaney (2002), “onde a malária prospera mais, as sociedades prosperaram menos”. A distribuição mundial do produto interno bruto per capita apresenta uma forte correlação entre a malária e a pobreza, tendo países endêmicos da malária taxas mais baixas de crescimento econômico (GALLUP; SACHS, 2001). Existem múltiplos canais pelos quais a malária impede o desenvolvimento socioeconômico, nestes caminhos estão incluídos: efeitos na fertilidade, crescimento da população, poupança e investimento, produtividade do trabalhador, absenteísmo, mortalidade prematura e custos médicos (SACHS; MALANEY, 2002).

1.4.2 A doença

A malária é uma doença infecciosa, febril, potencialmente grave, causada pelo protozoário do gênero *Plasmodium*, transmitida ao homem na maioria das vezes pela picada de mosquitos infectados do gênero *Anopheles*. Os sintomas mais comuns são febre, fadiga, vômitos e dores de cabeça. Em casos graves pode causar icterícia, convulsões, coma ou morte. Quando não é tratada, a doença pode recorrer meses mais tarde (VERONESI, 1991).

Cinco espécies de protozoários do gênero *Plasmodium* podem causar a malária humana: *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae*, *P. ovale* e *P. knowlesi*. A espécie *P.*

falciparum é o parasita da malária mais agressivo, mais prevalente no continente africano e é responsável pela maioria das mortes relacionadas com a malária globalmente. A espécie *P. vivax* é o parasita dominante da malária na maioria dos países fora da África subsaariana e causa um tipo de malária mais branda. Juntos representam a maior ameaça para populações de áreas de risco ao redor do mundo. A espécie *P. malariae* é encontrado em todas as regiões do mundo, causa uma malária mais branda do que as espécies citadas anteriormente e a única dentre as 5 (cinco) do gênero que possui três dias de ciclo (as demais espécies apresentam dois dias), ocasionando febre quartã. A espécie *P. ovale* é encontrada predominantemente na África e nas ilhas pacíficas. Ela é biológica e morfológicamente muito semelhante ao *P. vivax*, no entanto acomete indivíduos negativos para grupos sanguíneos *Duffy*², que é o caso da maioria dos residentes na África Subsaariana. A espécie *P. knowlesi* é encontrada no Sudeste da Ásia, em especial na Malásia, como um patógeno natural de macacos. Recentemente foi reconhecido como uma significativa causa de malária zoonótica, ou seja, capaz de infectar humanos, podendo ocasionar casos não complicados, complicados e fatais da doença (CDC, 2018a).

Normalmente a malária é transmitida por meio das picadas de mosquitos *Anopheles* fêmeas, apesar de poder ser transmitida também de mãe para feto, na gravidez, compartilhamento de seringas e transfusão de sangue (FIOCRUZ, 2013). Cerca de 80 espécies do mosquito *Anopheles* transmitem malária, sendo 15 delas consideradas importantes vetores da doença. Geralmente estes vetores picam entre o crepúsculo e o amanhecer. O mosquito contrai o parasita *Plasmodium* quando se alimenta do sangue de uma pessoa infectada. Uma vez dentro do mosquito, o parasita multiplica-se e desloca-se desde o estômago até às glândulas salivares (PAHO, 2012).

A intensidade da transmissão depende dos fatores relacionados ao parasita, ao vetor, ao hospedeiro humano e ao meio ambiente. Desta forma, algumas populações correm um risco consideravelmente maior de contrair a malária e desenvolver doenças graves do que outras. Bebês, crianças menores de 5 anos de idade, mulheres grávidas e pacientes com HIV / AIDS, bem como imigrantes não imunes, populações móveis e viajantes são grupos especialmente suscetíveis a doença. Em áreas com alta transmissão de malária, mais de dois terços (70%) de todas as mortes por malária ocorrem em crianças menores de 5 anos (WHO, 2017b).

² Sistema de grupo sanguíneo *Duffy*: é a classificação do sangue humano com base na presença de glicoproteínas conhecidas como antígenos Fy na superfície dos glóbulos vermelhos, células endoteliais e células epiteliais nos alvéolos dos pulmões e nos túbulos coletores dos rins (LANGHI; BORDIN, 2016).

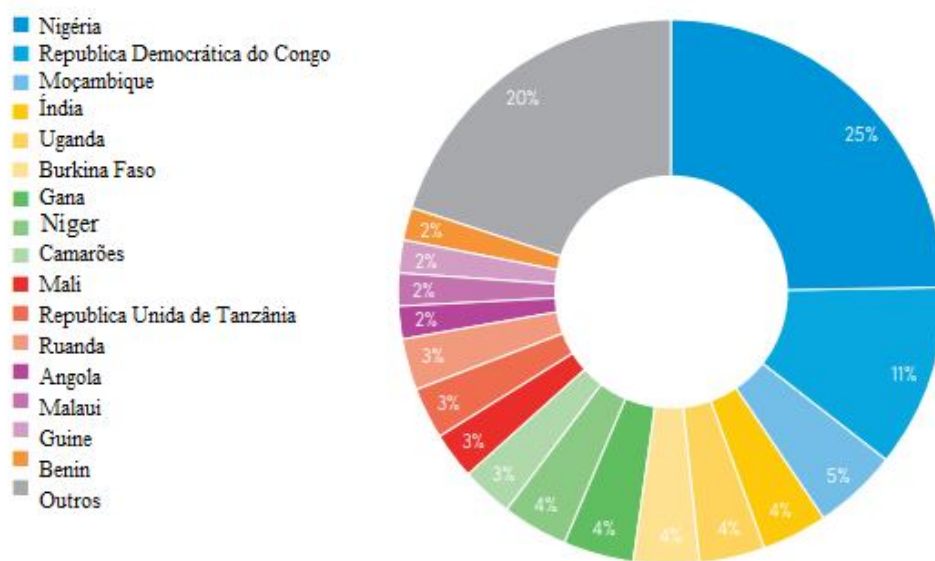
Em 2017, apesar da maioria dos casos e óbitos ocorrerem na África subsaariana, os continentes da Ásia, Américas e Oceania ainda se encontram ameaçadas pela doença (WHO, 2018c).

A malária, além de causar danos à saúde da população acometida pela doença, causa estragos no nível socioeconômico, representando um impacto enorme para a receita de países endêmicos e uma carga importante nos serviços de saúde (MSF, 2018).

1.4.3 Distribuição de casos de malária no mundo

Em 2017 foram estimados 219 milhões de casos de malária distribuídos pelo mundo. Comparado a 2016, cerca de 2 milhões a mais de casos ocorreram globalmente. Conforme apresentado na figura 3 e de acordo com o Relatório Mundial de Malária de 2018 da OMS, 15 países da África e Índia são responsáveis por cerca de 80% dos casos totais de malária do planeta. A Nigéria apresentou a maior proporção global de casos (25%), seguido da República Democrática do Congo (11%), Moçambique (5%) e Índia (4%) (WHO, 2018c).

Figura 3. Distribuição estimada entre países do mundo, do total de casos de malária em 2017

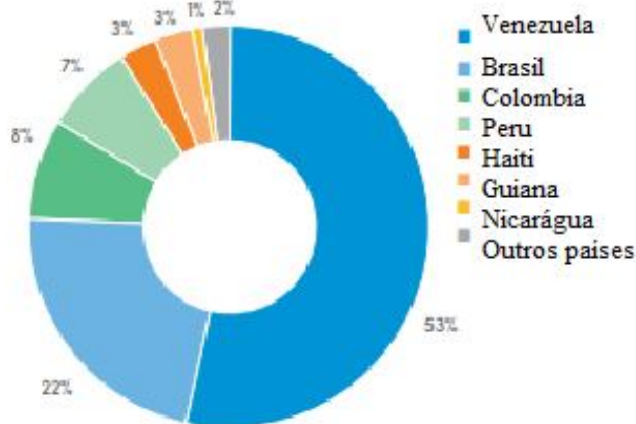


Fonte: elaboração própria, adaptado (WHO, 2018c)

Apesar da região das Américas apresentar o menor número de casos dentre as 5 regiões da OMS com notificações em 2017, esta região apresentou um aumento substancial (>20%) na incidência de casos entre 2016 e 2017 em 7 (sete) países (Belize, Brasil, Costa Rica, Guiana Francesa, México, Nicarágua e Venezuela). Este cenário teve como principal razão o aumento da transmissão da malária nos países Venezuela, Brasil e Nicarágua. Em 2017 foram notificados 976.000 casos da doença no continente americano. Esta foi a única região das Américas que não registrou redução da taxa de mortalidade da doença em relação ao ano de 2010 (WHO, 2018c).

Conforme apresentado na figura 4, Brasil e Venezuela foram responsáveis por cerca de 75% dos casos na região das Américas no ano de 2017, sendo a contribuição brasileira de 22% do total do continente (WHO, 2018c).

Figura 4: Distribuição estimada de casos de malária na Região das Américas em 2017



Fonte: Elaboração própria, adaptado (WHO, 2018c)

No sentido oposto dos países vizinhos americanos que ainda permanecem sob o risco da malária, de acordo com a OMS, Argentina, Belize, Costa Rica, Equador, El Salvador, México e Suriname caminham para o alcance do objetivo de eliminação da malária até 2020 (WHO, 2018c). Segundo Bretas, Hiwat e van Eer (2018), baseado na experiência do país Suriname, a pronta disponibilidade local de adequados métodos de prevenção e tratamento são os fatores chaves para o controle e eliminação da doença em uma população.

1.4.4 Prevenção

O controle e a erradicação da malária demandam uma abordagem multifacetada. A prevenção da transmissão da infecção via mosquitos vetores é a principal forma de evitar a transmissão da doença. Duas formas principais de controle vetorial são reconhecidas: mosquiteiros tratados com inseticida e pulverização residual interna (MMV, 2018).

O mosquiteiro tratado com inseticida é a medida mais utilizada pelos programas de saúde pública. Segundo a OMS, é recomendável a cobertura com o mosquiteiro para todas as pessoas em risco de contrair a malária. Em paralelo, são necessárias estratégias eficazes de comunicação de mudança de comportamento, para garantir que estas pessoas durmam sob os mosquiteiros todas as noites e que eles sejam adequadamente conservados (WHO, 2017b).

A pulverização residual interna com inseticidas é uma poderosa medida para redução rápida da transmissão da malária. Seu potencial é alcançado quando pelo menos 80% das casas em áreas de risco são tratadas. A medida é eficaz por 3-6 meses, dependendo da formulação de inseticida utilizada e do tipo de superfície em que é pulverizada. De acordo com orientações da OMS, a realização da pulverização para proteger a população deve ocorrer antes das estações chuvosas, período com maior incidência da malária (WHO, 2017b).

Alguns medicamentos antimaláricos também podem ser usados como medida de prevenção da malária. Em populações específicas e subgrupos (como mulheres grávidas, crianças e outros grupos de alto risco) ou para contextos específicos (como viajantes) a quimioprofilaxia é recomendada, conforme orientação médica, para evitar a doença (CDC, 2018b; WHO, 2017d).

Atualmente não existe vacina comercialmente disponível para a Malária. Segundo a OMS, a complexidade do parasita faz o desenvolvimento de um produto para imunização muito difícil. Progressos recentes foram realizados com a conclusão de um ensaio de Fase III de um candidato. Mais de 20 outras vacinas estão sendo avaliadas atualmente em ensaios clínicos ou em desenvolvimento pré-clínico avançado (WHO, 2019a).

1.4.5 Diagnóstico e tratamento

O diagnóstico e tratamento da malária têm como principais objetivos prevenir a morte e reduzir a transmissão da doença. Segundo recomendações da OMS, todos os casos suspeitos de malária devem ser confirmados por meio de microscopia, em amostras de sangue colhidas do paciente, ou de Testes de Diagnóstico Rápido (TDR), que consistem de pequenos dispositivos móveis para detecção de antígenos específicos dos parasitas em gotas de sangue de pessoas infectadas. O diagnóstico preciso facilita o controle das doenças febris e garante que os medicamentos antimaláricos sejam usados apenas quando necessário. Somente em áreas onde o teste de diagnóstico não esteja disponível, é recomendado o início do tratamento da malária apenas com a suspeita clínica (BRASIL, 2014; WHO, 2017d).

As opções específicas de tratamento dependem das espécies de malária, da probabilidade de resistência aos medicamentos (com base em onde a infecção foi adquirida), da idade do paciente, do estado de gravidez e da gravidade da infecção (MMV, 2018; WHO, 2015).

Com base no Guia de Tratamento da Malária da OMS, a forma não complicada e causada pelo *P. falciparum* – forma que representa o maior número de casos no mundo – deve ser tratada com uma das seguintes terapias de combinação baseada em artemisinina, tradução do termo em inglês *artemisinin combination therapy* (ACT), exceto para mulheres grávidas no primeiro trimestre (WHO, 2015):

- Artesunato + amodiaquina;
- Artesunato + mefloquina;
- Diidroartemisinina + piperquina;
- Artemeter + lumefantrina;
- Artesunato + sulfadoxina-pirimetamina.

Para a malária causada pelo *P. vivax*, além da terapia com ACT, os medicamentos Cloroquina ou Primaquina, em áreas em que não são observados parasitas resistentes à substância, também são considerados opções de tratamento (WHO, 2015).

O uso de terapias combinadas baseadas em artemisinina permanece eficaz, apresentando uma taxa de eficácia acima de 95%, segundo dados apresentados no Relatório de Malária publicado em 2018 pela OMS (WHO, 2018c).

1.5 Rede Brasileira de Produção Pública de Medicamentos (RBPPM)

Direcionado principalmente para a fabricação de medicamentos destinados aos programas de saúde pública em assistência farmacêutica, o parque industrial público no Brasil é formado por um conjunto de laboratórios públicos, de abrangência nacional (OLIVEIRA; LABRA; BERMUDEZ, 2006). De acordo com Magalhães, Antunes e Boechat (2011), esses fabricantes, os Laboratórios Farmacêuticos Oficiais, LFOs, agem não somente na manufatura de produtos, mas também estrategicamente como promotores de política, desenvolvedores de medicamentos e como reguladores no mercado nacional.

A Rede Brasileira de Produção Pública de Medicamentos é composta por 23 (vinte e três) LFOs ativos, situados nas regiões Nordeste, Centro-Oeste, Sudeste e Sul do país. Nesta Rede são produzidas cerca de 309 apresentações de medicamentos, estando dentre o grupo de produtos disponibilizados para a população os anti-hipertensivos, antidiabéticos, analgésicos, antirretrovirais e os antimaláricos (MAGALHÃES, ANTUNES, BOECHAT, 2011).

1.6 Produção do antimalárico Artesunato+Mefloquina pelo Laboratório Farmacêutico Oficial cenário do estudo

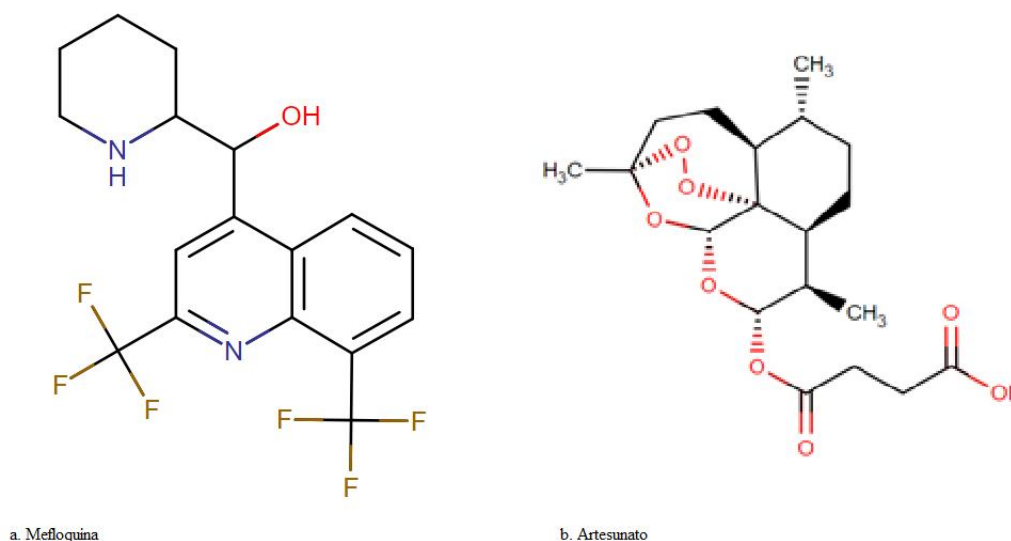
Dentre cerca de 50 tipos de medicamentos diferentes fabricados pelo laboratório público estudado, encontra-se o produto farmacêutico antimalárico Artesunato +Mefloquina (FIOCRUZ, 2017b).

O Artesunato+Mefloquina é um medicamento composto pela combinação dos princípios ativos antimaláricos Artesunato e Mefloquina, em doses fixas.

A droga Mefloquina (figura 5) é uma molécula 4-quinolina metanol sintética, quimicamente correlacionada com a quinina, que tem forte ação esquizotocida sanguínea (que age destruindo as formas do parasita sangue). O Artesunato (figura 5) é o ativo do produto farmacêutico que faz parte do grupo de drogas antimaláricas derivadas de artemisinina. A artemisinina é a substância ativa isolada das folhas da espécie *Artemisia annua*, que vem sendo utilizado na China como antimalárico há mais de 2000 anos. Ao longo dos anos foram sendo sintetizados análogos desta substância, com o objetivo de aumentar a sua solubilidade e melhorar a eficácia antimalárica, sendo um dos principais representantes

destes derivados a droga Artesunato. Atualmente, o uso dos derivados de artemisinina, como monoterapia, são fortemente desestimulados. Em vez da monoterapia, é recomendado para o tratamento da malária não complicada por *P. falciparum* as terapias combinadas a base da artemisinina, a fim de melhorar a eficácia e evitar a seleção de parasitas resistentes. (KATZUNG; TREVOR, 2017).

Figura 5: Estrutura Molecular das drogas Mefloquina e Artesunato.



Fonte: DRUGBANK, 2018.

O desenvolvimento do medicamento Artesunato+Mefloquina (ASMQ) produzido pela indústria farmacêutica cenário deste estudo foi resultante de uma inovadora parceria com a Organização Internacional de Pesquisa e Iniciativa para Medicamentos de Doenças Negligenciadas, em inglês *Drugs for Neglected Diseases initiative* (DNDi), tendo sido seu registro no Brasil concedido pela Anvisa no ano de 2008 (DNDi, 2008). O projeto foi iniciado com base na sugestão feita pelo grupo de consulta técnica de drogas antimaláricas da OMS. A terapia combinada na mesma unidade farmacêutica teve como objetivos principais facilitar a adesão ao tratamento, simplificando a dose do paciente (tomada de apenas 1 comprimido por dia, por três dias) e evitar que, principalmente em países com baixos recursos, fossem adquiridos e distribuídos apenas uma das drogas para a população (WELLS; DIAP; KIECHEL, 2013). Conforme objetivo da iniciativa sem fins lucrativos, o resultado deste projeto internacional envolvendo membros de várias partes do mundo foi um produto

acessível de dose fixa combinada de Artesunato e Mefloquina, de fácil administração, disponibilizado para uso na América Latina e na Ásia (DNDi, 2015). O laboratório público desenvolvedor do produto ASMQ objeto deste estudo permanece como único fabricante deste tipo de ACT no Brasil (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2019).

O ASMQ produzido pela empresa brasileira, além de ser o primeiro ACT em dose fixa que pôde ser armazenado em clima tropical por três anos, atendeu as necessidades das crianças, principais vítimas da malária, por meio da formulação de uma concentração pediátrica, disponível em duas apresentações: 3 ou 6 comprimidos revestidos (DNDi, 2008).

Segundo a OMS, mesmo após anos de uso de terapias combinadas a base da substância artemisinina, terapias combinadas permanecem sendo o mais efetivo tratamento para infecções não complicadas da malária. A maioria dos pacientes que apresentaram a forma da doença resistente à artemisinina pôde ser curada com o uso de ACT (WHO, 2017a).

1.6.1 Pré-qualificação do produto ASMQ junto a OMS

A certificação fornecida pela OMS aos fabricantes de medicamentos e seus produtos é um importante critério, em conjunto com outros fatores relacionados à aquisição, usado pelas Nações Unidas e outras agências de financiamento em suas decisões de compra de medicamentos e outros produtos para a saúde (WHO, 2018a).

Em 2012, por intermédio de uma empresa indiana, o produto ASMQ obteve a pré-qualificação junto à OMS, podendo, a partir de então, ser comercializado em qualquer parte do mundo. Com sua inclusão na lista de fabricantes pré-qualificados, o fabricante indiano – que recebeu a tecnologia após um acordo de transferência com o LFO cenário do estudo, formalizado em 2008 – pôde ofertar seu produto para diversas organizações internacionais financiadoras, como o Fundo Global de luta contra a AIDS, Tuberculose e Malária e a *United Nations Children's Fund* (UNICEF), aumentando suas possibilidades comerciais e auxiliando no acesso universal ao tratamento da doença. (COUTO, 2014).

Em 2013, a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) concedeu a este laboratório público brasileiro o direito de fornecer o antimalárico ASMQ aos Estados-Membros, por meio do Fundo Estratégico da entidade. A decisão representou um importante passo para a unidade produtora no caminho pela busca da pré-qualificação de seu produto

junto à OMS (FIOCRUZ, 2013). Atualmente o ASMQ a ser analisado neste trabalho encontra-se na lista de produtos farmacêuticos acabados convidados para pré-qualificação e em avaliação pela OMS (WHO, 2018b).

Mais que uma vantagem comercial para as empresas fabricantes, a inclusão de medicamentos prioritários no programa de avaliação da OMS é uma importante ferramenta para a avaliação da qualidade, segurança e eficácia de produtos distribuídos para as populações necessitadas. Este é o benefício primário do programa para todos os envolvidos (WHO, 2018a).

Segundo Bassat *et al.* (2016) e Walker *et al.* (2018), apesar da malária ser evitável e tratável, um importante contribuidor para a morbidade e mortalidade desnecessárias causadas pela doença é a produção e distribuição de medicamentos antimaláricos de baixa qualidade. Medicamentos de baixa qualidade incluem aqueles que podem conter quantidades incorretas ou até mesmo nenhum ingrediente ativo, que não atendem a padrões de qualidade convencionais, que se degradam ao longo do tempo, ou até mesmo que são deliberadamente falsificados para ganho monetário (WALKER *et al.*, 2018).

Em vários estudos, foram relatados que 4-92% dos antimaláricos testados eram de má qualidade. Isto representa um enorme risco para a população submetida ao uso destes medicamentos, resulta em custos adicionais para os indivíduos e países que já apresentam baixa renda e ocasiona a falta de confiança nos tratamentos (NAYYAR *et al.*, 2012; WHO, 2009).

Segundo Newton (2016), há indícios de que a baixa qualidade de medicamentos antimaláricos fabricados e disponibilizados para as populações acometidas pela doença ao longo dos anos, como por exemplo, produtos contendo quantidades subterapêuticas do princípio ativo, foi o que na realidade causou a resistência às drogas existentes, e não a resistência do parasita.

De acordo com Bassat *et al.* (2016), é vital que todas as partes interessadas envolvidas nos esforços contra a malária ampliem e fortalecem suas ações no sentido de evitar a circulação de antimaláricos de baixa qualidade no mundo, e assim, efetivamente apoiem o desenvolvimento global da saúde e programas de eliminação da malária.

2 JUSTIFICATIVA

Estudos vêm evidenciando que a baixa qualidade de medicamentos antimaláricos fabricados e distribuídos no mundo é um importante causador de mortes desnecessárias pela Malária, além de, possivelmente, ser a principal causa da resistência dos parasitas às drogas atuais existentes. Neste contexto, o presente trabalho se justifica por objetivar, por meio da aplicação da ferramenta de análise de riscos FMEA, aumentar a garantia da qualidade, eficácia e segurança do produto Artesunato+Mefloquina fabricado por um laboratório público no Brasil, além de contribuir com o propósito da empresa de ampliar o acesso a este importante medicamento a outras partes do mundo, por meio da sua inclusão na lista de produtos pré-qualificados da OMS.

Como contribuição acadêmica, este trabalho se justifica por apresentar uma válida abordagem para o uso da ferramenta FMEA em processos de fabricação de produtos farmacêuticos, evidenciando benefícios e dificuldades com a aplicação da técnica, e por disponibilizar um manual específico e detalhado da aplicação do FMEA para fabricantes de medicamentos, a fim de auxiliá-los na avaliação e no uso do FMEA, como alternativa de ferramenta para a gestão de riscos à qualidade. Apesar de já existirem algumas publicações acerca da aplicação do FMEA para a adoção da abordagem de riscos na indústria farmacêutica, ainda há poucos estudos de seu uso em processos de fabricação de medicamentos, e praticamente nenhuma evidenciação de potenciais benefícios destas aplicações neste tipo de empresas, além do clássico benefício de detecção de falhas antes de sua ocorrência. Também não há ainda publicado um guia regulatório nacional ou internacional, ou um guia técnico similar, para a utilização desta ferramenta em uma abordagem de riscos à qualidade na indústria farmacêutica, como é atualmente encontrado para a alternativa ferramenta de análise de riscos Análise de Perigos e Pontos Críticos de Controle (HACCP, sigla do termo em inglês *Hazard Analysis and Critical Control Point*).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Analisar os riscos à qualidade do processo de fabricação do produto Artesunato+Mefloquina, por meio da aplicação da ferramenta FMEA, avaliando a sua adequação, os benefícios e dificuldades do uso da técnica para o exemplo selecionado, e propor um manual de utilização da ferramenta para a gestão de riscos de processos de manufatura de produtos farmacêuticos.

3.2 Objetivos específicos

- 1- Realizar o levantamento e análise da documentação técnica de fabricação do medicamento ASMQ, e registros de dados históricos de falhas de qualidade relacionadas ao processo e ao produto;
- 2- Aplicar a ferramenta FMEA para identificar e analisar os riscos potenciais à qualidade do produto ASMQ provenientes das suas operações de fabricação, avaliando a adequação da técnica, os benefícios e dificuldades da sua aplicação para o exemplo estudado;
- 3- Desenvolver um manual para a utilização da ferramenta FMEA no gerenciamento dos riscos à qualidade de processos produtivos de medicamentos na indústria farmacêutica.

4 METODOLOGIA

4.1 Levantamento e análise da documentação técnica de fabricação do medicamento ASMQ e registros de dados históricos de falhas de qualidade relacionadas ao processo e ao produto

Com a finalidade de coletar dados acerca do processo de manufatura do produto ASMQ e de sua qualidade, incluindo dados históricos de falhas ocorridos durante sua fabricação e falhas no atendimento às especificações de qualidade do produto, no período de setembro a dezembro de 2017 foram realizados os levantamentos dos seguintes documentos disponíveis no Laboratório Oficial Farmacêutico fabricante:

- Documentação mestre de fabricação ou fórmula-mestre do produto ASMQ utilizada na produção de lotes industriais e registrada na Anvisa, disponíveis eletronicamente na rede corporativa do laboratório, drive da Garantia da Qualidade;

- Dados históricos de falhas de qualidade relacionados ao processo de fabricação e produto ASMQ, disponíveis nos registros dos Relatórios de Desvios mantidos eletronicamente no Sistema ERP³ do laboratório farmacêutico (módulo de Qualidade); e nos registros de reclamação de mercado, arquivados eletronicamente no sistema informatizado da área de Atendimento ao Cliente;

- Mapas do processo de fabricação do produto, mantidos e disponibilizados em arquivo eletrônico pela área de Produção do laboratório.

Para obtenção das informações e conhecimentos acerca do processo e produto ASMQ contidos nestas documentações técnicas, análises documentais foram realizadas conforme descrição e racional apresentados a seguir:

- Documentação mestre de fabricação ou fórmula-mestre do produto ASMQ: Na análise destes documentos buscou-se principalmente identificar as etapas e tecnologia envolvidas na fabricação do produto, a rota e procedimentos prescritos para tal manufatura, as características críticas para a qualidade do medicamento estudado – traduzidas por meio dos atributos críticos

³ Sistema ERP: em inglês *Enterprise Resource Planning*, é um Sistema de Planejamento de recurso corporativo, que integra todos os dados e processos de uma organização em um único sistema (ex. sistema SAP) (TURBAN, 2010).

de qualidade – e principais elementos estabelecidos para o processo, tais como parâmetros críticos de processo, matérias-primas e equipamentos. A partir do estudo das informações contidas na documentação buscou-se compreender o processo a ser submetido à ferramenta FMEA e identificar os atributos especificados para o produto e os elementos críticos do processo, assim como sua relação. Optou-se por elaborar uma breve descrição do roteiro de manufatura do produto e um fluxograma geral do processo, relacionando as etapas de fabricação às principais informações estudadas sobre o processo.











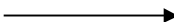
- Registros de dados históricos de falhas de qualidade e reclamações: Na análise destes dados históricos buscou-se identificar os tipos de falhas já ocorridas durante o processo de fabricação de lotes do medicamento – com impacto ou não no atendimento às especificações de qualidade do produto – que foram registradas pela empresa, os números de ocorrências e causas relacionadas a estas falhas. Desta maneira, a partir do estudo destas informações buscou-se entender as formas em que historicamente o processo já falhou, a frequência com que falhou, assim como os efeitos destas falhas na qualidade do produto, de forma a ajudar e embasar a aplicação da ferramenta FMEA. Optou-se por apresentar os principais dados levantados e informações obtidas por meio de quadros, tabelas e gráficos, facilitando a visualização dos resultados.

- Mapas de processo das etapas de fabricação do produto: Para os mapas levantados o objetivo da análise foi desmembrar o processo em atividades mais simples, reconhecer os responsáveis pela execução destas tarefas, identificar as entradas e saídas do processo, assim como quantificar os elementos mapeados e envolvidos no processo de fabricação do medicamento. Esta quantificação teve como objetivo prever a complexidade da análise de riscos a ser elaborada para o processo estudado, e dar suporte a decisão de priorização e direcionamento do esforço do trabalho de análise às etapas avaliadas como críticas para a qualidade do produto.

Para a compreensão e análise dos mapas de processo disponíveis na empresa foi necessário o conhecimento dos significados dos símbolos utilizados na representação gráfica, conforme apresentado no Quadro 1.



Quadro 1: Significados dos símbolos nos mapas de processos construídos por meio da ferramenta Bizagi Modeler.

(continua)

Símbolo	Significado
	Tarefa: usado para representar uma simples atividade.
	Tarefa Manual: usado para representar um tipo de tarefa realizada manualmente.
	Tarefa no Sistema: usado para representar um tipo de tarefa realizada por um usuário em Sistema Informatizado.
	Subprocesso: É uma atividade que inclui um conjunto lógico de atividades (processo) e que pode ser mais detalhado a parte.
	Caminho: elementos usados para controlar divergências e convergências do fluxo.
	Início: indica o momento de início do processo.
	Início com mensagem: indica quando um processo inicia com o recebimento de uma mensagem de outro processo.
	Eventos Intermediários: indica alguma ocorrência durante o curso do processo, entre o início e o fim.
	Fim: indica quando um processo termina.
	Fim com mensagem: indica quando um processo termina e uma mensagem é enviada a outro processo.
	Fluxo da Sequência: usado para demonstrar a ordem com que as atividades estão ocorrendo.

Quadro 1: Significados símbolos dos mapas de processos construídos por meio da ferramenta Bizagi Modeler.

(continuação)

Símbolo	Significado
	Anotação: permite inserir informação adicional ao processo.
	Dados: fornece informações sobre entrada e saída de uma atividade.

Fonte: Elaboração própria, adaptado (BIZAGI, 2018)

Os mapas levantados foram apresentados como Anexos no presente trabalho. Optou-se também por apresentar os resultados da análise documental dos mapas em tabelas e quadros, simplificando a visualização e o entendimento dos dados e informações obtidas, e destacando os elementos considerados importantes para o conhecimento e compreensão do processo.

4.2 Aplicação da ferramenta FMEA

Para este trabalho, optou-se pelo uso da ferramenta FMEA para a análise de riscos à qualidade em virtude das seguintes constatações: ser esta ferramenta a de maior familiaridade e já usada no laboratório farmacêutico público cenário do estudo, já havendo disponível internamente um procedimento de análise de riscos, com ênfase na aplicação em sistemas computadorizados; ser do conhecimento da empresa a preferência da Anvisa pelo uso de tal ferramenta em outras atividades, como na área Regulatória, associada a notificação de mudanças pós registros; ser recomendado pela literatura seu uso para análise de processos de fabricação de produtos (STAMATIS, 2003).

Para a presente aplicação no processo de fabricação do produto farmacêutico, adotou-se a abordagem recomendada pela norma ABNT NBR ISO/IEC31010 (2012). Por serem as normas da ISO amplamente adotadas e aceitas no ambiente industrial farmacêutico, esta

escolha buscou garantir a aceitação da metodologia pelos principais interessados no estudo: gestores, alta direção da empresa estudada e autoridades regulatórias. Conforme previsto na abordagem recomendada por essa norma, a aplicação do FMEA neste trabalho seguiu os seguintes passos:

- Definição do escopo do estudo: A definição do escopo ocorreu antes do início das reuniões de análise, conforme recomendado por Stamatis (2003), e teve como objetivo responder a seguinte pergunta para o estudo a ser realizado: “No que o time irá trabalhar e no que não irá trabalhar”. Nesta etapa buscou-se que o time tivesse conhecimento da sua atribuição.

- Montagem da equipe: Para este estudo buscou-se limitar o tamanho do time FMEA a viabilização de um trabalho em equipe eficiente, conforme orientado por Zimmermann e Hentschel (2011). Conforme estudos publicados que citaram o número de participantes envolvidos em grupos de análises FMEA, a média de participantes foi de 8 (oito) por equipe (FRANKLIN; SHEBL; BARBER, 2012).

- Desdobramento do processo em etapas/atividades e definição das funções: O desdobramento dos processos em etapas e atividades e a definição das suas funções ocorreu com base em documentos da empresa que formalizavam o processo existente, como os mapas de processos e os procedimentos operacionais padrão. A informação levada em consideração nesta fase do FMEA foi como o processo deveria ser, ou seja, como ele foi desenhado e desenvolvido para operar, e não como de fato ele era ou poderia ser (STAMATIS, 2003). Conforme recomendado por Zimmermann e Hentschel (2011), a etapa de desdobramento e definição das funções do processo, também denominada de etapa de revisão do processo, ocorreu antes do primeiro encontro do time FMEA. Para auxiliar na tarefa prevista para esta etapa, a seguinte pergunta foi utilizada: “o que é previsto/esperado nesta atividade/etapa do processo?”. As frases sobre a função das etapas /atividades foram construídas de forma clara, em termos específicos, utilizando, de preferência, um verbo e um substantivo (STAMATIS, 2003).

- Identificação de falhas potenciais e existentes: Conforme recomendado por Aguiar e Salomon (2007), para cada operação levantou-se todos os possíveis modos de falhas, buscando identificar como cada função do processo poderia falhar em atender suas funções especificadas. Ao se considerar os possíveis modos de falhas, buscou-se pensar em termos de perda da função do processo e ser o mais específico possível na descrição da falha (STAMATIS, 2003). Seguindo ainda a recomendação de Stamatis (2003), uma forma útil utilizada para pensar durante a

identificação de modos de falhas foi a consideração da forma negativa da função definida do processo. Por exemplo, se a função definida para a atividade foi “medir a temperatura”, um modo de falha considerado foi “não medir a temperatura”. Já para a listagem das falhas conhecidas foram considerados os dados existentes na empresa, obtidas previamente por meio do levantamento histórico dos desvios/falhas do processo/produto ASMQ, além da experiência e conhecimento pessoal dos especialistas envolvidos na análise. Este passo e os subsequentes para a aplicação da ferramenta foram conduzidos durante as reuniões do time FMEA para análise dos riscos do processo.

- Identificação dos efeitos das falhas, suas causas e controles implementados – tanto para evitar que a falha ocorra, quanto para detectá-la: Identificados os modos de falhas, através do conhecimento teórico ou prático dos participantes, buscou-se identificar o efeito de cada falha na qualidade do produto, as causas reais ou potenciais que cada modo de falha poderia ter e os controles atuais do processo que poderiam detectar ou prevenir a ocorrência destas falhas (AGUIAR; SALOMON, 2007). Para a determinação do efeito de uma falha a pergunta direcionadora nesta etapa foi: “Qual é o possível impacto no atendimento às características especificadas e segurança do produto, caso a falha ocorra?”. Conforme recomendado por Stamatis (2003), na análise das causas das falhas, buscou-se determinar a causa-raiz, e não o sintoma desta falha. Para a determinação das causas, além das informações obtidas da análise dos dados históricos de desvios do processo/produto em questão, o conhecimento e experiência dos especialistas do grupo foi intensamente utilizado. Finalmente, para a determinação dos controles implementados foram utilizadas as informações obtidas das Fórmulas-Mestres do produto analisadas e outros documentos de suporte do sistema de qualidade do Laboratório estudado, tais como procedimentos operacionais padrão relacionados. Apenas os controles de falhas formalmente estabelecidos pela empresa foram considerados na análise realizada, garantindo assim a rastreabilidade e validade das informações registradas.

- Atribuição de valores para os fatores probabilidade (P) de ocorrência da falha, severidade (S) do efeito, detecção (D) da falha, conforme matriz estabelecida pela empresa estudada: Esta etapa da metodologia FMEA de análise do risco consistiu basicamente em responder três perguntas chaves: “Qual seria a criticidade do efeito da falha?”; “Qual seria a probabilidade da falha ocorrer?” e “Em qual probabilidade esta falha poderia ser detectada ou poderia ser evitada antes que afetasse o cliente?”. Os valores para severidade da consequência,

probabilidade de ocorrência da falha / causa e probabilidade de detecção de cada falha foi atribuído com base na resposta a estas três perguntas chaves, por meio de valores estabelecidos pela própria empresa em escalas apresentadas no Anexo B. Conforme descrito nestas escalas, a abordagem utilizada neste trabalho para analisar os fatores dos riscos identificados foi um sistema de pontuação de 1 (um) a 10 (dez) para cada uma das categorias, onde:

- Para severidade: o valor 10 (dez) deveria ser atribuído a efeitos de muita alta severidade e o valor 1(um) para efeitos de severidade mínima;
- Para ocorrência: o valor 10 (dez) deveria ser atribuído a ocorrências com frequência muito alta e o valor 1 (um) para ocorrências remotas;
- Para detecção: o valor 10 (dez) deveria ser atribuído a sistemas de detecção muito pobres, com probabilidade muito pequenas das falhas serem detectadas pela empresa, e o valor 1 (um) a excelentes métodos de detecção, com probabilidade muito alta das falhas serem notadas.

- Cálculo do Número de Priorização do Risco (RPN, sigla em inglês de *Risk Priority Number*) e avaliação da classificação do risco (aceitável ou inaceitável), conforme critérios definidos pela empresa estudada: Nesta etapa os riscos foram avaliados a partir do cálculo dos RPNs, conseguidos pela multiplicação dos fatores ocorrência (O), severidade (S), detecção (D). Dependendo da pontuação obtida da fórmula $S \times O \times D$, os riscos foram classificados como aceitáveis ou inaceitáveis, conforme critérios/limites estabelecidos pela empresa e apresentados no Anexo B. Como não há estabelecido em literatura um valor de pontuação a partir do qual uma ação deve ser considerada necessária, sendo este valor a ser determinado por cada Organização, para a empresa estudada foi estabelecido que para RPNs acima de 100 (cem), ações para redução do risco deveriam ser propostas.

- Identificação de possíveis ações de mitigação dos riscos para os modos de falhas classificados como inaceitáveis, ou de melhoria para outros riscos aceitáveis, porém considerados relevantes para a empresa: Para os riscos cujos valores de RPNs apresentaram-se acima de 100 e foram classificados como inaceitáveis, conforme critérios/limites estabelecidos pela empresa e apresentados no Anexo B, ações de mitigação foram propostas.

Para a elaboração da análise de riscos do processo em questão foi utilizado um formulário FMEA padrão, já disponível como parte do procedimento interno de análise de riscos do Laboratório, conforme modelo apresentado no Anexo A. O preenchimento de tal formulário ocorreu a medida em que os procedimentos para a aplicação da ferramenta foram sendo

executados, com a participação e validação da equipe multidisciplinar envolvida. Para melhor entendimento do modelo utilizado e informações nele contidos, os itens previstos neste documento foram numerados e divididos em 5 (cinco) partes, conforme apresentado abaixo:

Parte 1: Compreendida pela introdução do formulário e resumo dos resultados da análise de riscos realizada (capa do formulário). Nesta primeira parte foram refletidas as informações essenciais sobre o FMEA elaborado, fornecendo dados relevantes que podem ser necessárias durante o curso da elaboração do FMEA e após a realização da análise, documentando e mantendo o histórico do trabalho realizado.

Parte 2: Compreendido pelos itens (1), (2), (3), (4), (6) e (8) do formulário apresentado no Anexo A. Refletiram os resultados da etapa de identificação dos riscos de um processo de gestão de riscos. Forneceram as informações das etapas / atividades do processo estudado e suas funções, assim como os potenciais modos de falhas identificados para cada uma delas, associados as causas, efeitos e controles implementados para detecção e prevenção das falhas.

Parte 3: Compreendido pelos itens (5), (7) e (9) do formulário. Refletiram os resultados da execução da etapa de análise dos riscos de um processo de gestão de riscos. Forneceram as informações dos respectivos valores atribuídos de probabilidade de ocorrência (O) das falhas identificadas, severidade (S) dos efeitos e probabilidade de detecção (D) e prevenção destas falhas por meio dos controles implementados na empresa.

Parte 4: Compreendida pelos itens 10 e 11 do formulário FMEA apresentado. Refletiram os resultados da execução da etapa de avaliação dos riscos de um processo de gestão de riscos por meio dos valores calculados dos RPNs e da classificação dos riscos como aceitáveis ou inaceitáveis, conforme critérios/limites estabelecidos pela empresa e apresentados no Anexo B. Como não há estabelecido em literatura um valor de pontuação a partir do qual uma ação deve ser considerada necessária, sendo este valor a ser determinado por cada Organização, para a empresa estudada foi estabelecido que para RPNs acima de 100 (cem), ações para redução do risco deveriam ser propostas.

Parte 5: Compreendido pelos itens 12 e 13 do formulário. Refletiram o resultado da etapa de redução do risco. Nesta parte do formulário foram registradas as ações corretivas, preventivas ou de melhoria identificadas como necessárias para a mitigação de riscos à qualidade do produto farmacêutico, assim como os respectivos responsáveis e prazos. Os demais procedimentos que compreenderiam a fase de redução e monitoramento dos riscos (associados aos itens 14 a 18 do

formulário) não serão objeto de estudo deste trabalho. Como para execução de tais procedimentos é necessário que as ações propostas já estejam implementadas, por limitação de tempo para a realização do trabalho, tais itens não serão abordados neste trabalho.

O preenchimento do formulário com as informações descritas acima ocorreu com auxílio da técnica de *brainstorming* e a partir do consenso gerado em reuniões multidisciplinares, ocorridas entre janeiro a abril de 2018, com especialistas das principais áreas envolvidas na fabricação do produto: Produção, Desenvolvimento, Controle de Qualidade, Garantia da Qualidade, Validação e Manutenção.

4.3 Desenvolvimento do manual para a utilização da ferramenta FMEA no gerenciamento dos riscos à qualidade de processos produtivos de medicamentos na indústria farmacêutica

Tendo como modelo a estrutura do guia publicado pela OMS para aplicação da ferramenta HACCP na avaliação de riscos de produtos farmacêuticos, o manual desenvolvido contou com os seguintes tópicos principais (WHO, 2003):

- Introdução;
- Definições;
- Lista de Abreviaturas e Siglas;
- O processo de gestão de riscos à qualidade de produtos farmacêuticos;
 - Por que gerenciar riscos à qualidade de produtos farmacêuticos;
- A ferramenta FMEA;
 - Princípios da ferramenta FMEA;
 - Benefícios e limitações do FMEA;
 - Etapas para aplicação da ferramenta em um processo;
- Exemplo de aplicação da ferramenta;
- Apêndices.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Levantamento e análise de dados e informações acerca do processo de fabricação do produto antimalárico ASMQ e de sua qualidade

A seguir serão apresentados os dados e informações que puderam ser coletados e obtidos a partir do levantamento e análise da documentação técnica do processo de fabricação do ASMQ e registros de falhas relacionados a este processo e produto.

5.1.1 Documentação mestre de fabricação do produto

Como resultado do levantamento da documentação de fabricação, realizado no período de acesso de 01 a 30 setembro de 2017, foram encontrados cinco documentos relacionados à Fórmula-Mestre do produto, aprovados e registrados na Anvisa, localizados na rede corporativa da empresa, drive da Garantia da Qualidade. Os documentos encontrados apresentavam-se organizados de acordo com as concentrações do produto e respectivas fases de manufatura, conforme apresentado no quadro 2.

Quadro 2: Documentações técnicas relacionadas a fabricação do produto antimalárico.

Concentração do produto	Fases de fabricação
*	Pesagem / Pré-Mistura / Pré-Compressão / Granulação Seca / Mistura
100+200mg	Compressão
100+200mg	Revestimento
25+50mg (pediátrica)	Compressão
25+50mg (pediátrica)	Revestimento

* Nesta etapa não havia ainda distinção de concentração do produto. A documentação era a mesma para ambas concentrações, ocorrendo a diferenciação somente a partir da etapa compressão.

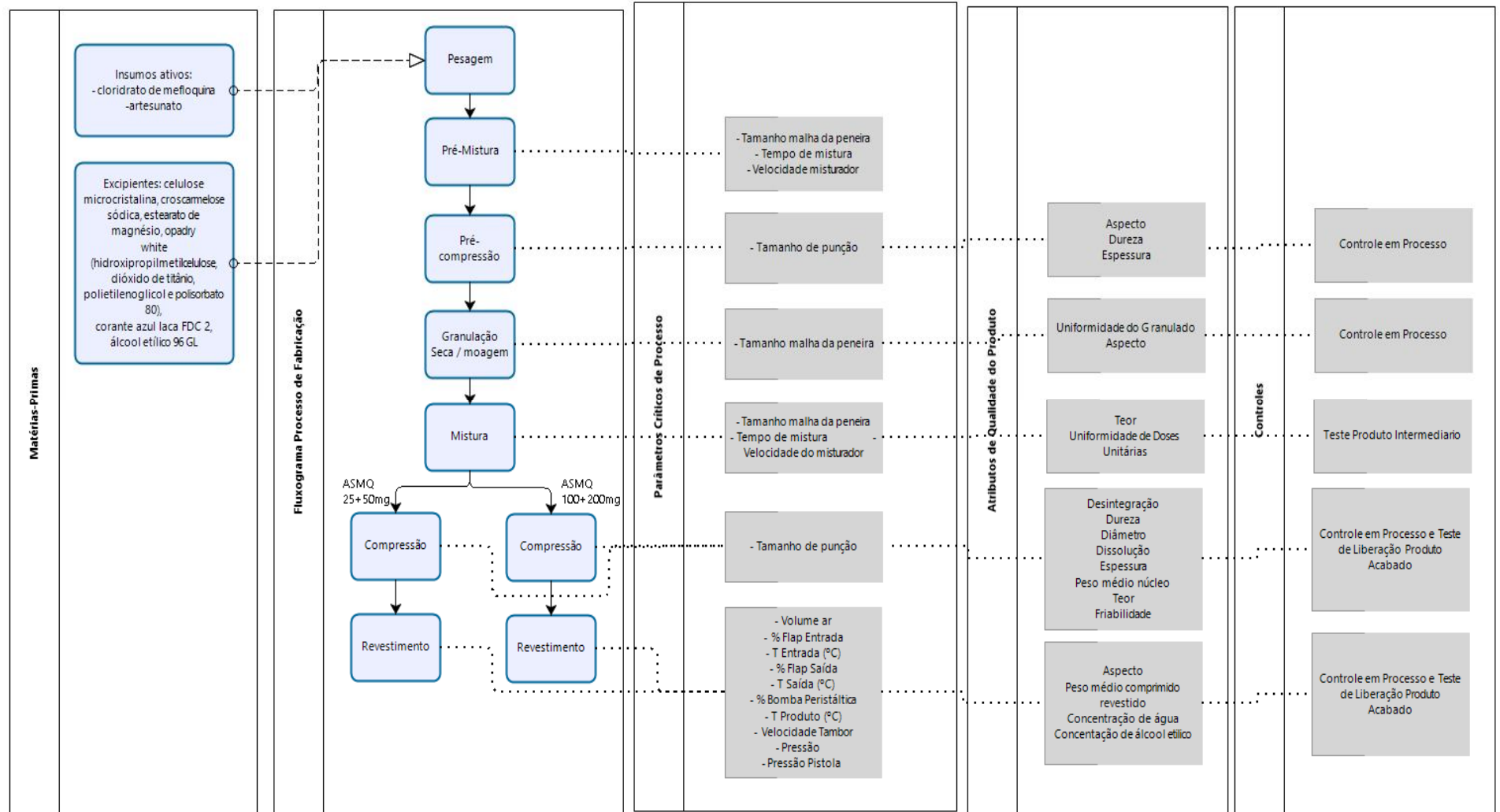
Fonte: elaboração própria.

A Fórmula-Mestre ou Fórmula-Padrão de fabricação de um produto, conforme definição da RDC nº 17 da Anvisa (2010), é “o documento ou grupo de documentos que especificam as matérias-primas com as suas respectivas quantidades, juntamente com a descrição dos procedimentos e precauções necessárias para a produção de determinada quantidade de produto terminado”. Além disso, fornece instruções sobre o processamento, inclusive sobre os controles em processo.

Na figura 6 é apresentado o fluxograma geral de fabricação do medicamento ASMQ, construído com base nas informações obtidas do levantamento e análise desta documentação técnica, além de outros elementos importantes do processo relevantes à qualidade do produto, tais como os atributos críticos de qualidade⁴ do produto, as matérias-primas, parâmetros críticos do processo e controles implementados para avaliação da qualidade dos lotes manufaturados.

⁴ Atributos críticos de qualidade: Uma propriedade ou característica física, química, biológica ou microbiológica que deve estar dentro de um limite apropriado para garantir a qualidade desejada do produto (ICH, 2009a).

Figura 6: Fluxograma geral do processo de fabricação do produto ASMQ



Fonte: elaboração própria.

Como pode ser observado por meio do fluxograma construído, o processo analisado apresentava 7 (sete) etapas ou subprocessos de fabricação (pesagem, pré-mistura, pré-compressão, granulação seca/moagem, mistura, compressão e revestimento), tendo cada uma destas etapas funções específicas na construção das características desejadas dos comprimidos revestidos do produto, conforme relação entre as fases e os atributos de qualidade demonstrada na figura 6. Parâmetros críticos de processo estavam formalmente estabelecidos na documentação – padronizando as condições de operação do processo – e pontos de controles, neste caso, testes de Controle de Qualidade – para detecção de possíveis falhas no atendimento aos atributos de qualidade estavam determinados em todas etapas com relevância para os atributos de qualidade do produto. Para a formulação do produto estavam previstas a combinação dos dois insumos ativos – Artesunato e Mefloquina – na mesma proporção para ambas as concentrações.

Para uma apresentação mais detalhada e descritiva das informações obtida desta análise documental, assim como para demonstração de outros importantes elementos do processo que não puderam ser representadas na figura 6, foi elaborado um breve roteiro do processo de fabricação do produto ASMQ, apresentado no item a seguir, com a preservação de dados confidenciais do laboratório farmacêutico fabricante.

5.1.1.1 Breve descrição do processo de fabricação do produto farmacêutico antimalárico ASMQ

Conforme dados contidos na Fórmula-Mestre do produto, trata-se de um produto na forma farmacêutica sólida para administração oral, onde os dois princípios ativos da formulação – Artesunato e Mefloquina – são combinados em comprimidos revestidos de cor azul, circulares, biconvexos, lisos e de liberação imediata.

Após o fracionamento das matérias-primas na etapa de pesagem, são realizadas as etapas de pré-mistura, pré-compressão, moagem (denominada na documentação de granulação seca), mistura, compressão e revestimento. A fabricação dos comprimidos deste produto é, portanto, realizada por meio da tecnologia de granulação via seca, dupla compressão. Nesta tecnologia, a mistura do componente ativo e excipientes é submetida a uma compactação prévia, originando

grandes aglomerados que devem possuir elevada resistência mecânica, a fim de evitar quantidade excessiva de partículas finas durante a operação de cominuição (LE HIR, 1997).

Na etapa de pré-mistura, parte das matérias-primas pesadas é passada através de peneira, com tamanho de malha definido, sendo em seguida transferidas para o equipamento misturador. A mistura é então homogeneizada por tempo e velocidade especificadas, conforme parâmetros de processo definidos na documentação desta etapa. A função desta etapa é homogeneizar um dos princípios ativos com dois dos excipientes da formulação, viabilizando a obtenção de núcleos de comprimidos para a etapa de granulação seca. À esta fase, não foi relacionada na documentação nenhum atributo de qualidade do produto e, conseqüentemente, nenhum controle durante o processo.

Na etapa de pré-compressão e moagem, a então mistura inicial oriunda da pré-mistura é compactada através do uso do equipamento compressora, formando núcleos de comprimidos com características de qualidade especificadas para aspecto, dureza e espessura. Os núcleos obtidos são então passados através de peneira no equipamento granulador, com tamanho de malha definido, buscando-se obter grânulos uniformes – estreito grau de distribuição granulométrica - e com o aspecto desejado. Esta etapa tem, portanto, a função de agregar a mistura de pós que contém um dos princípios ativos (pela pré-compressão) e formar grânulos, viabilizando uma posterior mistura homogênea com os demais insumos e a formação de comprimidos com os atributos desejados para o produto.

Os grânulos obtidos, em conjunto com o restante das matérias-primas fracionadas, formam os insumos para a segunda operação de mistura do processo de fabricação. Tais insumos são homogeneizados no equipamento misturador – semelhante ao equipamento usado na fase de pré-mistura, porém com capacidade maior – conforme parâmetros de velocidade e tempo especificados na documentação. Esta segunda etapa de mistura tem a função de obter uma mistura homogênea dos ativos e demais componentes.

É a partir deste ponto do processo – após a segunda etapa de mistura – que inicia-se então a divisão das rotas de manufatura para obtenção de comprimidos com as concentrações distintas. Conforme estabelecido na documentação técnica analisada, toda mistura deve originar necessariamente as duas concentrações do produto: uma metade da mistura deve ser direcionada para a fabricação do produto de alta dosagem e a outra metade para o de baixa dosagem. Cada concentração passa então a ser tratada como um lote distinto, seguindo em momentos distintos

de fabricação na Produção e gerando registros de lote distintos.

Na fase de compressão, as concentrações diferentes do produto são finalmente conseguidas por meio do uso de tamanhos diferentes de punção no equipamento compressor. Esta diferença confere tamanho e peso diferentes aos comprimidos de cada dosagem e, conseqüentemente, atribui quantidades dos princípios ativos e características distintas, conforme desejado e definido na Fórmula-Mestre. Esta etapa tem a função principal do processo – gerar os comprimidos contendo os insumos ativos na quantidade especificada – estando ela relacionada a maior parte dos atributos de qualidade do produto, incluindo teor e dissolução.

Finalizando o processo de fabricação do granel do produto, a última etapa prevista na documentação analisada foi a etapa de revestimento. Nesta etapa ocorre a preparação da suspensão de revestimento e a aplicação da suspensão nos núcleos dos comprimidos. A função desta etapa é apenas estética, o revestimento possui a funcionalidade de conferir um acabamento mais uniforme ao comprimido.

Toda a fabricação ocorre em ambiente com temperatura e umidade controladas, sendo as condições ambientais especificadas também na documentação de fabricação.

As áreas que atuam diretamente no processo de fabricação são basicamente duas: Produção e Controle de Qualidade. As atividades de manufatura são de responsabilidade da área de Produção, enquanto que os testes para controle são realizadas tanto pela Produção, no caso dos testes de controles em processo, quanto pelo Controle de Qualidade, também nas análises de controle em processo, análises de produtos intermediários e produto acabado.

Segundo Stamatis (2003), para compreender um processo de manufatura é recomendado que sejam conhecidos 6 (seis) componentes envolvidos na produção: mão-de-obra, equipamentos, método, materiais, medição e ambiente. A partir da documentação de fabricação analisada, foi possível obter dados e informações essenciais acerca dos elementos do processo farmacêutico a ser submetido a ferramenta FMEA. O levantamento e análise da Fórmula-Mestre do produto, realizada previamente à realização da análise de riscos, se mostrou uma tarefa essencial para a execução dos procedimentos previstos na ferramenta FMEA.

5.1.2 Levantamento de dados históricos de falhas de qualidade relacionados ao processo de fabricação / produto

Uma das formas de identificar modos de falhas e seus efeitos durante a aplicação da ferramenta FMEA é através da captação de informações históricas de falhas e reclamações de clientes, usando-as para futuras melhorias no processo / produto estudado (STAMATIS, 2003).

Para o levantamento de dados históricos de desvios e reclamações de mercado relacionados ao processo/produto ASMQ, foram acessados, em dezembro de 2017, os registros eletrônicos referentes ao período de março de 2016 a dezembro de 2017, gerenciados e mantidos por meio dos seguintes processos do sistema da qualidade e sistemas informatizados da empresa fabricante do medicamento:

- Registros do processo de gerenciamento de desvios / sistema informatizado ERP – Modulo QM: Conforme requerimento das BPF, quaisquer desvios significativos de qualidade devem ser registrados e investigados (BRASIL, 2010). No LFO estudado, todos desvios de qualidade identificados pelas áreas eram registrados e mantidos no sistema informatizado ERP da empresa, gerando os chamados Relatórios de Desvios ou Notas QM. O intervalo de tempo para o levantamento dos dados históricos compreendeu a data de implementação deste sistema integrado na empresa (março de 2016) até o último mês antes do início da análise dos registros para este estudo (dezembro de 2017).

- Registros do processo de gerenciamento de reclamações / sistema informatizado específico para a gestão da qualidade: Conforme requerimento das BPF, todas as reclamações e demais informações recebidas do mercado referentes a produtos com possíveis desvios da qualidade devem ser investigadas e registradas (BRASIL, 2010).

Para o laboratório fabricante, todas as reclamações recebidas deveriam ser registradas em um sistema informatizado específico para este fim, gerando as chamadas Ocorrências de Reclamação.

Como que, para a indústria farmacêutica, há a obrigatoriedade de haver um processo implementado para o gerenciamento de falhas com potencial impacto na qualidade dos medicamentos, com uma abordagem estruturada para a investigação das causas do desvio identificado, a implementação de ações corretivas e a avaliação do impacto destas falhas na

qualidade, segurança e eficácia dos lotes fabricados, foi assumido que todas as informações relevantes acerca das ocorrências de desvios de qualidade do processo e produto estavam disponíveis por meio dos registros, citados anteriormente, estabelecidos pela empresa estudada (ICH, 2009b).

Como resultado do levantamento inicial realizado no laboratório farmacêutico foram encontrados um total de 241 Relatórios de Desvios no Sistema ERP – relacionadas a todos processos BPF relevantes e produtos da empresa – e 56 registros de ocorrências de reclamação de mercado no sistema informatizado específico. Este levantamento inicial teve como objetivo evitar a perda de informações devido a registros incompletos, os quais não seriam encontrados por meio da busca por palavras-chaves e filtros nos sistemas. Após análise do total de registros levantados puderam ser identificados 10 (dez) Relatórios de Desvios relacionados ao processo de fabricação e ao produto ASMQ e nenhuma ocorrência de reclamação de mercado relacionadas a lotes do medicamento. Foram considerados válidos para auxiliar na análise de riscos do processo de fabricação do ASMQ todos os registros relacionados diretamente a lotes do produto, assim como registros não relacionados diretamente ao medicamento, mas que envolveram elementos que participavam do processo de manufatura estudado, como falhas em equipamentos, instrumentos, sistemas e materiais utilizados na fabricação do antimalárico.

Na tabela 1 são apresentados os tipos de falhas que puderam ser encontrados nos 10 (dez) Relatórios de Desvios analisados, assim como quantidades de registros por tipo de falha, as causas e criticidade da falha identificadas pela empresa.

Tabela 1: Dados históricos de desvios de qualidade relacionadas ao processo de fabricação e produto ASMQ, registrados no período de março de 2016 a dezembro de 2017.

(continua)

Quantidade de Registros	Tipo de Desvio	Classificação da causa da falha* / Descrição da causa	Classificação criticidade do desvio
6	Reprovação após calibração de instrumentos produtivos	Máquina / Desgaste instrumentos devido tempo de uso.	Não crítico. Sem impacto qualidade de lotes fabricados.

Tabela 1: Dados históricos de desvios de qualidade relacionadas ao processo de fabricação e produto ASMQ, registrados no período de março de 2016 a dezembro de 2017.

(continuação)

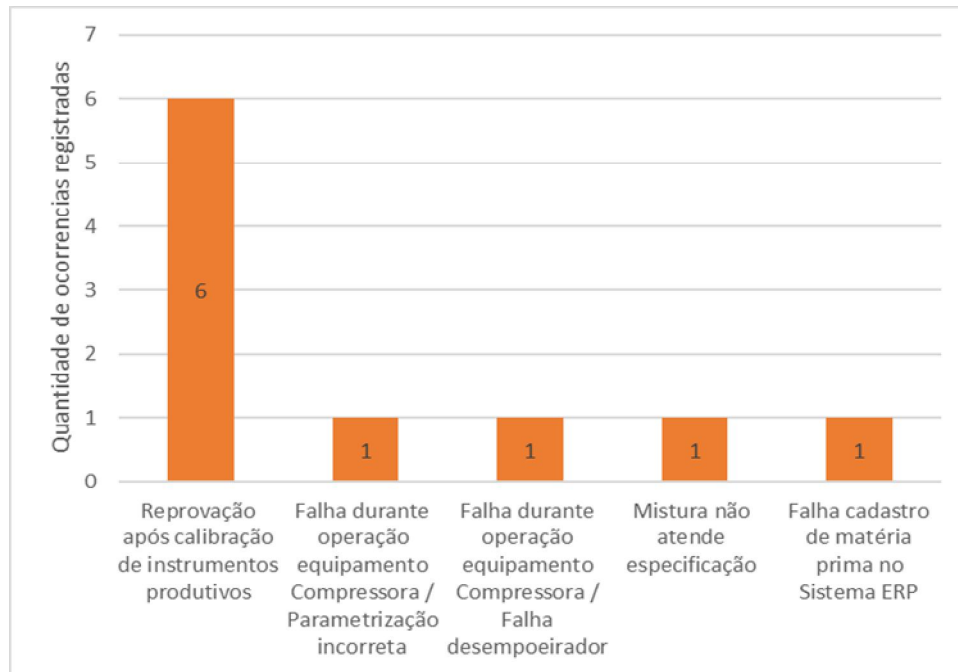
Quantidade de Registros	Tipo de Desvio	Classificação da causa da falha* / Descrição da causa	Classificação criticidade do desvio
1	Falha durante operação equipamento Compressora	Mão-de-obra / Falha humana durante operação. Parametrização incorreta da máquina.	Não crítico. Sem impacto qualidade de lotes fabricados.
1	Falha durante operação equipamento Compressora	Máquina / Falha mecânica do desempoeirador do equipamento.	Não crítico. Sem impacto qualidade de lotes fabricados.
1	Mistura não atende à especificação	Matéria-Prima / Diferença granulometria entre dois insumos ativos não adequada	Crítico. Impacto qualidade lote fabricado. Reprovação do lote.
1	Falha cadastro de matéria prima no Sistema ERP – fator de correção de massa para compensar presença de água no ativo Cloridrato de Mefloquina não considerada	Mão-de-obra / Falha humana durante cadastro.	Não crítico. Sem impacto na qualidade do produto.
10	Total	-	-

*Classificação das causas, segundo ferramenta diagrama de Ishikawa (ICH, 2005).

Fonte: elaboração própria.

No gráfico 1 é apresentada a distribuição dos tipos de falhas registradas e relacionadas o processo de fabricação e produto ASMQ.

Gráfico 1: Número de ocorrências x tipos de falhas de qualidade relacionadas ao processo de fabricação e produto ASMQ, registradas entre o período de março 2016 a dezembro de 2017.



Fonte: elaboração própria.

Conforme pôde ser observado por meio dos dados e informações apresentados na tabela 1, durante o período de 21 (vinte e um) meses – nos quais o laboratório estudado esteve em operação normal – foram registrados 9 (nove) falhas sem impacto na qualidade dos produtos fabricados e uma falha com impacto na qualidade de um lote do produto ASMQ. A ferramenta de qualidade escolhida pela empresa para investigação das falhas foi o diagrama de Ishikawa, resultando na determinação das causas raiz dos desvios e na classificação das mesmas (meio-ambiente, método, medição, mão-de-obra, materiais, máquina).

Conforme pôde ser observado no gráfico 1, o tipo de falha com maior importância para o critério recorrência foi o de reprovação de instrumentos de medição utilizados durante processos de fabricação de produtos. Para este trabalho só foram considerados os registros cujos instrumentos estavam relacionados ao processo de fabricação do ASMQ. Apesar da calibração de instrumentos inseridos em processos de produção atuar como sensor, monitorando e controlando variáveis e atributos de produtos (FERNANDES; NETO; SILVA, 2009), os instrumentos envolvidos nos desvios em questão não atuavam no controle de parâmetros críticos de processo, não tendo sido, portanto, identificados impactos na qualidade de produtos

fabricados devido a erros de medições, apesar das repetidas ocorrências. Conforme registrado nos Relatórios de Desvios analisados, a causa de desgaste dos instrumentos devido tempo de uso foi atribuída as todas ocorrências identificadas pela empresa.

No desvio classificado como crítico (mistura não atende à especificação), a falha foi identificada, segundo registros da empresa, por meio da análise do Controle de Qualidade da mistura do lote afetado, não apresentado esta as características de qualidade necessárias e estabelecidas para o produto nesta etapa. Após investigação realizada pelo laboratório fabricante, foi identificado que a causa da falha estava relacionada às características dos lotes dos insumos ativos, mais especificamente tamanho e distribuição de partículas (granulometria), utilizados naquele lote do produto farmacêutico. Segundo Hlinak *et al.* (2006), o tamanho de partículas e sua distribuição nos materiais presentes em uma formulação sólida é capaz de impactar nos atributos de qualidade do produto (ex. teor e uniformidade de conteúdo) e no comportamento do processo. A etapa de mistura é citada pelos autores como uma das fases de fabricação de comprimidos como possível de ser afetada por tal propriedade física dos materiais (HLINAK *et al.*, 2006). A uniformidade de uma mistura e, portanto, a uniformidade de conteúdo e teor de um produto acabado sólido podem ser impactadas uma vez que forças intermoleculares envolvidas em uma mistura de materiais são influenciadas pelos tamanhos de suas partículas, impactando na formação de aglomerados e na taxa de segregação de misturas (SWANINATHAN; KILDSIG, 2002). Conforme descrito no relatório analisado, o lote em questão do medicamento foi reprovado não tendo, portanto, a falha impactado na saúde ou segurança de pacientes.

As informações obtidas do levantamento e análise do histórico de falhas foi de alta relevância para a posterior execução dos procedimentos para aplicação da ferramenta FMEA. Puderam ser considerados na análise de riscos tanto a frequência de ocorrência das falhas, quanto a severidade dos erros já presenciados pela empresa. O conhecimento, antecipado à realização da análise de riscos, da ocorrência de um desvio de alta criticidade devido a elementos do processo de fabricação do produto, forneceu base para a tomada de decisão sobre as etapas críticas do processo a serem analisadas. Da mesma forma, o histórico de recorrência de falhas obtida do levantamento realizado, pode ser usado como suporte para a atribuição de valores a probabilidade de ocorrências de falhas identificadas no FMEA.

Por terem sido classificadas como não críticas e pontuais, as demais falhas levantadas e apresentadas na tabela 1 não serão discutidas mais profundamente neste

trabalho.

As informações acerca das falhas ocorridas, mesmo as não críticas e pontuais, contribuíram para aumentar o conhecimento da equipe da análise dos riscos sobre o processo e produto e embasar a avaliação dos riscos relacionados a estes tipos de falhas.

O uso de dados e informações históricas para a realização da análise dos riscos proporcionou mais uma oportunidade ao laboratório farmacêutico de realizar uma análise crítica de suas falhas e fazer uso de tal conhecimento para a proposta de ações na busca de melhorias de seu processo e na garantia da qualidade do medicamento.

5.1.3 Mapas de processo

Ainda como parte do levantamento de dados e informações para o entendimento do processo a ser analisado, foram encontrados 5 (cinco) mapas relacionados às operações de fabricação do produto ASMQ. Tais mapas encontravam-se construídos por meio do software Bizagi versão 3.2.7.242 pela área de Produção da empresa, validados pela área de Gestão Estratégica em dezembro de 2017, e arquivados sob responsabilidade da própria área elaboradora.

Os documentos apresentavam-se divididos e organizados de acordo com as fases ou subprocessos de manufatura, conforme listado abaixo:

- Mapa subprocesso de pesagem;
- Mapa subprocesso de pré-mistura / mistura;
- Mapa subprocesso de pré-compressão / compressão;
- Mapa subprocesso de granulação seca;
- Mapa subprocesso de revestimento.

As etapas de pré-mistura e mistura, assim como de pré-compressão e compressão, encontravam-se representadas por meio dos mesmos mapas de processo. Como as etapas apresentavam as mesmas sequências de atividades, estas puderam ser ilustradas através do

mesmo diagrama.

Os mapas das etapas / subprocessos listados podem ser visualizados nos Anexos C, D, E, F e G.

Na tabela 2 são apresentados a quantidade de elementos mapeados por etapa e outros dados importantes acerca do processo de fabricação do produto.

Tabela 2: Quantidade de elementos mapeados por etapa e outros dados obtidos da análise dos mapas do processo de fabricação do produto ASMQ.

(continua)

Etapa de Fabricação / Subprocesso	Entrada do Supprocesso	Saída do Subprocesso	Quantidade de elementos mapeados
Pesagem	- Ficha Técnica de Fabricação - Programação da Produção - Matérias-primas	- Matérias-primas fracionadas - Ficha Técnica com dados da etapa inseridos	66
Pré -mistura e Mistura	- Ficha Técnica de Fabricação - Programação da Produção - Matérias-primas fracionadas e granulado, no caso da mistura	- Produto intermediário: Mistura - Ficha Técnica com dados da etapa inseridos - Dados de controle da produção	89 (pré-mistura) 89 (mistura)
Pré-compressão e Compressão	- Ficha Técnica de Fabricação - Programação da Produção - Mistura	- Produto intermediário: Núcleos de comprimidos - Ficha Técnica com dados da etapa inseridos - Dados de controle da produção	85 (pré-compressão) 85 (compressão)
Moagem / Granulação Seca	- Ficha Técnica de Fabricação - Programação da Produção - Núcleos de comprimidos	- Produto intermediário: granulado - Ficha Técnica com dados da etapa inseridos - Dados de controle da produção	56

Tabela 2: Quantidade de elementos mapeados por etapa e outros dados obtidos da análise dos mapas do processo de fabricação do produto ASMQ.

(continuação)

Etapa de Fabricação / Subprocesso	Entrada do Supprocesso	Saída do Subprocesso	Quantidade de elementos mapeados
Revestimento	- Ficha Técnica de Fabricação	- Produto acabado a granel: comprimidos revestidos - Ficha Técnica do processo de fabricação finalizada - Dados de controle da produção	71
	- Programação da Produção		
	- Nucleos Comprimidos		
Processo de Fabricação total	- Matérias-primas para suspensão de revestimento	- Produto a granel: Comprimidos revestidos - Dados de controle de produção - Ficha Técnica de Fabricação finalizada	541
	- Matérias-primas		
	- Ficha Técnica de Fabricação		
	- Programação da Produção		

Fonte: elaboração própria.

Conforme pôde ser observado nos mapas analisados, as etapas fabricação necessitavam basicamente de três elementos para serem iniciadas: a programação da produção, a documentação técnica de fabricação do lote (Ficha Técnica) e os insumos (matérias-primas e/ou produtos intermediários da fase anterior) a serem processados. Com exceção da fase de pesagem, as principais saídas esperadas para cada uma das etapas eram os produtos intermediários ou produto acabado, a documentação técnica do lote preenchida com dados das atividades produtivas realizadas e os dados de controle das operações de produção coletados para o monitoramento da produtividade e custos de fabricação.

Os mapas de processos, além de contribuírem para o conhecimento e entendimento do processo, puderam ajudar na fácil visualização da quantidade de etapas e tarefas envolvidas no processo de fabricação do produto ASMQ, e, conseqüentemente, na antecipação do volume de trabalho envolvido na posterior fase de aplicação do FMEA. Esta constatação possibilitou a identificação da necessidade de um melhor e mais racional delineamento do escopo da análise de riscos a realizada. Conforme destacado pelo guia ICH Q9, o nível de esforço a ser dispensado por uma empresa na prática da gestão de risco deve ser ponderado quanto ao seu custo/benefício e focado nos riscos significativos à qualidade do produto (ICH, 2005). A possibilidade de realização de um longo trabalho de análise sem alta relevância, fez

com que o escopo da aplicação do FMEA fosse delimitado às etapas avaliadas como críticas à qualidade do produto, e às atividades BPF relevantes. Considerou-se que uma adequada delimitação do escopo da análise direcionaria melhor os esforços da iniciativa, evitando gasto de tempo e recursos desnecessários na análise de riscos não significativos.

Para este trabalho, optou-se por selecionar as etapas críticas do processo com base, tanto na identificação das etapas reconhecidamente importantes pela literatura para um processo de manufatura de comprimidos, quanto das etapas reconhecidas pela empresa como críticas para a qualidade do produto fabricado, considerando a experiência e conhecimento gerado internamente e captado por meio dos registros históricos.

De acordo com Bhaskar *et al.* (2013), em qualquer processo de fabricação de comprimidos, as etapas de compressão e de dimensionamento de partículas - etapa de moagem/granulação seca, são consideradas etapas críticas para a produção destes tipos de produtos. Segundo Rowley (2001), a etapa de compressão é o centro do ciclo de produção de um comprimido. A compressão representa uma das mais importantes operações na produção de comprimidos, uma vez que as propriedades físicas e mecânicas destes sólidos, as quais possuem alta influência em diversos atributos de qualidade e biodisponibilidade destes produtos, são significativamente impactadas por tal etapa (BREWIN; COUBE; DOREMUS, 2004). A etapa de granulação seca também é pontuada pelo autor Rowley (2001) como sendo uma fase de alta criticidade para o processo de fabricação de comprimidos. Conforme descrito pelo autor, bons comprimidos são feitos na etapa de granulação, e não somente na compressão. Todas as operações de granulação alteram as características dos pós, afetando diretamente como o comprimido será compactado e, conseqüentemente, como ele funcionará no corpo humano (ROWLEY, 2001).

Já com base nos registros históricos de falhas de qualidade (ver item 5.1.2), a mistura foi a única etapa com ocorrência de desvio crítico de qualidade do produto, resultando em lote fora da especificação e reprovação. Esta fase mostrou-se crítica para a qualidade de lotes fabricados na empresa.

A etapa de revestimento, quando não responsável pelo perfil de liberação do fármaco, não é pontuada na literatura como de alta criticidade em processos de fabricação de comprimidos revestidos. As demais etapas do processo, por não terem sido evidenciadas como fases críticas do processo de fabricação de comprimidos, tanto pelos registros da empresa, quanto pela literatura consultada, foram avaliadas como menos críticas, em relação às etapas citadas anteriormente (BHASKAR *et al.*, 2013; BREWIN, COUBE, DOREMUS, 2004; ROWLEY, 2001).

Sendo assim, as fases de moagem/granulação seca, mistura e compressão foram os subprocessos que acabaram sendo mantidos no escopo da aplicação do FMEA a ser realizado.

Conforme previsto por Stamatis (2003), pela norma ABNT NBR ISO/IEC 31010 (2012) e guia ICH Q9 (2005), para gerenciar um processo, e conseqüentemente seus riscos, é necessário conhecê-lo. O levantamento e análise dos dados e informações contidas nas documentações da empresa puderam ser usados para alinhar o conhecimento da equipe acerca do processo estudado e servir como base para a execução de diversas etapas da aplicação da ferramenta FMEA e tomadas de decisões relacionadas a análise realizada. Além de possibilitar o aumento do conhecimento da empresa acerca de seu processo e produto, auxiliou no *insight*⁵ para a delimitação e definição do escopo da análise, antecipando um possível esforço desnecessário, que seria empregado para a iniciativa inicialmente planejada da gestão de riscos à qualidade.

5.2 Aplicação da ferramenta FMEA para o processo de fabricação do produto farmacêutico Artesunato+Mefloquina

A seguir serão apresentados os resultados obtidos da aplicação da ferramenta FMEA para o exemplo selecionado do processo de fabricação do produto ASMQ.

5.2.1 Definição do escopo do estudo

Para o presente estudo a definição do escopo ocorreu durante a fase de execução do levantamento e análise dos mapas do processo, conforme descrito no item 5.1.3 deste trabalho. Conforme relatado neste item, após análise dos mapas relacionados ao processo de fabricação do produto ASMQ, foi decidido que apenas as etapas avaliadas como críticas – granulação seca/moagem, compressão e mistura – e atividades relevantes à qualidade do produto estariam dentro do escopo do FMEA a ser realizado. Sendo assim, as demais etapas

⁵ *Insight*: compreensão ou solução de um problema pela súbita captação mental dos elementos e relações adequados (INFOPÉDIA, 2018).

do processo de fabricação e atividades do processo sem impacto na qualidade não foram objeto de análise neste trabalho.

A definição clara do que abrange a análise de riscos a ser realizada foi um importante direcionamento estabelecido antes das reuniões do grupo multidisciplinar. Por diversos momentos durante os encontros, esta definição redirecionou a equipe para o objetivo proposto e evitou a perda de foco - não raro observado em reuniões no ambiente corporativo - durante os vários encontros vivenciados.

5.2.2 Montagem da equipe

A teoria que encoraja a formação de equipes em oposição ao individual é a sinergia (ALLMENDIGER, 1990). Esta teoria se baseia no conceito de que o todo é maior que a soma de suas partes. De uma perspectiva FMEA, a equipe, ou seja, a inteligência coletiva é a base para o alcance das desejadas melhorias (STAMATIS, 2003).

Como uma análise FMEA requer extensivo uso da avaliação e julgamento dos especialistas, para a montagem da equipe multidisciplinar foram considerados representantes das principais disciplinas / áreas técnicas envolvidas em um processo de fabricação de medicamentos de uma indústria farmacêutica. No grupo multidisciplinar foram incluídos especialistas das seguintes áreas:

- Produção;
- Manutenção;
- Desenvolvimento;
- Garantia da Qualidade;
- Validação;
- Controle de Qualidade.

Além das disciplinas listadas acima, para análise de um processo farmacêutico é recomendado também a participação de especialistas da área de Regulatórios (ZIMMERMANN; HENTSCHEL, 2011). No entanto, para a presente análise de riscos de um processo de fabricação, foi avaliada pela empresa que não seria essencial a presença regular de um representante de tal disciplina nas reuniões. Sendo assim, a área foi consultada apenas em ocasiões especiais e necessárias durante a realização do estudo.

Coube a cada gestor das áreas listadas acima indicar um representante com maior conhecimento e experiência no processo a ser estudado, com boas habilidades de comunicação e trabalho em equipe, assim como boa capacidade analítica para auxiliar na iniciativa da empresa.

Como parte também de uma equipe FMEA, além dos especialistas, a figura de um facilitador da ferramenta é reconhecida como de alta relevância para o sucesso da análise. Segundo Zimmermann e Hentschel (2011), dentre as responsabilidades do facilitador estão o agendamento das reuniões do grupo, a garantia de adequados registros das reuniões e do trabalho, a mediação dos encontros, o acompanhamento do progresso do trabalho no sentido da conclusão do FMEA, ao mesmo tempo em que é assegurado o alinhamento com escopo definido, com o objetivo e abordagem proposta para o estudo. Segundo Stamatis (2003), o facilitador deve ter conhecimento na ferramenta FMEA e saber como comunicar assertivamente.

Para a presente iniciativa, a escolha do facilitador ocorreu pelo gestor da área de Coordenação da Gestão da Qualidade da empresa, um dos principais interessados por esta iniciativa de riscos à qualidade.

O grupo para a análise em questão foi constituído por 6 (seis) participantes, um participante de cada área descrita acima. Os participantes da análise puderam dividir suas experiências e conhecimento acerca do processo durante as reuniões realizadas, possibilitando a identificação em conjunto das falhas potenciais - seus impactos, causas e controles implementados - a quantificação dos fatores que comporiam o RPN e a proposição das ações de mitigação. A eles coube também o papel de busca por eventuais esclarecimentos necessários, em suas áreas de conhecimento, a questionamentos gerados pelo grupo. Apesar da composição da equipe ter se mostrada satisfatória para a realização da análise proposta, tendo sido possível captar a diversidade, qualidade e profundidade esperada de uma análise de riscos, em momentos pontuais, outros especialistas da empresa precisaram também consultados durante o andamento do FMEA, contribuindo assim com a riqueza e a validade do estudo realizado.

A realização da prática de análise de riscos proposta pela ferramenta FMEA, com base no trabalho em equipe multidisciplinar e no consenso, proporcionou diversos benefícios ao estudo realizado, apesar de dificuldades terem sido enfrentadas. Se não adequadamente mediadas, reuniões em grupo de análises FMEA podem ser tornar entediadas, vagas, com desentendimentos entre integrantes da equipe, repetitivas e sem objetivo (STAMATIS, 2003). Indo de encontro ao relatado por Stamatis (2003), a boa mediação e liderança desempenhadas

pelo facilitador foram fatores importantes de sucesso identificados para a prática. O efetivo trabalho desempenhado em equipe e, sobretudo, a obtenção do consenso nas decisões – condição indispensável para uma análise FMEA – só foi possível por meio da intervenção e suporte deste importante elemento do grupo.

Apesar dos desafios enfrentados, ganhos de aprendizado mútuo entre os participantes – a iniciativa encorajou todo o grupo no entendimento minucioso do processo – e a geração de idéias e soluções – que até então não haviam sido percebidos de forma individual pelos participantes – destacaram-se como alguns dos benefícios no uso da ferramenta FMEA para a realização da análise de riscos à qualidade do processo de fabricação do produto farmacêutico.

5.2.3 Desdobramento do processo em etapas/atividades e definição da função de cada componente

Para este trabalho, os principais documentos da empresa utilizados como base na execução desta etapa do FMEA foram: os mapas de processo, apresentados no item anterior 5.1.3; as Fórmulas-Mestres do produto em questão, também denominados na empresa estudada como Fichas Técnicas de produtos, apresentadas no item 5.1.2.

Outros documentos do sistema de qualidade da empresa, tais como procedimentos operacionais padrão, também puderam ser usados como suporte para a análise realizada, em casos onde foram necessários maiores detalhes acerca das informações descritas nas documentações citadas acima.

O então formulário FMEA padronizado pela empresa estudada (Anexo A), neste momento especificamente a coluna (2) “Etapa / Função do processo” da planilha, foi preenchido com as informações das etapas e atividades do processo obtidas dos documentos listados anteriormente. O formulário já preenchido foi apresentado ao grupo na primeira reunião, tendo sido validado por todos participantes presentes. Esta ação evitou o consumo de tempo do grupo com a tarefa de transcrição de informações dos documentos da empresa para o formulário FMEA.

No quadro 3 é apresentado, como exemplo, um item extraído da planilha FMEA elaborada para o ASMQ (Apêndice B), a fim de demonstrar como as sentenças das descrições das atividades foram construídas para este estudo.

Quadro 3: Exemplo de item e função do processo obtidos da análise de riscos do ASMQ.

Item n. (1)	Item / Função do processo (2)
3.3.1	Passar matérias primas pesadas em peneira manual, com malha de tamanho definido em Ficha Técnica.

Fonte: elaboração própria.

Todos os itens inseridos no formulário elaborado foram numerados sequencialmente na coluna (1) do mesmo. A descrição de todos os itens do processo do ASMQ realizada para este trabalho encontra-se disponível no Apêndice B.

O total de atividades consideradas relevantes à qualidade e registradas no documento final foi de 48 (quarenta e oito) atividades / funções diferentes, conforme o escopo definido para a análise.

As informações obtidas nesta etapa do FMEA serviram como guia para a etapa seguinte de identificação das potenciais falhas do processo.

5.2.4 Identificação dos modos de falhas

Para o presente estudo, para cada item do processo identificado no passo anterior da ferramenta FMEA foram listadas todas as potenciais falhas e falhas já conhecidas, relacionadas ao processo de fabricação do produto farmacêutico ASMQ.

As falhas identificadas pelo grupo para cada item do processo foram registradas no formulário FMEA, na coluna “falha potencial”, numerado como (3), do modelo apresentado no Anexo A.

Ainda usando o exemplo apresentado no tópico anterior extraído da planilha FMEA elaborada para o ASMQ (Apêndice B), abaixo é apresentado os modos de falhas identificados para o item selecionado (quadro 4).

Quadro 4: Exemplos de modos de falhas obtidos da análise de riscos do ASMQ.

Item nº. (1)	Item / Função (2)	Falha Potencial (3)
3.3.1	Passar matérias primas pesadas em peneira manual com malha de tamanho definido em Ficha Técnica.	Não passar em peneira.
3.3.2	Passar matérias primas pesadas em peneira manual com malha de tamanho definido em Ficha Técnica.	Passar em peneira com malha de tamanho incorreto.
3.3.3	Passar matérias primas pesadas em peneira manual com malha de tamanho definido em Ficha Técnica.	Passar matérias-primas em peneira com malha danificada.

Fonte: elaboração própria.

Conforme ocorreu para a atividade exemplificada no quadro 4, para algumas atividades mais de uma falha pôde ser identificada para o item/função descritos. No exemplo demonstrado, para a tarefa de passar as matérias-primas pesadas em peneira manual, foram identificadas 3 (três) potenciais falhas: de não passar as matérias-primas na peneira, passar na peneira com malha incorreta e passar em peneira correta, porém com malha danificada. A primeira falha foi obtida realizando-se o exercício de pensar na forma negativa da atividade. Já para as demais falhas, foram avaliados possíveis erros, como trocas ocorridas durante a operação manual. Esta e todas as demais falhas levantadas no estudo foram considerados como erros não intencionais. Foi avaliado e concluído pelo grupo que para erros intencionais não haveria controles suficientes implementados que bastassem para evitá-lo ou detectá-lo, não sendo útil, portanto, considera-los na análise realizada.

Conforme apresentado de forma resumida no Apêndice A deste trabalho, para o presente estudo, puderam ser identificadas 61 (sessenta e um) modos de falhas diferentes para o processo de fabricação do produto farmacêutico ASMQ. A distribuição dos modos de falhas entre as etapas analisadas do processo encontra-se apresentada na tabela 3.

Tabela 3: Distribuição dos modos de falhas entre etapas do processo de fabricação.

Etapa do processo	Distribuição dos modos de falhas levantados
Granulação Seca	30%
Mistura	35%
Compressão	35%

Fonte: elaboração própria.

Conforme pode ser observado na tabela 3, as etapas de compressão e mistura foram as fases do processo onde puderam ser identificados os maiores percentuais dos modos de falhas levantados para o processo, apesar da distribuição das falhas entre as etapas ter se apresentado bastante equilibrada. É válido destacar que, apesar de tais etapas terem sido associadas a maior quantidade de falhas potenciais/conhecidas pela empresa, apenas após a etapa da avaliação dos riscos do FMEA foi possível identificar quais e onde estavam os riscos mais altos à qualidade e segurança do produto. São os riscos importantes que devem ser o ponto de atenção de um programa de gerenciamento dos riscos à qualidade do produto farmacêutico, racionalizando e direcionando, desta forma, os recursos a serem empregados por uma empresa no aprimoramento da garantia da qualidade dos lotes fabricados (ICH, 2005).

5.2.5 Identificação dos efeitos, causas e controles dos modos de falhas

Para a determinação dos efeitos das falhas na qualidade do produto farmacêutico ASMQ, as informações sobre os atributos de qualidade do produto, levantadas a partir da documentação técnica da empresa já apresentadas no item 5.1.1 deste trabalho, puderam ser utilizadas como base, além de conhecimento científico disponível nas literaturas reconhecidas da área e conhecimento individual dos participantes.

Em seguida, para a determinação das causas das falhas, além das informações obtidas da análise dos dados históricos de desvios do processo/produto em questão - apresentadas no item 5.1.2 deste trabalho - o conhecimento e experiência dos especialistas do grupo foi intensamente utilizado. Na coluna (6) “causa potencial de falha” do formulário FMEA foram registradas as causas identificadas para os modos de falhas levantadas na análise. Conforme

pode ser observado no Apêndice B formulário FMEA elaborado para o ASMQ, para uma mesma falha, algumas vezes, mais de uma causa puderam ser identificadas como desencadeadora do erro. Apesar de múltiplas causas poderem ter sido levantadas na análise, a fim de manter a energia do grupo direcionada para o objetivo do estudo, o uso da ferramenta FMEA como investigadora de causas foi limitada às consideradas principais causas significativas.

Um dos desafios observados durante a presente aplicação da ferramenta FMEA foram os não raros desalinhamentos de entendimento do que seria modo de falha, efeito e causas. A necessidade de esclarecimentos e intervenção do facilitador, para dirimir possíveis dúvidas e confusões neste sentido, em alguns momentos acabaram desacelerando o ritmo das reuniões, distraindo e reduzindo a produtividade do grupo. A aparente simplicidade na tarefa de identificação de falhas, causas e efeitos previstas no método FMEA, na prática foi vista como uma das principais dificuldades para o uso correto da ferramenta.

Já para a determinação dos controles implementados, e preenchimento da coluna (8) “ação atual” do formulário adotado, basicamente foram utilizadas as informações obtidas das Fórmulas-Mestres do produto analisado - apresentada no item 5.1.1 deste trabalho – e, quando necessário, outros documentos de suporte do sistema de qualidade do laboratório, tais como procedimentos operacionais padrão relacionados. Apenas os controles de falhas formalmente estabelecidos pela empresa foram considerados na análise realizada, garantindo assim a rastreabilidade e validade das informações registradas.

Utilizando-se o mesmo exemplo extraído da planilha FMEA elaborada (Apêndice B), no quadro 5 são apresentados os efeitos, causas e controles das falhas selecionadas.

Quadro 5: Efeitos, causas e controles obtidos para o item exemplificado da análise de riscos do ASMQ.

Item n°. (1)	Item / Função (2)	Falha Potencial (3)	Dano ou Efeito Potencial das Falhas (4)	Causa Potencial de Falhas (6)	Ação atual (8)
3.3.1	Passar matérias primas pesadas em peneira manual malha de tamanho definido	Não passar em peneira	Uniformidade e aspecto da mistura não conformes. Possível impacto teor e uniformidade de conteúdo.	Falha humana	Informação descrita em FT. Operadores treinados. Teste uniformidade mistura; teor e uniformidade conteúdo produto acabado.
3.3.2	Passar materiais primas pesadas em peneira manual malha de tamanho definido	Passar em peneira com malha de tamanho incorreto	Uniformidade e aspecto da mistura não conformes. Possível impacto teor e uniformidade de conteúdo.	Falha humana	Informação descrita em FT. Operadores treinados. Identificação no utensílio. Teste uniformidade mistura; teor e uniformidade conteúdo produto acabado.
3.3.3	Passar materiais primas pesadas em peneira manual malha de tamanho definido	Passar matérias-primas em peneira com malha danificada	Uniformidade e aspecto da mistura não conformes. Possível impacto teor e uniformidade de conteúdo.	Falha humana. Falha inspeção peneiras. Não cumprimento POP.	POP uso do granulador / peneiras. Inspeção visual malha realizada pelos operadores. Falha de fácil detecção. Teste uniformidade mistura; e teor e uniformidade conteúdo produto acabado.

Fonte: elaboração própria.

No quadro 5 pode ser observado que os efeitos registrados para todas as falhas identificadas foi o mesmo: impacto nos atributos de qualidade relacionados a fase de mistura, etapa relacionado ao exemplo selecionado. Em geral, como as falhas identificadas para uma mesma atividade/etapa do processo acabam impactando nos mesmos atributos de qualidade do produto, foi comum a cópia de informações sobre os efeitos das falhas da mesma etapa. O efeito ou dano foi o item da ferramenta FMEA que menos demandou discussão e com menor dependência da decisão do grupo e dos dados particulares da empresa estudada. Tratam-se de informações científicas, de amplo conhecimento do grupo e presentes nas literaturas reconhecidas de Tecnologia Farmacêutica.

De forma diferente, durante a determinação das causas das falhas e controles implementados, foi necessário intenso envolvimento, participação e decisão do grupo. Para o

exemplo demonstrado no quadro 5, como tratava-se de uma atividade manual de baixa complexidade a ser executada de acordo com instruções formalmente estabelecidas, a causa principal levantada foi falha humana, decorrente da não adesão aos procedimentos definidos. Os controles registrados para evitar as falhas foram: os documentos disponíveis que estabeleciam a forma de realizar a tarefa, o treinamento dos executores da tarefa e a identificação das diferentes peneiras disponíveis, evitando possíveis trocas durante a operação. Marconci (2004) afirma que a abordagem preferencial é que haja controles de prevenção da falha, conforme pôde ser identificado para o exemplo em questão. No entanto, segundo Stamatis (2003), qualquer método, análise ou teste que evite que as falhas alcancem o consumidor final podem ser considerados como controles efetivos em uma análise FMEA.

No quadro 6 são apresentados, de maneira geral, os principais tipos de falhas, causas e controles identificados para o processo de fabricação do produto ASMQ, permitindo um entendimento macro dos dados obtidos na análise realizada. Os dados completos resultantes da execução desta etapa da ferramenta encontram-se disponíveis no Apêndice B, no formulário FMEA preenchido a partir da análise de riscos realizada.

Quadro 6: Principais resultados de modos de falhas, causas e controles identificados para o processo de fabricação analisado.

Fatores do risco (modos de falhas / causas / controles)	Principais resultados identificados para o processo ASMQ
Modos de Falhas	<ul style="list-style-type: none"> • Não verificação/execução ou verificação/execução não adequada de itens antes do início operações de fabricação: limpeza salas produtivas, limpeza equipamentos / utensílios; identificação recipientes de produtos; condição ambientais (temperatura, umidade, pressão diferencial); prazo validade granel e etc.; • Não execução ou execução não adequada de tarefas antes início operações de fabricação: preenchimento documentação do lote; identificação sala de fabricação; montagem e ajuste de máquinas e etc.; • Não execução ou execução incorreta de atividades produtivas: tempo e velocidade de mistura; calibração granuloso com peneira de tamanho de malha definido; operação compressora conforme parâmetros definidos; identificação de recipientes contendo produtos e etc.; • Não execução ou execução não adequada de atividades pós operação de fabricação: cálculo rendimento; fechamento e lacre recipientes; preenchimento documentação do lote e etc.
Causas desencadeadores de falhas	<ul style="list-style-type: none"> • Humana (ex. não cumprimento procedimento operacional padrão e/ou instruções de fabricação de lotes); • Equipamento / sistema computadorizado / instrumentos (ex. mal funcionamento devido a manutenção e/ou calibração não adequada ou não realizada; desgaste instrumentos / equipamentos, devido muito tempo de uso; testes de qualificação e validação não adequados ou não realizados); • Características não adequadas matérias-primas / materiais (ex. variação granulometria; ausência qualificação fornecedores); • <i>Layout</i> área produtiva não adequado.
Controles implementados	<ul style="list-style-type: none"> • Instruções de fabricação de lotes (Documentação de registros de lotes); • Procedimentos operacionais padrão e treinamentos; • <i>Checklists</i> ou listas de verificação; • Registros de atividades produtivas e dupla conferência de atividades; • Testes de controle em processos; • Testes de controle de Qualidade (produtos intermediários e produtos acabados); • Instrumentos de medição de parâmetros de processo (ex. termômetro); • Planos de manutenção preventiva / calibração; • Trabalhos de Validação e Qualificação.

Fonte: elaboração própria.

Apesar de não ser o objetivo primário do FMEA, por meio das discussões e análises minuciosas das relações falha-efeito-causa, e da extração e síntese das informações, dados e conhecimento acerca do processo estudado, a ferramenta foi capaz de proporcionar a empresa uma forma completamente nova de entendimento das atividades de fabricação e uma nova maneira de ter seu processo documentado.

5.2.6 Atribuição de valores para os fatores probabilidade de ocorrência (O) da falha, severidade (S) do efeito, detecção (D) da falha

Na coluna (5) “Severidade” (S) do formulário foram registrados os valores atribuídos a este fator, associado às falhas identificadas, onde o valor 1 (um) caracterizava efeitos com baixa severidade na qualidade e segurança de produtos e 10 (dez) consequências de alta gravidade, tendo sido estabelecido como principais potenciais efeitos a morte ou danos graves a saúde de pacientes. Para a realização da pontuação da severidade foi considerada apenas a consequência da falha, e não o modo de falha, sua causa ou controles implementados, como é comumente observado em erros de formulários FMEA (ZIMMERMANN; HENTSCHEL, 2011). Por exemplo, para uma falha com possível consequência de morte de pacientes, mesmo havendo efetivos controles para evitar sua ocorrência e não havendo histórico que ela ocorreu, a consequência desta falha deveria ser pontuada como gravidade máxima. Ou seja, a pontuação da severidade não poderia ser minimizada por haver outros fatores atenuantes, ou ao contrário, não poderia ser maximizada devido a outros fatores agravantes do risco.

No presente trabalho, para a maioria dos efeitos das falhas identificadas – 46 % – foram atribuídos os valores “10” e “8”, definidos como severidade muito alta e alta, respectivamente. Nestes casos, para falhas que pudessem ocorrer durante o processo de fabricação do produto farmacêutico com potencial impacto nas características de qualidade especificadas do medicamento e, portanto, na sua eficácia – como impacto no teor ou dissolução dos comprimidos – foram atribuídas o valor “8” (oito). Para falhas que, além do potencial impacto nas características de qualidade do produto, pudessem impactar adversamente na segurança do medicamento – ocasionando, por exemplo, contaminação cruzada, contaminação química, física ou microbiológica ou misturas de produtos – foi atribuído o valor máximo de severidade “10” (dez).

Finalizada a atribuição dos valores de severidade da consequência falha, a coluna (7) “Ocorrência” (O) da planilha FMEA passou então a ser preenchida com o valor para o fator probabilidade de ocorrência da falha/causa identificada. Para este fator o valor “1” (um) caracterizava ocorrências com probabilidade remota de acontecer, enquanto o valor “10” (dez) caracterizava falhas/causas com muito alta probabilidade de ocorrer. Para a realização da pontuação da probabilidade de ocorrência foram consideradas apenas as causas das falhas, e não a frequência de ocorrência dos efeitos ou dos modos de falhas, conforme previsto na

literatura e alertado como um possível erro no preenchimento de formulários FMEA (ZIMMERMANN; HENTSCHEL, 2011).

No presente trabalho, para a maioria das causas das falhas identificadas – 69 % - foi atribuído o valor “2”, caracterizado na escala estabelecida na empresa como de pequena probabilidade de ocorrência. Em geral, este valor foi atribuído para as falhas potenciais, ou seja, aquelas que não existiam registros formais / histórico de ocorrência na empresa, conforme consenso do grupo. Já as falhas para as quais foi possível evidenciar registros de ocorrência no laboratório farmacêutico fabricante, conforme levantamento realizado e apresentado no item 5.1.2 deste trabalho, valores maiores foram atribuídos.

Finalizando a etapa de quantificação dos fatores dos riscos estabelecidos na ferramenta FMEA, na coluna (9) “Detectabilidade” (D) do formulário foram registrados os valores para a detecção das falhas, onde quanto maior a probabilidade de evitar ou detectar as falhas dos controles implementados, menor seria a pontuação. Para o estudo realizado, foi acordado entre os integrantes que a seguinte padronização seria adotada para a pontuação deste fator: controles automáticos com inspeção ou monitoramento contínuo do parâmetro/item a ser verificado – como por exemplo um sistema de monitoramento de temperatura da sala que ocorre durante 100% do tempo de fabricação – seria atribuído os valores “1” (um) ou “2” (dois), caracterizado na escala da empresa como controles que certamente detectariam / evitariam falhas; controles manuais, ou seja, realizado por pessoas – como as inspeções visuais – e/ou realizados por tomada de amostras – como análises de controle de qualidade – em geral deveria ser atribuído o valor “4” (quatro), caracterizado na escala como controles com grande probabilidade de detectar/evitar falhas. Para outros tipos de controles, os valores a serem atribuídos foram avaliados caso a caso pelo grupo. Para o exemplo do processo do ASMQ, não foram identificadas atividades / etapas de fabricação sem nenhum tipo de controle implementado para evitar ou detectar falhas. Conforme esperado em uma indústria farmacêutica, para todas as atividades de fabricação analisadas e relevantes à qualidade dos produtos havia ao menos procedimentos formais aprovados e funcionários treinados como controles preventivos implementados.

Para os itens do formulário do ASMQ (Apêndice B) já utilizados como exemplo nos tópicos anteriores, são apresentados no quadro 7 as pontuações atribuídas para os fatores ocorrência (O), severidade (S) e detectabilidade (D).

Quadro 7: Pontuações atribuídas para os fatores ocorrência (O), severidade (S) e detectabilidade (D) dos itens exemplificados da análise de riscos do ASMQ.

(continua)

Item nº. (1)	Item / Função (2)	Falha Potencial (3)	Dano ou Efeito Potencial das Falhas (4)	S (5)	Causa Potencial de Falhas (6)	O (6)	Ação atual (8)	D (7)
3.3.1	Passar matérias-primas pesadas em peneira manual malha de tamanho definido	Não passar em peneira	Uniformidade e aspecto da mistura não conformes. Possível impacto teor e uniformidade de conteúdo.	8	Falha humana	2	Informação descrita em FT. Operadores treinados. Teste uniformidade mistura; teor e uniformidade conteúdo produto acabado.	4
3.3.2	Passar matérias-primas pesadas em peneira manual malha de tamanho definido.	Passar em peneira com malha de tamanho incorreto.	Uniformidade e aspecto da mistura não conformes. Possível impacto teor e uniformidade de conteúdo.	8	Falha humana.	2	Informação descrita em FT. Operadores treinados. Identificação no utensílio. Teste uniformidade mistura; teor e uniformidade conteúdo produto acabado.	4
3.3.3	Passar materias primas pesadas em peneira manual malha de tamanho definido.	Passar matérias-primas em peneira com malha danificada.	Uniformidade e aspecto da mistura não conformes. Possível impacto teor e uniformidade de conteúdo.	8	Falha humana. Falha inspeção peneiras. Não cumprimento POP.	4	POP uso do granulador / peneiras. Inspecção visual malha realizada pelos operadores. Falha de fácil detecção. Teste uniformidade mistura; e teor e uniformidade conteúdo produto acabado.	3

Fonte: elaboração própria.

Conforme pode ser visto no quadro 7, para o exemplo demonstrado, a seguinte análise foi realizada para atribuição dos valores aos fatores do risco:

- Severidade: Falha com possível impacto em atributos críticos de qualidade. Atribuiu-se, portanto, o valor “8” (oito) da escala (Anexo B);

- Ocorrência: Como não havia histórico na empresa de falhas na etapa de mistura relacionadas as causas identificadas, atribuiu-se o valor “2” (dois) da escala de probabilidade de ocorrência (Anexo B).

- Detecção: Como tratava-se de uma atividade com controles documentais (procedimentos operacionais padrão), treinamento para evitar a ocorrência de falhas e testes de controle de qualidade (por amostragem) para detecção dos impactos nas características do produto, foi atribuído pelo grupo o valor “4” (quatro) para detectabilidade, segundo a escala apresentada no Anexo B.

No presente trabalho, para a maioria dos controles implementados – 67% – foi atribuído o valor “4” (quatro) da escala estabelecida pela empresa, caracterizada por controles com grande probabilidade de detectar falhas.

Todos os valores atribuídos aos fatores severidade, ocorrência e detectabilidade para as falhas levantadas no processo de fabricação ASMQ estão apresentados no Apêndice B, no formulário FMEA preenchido resultante da aplicação do FMEA realizada.

Diferente do que foi pontuado por Franklin, Shebl e Barber (2012), o elemento quantitativo de atribuição de valores aos fatores do risco da ferramenta não foi a atividade que mais demandou tempo durante a aplicação da ferramenta. De forma intuitiva, a equipe conseguiu estabelecer padrões para as atribuições numéricas aos fatores severidade, ocorrência e detectabilidade, facilitando a realização desta etapa da metodologia. As tarefas qualitativas da metodologia da ferramenta – a definição e descrição das falhas, efeitos, causas e controles – foram responsáveis pelo consumo da maior parte do tempo das reuniões para realização da análise de riscos.

5.2.7 Cálculo do Número de Priorização do Risco (RPN), avaliação da classificação dos riscos e proposta ações de mitigação

Conforme critério apresentado no Anexo B, estabelecido pela empresa estudada, para o presente exemplo do ASMQ ações de mitigação do risco deveriam ser propostas para os riscos com valores de RPNs iguais ou acima de 100 (cem). Estes riscos foram classificados como inaceitáveis, enquanto aqueles com valores inferiores a 100 (cem) foram classificados como aceitáveis, não sendo obrigatório, portanto, a identificação de ações de redução do risco.

Na coluna (10) “RPN” do formulário FMEA foram registrados os valores calculados para cada risco à qualidade levantado para o processo de fabricação do produto ASMQ. Todos os valores encontrados são apresentados no Apêndice B, no formulário completo resultante do estudo do ASMQ.

No quadro 8 são apresentados os resultados dos riscos significativos, ou inaceitáveis, obtidos para o presente caso.

Quadro 8: Riscos inaceitáveis obtidos na análise dos riscos à qualidade do processo de fabricação do produto ASMQ.

Item / Fase / Função do processo	Falha(s)	RPN
1.2 - Granulação Seca: Emitir a Ordem de Fabricação via Sistema ERP	Falha cálculo correção do ativo Mefloquina (teor de água)	160
2.2.5/3.2.4 - Granulação Seca e Mistura: Forrar e tarar barrica	Tara barrica não realizada / saco usado para forrar barrica não adequado (ex. com partículas estranhas)	120
3.3.4 - Mistura: Misturar materiais primas peneiradas e granulado da granulação seca no misturador por tempo e em rotação especificadas	Não ocorrer mistura homogênea dos componentes.	192
4.3.1 - Montar o rotor	Punção incorreta (ex. uso punção da concentração diferente mesmo produto) / uso lubrificante punções qualidade inadequada.	150

Fonte: elaboração própria.

Conforme pode ser observado no quadro 8, com a aplicação da ferramenta FMEA puderam ser identificados 4 (quatro) riscos potenciais diferentes classificados como inaceitáveis à qualidade do produto ASMQ, envolvidos em seu processo de fabricação.

A classificação dos riscos levantados – aceitáveis e inaceitáveis – foi preenchida na coluna (11) “Aceitação do Risco” do formulário FMEA. Para os riscos classificados como inaceitáveis coube a proposta de ações de redução de riscos.

No quadro 9 são apresentadas as ações de melhorias propostas para riscos aceitáveis resultantes da análise de riscos.

Quadro 9: Ações de melhorias propostas durante a análise FMEA do processo de fabricação do produto ASMQ.

Item / Etapa / Função do processo	RPN	Ações de melhoria / mitigação do risco
2.1.1 - Granulação Seca: Movimentar o produto e material / fluxo processo de fabricação	80	Transferência do equipamento compressora do piso térreo, eliminando a movimentação do produto entre os dois pavimentos da fábrica para realização das etapas de pré-compressão e compressão. (com a implementação da ação, as etapas de pré-mistura, pré-compressão, mistura, compressão e revestimento ocorrerão no primeiro pavimento da fábrica).
2.2.1: Granulação Seca / 3.2.6 Mistura / 4.2.3 Compressão: Verificar as condições ambientais: temperatura, umidade e a pressão.	80	Concluir testes de validação sistema de monitoramento online dos parâmetros ambientais, passando a não ter mais verificações manuais.
2.2.3 - Granulação Seca: Checar limpeza equipamentos e utensílios	80	Complementar estudos de validação de limpeza dos equipamentos / utensílios da fase de granulação seca - avaliação tempo equipamento sujo.
3.3.5 - Mistura: Misturar materiais primas peneiradas e granulado da granulação seca no misturador por tempo e em rotação especificadas	80	Impressão automático parâmetros usados durante mistura. Instalar impressora acoplada equipamento, a fim de melhorar detecção da falha (melhoria integridade dos dados de controle gerados desta etapa)
3.2.2 - Mistura: Checar limpeza equipamentos e utensílios	80	Complementar estudos de validação de limpeza dos equipamentos / utensílios da fase de mistura - avaliação tempo equipamento sujo
4.2.2 - Compressão: Checar limpeza equipamentos e utensílios	80	Complementar estudos de validação de limpeza dos equipamentos utensílios da etapa de compressão - avaliação tempo equipamento sujo
3.3.6 - Mistura: Adicionar lubrificante e realizar mistura adicional, por tempo e em rotação especificadas	64	Impressão automático parâmetros usados durante mistura. Instalar impressora acoplada equipamento, a fim de melhorar detecção da falha humana ou no equipamento (melhora integridade dos dados de controle gerados desta etapa)

Fonte: elaboração própria.

Nos quadro 8 pode ser observado que, para todos os riscos avaliados como inaceitáveis, ações de mitigação foram propostas. Além dos riscos com RPN acima ou igual a 100 (cem), a aplicação da ferramenta também proporcionou a oportunidade de identificar possíveis melhorias em diversas atividades do processo, conforme apresentado no quadro 9. Todas as ações foram registradas no formulário FMEA (Apêndice B) – tanto na coluna (12) do formulário “Ação de melhoria / mitigação do risco”, quanto na parte do sumário do documento (Apêndice A). A decisão sobre as ações propostas contou tanto com a participação do grupo de especialistas, quanto de gestores e tomadores de decisão das principais áreas envolvidas. A participação dos principais interessados nesta etapa do FMEA buscou validar as saídas do estudo, formalizar e aumentar o comprometimento das áreas na implementação dos planos.

Assim como as ações, os prazos e responsáveis foram definidos em conjunto com outros atores do processo de gestão de riscos. Por terem sido considerados dados específicos e confidenciais da empresa estudada, apenas as áreas responsáveis foram apresentadas no formulário do ASMQ.

Para o presente estudo ocorrido no LFO, durante a pactuação dos prazos para implementação das ações propostas, a prioridade dos riscos dada pelos valores de RPN não pôde ser considerada. Apesar da literatura relatar como uma das potenciais vantagens da ferramenta FMEA o resultado quantitativo dado por estes valores, possibilitando a priorização dos riscos e das ações a serem implementadas, a tomada de decisão sobre os prazos das ações nesta empresa foi baseada principalmente em outros aspectos, tais como: a disponibilidade da área para implementar as ações recém propostas (devido a alocação dos recursos da área muitas vezes já estarem comprometidos com outras iniciativas da empresa) e o tempo necessário para a implementação de ações que demandariam contratação de serviços ou aquisições de materiais – tendo estas prazos mais longos que as ações que não estariam envolvidas em processos de compras.

Segundo Aguiar e Salomon (2007), após a tomada das ações recomendadas, deve ser registrada no formulário FMEA uma breve descrição dos planos realizados, data da efetivação e os novos índices de RPNs. No modelo apresentado no Anexo A, as colunas relacionadas ao registro desta fase da metodologia são as de números (14) a (18). Para o presente estudo um responsável da empresa foi nomeado para realizar o monitoramento do andamento das ações planejadas, assim como a necessidade destas serem atualizadas.

Assim como para qualquer análise realizada, para a presente aplicação da ferramenta FMEA não foi esperado que todas as possibilidades de falhas do processo/produto pudessem

ser esgotadas em apenas uma iniciativa. Para garantir que os riscos pudessem ser continuamente gerenciados pela empresa estudada, foi estabelecido uma frequência para revisão periódica dos riscos, e definido que, em caso de mudanças no processo, os riscos deveriam ser revisitados e o formulário FMEA deveria ser atualizado.

5.2.8 Aplicabilidade da ferramenta FMEA para análise de riscos à qualidade de processos de fabricação farmacêuticos

Com base na análise dos resultados obtidos para o exemplo do processo de fabricação do produto farmacêutico Artesunato+Mefloquina, pode-se afirmar que o FMEA é uma ferramenta adequada para a análise de riscos à qualidade de processos de fabricação farmacêuticos. Esta constatação vai de encontro com outros estudos publicados acerca da aplicação do FMEA em diferentes processos farmacêuticos (MACHADO, MELO, 2007; MARTINS, FONSECA, LEMES, 2016; MITCHELL, 2000; ROKEMBACH, OLIVEIRA, RIBEIRO, 2002; ZIMMERMANN, HENTSCHEL, 2011).

Assim como já havia sido observado em outros segmentos de negócios não farmacêuticos, tais como indústrias automobilísticas, mecânicas, elétricas e de serviços em saúde, a ferramenta é capaz de promover, de maneira estruturada, a análise dos riscos de processos estabelecidos por uma empresa, definindo, analisando e propondo ações para evitar a ocorrência de falhas (AGUIAR, SALOMON, 2007; FRANKLIN, SHEBL, BARBER, 2012; LAURENTI, ROSENFELD, FRANIECK, 2012; STAMATIS, 2003).

A abordagem apresentada neste trabalho utilizando a metodologia FMEA mostrou-se capaz de contribuir com a prática da gestão de riscos à qualidade na indústria farmacêutica estudada, e de atender às expectativas regulatórias quanto ao cumprimento dos requerimentos relacionados.

A evidenciação do benefício de cumprimento de requerimentos regulatórias ocorreu por meio da análise do relatório de inspeção do laboratório, referente ao programa de pré-qualificação da OMS. A visita foi realizada na planta do laboratório farmacêutico produtor do ASMQ, no segundo trimestre de 2018. Com base na análise deste documento, foi possível verificar que o formulário FMEA elaborado para o produto antimalárico pôde ser avaliado pelos auditores e validado como parte da evidência de uma adequada implementação da prática da gestão de riscos à qualidade na empresa. Além de contribuir com o cumprimento

de requisitos de qualidade, a análise realizada facilitou e tornou mais clara e transparente a comunicação dos riscos e, portanto, da qualidade e segurança do medicamento, entre a indústria farmacêutica e a autoridade sanitária em questão.

5.2.9 Benefícios e as dificuldades com a aplicação da ferramenta FMEA

Além dos resultados para a indústria farmacêutica apresentados no tópico anterior, os principais pontos positivos identificados com a aplicação da ferramenta FMEA para um processo farmacêutico foram:

- Documentação histórica do processo para futuras referências: o registro do processo farmacêutico no formulário FMEA permitiu que ele fosse descrito de uma nova maneira - por meio de suas falhas identificadas - refletindo a condição atual de operação, e disponibilizando novos dados e informações acerca da operação implementada, a diferentes partes interessadas. Esta documentação gerada pode servir como base para a avaliação e tomadas de decisões acerca de mudanças nesse processo, além de poder ajudar no desenvolvimento de novos processos de fabricação. Mais especificamente para as indústrias farmacêuticas atuantes no Brasil, os documentos do FMEA podem ajudar a compor a documentação requerida para submissão à Anvisa de mudanças pós-registro do processo de manufatura de um produto. Conforme requerido pela legislação sanitária brasileira RDC nº 73, publicada em 2016, para mudanças pós-registro em processos farmacêuticos, a empresa deve apresentar uma avaliação dos riscos envolvidos com as alterações propostas (BRASIL, 2016). O benefício de documentação de processos pôde também ser identificado nas aplicações do FMEA em processos não farmacêuticos (STAMATIS, 2003; AGUIAR, SALOMON, 2007; FRANKLIN, SHEBL, BARBER, 2012).

- Identificação de características críticas ou significativos do processo: Conforme já relatado por Stamatis (2003) e pela ABNT NBR ISO/IEC 31010 (2012), um interessante benefício observado na aplicação da ferramenta FMEA foi a capacidade em tornar claro itens críticos do processo, evitando ciclos sem fim de melhoria contínua. Após a finalização do FMEA, com uma breve revisão das colunas “Efeitos”, “Severidade” e “RPN” foi possível visualizar as principais características críticas e significativas do processo analisado. Na indústria farmacêutica, um potencial uso de tal saída proporcionada pela aplicação do FMEA em processos de fabricação seria em estudos de validação, requeridos

pelas BPF (BRASIL, 2010). A experiência demonstra que a maioria dos processos possuem etapas e atividades críticas do ponto de vista das variações na qualidade do produto acabado. Como o FMEA metodicamente divide a análise de processos complexos em etapas gerenciáveis, e também demonstra de forma clara os itens críticos ou significativos, a ferramenta é capaz de prover um adequado racional para o escopo de uma validação, justificando e direcionando onde os testes deverão se concentrar.

- Melhoria de processos: Um dos principais benefícios destacados nas publicações acerca da aplicação do FMEA é a promoção da melhoria de processos e produtos por meio da identificação de falhas e proposta de ações (ABNT, 2012; FRANKLIN, SHEBL, BARBER, 2012; LAURENTI, ROSENFELD, FRANIECK, 2012; MARCONCI, 2004; STAMATIS, 2003). Conforme relatado por Marconci (2004), à medida que as ações propostas em uma análise FMEA vão sendo implementadas por uma empresa e as falhas vão sendo eliminadas ou tornando-se menos frequentes, a confiabilidade de um processo e a qualidade dos produtos fabricados tendem a aumentar consideravelmente, assim como a imagem da empresa e sua competitividade tendem a melhorar. Apesar de no presente estudo não ter sido possível observar a implementação das ações propostas, a oportunidade gerada pela ferramenta de catalisar a geração de idéias na empresa, convertendo-as em planos de ação de mitigação e melhoria, fez com que o presente estudo também reconhecesse como benefício potencial do uso do FMEA a melhoria da qualidade de produtos farmacêuticos, uma vez as ações sejam implementadas pela empresa.

- Aprendizado mútuo entre participantes e o alinhamento/geração do conhecimento na Organização: O benefício do uso da ferramenta como forma de aprendizado em uma Organização foi um dos pontos positivos identificados no presente estudo, indo de encontro com estudos de outros autores sobre aplicação do FMEA em setores não farmacêuticos (AGUIAR, SALOMON, 2007; FRANKLIN, SHEBL, BARBER, 2012; STAMATIS, 2003). A abordagem adotada para a ferramenta foi capaz de promover o aprendizado mútuo dos participantes da análise, por meio dos encontros e discussões para a análise dos riscos, e captar e registrar os conhecimentos do grupo multidisciplinar de especialistas e compartilhá-los com a empresa. Na aplicação da ferramenta foi possível evidenciar também o uso sistemático de informações disponíveis na empresa (dados históricos do processo), para a geração de novos conhecimentos (as deficiências mais significativas do processo).

Por outro lado, ao contrário dos pontos listados acima, o potencial benefício de priorização de ações descrito nas literaturas, obtido por meio da saída quantitativa do FMEA,

não pôde ser evidenciado para o presente exemplo estudado (ABNT, 2012; STAMATIS, 2003). Conforme já mencionado no item 5.2.6 deste trabalho, devido principalmente a limitação de recursos e não rápida resposta às necessidades de aquisições do LFO, tais fatores acabaram sendo mais determinantes para a definição de prazos, do que os valores de RPNs comumente usados para a priorização na implementação de ações obtidas do FMEA.

Já em relação às dificuldades identificadas com o uso da ferramenta, assim como também pontuado em outras publicações, a grande quantidade de horas demandadas para a realização de uma análise de riscos foi identificada como principal ponto negativo (ABNT, 2012; FRANKLIN, SHEBL, BARBER, 2012; STAMATIS, 2003). Para o presente estudo foram necessários 6 (seis) encontros de duração aproximada de duas horas e meia cada. Desta maneira, somente para as etapas realizadas durante as reuniões da equipe foi necessário o consumo de 15 (quinze) horas de trabalho de cada um dos seis integrantes, totalizando 90 horas de trabalho da equipe para a análise de apenas 3 (três) fases críticas de um processo de fabricação. Considerando que a equipe não era dedicada à atividade de análise de riscos, o estudo demandou intensa conciliação de agendas de todos os especialistas envolvidos, e representou um trabalho oneroso para a empresa.

Além do número significativo de horas demandadas, as seguintes dificuldades / pontos negativos, também já relatados em outras publicações, puderam ser identificados na presente aplicação do FMEA (STAMATIS, 2003; ABNT, 2012; FRANKLIN, SHEBL, BARBER, 2012):

- A necessidade de trabalho assistido e mediado por um facilitador;
- A possibilidade de ser difícil, entediante e burocrática, se não adequadamente facilitado por mediador e entendido pelos participantes;
- A possibilidade de se obter uma análise extremante subjetiva, já que demanda intenso julgamento dos participantes, se não baseada também em dados e informações validas e em conhecimento científico.

5.3 Desenvolvimento do manual para a utilização da ferramenta FMEA no gerenciamento dos riscos à qualidade de processos indústria farmacêutica

Um manual prático, apresentado no Apêndice C, foi desenvolvido a fim de suprir a atual carência identificada por um guia regulatório, ou mesmo um guia técnico similar, que pudesse servir como referência para o uso desta reconhecida ferramenta na indústria farmacêutica. Este manual teve como objetivo principal servir como um possível orientador do uso da ferramenta FMEA, como alternativa de metodologia a ser aplicada em processos farmacêuticos na gestão de riscos à qualidade. Foram utilizados como principais bases para elaboração do referido material o guia publicado pela OMS para aplicação da ferramenta HACCP na avaliação de riscos de produtos farmacêuticos (WHO, 2003) e o procedimento interno do LFO (para realização de análises de riscos, com ênfase em sistemas computadorizados).

Como pontos de destaque e melhoria em relação às referências bibliográficas utilizadas, os seguintes itens podem ser citados:

- A escala de severidade apresentada foi customizada com exemplos e critérios específicos para a indústria farmacêutica, auxiliando assim outras empresas na avaliação do impacto das falhas à qualidade e segurança de produtos farmacêuticos;
- Foram colocadas em destaque informações / dicas consideradas relevantes e úteis para cada etapa da aplicação da ferramenta;
- Foram ineridos exemplos de falhas, medidas de controles e causas específicas para a indústria farmacêutica, ajudando os interessados no levantamento e identificação de tais informações.

O presente manual não teve a intenção de demonstrar que tal ferramenta era a única ou melhor opção a ser aplicada na gestão de riscos da indústria farmacêutica, mas fornecer, por meio da apresentação de uma abordagem sistemática e de exemplos práticos da sua utilização, material de consulta para os tomadores de decisão das empresas fabricantes de medicamentos na escolha das técnicas a serem adotadas em suas análises de riscos.

6 CONCLUSÃO

Apesar de não ter surgido na indústria farmacêutica, este trabalho demonstrou que a ferramenta FMEA pode ser prontamente aplicada para análises de riscos à qualidade de processos de fabricação farmacêuticos de medicamentos. Por meio da abordagem descrita para uso da ferramenta no processo produtivo do produto Artesunato+Mefloquina de um Laboratório Público Oficial, foi possível identificar os potenciais riscos à qualidade do medicamento, e propor ações para mitigação dos riscos significativos, envolvidos nas etapas críticas de sua fabricação. A análise dos riscos realizada para um processo farmacêutico já implementado contribuiu para a garantia da qualidade do medicamento fabricado, para tornar mais fácil e transparente a comunicação desta condição para as partes interessadas e atender as expectativas e requisitos regulatórios internacionais acerca da gestão de riscos à qualidade na indústria farmacêutica.

Por meio do levantamento e análise da documentação mestre de fabricação de lotes, mapas do processo e dados históricos de falhas, puderam ser obtidos dados e informações relevantes e necessárias à realização de uma válida e robusta análise dos riscos. Além de proporcionar uma avaliação baseada em dados confiáveis, tal levantamento e análise proporcionou o aumento do conhecimento da empresa acerca do seu processo e produto objeto do estudo.

Com a aplicação da abordagem FMEA proposta, a documentação e análise do processo por meio de falhas identificadas pôde ser realizada, com a obtenção de uma lista de 4 (quatro) riscos significativos à qualidade a serem perseguidos pela empresa e respectivos planos de ações a serem implementados para redução de tais riscos. Adicionalmente às ações de mitigação, para 7 (sete) riscos classificados como aceitáveis, ações de melhoria do processo e da qualidade do produto puderam também ser propostos por meio da utilização da ferramenta. Além de promover a identificação de deficiências potenciais de um processo e oferecer a oportunidade da empresa agir preventivamente, outros benefícios que puderam ser observados com o uso do FMEA para a realização de análise de riscos de processo farmacêutico foram: documentação histórica do processo para futuras referências, identificação de características críticas ou significativos do processo, aprendizado mútuo entre participante e alinhamento/geração do conhecimento na Organização. No entanto, a grande quantidade de horas demandadas para a aplicação da ferramenta, a necessidade de

trabalho assistido e mediado por um facilitador, a possibilidade de ser difícil, entediante e burocrática, e a possibilidade de se obter uma análise extremamente subjetiva, apresentaram-se como dificuldades para uma adequada e bem-sucedida aplicação da técnica.

Finalmente, contribuindo com a bibliografia disponível para consulta de indústrias farmacêuticas, foi desenvolvido um manual para a aplicação desta reconhecida ferramenta em operações farmacêuticas. Elaborado com base principalmente na experiência da aplicação no processo de fabricação do produto ASMQ e nas literaturas pesquisadas – a maioria delas relacionadas ao uso da ferramenta em negócios não-farmacêuticos – o manual produzido contou com exemplos e modelos aplicáveis a indústria farmacêutica, além da descrição do passo a passo da abordagem FMEA experimentada. Tal produção poderá servir outras indústrias farmacêuticas como um guia geral do uso da ferramenta FMEA, auxiliando tomadores de decisão destas empresas a conhecerem melhor a metodologia e considerá-la como alternativa a ser adotada nas análises e na gestão de riscos à qualidade de produtos farmacêuticos.

Apesar da técnica FMEA ter sido aplicada neste trabalho apenas a um processo de fabricação de produto sólido, é possível afirmar que a metodologia geral apresentada é abrangente, podendo ser usada para qualquer tipo de produto e processo farmacêuticos, de fabricação ou não, inclusive em outras etapas do ciclo de vida do produto, tal como na fase de desenvolvimento de um medicamento.

REFERÊNCIAS

ACHESON; A. Report. Independent Inquiry into Inequalities in Health Report. **Stationary Office**. London. 1998.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). **Resolução-RDC n° 17, de 16 de abril de 2010. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos**. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, Brasília, DF, 19 abr. 2010. Seção 1, p. 94. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33880/2568070/res0017_16_04_2010.pdf/b9a8a293-f04c-45d1-ad4c-19e3e8bee9fa>. Acesso em: 04 jan. 2018.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). **Resolução-RDC n° 73, de 7 de abril de 2016. Dispõe sobre mudanças pós-registro, cancelamento de registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos e dá outras providências**. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, Brasília, DF, 8 de abr. de 2016. Disponível em: <<https://www20.anvisa.gov.br/coifa/pdf/rdc73.pdf>>. Acesso em: 04 de out. 2018.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Anvisa). **Relatório de Atividades 2016**. Brasília: ANVISA, 2018. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/relatorios-de-atividades>>. Acesso em 05 de jan. 2018.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Anvisa). **Consultas Medicamentos**, 2019. Brasília: ANVISA, 2019. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/q/?nomeProduto=artesanato%2Bmefloquina>>. Acesso em: 21 de jan. 2019.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Anvisa). **Guias**. 2018a. Brasília: ANVISA, 2018. Disponível em: <[http://portal.anvisa.gov.br/guias#/>](http://portal.anvisa.gov.br/guias#/)>. Acesso em: 27 de jan. 2018.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Anvisa). **Institucional**. 2018b. Brasília: ANVISA, 2018. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/institucional>>. Acesso em 05 de set. 2018.

AGUIAR, D.C.; SALOMON, Valério A. P. **Avaliação da prevenção de falhas em processos utilizando métodos de tomada de decisão**. *Production*, v. 17, n. 3, p. 502–519, 2007.

ALLMENDIGER, G. **Performance measurement: Impact on competitive performance**. *Technology. Engineering Society of Detroit*. December: 10-13.

ALMUQUERQUE, J.P. **Flexibilidade e modelagem de processos de negócio: uma relação multidimensional**. *©RAE*, v. 52, n. 3, p. 313-329. 2012. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rae/v52n3/v52n3a03.pdf>>. Acesso em: 12 de mar. 2018.

ANTUNES, A. MAGALHÃES, J.L. **Oportunidades em medicamentos genéricos para indústria farmacêutica**. In: _____. A indústria farmacêutica: políticas do Brasil no setor e o caso do laboratório público farmanguinhos. Rio de Janeiro: Interciência, 2008.

ARTESUNATE - DRUGBANK. Disponível em: <<https://www.drugbank.ca/drugs/DB09274>>. Acesso em: 28 de nov. 2018.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. NBR ISO/IEC 31010/2012: **Gestão de Riscos** - Técnicas para o processo de avaliação de riscos. 1 ed. Rio de Janeiro, 2012.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **NBR ISO 9001/2015: Sistemas de Gestão da Qualidade**. 3 ed. Rio de Janeiro, 2015.

BASSAT, Q.; TANNER, M; GUERIN, Philippe J.; *et al.* Combating poor-quality anti-malarial medicines: a call to action. **Malaria Journal**, v. 15, n. 1, p. 302, 2016.

BERNSTEIN, P.L. **Against the Gods: the remarkable story of risk**. Nova Jersey: Wiley, 1996.

BHASKAR, R. et al.. Process validation of critical steps involved in manufacturing of solid dosage forms in pharmaceutical industry. **International Journal of Pharmacy&Technology**, v. 5, n1, p. 2403-2420, April de 2013. 2013. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/298291972_Process_validation_of_critical_steps_involved_in_manufacturing_of_solid_dosage_forms_in_pharmaceutical_industry>. Acesso em: 10 mar. 2018.

BIZAGE. **Guia de referência software Bizagi Modeler**. 2018. Disponível em:<http://resources.bizagi.com/docs/BPMN_Guia_de_Referencia_ESP.pdf >. Acesso 10 de jan. 2018.

BRASIL. **Lei nº 9782, de 26 de janeiro de 1999**. Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, Brasília, DF, 27 jan. 1999a. Disponível em: <<http://www.planalto.gov.br/ccivil-03/LEIS/L9782.htm>>. Acesso em: 20 de out. 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Testes rápidos para o diagnóstico de Malária**. Brasília. DF, 2014.

BREWIN, P.R.; COUBE, O.; DOREMUS, Pierre; *et al.* **Modelling of Powder Die Compaction**. [s.l.]: Springer Science & Business Media, 2007.

CALLEGARI L. **Análise setorial**. A indústria farmacêutica. São Paulo: Gazeta Mercantil; 2000.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL ANDPREVETION (CDC).**About Malaria Biology**, 2018a. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/malaria/about/biology/index.html>>. Acesso em: 10 de ago. 2018.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). **Choosing a Drug to Prevent Malaria**, 2018b. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/malaria/travelers/drugs.html>>. Acesso em: 03 de nov. 2018.

CHIOZZA, M.L.; PONZETTI, C. FMEA: **A model for reducing medical errors**. *Clínica Chimica Acta*, v. 404, n. 1, p. 75–78, 2009.

COUTO, M.V.L. A pré-qualificação de medicamentos: análise comparativa entre as Boas Práticas de Fabricação da OMS e da Anvisa. 2014. 176 f. **Dissertação (Mestrado em Gestão, Pesquisa e Desenvolvimento na Indústria Farmacêutica)** - Instituto de Tecnologia em Fármacos/Farmanguinhos, Rio de Janeiro, 2014. Disponível em: <<https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/11632>>. Acesso em: 29 de nov. 2017.

COX JUNIOR, L.A. **Risk Analysis: foundations, models and methods**. Boston, USA: Kluwer's, 2002.

CROSBY, P.B. **Quality is free: the art of making quality certain**. New York: McGraw- Hill, 1979.

DIONNE, G. Risk Management: History, Definition, and Critique. **Risk Management and Insurance Review**, v. 16, n. 2, p. 147–166. 2013. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/rmir.12016>>. Acesso em: 20 de fev. 2018.

DNDi. **Drugs for Neglected Diseases initiative. ASMQ – ARTESUNATE/MEFLOQUINE**, 2015. Disponível em: <https://www.dndi.org/diseases-projects/portfolio/asmq/>>. Acesso em: 03 out. 2017.

DNDi. Drugs for Neglected Diseases initiative. **A Worldwide Public Partnership Makes Available a New, Once-a-Day Fixed-Dose Combination against Malaria**, 2008. Disponível em: <<https://www.dndi.org/2008/media-centre/press-releases/a-worldwide-public-partnership-makes-available-a-new-once-a-day-fixed-dose-combination-against-malaria/>>. Acesso em: 28 de set. 2017.

EUROPEAN MEDICINE AGENCY (EMA). **The Rules Governing Medicinal Products in the European Union**, v. 4, 2013. Disponível em: <https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/vol4-chap1_2013-01_en.pdf>. Acesso em: 21 de out. 2017.

EUROPEAN MEDICINE AGENCY (EMA). **EudraLex - EU Legislation**. Disponível em: <https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex_en>. Acesso em: 18 de set. 2017.

FAHMY, R. *et al.*. Quality by Design I: Application of Failure Mode Effect Analysis (FMEA) and Plackett–Burman Design of Experiments in the Identification of “Main Factors” in the Formulation and Process Design Space for Roller-Compacted Ciprofloxacin Hydrochloride Immediate-Release Tablets. **AAPS PharmSciTech**, v. 13, n. 4, 2012. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3513475/>>. Acesso em: 10 de mar. 2018.

FERNANDES, W.D.; COSTA NETO, P.L.O; SILVA, J.R. Metrologia e Qualidade - sua importância como fatores de competitividade nos processos produtivos. *In: XXIX Encontro*

Nacional De Engenharia De Produção, Salvador, BA, 2009. Disponível em: <http://www.abepro.org.br/biblioteca/enegep2009_TN_STO_091_615_13247.pdf>. Acesso em: 03 mar. 2018.

FDA. **Food and Drug Administration**, Pharmaceutical cGMPs for the 21st Century - A Risk-Based Approach, Final Report - Fall 2004, September 27, 2004.

FIOCRUZ. **Agência Fiocruz de notícias - Saúde e ciência para todos**, 2013. Disponível em: <<https://agencia.fiocruz.br/mal%C3%A1ria>>. Acesso em: 03 de out. 2017.

FIOCRUZ. Instituto de Tecnologia em Fármacos. **Quem somos**, 2017a. Disponível em: <<http://www.far.fiocruz.br/instituto/quem-somos/>>. Acesso em: 03 set. 2017.

FIOCRUZ. Instituto de Tecnologia em Fármacos. **Produtos**, 2017b. Disponível em: <<http://www.far.fiocruz.br/assistencia-farmaceutica/produtos/>>. Acesso em: 03 nov. 2017.

FOOD AND DRUGS ADMINISTRATION (FDA). PHARMACEUTICAL CGMPs. **Guidance for Industry Quality Systems Approach to Pharmaceutical CGMP Regulations**, 2006. Disponível em: <<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070337.pdf>>. Acesso em: 21 de set. 2017.

FOOD AND DRUGS ADMINISTRATION (FDA). U.S. DEPARTMENT OF HEALTH & HUMAN SERVICES. **CFR - Code of Federal Regulations**, 2018. Disponível em: <<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/cfrsearch.cfm>>. Acesso em: 21 de set. 2017.

FOOD AND DRUGS ADMINISTRATION (FDA). U.S. DEPARTMENT OF HEALTH & HUMAN SERVICES. **Drugs - Pharmaceutical Quality Resources**. Disponível em <https://www.fda.gov/drugs/developmentapprovalprocess/manufacturing/>. Acessado em 02 de out. 2017.

FRANKLIN, B.D.; SHEBL, N.A.; BARBER, N. Failure mode and effects analysis: too little for too much? **BMJ Qual Saf**;v. 21, n. 7, p. 607-611. 2012. <<https://qualitysafety.bmj.com/content/21/7/607>>. Acesso em: 10 jan. 2018.

GADELHA, C.A.B; QUENTAL, C.; F., Beatriz de Castro. Saúde e inovação: uma abordagem sistêmica das indústrias da saúde. **Cadernos de Saúde Pública**, v.19, n.1, p.47-59. 2003. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/%0D/csp/v19n1/14904.pdf>>. Acesso em: 20 de jan. 2018.

HALEEM, R. *et al.*. Quality in the pharmaceutical industry: a literature review. **Saudi Pharmaceutical Journal**, v. 23, n. 5, p. 463-469. 2015. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1319016413001114>>. Acesso em: 10 de out. 2017.

HALLIKAS, J. *et al.*. Risk management processes in supplier networks. **International Journal of Production Economics**, v. 90, n. 1, p. 47-58. 2004. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0925527304000477>>. Acesso em: 12 de jan. 2018.

HARLAND, C.; BRENCHLEY, R; WALKER, H. Risk in supply networks. **Journal of Purchasing & Supply Management**, v. 9, p. 51-62, 2003. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1478409203000049?via%3Dihub>>. Acesso em: 20 de dez. 2017.

FAHMY, R.; KONA, R.; DANDU, R.; *et al.* Quality by design I: Application of failure mode effect analysis (FMEA) and Plackett-Burman design of experiments in the identification of “main factors” in the formulation and process design space for roller-compacted ciprofloxacin hydrochloride immediate-release tablets. **AAPS PharmSciTech**, v. 13, n. 4, p. 1243–1254, 2012.

FRANKLIN, B.D.; SHEBL, N.A.; BARBER, N. Failure mode and effects analysis: too little for too much? **BMJ Qual Saf**, v. 21, n. 7, p. 607–611, 2012.

GALLUP, J. & SACHS, J. The economic burden of malaria. **Am. J. Trop. Med. Hyg.** 64(1,2)S, 85–96 (2001).

GARCIA, M.D. **Uso Integrado das técnicas de HACCP, CEP e FMEA**. Universidade federal do rio grande do sul escola de engenharia mestrado profissionalizante em engenharia programa de pós-graduação em engenharia de produção. p. 142, 2000.

GALLUP, J.L; SACHS, J.D. **The Economic Burden of Malaria**. [s.l.]: American Society of Tropical Medicine and Hygiene, 2001. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK2624/>>. Acesso em: 25 nov. 2018.

HLINAK, A.J., KURIYAN, K., MORRIS, K.R. *et al.* J PHARMINNOV. 1: 12. 2006. Disponível em <https://doi.org/10.1007/BF02784876>

ICH. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH), **ICH Official website**, 2017. Disponível em: <<http://www.ich.org/home.html>>. Acesso em: 25 de set. 2017.

ICH. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). **Quality Guidelines**, 2018. Disponível em: <<http://www.ich.org/products/guidelines/quality/article/quality-guidelines.html>>. Acesso em: 03 jan. 2018.

INFOPÉDIA. **Dicionário da Língua Portuguesa**. Porto: Porto Editora, 2003. Disponível em <https://www.infopedia.pt/dicionarios/lingua-portuguesa/insight>. Acesso em: 23 ago. 2018.

INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE (ICH). **ICH Harmonise Tripartite Guideline – Pharmaceutical Development- Q8**. 2009a. Disponível em: https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q8_R1/Step4/Q8_R2_Guideline.pdf. Acesso em: 7 de nov. 2018.

INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE (ICH). **ICH Harmonise Tripartite Guideline - Quality Risk Management- Q9**. 2005. Disponível em: https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q9/Step4/Q9_Guideline.pdf. Acesso em: 4 de ago. 2017.

INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE (ICH). **ICH Harmonise Tripartite Guideline – Pharmaceutical Quality Systems– Q 10**. 2009b. Disponível em: https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q10/Step4/Q10_Guideline.pdf. Acesso em: 26 dez. 2018.

INTERNATIONAL ORGANIZATION FOR STANDARDIZATION. **ISO 31000:2018. Riskmanagement - Principles and guidelines**. Second edition. Feb. 2018.

INTERNATIONAL PHARMACEUTICAL FEDERATION. **Ensuring quality and safety of medicinal products to protect the patient**, 1999. Disponível em: http://www.fip.org/www/uploads/database_file.php?id=237&table_id. Acesso em 10 out. 2017.

KANO, N. *et al.*. Attractive quality and must-be quality. **Journal of the Japanese Society for Quality Control**, v. 14, n. 2, p. 147–156. 1984.

KATZUNG, B., G.; TREVOR, A.J. **Farmacologia Básica e Clínica - 13.ED.** [s.l.]: McGraw Hill Brasil, 2017.

KNIGHT, F. H. **Risk, uncertainty and profit**. 2 ed. USA: BiblioLife editor, 2010.

LAURENTI, R.; ROZENFELD, H.; FRANIECK, E. K. Avaliação da aplicação dos métodos FMEA e DRBFM no processo de desenvolvimento de produtos em uma empresa de autopeças. **Gest. Prod.**, São Carlos, v. 19, n. 4, p. 841-855. 2012. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/gp/v19n4/a13v19n4.pdf>. Acesso 10 fev. 2018.

LANGHI, Dante M.; BORDIN, José Orlando. Duffy blood group and malaria. **Hematology (Amsterdam, Netherlands)**, v. 11, n. 5, p. 389–398, 2006.

LEE, D.C., WEBB, M.L. **Pharmaceutical Analysis**: WileyBlackwell, 2009.

MACHADO, R.L.; MELO, G.C. A utilização do fmea na melhoria de processos de fabricação da indústria farmacêutica. In: ENCONTRO NACIONAL DE ENGENHARIA DE PRODUÇÃO, 27., 2007, Foz do Iguaçu. **Anais...Foz do Iguaçu**: Associação Brasileira de Engenharia de Produção, 2007, p. 10.

MACHADO, RL; MELO, GC. A utilização do fmea na melhoria de processos de fabricação da indústria farmacêutica. In: ENCONTRO NACIONAL DE ENGENHARIA DE PRODUÇÃO, 27., 2007, Foz do Iguaçu. **Anais...Foz do Iguaçu**: Associação Brasileira de Engenharia de Produção, 2007, p. 10.

MAGALHÃES, J.L. de; ANTUNES, A.M.S.; BOECHAT, N. Laboratórios farmacêuticos oficiais e sua relevância para saúde pública do Brasil. **Revista Eletrônica de Comunicação, Informação e Inovação em Saúde**, [S.l.], v. 5, n. 1, mar. 2011. Disponível em: <<https://www.reciis.icict.fiocruz.br/index.php/reciis/article/view/512>>. Acesso em: 15 de jan. 2018.

MARCONCIN, J.C. **Melhorias no desenvolvimento de produto em uma empresa da manufatura de produtos eletroeletrônicos**. 2004. Disponível em: <<https://lume.ufrgs.br/handle/10183/5495>>. Acesso em: 25 jan. 2019.

MARTINS, P.R.; FONSECA, E.L.; LEMES, E.M.B. Avaliação dos riscos associados às etapas predecessoras em um processo de produção de injetáveis. In: **Seminário Anual Científico e Tecnológico de Bio-Manguinhos**, 4., 2016, Rio de Janeiro. Anais... Rio de Janeiro: Bio-Manguinhos, 2016. p. 142-143. Disponível em: <<https://www.arca.fiocruz.br/xmlui/handle/icict/28401>>. Acesso em: 12 fev. 2018.

MCLAUGHLIN, N.; RODSTEIN, J.; BURKE, M.A.; MARTIN, N. A. Demystifying Process Mapping: A Key Step in Neurosurgical Quality Improvement Initiatives. **Neurosurgery**, v. 75, n. 2, p. 99-109. 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24681644>>. Acesso em: 12 mar. 2018.

MEDICINES FOR MALARIA VENTURE (MMV). **Malariatreatment, 2018**. Disponível em: <<https://www.mmv.org/malaria-medicines/malaria-treatment>>. Acesso em: 26 de out. 2018.

MEDICOS SEM FRONTEIRAS (MSF). **Malária**, 2018. Disponível em: <<https://www.msf.org.br/o-que-fazemos/atividades-medicas/malaria>>. Acesso em: 07 jan. 2018.

MEFLOQUINE - DRUGBANK. Disponível em: <<https://www.drugbank.ca/drugs/DB00358>>. Acesso em: 28 nov. 2018.

MITCHELL, C. Functional Failures and Effects Analysis of Pharmaceutical Packaging Operations. **Pharmaceutical Technology**, v. 24. 2000. Disponível: <<https://www.tib.eu/en/search/id/BLSE%3ARN088191894/Pharmaceutical-Blister-Packaging-Part-I-Rationale/>>. Acesso em: 12 fev. 2018.

MOLLAH, A Hamid. **Application of Failure Mode and Effect Analysis (FMEA) for Process Risk Assessment**. p. 5, 2005.

NAYYAR GM, BREMAN JG, NEWTON PN, HERRINGTON J. Poor-quality antimalarial drugs in Southeast Asia and sub-Saharan Africa. **Lancet Infect Dis**. 2012;12:488–96.

NEWTON, P. N.; CAILLET, C.; GUERIN, P.J. A link between poor quality antimalarials and malaria drug resistance? **Expert Review of Anti-infective Therapy**, v. 14, n. 6, p. 531–533, 2016.

OLIVEIRA, U. R. de *et al.*. The ISO 31000 standard in supply chain risk management. **Journal of Cleaner Production**, v. 151, p. 616-633. 2017. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0959652617304894>>. Acesso em: 20 de fev. 2018.

OLIVEIRA, E.A.; LABRA, M.E.; BERMUDEZ, J. **A produção pública de medicamentos no Brasil: uma visão geral**. Cadernos de Saúde Pública, v. 22, n. 11, p. 2379–2389, 2006. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/18295/2/ProduçãoPública.pdf>

ORGANIZAÇÃO DAS NAÇÕES UNIDAS NO BRASIL. **ONUBR – Nações Unidas no Brasil**, 2017. Disponível em: <<https://nacoesunidas.org/onu-no-brasil/>>. Acesso em: 25 de out. 2017.

PALADY, P. **FMEA Análise dos Modos de Falha e Efeitos**. 3. ed. São Paulo: IMAM, 2004

PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION (PAHO). **Manual de Entomologia da Malária**, 2012. Disponível em: <<https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2012/2012-manual-entomologia-malaria-port.pdf>>. Acesso em: 15 de nov. 2018.

PEINADO, J.; GRAEML, A.R. **Administração da produção: operações industriais e de serviços**. Curitiba: UnicenP, 2007.

PINHEIRO ES. **Laboratórios farmacêuticos governamentais e o Sistema Único de Saúde**. In: **Bonfim JR, Mercucci VL, organizadores**. A construção da política nacional de medicamentos. São Paulo: Editora Hucitec/Rio de Janeiro: ABRASCO; 1997. p. 81-6.

PMI. **A Guide to the Project Management Body of Knowledge PMBOK**. 2 ed. Pennsylvania: PMI, 2008.

PURDY, Grant. ISO 31000:2009: Setting a New Standard for Risk Management. **Society for Risk Analysis**, v. 30, n. 6, p. 881-886. 2010. Disponível em: <http://broadleaf.com.au/wp-content/uploads/2010/06/Art_RiskAnalysis_ISO31000.pdf>. Acesso em: 05 de dez. 2017.

QUINTELLA, M.C. Adaptação e aplicação da técnica HAZOP na identificação do risco na área de serviço de saúde: Estudo de caso HEMOCENTRO de Campinas. 2011. **Tese (Doutorado em Engenharia de Processo)**-Faculdade de Engenharia Química, Universidade Estadual de Campinas.

RAMDAS, K.; PARKHILL, J. A Note on Process Analysis. **Darden Business Publishing**, October 2008. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/228143755_A_Note_on_Process_Analysis>. Acesso em: 02 jan. 2018.

RAMOS, E. F. A gestão de Riscos usando FMEA. **Revista Mundo PM**, n. 10, p. 71-74. 2006. Disponível em: <<https://projectdesignmanagement.com.br/produto/gestao-de-riscos-usando-fmea/>>. Acesso em 12 de jan. 2018.

RANTANEN, J.; KHINAST, J.. The future of pharmaceutical manufacturing sciences. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 104, n. 11. 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26280993#>>. Acesso em: 08 de jan. 2018.

RATHORE AS, WINKLE H. Quality by design for biopharmaceuticals. **Nat Biotechnol** 27(1):26–34. 2009.

RIBEIRO, AVC. Gestão de risco à qualidade: uma abordagem prospectiva sobre uma linha de inspeção de integridade na embalagem primária de uma vacina oral. 2016. 147 f. **Dissertação (Mestrado em Tecnologia de Imunobiológicos)**-Fundação Oswaldo Cruz, Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos, Rio de Janeiro, 2016. Disponível em: <<https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/25073>>. Acesso em: 01 de fev. 2018.

RITCHIE, B; BRINDLEY, C. Supply chain risk management and performance: a guiding framework for future development. **International Journal of Operations & Production Management**, v. 27, n. 3, p. 303-322. 2007. Disponível em: <<https://www.emeraldinsight.com/doi/full/10.1108/01443570710725563>>. Acesso em: 06 de out. 2018.

ROKEMBACH, C.F.Q. ; OLIVEIRA, C.A.V; RIBEIRO, J.L.D. Aplicação da Técnica de FMEA na fabricação de comprimidos de hidroclorotiazida em uma indústria farmacêutica. In: **XXII Encontro Nacional de Engenharia de Produção**, Curitiba, PR, 2002. Disponível em: <http://www.abepro.org.br/biblioteca/ENEGEP2002_TR25_1309.pdf>. Acesso em: 12 mar. 2018.

ROWLEY, F. A. From the Formulator to the Tablet Manufacturing Floor: Desiderata and Troubleshooting. **Pharmaceutical Technology YEARBOOK**, p. 20-24. 2001. Disponível em: <http://files.pharmtech.com/alfresco_images/pharma/2014/08/22/bfda29a3-23cf-4f6d-b2bb-060d2409cac3/article-5073.pdf>. Acesso em: 01 fev. 2018.

SACHS, J; MALANEY, P.The economic and social burden of malaria. **Nature**, v. 415, p. 680, 2002. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/415680a>>. Acesso em: 30 de out. 2018

SANDLE, T. The use of a risk assessment in the pharmaceutical industry – the application of FMEA to a sterility testing isolator: a case study. **European Journal of Parenteral and Pharmaceutical Sciences**, v. 8, n. 2, p. 43-49. 2003. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/236208407_The_use_of_a_risk_assessment_in_the_pharmaceutical_industry_-_the_application_of_FMEA_to_a_sterility_testing_isolator_a_case_study>. Acesso em: 12 mar. 2018.

SENAI. **Concepção: Análise e levantamento de Requisitos [Aula 1]**. Prof. MBA Heuber G. F. Lima. p. 14. Disponível em: <<https://heuberlima.files.wordpress.com/2011/08/senai-requisitos-aula3-brainstorming.pdf>>. Acesso em: 12 de mar. 2018.

STAMATIS, D.H. **Failure Mode and Effect Analysis: FMEA from Theory to Execution**. 2 ed. ASQ Quality Press: Wisconsin. 2003.

SWANN, J. P. The 1941 Sulfathiazole Disaster and the Birth of Good Manufacturing Practices. **PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology**, v.53, n. 3, p.148-53. 1999. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10754705>>. Acesso em 15 de jan. 2018

TEIXEIRA, M.O.S. Análise de risco na indústria farmacêutica. **Coordenação de Pós-Graduação Lato Sensu – CPGLS. TCC– Especialização**. Goiânia: Universidade Católica de Goiás, 2016. Disponível em: <<http://www.cpgls.pucgoias.edu.br/8mostra/Artigos/SAUDE%20E%20BIOLOGICAS/An%C3%A1lise%20de%20risco%20na%20ind%C3%BAstria%20farmac%C3%AAutica.pdf>>. Acesso em: 10 de jan. 2017.

TOLEDO, J.C; AMARAL, D.C. **FMEA: Análise do Tipo e Efeito de Falha**. Espírito Santo: UFScar, 2017. Disponível em: <<http://www.gepeq.dep.ufscar.br/arquivos/FMEA-APOSTILA.pdf>>. Acesso em: 28 dez. 2017.

TOUSEY, M.D. The Granulation Process 101 Basic Technologies for Tablet Making. **Pharmaceutical Technology TABLETING & GRANULATION**, 2002. Disponível em: <<http://techceuticals.com/wp-content/uploads/2016/07/Article-The-Granulation-Process.pdf>>. Acesso em: 12 mar. 2018.

TUNCEL, G.; ALPAN, G.. Risk assessment and management for supply chain networks: a case study. **Computers in Industry**, v. 61, n. 3, p. 250-259. 2010. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166361509001766>>. Acesso em: 20 de nov. 2017.

TURBAN, E. **Tecnologia da Informação para Gestão**: em busca de um melhor desempenho estratégico. 7 ed. Porto Alegre: Bookman, 2010. p. 318-361.

VAN EER, E.; BRETAS, G.; HIWAT, H. Decreased endemic malaria in Suriname: moving towards e elimination. **Malaria Journal**, v. 17, 2018. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5789749/>>. Acesso em: 20 de fev. 2018.

VIDYA SWAMINATHAN, DANE O KILDSIG. **Polydisperse Powder Mixtures: Effect of Particle Size and Shape on Mixture Stability**. ResearchGate. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/11502454_Polydisperse_Powder_Mixtures_Effect_of_Particle_Size_and_Shape_on_Mixture_Stability>. Acesso em: 02 de jan. 2019.

VERONESI, R. **Doenças infecciosas e parasitárias**. 8 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1991.

VESPER, J. L. **Risk assessment and risk management in the pharmaceutical industry**. Baltimore: Parenteral Drug Association, 2006.

WALKER, E. J.; PETERSON, G. M.; GRECH, J.; *et al.* Are we doing enough to prevent poor-quality antimalarial medicines in the developing world? **BMC Public Health**, v. 18, n. 1, 2018. Disponível em: <<https://bmcpublihealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12889-018-5521-7>>. Acesso em: 23 jan. 2019.

WANG, H-F; HSU, F-C. An integrated operation module for individual risk management. **European Journal of Operational Research**, v. 198, n. 2, p. 610-617. 2009. Disponível em: <https://econpapers.repec.org/article/eeeejores/v_3a198_3ay_3a2009_3ai_3a2_3ap_3a610-617.htm>. Acesso em: 05 de jan. 2018.

WOODCOCK, J. The concept of pharmaceutical quality. **American Pharmaceutical Review**, v. 7, n. 60, p. 10-15. 2004.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Annex 2 WHO guidelines on quality risk management. *In*: WHO. **Technical Report Series, n. 981**, 2013. Disponível em: <http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/Annex2TRS-981.pdf>. Acesso em: 10 dez. 2017.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Annex 7 Application of Hazard Analysis and Critical Control Point (HACCP) methodology to pharmaceuticals. *In*: WHO. **Technical Report Series, n. 908**, 2003. Disponível em: <http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/ApplicationHACCPMethodologyPharmaceuticalsTRS908Annex7.pdf>. Acesso em: 10 fev. 2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Essential Medicines and Health Products: Prequalification of medicines**, 2018a. Disponível em: <<https://extranet.who.int/prequal/content/benefits-who-prequalification>>. Acesso em 10 fev. 2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **FPPs Under Assessment**, 2018b. Disponível em: <<https://extranet.who.int/prequal/content/dossier-status>>. Acesso em: 07 fev. 2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Guidelines for the treatment of malaria**. 3 ed., 2015. Disponível em: <<http://www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241549127/en/>>. Acesso em: 10 jan. 2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **HACCP: Introducing the Hazard Analysis and Critical Control Point System**. WHO: Geneva, 1997. Disponível em: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/63610/WHO_FSF_FOS_97.2.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em: 15 nov. 2017

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Malaria - WHO status reports on artemisinin and ACT resistance**, 2017a. Disponível em: <http://www.who.int/malaria/areas/drug_resistance/updates/en/>. Acesso em: 25 de fev. 2017.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **WHO – Fact sheet Malaria**, 2017b. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs094/en/>>. Acesso em: 05 de jan. 2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Survey of the quality of selected antimalarial medicines circulating in Madagascar, Senegal, and Uganda**, 2009. Disponível em: <<http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js17069e/>>. Acesso em: 05 de dez. 2018

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Vaccines Malaria**, 2019a. Disponível em: <<https://www.who.int/immunization/research/development/malaria/en/>>. Acesso em: 05 de jan. 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **WHO MALARIA REPORT**, 2017d. Disponível em: <<http://www.who.int/malaria/publications/world-malaria-report-2017/report/en/>>. Acesso em 10 Jan. 2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **WHO MALARIA REPORT**, 2018c. Disponível em: <<http://www.who.int/malaria/publications/world-malaria-report-2018/report/en/>>. Acesso em 10 de Dez. 2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **WHO – Guidelines**, 2017c. Disponível em: <http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/guidelines/en/>. Acesso em: 18 de set. 2017.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). WHO – Production. **WHO Good manufacturing practices**, 2014. Disponível em: <http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/production/en/>. Acesso em: 15 de set. 2017.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **WHO Technical Report Series, N° 981**. Forty Seventh Report. Geneva. 2012. Disponível em: <<http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js20174en/>>. Acesso em: 12 de set. 2017.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Public Health Services**, 2019b. Disponível em <<http://www.euro.who.int/en/health-topics/Health-systems/public-health-services>>. Acesso em: 19 jan 2019

YU L. **Pharmaceutical quality by design**: Product and process development, understanding, and control. Pharm Res 25(4):2008. 781–791.

ZIMMERMANN, Hartmut F.; HENTSCHEL, Norbert. Proposal on How To Conduct a Biopharmaceutical Process Failure Mode and Effect Analysis (FMEA) as a Risk Assessment Tool. **PDA J Pharm Sci Technol.** v. 65, n. 5, p. 506-512. 2011. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22293839>>. Acesso em: 12 mar. 2018.

APÊNDICES

Apêndice A: Formulário FMEA do processo de fabricação do produto ASMQ – Capa.

(continua)

ANÁLISE DE RISCOS				Nº: PF-02-116/00	
ASSUNTO	Análise de riscos à qualidade do produto Artesunato + Mefloquina (25+50)mg e (100+200)mg - processo de fabricação.				
OBJETIVO	Objetivo: Analisar os riscos à qualidade do produto identificados nas etapas críticas de fabricação do produto ASMQ.				
MOTIVO	Programa de gerenciamento de riscos à qualidade de produtos farmacêuticos.				
COORDENADOR	Coordenação Gestão da Qualidade.				
PARTICIPANTES	Área	Nome	Área	Nome	
	Lab. Tecnologia Farmacêutica / Desenvolvimento	Xxx	Produção	xxx	
	Manutenção / Engenharia	Xxx	Garantia da Qualidade	xxx	
	Validação	Xxx	Controle de Qualidade	xxx	
Alterações em relação a revisão anterior					
NA					
Resumo da Análise de Risco					
Como resultado da análise de riscos realizada foram identificados 57 riscos classificados como aceitáveis, 4 riscos classificados como inaceitáveis, totalizando 61 riscos mapeados. Foram propostas 11 ações totais para mitigação do risco e melhorias.					

Fonte: elaboração própria.

Apêndice A: Formulário FMEA do processo de fabricação do produto ASMQ – Capa.
(continuação)

FUNÇÃO CRÍTICA DO PRODUTO / ETAPA CRÍTICA DO PROCESSO	RPN	AÇÕES DE MELHORIA / MITIGAÇÃO DO RISCO
3.3.4 - Mistura: Misturar materiais primas peneiradas e granulado da granulação seca no misturador por tempo e em rotação especificadas.	192	1. Inclusão etapa adicional de peneiragem com malha menor na fase de granulação seca, a fim de tornar mais próximo tamanho partículas dos dois IFAs na formulação. 2. Contatar fabricante para padronização granulometria do IFA.
1.2 - Granulação Seca: Emissão Ordem de Fabricação: Emitir a Ordem de Fabricação via Sistema ERP.	160	Incluir no formulário usado como base para cadastro no sistema um campo para assinalar sobre necessidade de informação específica para produto com correção de ativo (evitar esquecimento / falha humana durante cadastro no sistema).
2.2.5 /3.2.4 - Granulação Seca / Mistura: Forrar e tarar barrica.	120	Qualificação fabricante sacos usados produção (em contato produto).
4.3.1 - Montar o rotor.	150	Qualificação fabricante lubrificante punções (em contato produto).
2.1.1 - Granulação Seca: Movimentar o produto e material / fluxo processo de fabricação	80	Transferência do equipamento compressora do piso térreo, eliminando a movimentação do produto entre os dois pavimentos da fábrica para realização das etapas de pré-compressão e compressão. (com a implementação da ação, as etapas de pré-mistura, pré-compressão, mistura, compressão e revestimento ocorrerão no primeiro pavimento da fábrica).
2.2.1: Granulação Seca / 3.2.6 Mistura / 4.2.3 Compressão: Verificar as condições ambientais: temperatura, umidade e a pressão.	80	Concluir testes de validação sistema de monitoramento online dos parâmetros ambientais, passando a não ter mais verificações manuais.

Fonte: elaboração própria.

Apêndice A: Formulário FMEA do processo de fabricação do produto ASMQ – Capa.
(continuação)

FUNÇÃO CRÍTICA DO PRODUTO / ETAPA CRÍTICA DO PROCESSO	RPN	AÇÕES DE MELHORIA / MITIGAÇÃO DO RISCO
2.2.3 - Granulação Seca: Checar limpeza equipamentos e utensílios	80	Complementar estudos de validação de limpeza dos equipamentos / utensílios da fase de granulação seca- avaliação tempo equipamento sujo.
3.3.5 - Mistura: Misturar materiais primas peneiradas e granulado da granulação seca no misturador por tempo e em rotação especificadas	80	Impressão automático parâmetros usados durante mistura. Instalar impressora acoplada equipamento, a fim de melhorar detecção da falha (melhoria integridade dos dados de controle gerados desta etapa).
3.2.2 - Mistura: Checar limpeza equipamentos e utensílios	80	Complementar estudos de validação de limpeza dos equipamentos / utensílios da fase de mistura - avaliação tempo equipamento sujo.
4.2.2 - Compressão: Checar limpeza equipamentos e utensílios	80	Complementar estudos de validação de limpeza dos equipamentos utensílios da etapa de compressão - avaliação tempo equipamento sujo.
3.3.6 - Mistura: Adicionar lubrificante e realizar mistura adicional, por tempo e em rotação especificadas	64	Impressão automático parâmetros usados durante mistura. Instalar impressora acoplada equipamento, a fim de melhorar detecção da falha humana ou no equipamento (melhora integridade dos dados de controle gerados desta etapa).
Elaborado por:	Maria Augusta Stersi	Assinatura: _____ Data: __/__/__
Aprovações		
Responsável área objeto de estudo:	xxx	Assinatura: _____ Data: __/__/__
Garantia da Qualidade:	xxx	Assinatura: _____ Data: __/__/__
Responsável CGQ:	xxx	Assinatura: _____ Data: __/__/__
<input type="checkbox"/> Risco Residual é aceitável <input type="checkbox"/> Risco Residual não é aceitável <input type="checkbox"/> Não aplicável (N/A)		Justificativa NA

Fonte: elaboração própria.

Apêndice B: Formulário FMEA do processo de fabricação do produto ASMQ.

(continua)

Item n. (1)	Função / Item (2)	Falha Potencial (3)	Dano ou Efeito Potencial de Falha (4)	S (5)	Causa Potencial de Falha (6)	O (7)	Ação atual(8)	D (9)	RPN 1 (10)	Aceitação Risco (11)	Ação de mitigação / melhoria (12)	Resp./ Prazo (13)
1.0	Ordem de Fabricação											
1.1	Emitir a Ordem de Fabricação via Sistema SAP - calculo automático realizado pelo sistema	Falha calculo correção do ativo Mefloquina (teor de água)	Teor comprimido fora da especificação. Reprovação lote.	8	Falha do sistema. Dado incorreto de teor de água inserido no sistema pelo CQ.	2	Cálculo verificado durante testes de validação no Sistema SAP. Duplo check dado inserido no sistema pelo CQ. Analise produto intermediário e granel pelo CQ.	4	64	Aceitável	NA	
1.2	Emitir a Ordem de Fabricação via Sistema SAP - calculo automático realizado pelo sistema	Falha calculo correção do ativo Mefloquina (teor de água)	Teor comprimido fora da especificação. Reprovação lote.	8	Falha humana: Falha cadastro da receita de Produção no SAP. Informações de cadastro não completamente preenchida (informação específica a ser inserida para produtos com correção de teor de ativo)	5	Instrução de cadastro de receita disponível. Funcionários treinados.	4	160	Inaceitável	Incluir no formulário usado como base para cadastro no sistema um campo para assinalar sobre necessidade de informação específica para produto com correção de ativo (evitar esquecimento / falha humana durante cadastro no SAP).	Garantia da Qual.
1.3	Emitir a Ordem de Fabricação via Sistema SAP	Impossibilidade / Falha de emissão da Ordem	Impacto na produção / Atraso no início da fabricação	5	Falha sistema SAP	2	Transação para Emissão Ordem de Fabricação verificado durante testes de validação no Sistema SAP. Falha detectada imediatamente por funcionário emissor.	2	20	Aceitável	NA	

Fonte: elaboração própria.

Apêndice B: Formulário FMEA do processo de fabricação do produto ASMQ.

(continuação)

FORMULARIO FMEA - ANÁLISE DE RISCO												
Item n. (1)	Função / Item (2)	Falha Potencial (3)	Dano ou Efeito Potencial de Falha (4)	S (5)	Causa Potencial de Falha (6)	O (7)	Ação atual(8)	D (9)	RPN 1 (10)	Aceitação Risco (11)	Ação de mitigação / melhoria (12)	Resp. / Prazo (13)
2.0	Granulação seca / moagem											
2.1	Fluxo processo de fabricação											
2.1.1	Movimentar o produto e material / fluxo processo de fabricação	Movimentação incorreta de barricas entre as diferentes fases de produção do produto	Mistura produtos ou componentes / omissão ou aplicação errônea de etapas de etapas de fabricação ou controle / Impacto BPF	10	Fluxo de fabricação do produto não lógico. Localização em andares diferentes das salas de fabricação do produto ASMQ. Processo com duas etapas de mistura e duas etapas de compressão, sendo necessária movimentação de ida e retorno das barricas entre o primeiro pavimento e térreo, durante o processo de fabricação dos lotes.	2	Conferência da identificação da barreira (nome, lote, fase do processo, validade) antes do início das etapas de fabricação. Conferência descrita em POP e incluída checklist da Ficha Técnica do produto. Duplo check conferencia identificação barricas. Registro da conferencia em FT.	4	80	Aceitável	Transferência do equipamento compressora do piso térreo, eliminando a movimentação do produto entre os dois pavimentos da fábrica para realização das etapas de pré- compressão e compressão. (com a implementação da ação, as etapas de pré- mistura, pré- compressão, mistura, compressão e revestimento ocorrerão no primeiro pavimento da fábrica.	Prod. / Manut.
2.2	Liberação área											
2.2.1	Verificar as condições ambientais: temperatura, umidade e a pressão diferencial	Verificação não realizada adequadamente: parâmetros ambientais fora da especificação durante fabricação	Impacto estabilidade do produto, alteração característica matérias-primas. Contaminação cruzada (pressão diferencial). Possível impacto segurança/saúde paciente	10	Falha instrumento de medição multitarefa (ex. desgaste tempo de uso) / Falha humana durante a utilização do instrumento multitarefa / Falha HVAC	4	Check condições ambientais antes início do processo e durante toda operação. Registro em FT. POP monitoramento temp. e umid. /operadores treinados/ Plano calib. intrumentos / HVAC qualificado e certificado/plano / manut. preventiva do HVAC. Presença antecâmara salas de fabricação. Equipamento fechado.	2	80	Aceitável	Concluir testes de validação sistema de monitoramento online dos parâmetros ambientais, passando a não ter mais verificações manuais.	1. Valid. / Util. 2. Metrol.

Fonte: elaboração própria.

Apêndice B: Formulário FMEA do processo de fabricação do produto ASMQ.

(continuação)

FORMULARIO FMEA - ANÁLISE DE RISCO												
Item n. (1)	Função / Item (2)	Falha Potencial (3)	Dano ou Efeito Potencial de Falha (4)	S (5)	Causa Potencial de Falha (6)	O (7)	Ação atual(8)	D (9)	RPN I (10)	Aceitação Risco (11)	Ação de mitigação / melhoria (12)	Resp/ Prazo (13)
2.2.2	Checar a limpeza da área	Sala não limpa ou não limpa adequadamente. (ex. resíduo de produtos anteriores e/ou barricas / documentos lotes anteriores).	Contaminação Cruzada, Mistura material / mistura documentos. Falha BPF. Possível impacto segurança/saúde paciente	10	Não cumprimento de procedimento. Falha humana	2	POP Limpeza áreas. Colaboradores treinados / Check limpeza da área registrada no checklist de liberação mistura da FT, duplo check de limpeza realizada por supervisor/líder área. Limpeza área registrada Caderno.	2	40	Aceitável	NA	NA
2.2.3	Checar a limpeza dos equipamentos / utensílios	Equipamentos / utensílios sujo ou com validade de limpeza expirado.	Contaminação microbiológica / contaminação cruzada. Possível impacto segurança/saúde paciente	10	Não cumprimento procedimento limpeza / falha humana/ água lavagem qualidade não adequada	2	Procedimentos de limpeza estabelecidos em POP e validados. Etiqueta de status de limpo e validade de limpeza anexada no equipamento. Registros de limpeza. limpeza equipamento sujo imediatamente após uso. Etiqueta colada em FT / FT revisada Prod.e GQ. Sistema de água validado e monitoramento conforme frequência em POP. Análise microbiol..do produto acabado. Monitor. microbiol. equipamentos.	4	80	Aceitável	Complementar estudos de validação de limpeza dos equipamentos / utensílios da fase de granulação seca - avaliação tempo equipamento sujo	Valid.
2.2.4	Identificar a sala com nome do produto e nº de lote em processo	Identificação incorreta / não identificação	Falha BPF / pior caso: mistura produtos. Possível impacto paciente.	10	Falha humana. Não cumprimento dos procedimentos	2	Registro check e duplo check identificação salas no checklist da FT.	4	80	Aceitável	NA	
2.2.5	Forrar barrica /Tarrar barrica	Tara não realizada e/ou saco usado para forrar barrica não adequado (com partículas estranhas)	Impacto rendimento da etapa. Possível contaminação produto	10	falha humana/ Falha balança 150 kg / ausência qualificação fabricante saco	3	Descrição do procedimento da tara em FT / Plano de calibração balança / verificação diária / etiqueta de validade de calibração / verificação registrada em caderno próprio.	4	120	Inaceitável	Qualificação fabricante sacos usados produção (em contato produto)	Gar. Qual.

Fonte: elaboração própria.

Apêndice B: Formulário FMEA do processo de fabricação do produto ASMQ.

(continuação)

FORMULARIO FMEA - ANÁLISE DE RISCO												
Item n. (1)	Função / Item (2)	Falha Potencial (3)	Dano ou Efeito Potencial de Falha (4)	S (5)	Causa Potencial de Falha (6)	O (7)	Ação atual(8)	D (9)	RPN 1 (10)	Aceitação Risco (11)	Ação de mitigação / melhoria (12)	Resp/ Prazo (13)
2.2.6	Preencher a documentação - etiquetas e Ficha Técnica.	Não preenchimento ou preenchimento incorreto.	Falha BPF. Perda de rastreabilidade.	5	Não cumprimento do procedimento. Falha humana	4	Colaboradores treinados nos procedimentos (POP etiqueta da Produção). Fichas técnicas são conciliadas pela Produção e reconciliadas pela Garantia da qualidade.	4	80	Aceitável	NA	
2.2.7	Conferir o prazo de validade do holding time granel	Conferencia não realizada. Uso mistura com validade holding vencida.	Impacto estabilidade produto. Produto fora das especificações.	8	Falha humana. Não cumprimento dos procedimentos.	2	Informação sobre necessidade de conferencia descrita em FT. Registro check e duplo check conferencia de validade de holding time em FT. Informação de validade de holding descrita na etiqueta de fase. Analise etapa de Conciliação e Reconciliação de FT realizada pela GQ.	4	64	Aceitável	NA	
2.3	Início granulação seca/moagem											
2.3.1	Montar granulador oscilante com peneira tamanho de malha específica	Montagem com a malha errada	Granulado com tamanhos de partículas não uniformes. Impacto no teor e uniform.de conteúdo de doses unitárias. Impacto fluxo do produto e compressibilidade do lote.	8	Não seguir a ficha técnica. falha humana.	2	Informação descrita em FT. Identificação no utensilio. Verificação visual do granulado início, meio e fim do processo. Registro verificação em FT. Uniformidade da mistura testada pelo CQ para liberação para próxima etapa. Analise uniformidade de conteúdo produto acabado.	4	64	Aceitável	NA	
2.3.2	Montar granulador com peneira tamanho de malha específica	Malha danificada / abertura inadequada	Granulado com tamanhos de partículas não uniformes. Impacto no teor e uniform. de conteúdo de doses unitárias. Impacto fluxo do produto e compressibilidade do lote.	8	Falha humana. Procedimento de inspeção da malha não realizado ou não realizado adequadamente.	2	Inspeção visual malha realizada pelos operadores, conforme definido em POP. Verificação visual do granulado início, meio e fim do processo. Registro verificação em FT. Uniformidade da mistura testada pelo CQ para liberação para próxima etapa. Analise uniformidade de conteúdo produto acabado.	4	64	Aceitável	NA	

Fonte: elaboração própria.

Apêndice B: Formulário FMEA do processo de fabricação do produto ASMQ.

(continuação)

FORMULARIO FMEA - ANÁLISE DE RISCO												
Item n. (1)	Função / Item (2)	Falha Potencial (3)	Dano ou Efeito Potencial de Falha (4)	S (5)	Causa Potencial de Falha (6)	O (7)	Ação atual(8)	D (9)	RPN 1 (10)	Aceitação Risco (11)	Ação de mitigação / melhoria (12)	Resp./ Prazo (13)
2.3.3	Passar produto pre-comprimido através peneira	Passagem grânulos de tamanho não adequado (grânulos grandes) através da malha para granulado seco	Granulado com tamanhos de partículas não uniformes. Impacto no teor e uniformidade de conteúdo de doses unitárias. Impacto fluxo do produto e compressibilidade do lote.	8	Possível abertura da malha durante processo, dependendo da força empregada pelo operador (técnica passível de variação), e passagem de produto entre equipamento e malha.	2	Operadores treinados. Uniformidade da mistura testada pelo CQ para liberação para próxima etapa. Análise uniformidade de conteúdo produto acabado. Uniformidade da mistura testada pelo CQ para liberação para próxima etapa. Análise uniformidade de conteúdo produto acabado.	4	64	Aceitável	NA	
2.3.4	Lacrar saco e identificação barricas com etiqueta de fase do processo.	Não identificação barricas / Não uso de lacre	Pior caso: Mistura barricas. Reprovação conteúdo barrica em caso de falta de lacre ou etiqueta. Possível impacto paciente	10	Falha humana. Não cumprimento procedimento.	2	Orientação em FT. Check identificação / lacre barricas antes início próxima etapa do processo.	4	80	Aceitável	NA	
2.3.5	Pesar barricas	Pesagem inexata ou não pesagem	Impacto rendimento da etapa.	5	Falha balança / Falha humana	2	Registro peso em FT. Rendimento revisado pela GQ. Plano de calibr.balança / verificação diária / etiqueta de calibração / registro em caderno próprio.	3	30	Aceitável	NA	
2.3.6	Calcular o rendimento	Calculo incorreto / não calcular rendimento	Pior caso: Perda / falha processo não detectada pelo cálculo de rendimento	6	Falha humana.	2	Cálculo descrito em FT. FT conciliada pela Produção e reconciliada pela GQ.	4	48	Aceitável	NA	
2.3.7	Calcular o rendimento	Resultado fora limite especificado não investigado / não justificado	Pior caso: Perda / falha processo não detectada.	6	Não cumprimento POP. Falha humana	4	POP investigação desvio. Áreas treinadas. Informação sobre necessidade de abertura de desvio descrita em FT. FT conciliada pela Produção e reconciliada pela GQ.	4	96	Aceitável	NA	

Fonte: elaboração própria.

Apêndice B: Formulário FMEA do processo de fabricação do produto ASMQ.

(continuação)

FORMULARIO FMEA - ANÁLISE DE RISCO												
Item n. (1)	Função / Item (2)	Falha Potencial (3)	Dano ou Efeito Potencial de Falha (4)	S (5)	Causa Potencial de Falha (6)	O (7)	Ação atual(8)	D (9)	RPN 1 (10)	Aceitação Risco (11)	Ação de mitigação / melhoria (12)	Resp. / Prazo (13)
2.3.8	Colocar sílica dentro barricas	Não colocação sílica / sílica com umidade	Mudança característica produto. Impacto estabilidade e processo.	8	Falha humana/ sílica não armazenada adequadamente	2	POP Utilização e armazenamento de sílica gel na produção. Operadores treinados. Orientação em FT. Detecção próxima etapa do processo.	4	64	Aceitável	NA	
3.0	Mistura											
3.1	Calcular a quantidade de m.p. a serem pesadas para mistura final.	Calculo incorreto ou não realizado	Impacto no teor, dissolução / desintegração. Impacto etapa de compressão	8	Cálculo manual. Falha humana.	2	Orientação cálculo em FT. Calculo realizado pelo CQ. Duplo check cálculo.	4	64	Aceitável	NA	
3.2	Liberação área											
3.2.1	Checar a limpeza da área.	Sala não limpa ou não limpa adequadamente (ex. resíduo de produtos / documentos lotes anteriores).	Contaminação Cruzada, Mistura material / mistura documentos. Falha BPF. Possivel impacto segurança/saúde paciente	10	Não cumprimento de procedimento. Falha operacional	2	POP Limpeza áreas. treinamento / Check limpeza da área registrada em FT, duplo check de limpeza realizada por supervisor/líder área. Limpeza área registrada Caderno.	2	40	Aceitável	NA	
3.2.2	Checar limpeza equipamentos e utensílios	Equipamentos / utensílios sujo ou com validade de limpeza expirado.	contaminação microbiológica / contaminação cruzada. Possivel impacto segurança/saude paciente	10	Não cumprimento procedimento limpeza / falha humana/ água lavagem qualidade não adequada	2	Procedimentos de limpeza estabelecidos em POP e validados. Etiqueta de status de limpo e validade de limpeza anexada no equipamento. Registros de limpeza. limpeza equipamento sujo imediatamente após uso. Etiqueta colada em FT / FT revisada Produção e GQ. Sistema de água validado e monitoramento conforme frequência em POP . Analise microbiológico produto acabado. Monitoramento microbiológico equipamentos.	4	80	Aceitável	Complementar estudos de validação de limpeza dos equipamento / utensílios da fase de mistura - avaliação tempo equipamento sujo	Validação

Fonte: elaboração própria.

Apêndice B: Formulário FMEA do processo de fabricação do produto ASMQ.

(continuação)

FORMULARIO FMEA - ANÁLISE DE RISCO												
Item n. (1)	Função / Item (2)	Falha Potencial (3)	Dano ou Efeito Potencial de Falha (4)	S (5)	Causa Potencial de Falha (6)	O (7)	Ação atual(8)	D (9)	RPN 1 (10)	Aceitação Risco (11)	Ação de mitigação / melhoria (12)	Resp. / Prazo (13)
3.2.3	Identificar sala com nome do produto e nº de lote em processo	Identificação incorreta / não identificação	Falha BPF / pior caso: mistura produtos. Possível impacto paciente	10	Falha humana. Não cumprimento dos procedimentos	2	Registro check e duplo check identificação salas no checklist da FT.	4	80	Aceitável	NA	
3.2.4	Forrar barrica /Tara barrica	Tara não realizada e/ou saco usado para forrar barrica não adequado (ex.com partículas estranhas)	Impacto rendimento da etapa. Possível contaminação produto	10	falha humana/ Falha balança 150 kg / ausência qualificação fabricante saco	3	Descrição do procedimento da tara em FT / Plano de calibração balança / verificação diária / etiqueta de validade de calibração / verificação registrada em caderno próprio.	4	120	Inaceitável	Qualificação fabricante sacos usados produção (em contato produto)	Garantia da Qualidade
3.2.5	Preencher a documento: etiquetas e FT	Não preenchimento ou preenchimento incorreto.	Falha BPF. Perda de rastreabilidade.	5	Não cumprimento do procedimento. Falha humana	4	Colaboradores treinados nos procedimentos. FT são conciliadas pela Prod. e reconciliadas pela GQ.	2	40	Aceitável	NA	
3.2.6	Verificar as condições ambientais: temperatura, umidade e a pressão diferencial	Verificação não realizada adequadamente: parâmetros ambientais fora da especificação durante fabricação	Impacto estabilidade do produto, alteração característica matérias-primas. Contam. cruzada (pressão difer.). Possível impacto paciente.	10	Falha instrumento de medição multitarefa (ex. desgaste tempo de uso). / Falha humana durante a utilização do instrumento/ Falha HVAC / Validação sistema de monitor. online dos parâmetros ambientais em andamento.	4	Check condições ambientais antes início do processo e durante toda operação. Registro em FT. POP monitor. temp. e umidade / operadores treinados / Plano calibração instrumentos / HVAC qualificado e certificado / plano manutenção preventiva do HVAC. Presença antecâmara salas de fabricação. Equipamento fechado.	2	80	Aceitável	Concluir testes de validação sistema de monitoramento online dos parâmetros ambientais, passando a não ter mais verificações manuais.	1. Valid. / Utilid. 2. Metrol.
3.2.7	Conferir as matérias-primas recebidas de acordo com o espelho de produção.	Falha na conferência do material / não conferir material	Pior caso: Uso de material incorreto. Uso quantidade / lote incorreto de m.p. lote. Possível impacto paciente.	10	Falha humana. Não cumprimento POP.	2	Registro check em FT. Duplo check / Conciliação da FT pela Prod. / reconciliação da FT pela G.Q	4	80	aceitável	NA	

Fonte: elaboração própria

Apêndice B: Formulário FMEA do processo de fabricação do produto ASMQ.

(continuação)

FORMULARIO FMEA - ANÁLISE DE RISCO												
Item n. (1)	Função / Item (2)	Falha Potencial (3)	Dano ou Efeito Potencial de Falha (4)	S (5)	Causa Potencial de Falha (6)	O (7)	Ação atual(8)	D (9)	RPN 1 (10)	Aceitação Risco (11)	Ação de mitigação / melhoria (12)	Resp. Prazo (13)
3.2.8	Conferir as matérias-primas recebidas - lacres x etiquetas da pesagem.	Falha na conferência do material / não conferir material	Pior caso: Não detecção saco materia prima aberta após pesagem. Perda de segurança quanto à adulteração/troca do referido volume ou lacre incorreto. Possível impacto segurança/saude paciente	10	Falha humana. Não cumprimento POP.	2	O número do lacre é conferido antes da tamisação, conforme POP. Lacre e etiquetas coladas FT. Conciliação e reconciliação da ficha técnica.	4	80	Aceitável	NA	
3.2.9	Conferir o prazo de validade do holding time granel	Conferencia não realizada. Uso mistura com validade <i>holding</i> vencida.	Impacto estabilidade produto. Produto fora das especificações.	8	Falha humana. Não cumprimento dos procedimentos.	2	Informação sobre necessidade de conferencia descrita em FT. Registro check e duplo check conferencia de validade de holding time em FT. Informação de validade de holding descrita na etiqueta de fase. Analise etapa de Conciliação e Reconciliação de FT realizada pela GQ.	4	64	Aceitável	NA	
3.3	Início Mistura											
3.3.1	Passar materias primas pesadas em peneira manual malha de tamanho definido	Não passar em peneira	Uniformidade e aspecto da mistura não conformes. Possível impacto teor e uniformidade de conteúdo.	8	Falha humana	2	Informação descrita em FT. Operadores treinados. Teste uniformidade mistura; teor e uniformidade conteúdo produto acabado.	4	64	Aceitável	NA	
3.3.2	Passar materias primas pesadas em peneira manual malha de tamanho definido	Passar em peneira com malha de tamanho incorreto	Uniformidade e aspecto da mistura não conformes. Possível impacto teor e uniformidade de conteúdo.	8	Falha humana	2	Informação descrita em FT. Operadores treinados. Identificação no utensilio. Teste uniformidade mistura; teor e uniformidade conteúdo produto acabado.	4	64	Aceitável	NA	

Fonte: elaboração própria.

Apêndice B: Formulário FMEA do processo de fabricação do produto ASMQ.

(continuação)

FORMULARIO FMEA - ANÁLISE DE RISCO												
Item n. (1)	Função / Item (2)	Falha Potencial (3)	Dano ou Efeito Potencial de Falha (4)	S (5)	Causa Potencial de Falha (6)	O (7)	Ação atual(8)	D (9)	RPN 1 (10)	Aceitação Risco (11)	Ação de mitigação / melhoria (12)	Resp./ Prazo (13)
3.3.3	Passar matérias primas pesadas em peneira manual malha de tamanho definido	Passar matérias-primas em peneira com malha danificada	Uniformidade e aspecto da mistura não conformes. Possível impacto teor e uniformidade de conteúdo.	8	Falha humana. Falha inspeção peneiras. Não cumprimento POP.	4	POP uso granulador / peneiras. Inspecção visual malha realizada pelos operadores. Falha de fácil detecção. Teste uniformidade mistura; teor e uniformidade conteúdo produto acabado.	3	96	aceitável	NA	
3.3.4	Misturar materiais primas peneiradas e granulado da granulação seca no misturador por tempo e em rotação especificadas	Não ocorrer mistura homogênea dos componentes	Impacto uniformidade da mistura / teor / uniformidade de conteúdo produto acabado	8	Diferença das caract. físicas do granulado contendo Mefl.e do IFA Artesu. adicionado nesta etapa da mistura. Variação perfil granulométrico de lotes adquiridos do IFA Artes. De acordo com histórico, os lotes recebidos deste material vêm apresentando maiores quantidades de partículas de tamanho menores.	6	Teste de uniformidade da mistura realizado pelo CQ. Teste teor e uniformidade conteúdo produto acabado. Análise tamanho de partículas IFAs no CQ destes materiais, porém especificação estabelecida é informativa.	4	192	Inaceitável	1. Inclusão etapa adicional de peneiragem com malha menor na fase de granulação seca, a fim de tornar mais próximo tamanho partículas dos dois IFAs na formulação. 2. Contatar fabricante para padronização granulometria do IFA.	Laboratório Tecnologia Farmacêu. / Garantia da Qualidade
3.3.5	Misturar materiais primas peneiradas e granulado da granulação seca no misturador por tempo e em rotação especificadas	Realizar a mistura em tempo e/ou rotação diferente da especificada	Falta de homogeneidade da mistura. Impacto teor e uniformidade de conteúdo.	8	Falha humana (não cumprimento instruções FT / Falha no equipamento)	2	Parâmetros definidos em FT. Duplo check parâmetro tempo e rotação usado na máquina e registro do valor usado em ficha técnica. Equipamento pára automaticamente no fim do tempo definido. Equipamento qualificado. Plano calibração para instrumentos. Plano manut. preventiva. Análise CQ mistura / análise granel.	5	80	Aceitável	Impressão automático parâmetros usados durante mistura. Instalar impressora acoplada equipamento, a fim de melhorar detecção da falha humana ou no equipamento (melhora integridade dos dados de controle gerados desta etapa)	Manut.

Fonte: elaboração própria.

Apêndice B: Formulário FMEA do processo de fabricação do produto ASMQ.

(continuação)

FORMULARIO FMEA - ANÁLISE DE RISCO												
Item n. (1)	Função / Item (2)	Falha Potencial (3)	Dano ou Efeito Potencial de Falha (4)	S (5)	Causa Potencial de Falha (6)	O (7)	Ação atual(8)	D (9)	RPN 1 (10)	Aceitação Risco (11)	Ação de mitigação / melhoria (12)	Resp. / Prazo (13)
3.3.6	Adicionar lubrificante e realizar mistura, por tempo adicional e em rotação especificadas	Realizar mistura em tempo e/ou rotação diferente da especificada.	Falha homogeneidade (desmistura IFAs). Impacto durante processo (lubrificante não uniformemente distribuído) :aderência / dificuldade escoamento po. Impacto produto: teor, uniformidade de conteúdo / dureza / desintegração / dissolução	8	Falha humana (não cumprimento instruções FT / Falha no equipamento)	2	Parâmetros definidos em FT. Duplo check parâmetros tempo e rotação usado na máquina e registro do valor usado em ficha técnica. Equipamento pára automaticamente no fim do tempo inserido no sistema. Equip. qualificado. Plano calibração para instr.Plano Manutenção preventiva. Analise CQ mistura / analise granel. Controle em processo e controle parâmetros equipamentos automáticos durante compressão.	4	64	Aceitável	Impressão automático parâmetros usados durante mistura. Instalar impressora acoplada equipamento, a fim de melhorar detecção da falha humana ou no equipamento (melhora integridade dos dados de controle gerados desta etapa)	Manut.
3.3.7	Lacrar saco e identificar barricas com etiqueta de fase do processo.	Falha identificação barricas / Não uso de lacre	Pior caso: Mistura barricas. Reprovação conteúdo barrica em caso de falta de lacre / etiqueta. Possível impacto paciente	10	Falha humana	2	Orientação em FT. Treinamento. Check identificação / lacre barricas antes início próxima etapa do processo. Etiquetas e lacres anexados a FT e conferidos por GQ.	4	80	Aceitável	NA	
3.3.8	Pesar barricas	Pesagem inexata ou não pesagem	Impacto rendimento da etapa.	5	Falha balança / Falha humana	2	Registro peso em FT. Rendimento revisado pela GQ. Plano de calibr. balança / verificação diária / etiqueta de calibração / registro em caderno.	3	30	Aceitável	NA	
3.3.9	Calcular o rendimento	Calculo incorreto / não calcular rendimento	Pior caso: Perda / falha processo não detectada pelo cálculo de rendimento	6	Falha humana.	2	Cálculo descrito em FT. FT conciliada pela Produção e reconciliada pela GQ.	4	48	Aceitável	NA	
3.3.10	Calcular o rendimento	Resultado fora da especificação não investigado	Pior caso: Perda / falha processo não detectada.	6	Não cumprimento POP. Falha humana	4	POP investigação desvio. Áreas treinadas. Informação sobre necessidade de abertura de desvio descrita em FT. FT conciliada pela Produção e reconciliada pela GQ.	4	96	Aceitável	NA	

Fonte: elaboração própria.

Apêndice B: Formulário FMEA do processo de fabricação do produto ASMQ.

(continuação)

FORMULARIO FMEA - ANÁLISE DE RISCO												
Item n. (1)	Função / Item (2)	Falha Potencial (3)	Dano ou Efeito Potencial de Falha (4)	S (5)	Causa Potencial de Falha (6)	O (7)	Ação atual(8)	D (9)	RPN 1 (10)	Aceitação Risco (11)	Ação de mitigação / melhoria (12)	Resp./ Prazo (13)
3.3.11	Colocar silica dentro barricas	Não colocação silica / silica com umidade	Impacto estabilidade e compressibilidade produto.	8	Falha humana. Silica não armazenada de forma correta	2	POP Utilização e armazenamento de silica gel na produção. Operadores treinados..	4	64	Aceitável	NA	
4.0	Compressão - comprimidos (100+200)mg e (25+50)mg *nota 1											
4.1	Calcular fracionamento da mistura final para produção de lotes de comprimidos nas concentrações desejadas	Cálculo incorreto	Fabricação quantidade diferente do planejado de comprimidos nas concentrações desejadas. Impacto negócio.	6	Falha operacional	2	Orientação cálculo em FT. Registro cálculo em FT. Duplo check cálculo. Reconciliação FT GQ.	4	48	Aceitável	NA	
4.2	Liberação área de compressão											
4.2.1	Verificar Limpeza da área	Sala não limpa ou não limpa adequadamente(ex. resíduo de lotes anteriores).	Pior caso: Mistura produtos /documentos. Perda rastreabilidade. Possível impacto paciente	10	Não cumprimento de procedimento. Falha humana	2	POP Limpeza áreas. Colaboradores treinados / Check limpeza da área registrada. Duplo check de limpeza. Limpeza área registrada Caderno.	4	80	Aceitável	NA	
4.2.2	Checar limpeza equipamentos e utensílios	Equipamentos sujo ou com validade de limpeza expirado.	contaminação microbiológica / contaminação cruzada / mistura comprimidos. Possível impacto segurança/saude paciente	10	Não cumprimento de procedimento limpeza / falha humana/ água lavagem qualidade não adequada	2	Punção dedicada ao produto. POPs de limpeza. Operadores treinados, Validação de Limpeza do equipamento. Etiqueta de status de limpo e validade de limpeza. Limpeza equipamento sujo imediatamente após uso. Item a ser checado em FT. Duplo check. Etiqueta colada em FT / Sistema de água validado. Analise produto acabado. Monitoramento microbiológico equipamentos.	4	80	Aceitável	Complementar estudos de validação de limpeza dos equipamentos / utensílios da fase de compressão-avaliação tempo equipamento sujo	Valid.

Fonte: elaboração própria.

Apêndice B: Formulário FMEA do processo de fabricação do produto ASMQ.

(continuação)

FORMULARIO FMEA - ANÁLISE DE RISCO												
Item n. (1)	Função / Item (2)	Falha Potencial (3)	Dano ou Efeito Potencial de Falha (4)	S (5)	Causa Potencial de Falha (6)	O (7)	Ação atual(8)	D (9)	RPN 1 (10)	Aceitação Risco (11)	Ação de mitigação / melhoria (12)	Resp. / Prazo (13)
4.2.3	Verificar as condições ambientais: temperatura, umidade e a pressão diferencial	Verificação não realizada adequadamente: parâmetros ambientais fora da especificação durante fabricação	Impacto estabilidade do produto, alteração característica matérias-primas. Contaminação cruzada (pressão diferencial). Possível impacto segurança/saúde paciente	10	Falha instrumento de medição multitarefa (ex. desgaste tempo de uso). / Falha humana durante a utilização do instrumento multitarefa / Falha HVAC / Validação sistema de monitoramento online dos parâmetros ambientais em andamento	4	Check condições ambientais antes início do processo e durante toda operação. Registro em FT. POP monitoramento temperatura e umidade / operadores treinados / Plano calibração instrumentos / HVAC qualificado e certificado / plano manutenção preventiva do HVAC. Presença antecâmara salas de fabricação. Equipamento fechado.	2	80	Aceitável	Concluir testes de validação sistema de monitoramento online dos parâmetros ambientais, passando a não ter mais verificações manuais.	1. Validação / Utilidades 2. Metrologia
4.2.4	Identificar sala com nome do produto e nº de lote em processo	Identificação incorreta / não identificação	Falha BPF / pior caso: mistura produtos. Possível impacto segurança/saúde paciente	10	Falha humana. Não cumprimento dos procedimentos	2	Registro check e duplo check identificação salas no checklist da FT.	4	80	Aceitável	NA	
4.2.5	Conferir identificação barricas	Falha conferencia / conferencia não realizada	Falha BPF. Pior caso: Mistura barrica outro produto. Possível impacto segurança/saúde paciente.	10	Falha humana. Não cumprimento dos procedimentos	2	Registro do check e duplo check na lista de verificação da FT. Analise CQ do produto. Controle Estatístico de Processo (CEP) realizado por CQ / inspeção comprimidos. Analise produto acabado.	2	40	Aceitável	NA	

Fonte: elaboração própria.

Apêndice B: Formulário FMEA do processo de fabricação do produto ASMQ.

(continuação)

FORMULARIO FMEA - ANÁLISE DE RISCO												
Item n. (1)	Função / Item (2)	Falha Potencial (3)	Dano ou Efeito Potencial de Falha (4)	S (5)	Causa Potencial de Falha (6)	O (7)	Ação atual(8)	D (9)	RPN 1 (10)	Aceitação Risco (11)	Ação de mitigação / melhoria (12)	Resp. / Prazo (13)
4.2.6	Conferir do prazo de validade do <i>holding time</i> (15 dias - final da mistura a início da compressão)	Uso mistura com validade holding vencida.	Impacto estabilidade produto. Produto fora da especificação.	8	Falha operacional. Não cumprimento dos procedimentos	2	Informação descrita em FT. Registro check e duplo check conferencia de validade de holding time em FT. Informação de validade de holding descrita na etiqueta de fase. Conferencia etapa de Conciliação e Reconciliação de FT realizada pela GQ.	4	64	Aceitável	NA	
4.3	Início compressão											
4.3.1	Montar o rotor	Punção incorreta (ex. Uso punção da concentração diferente mesmo produto). / uso material inadequado (grau inadequado).	Comprimido fora da especificação. Impacto teor / peso / contaminação produto.	10	Falha humana / ausencia avaliação qualidade lubrificantes usados e em contato com produto.	3	Controle e montagem punções realizado pela Manutenção. Conferencia da punção montada pela Produção. Registro conferencia em lista de verificação da etapa. POP para controle de punção. Código do punção descrito em FT. Analise teor produto acabado. Analise peso e dimensoes comprimidos durante CEP (controle automatico). Compra lubrificante grau alimentício, porém não há controle se material recebido de acordo.	5	150	Inaceitável	Qualificação fabricante lubrificante punções (em contato produto)	Garantia da Qualidade
4.3.2	Montar e regular a compressora, de acordo com os parâmetros da Ficha Técnica.	Montagem ou regulagem da máquina de forma incorreta	Impacto operação da maquina: Nucleo fora especificação. Queda parte máquina no produto (ex. parafuso). Contaminação produto.	10	Alguns parametros de processo a serem inseridos na compressora não estabelecidos em FT. Alguns parametros de operação da compressora não definidos em FT, devido historico de necessidade de ajustes durante operação.	4	Procedimento de montagem estabelecido. Operados treinados. Detector de metal acoplado a maquina. CEP Produção / CQ. Alarmes equipamento em caso de falha. Teste desafio detector metais. Duplo check parametros inseridos compressora.	2	80	Aceitável	NA	

Fonte: elaboração própria.

Apêndice B: Formulário FMEA do processo de fabricação do produto ASMQ.

(continuação)

FORMULARIO FMEA - ANÁLISE DE RISCO												
Item n. (1)	Função / Item (2)	Falha Potencial (3)	Dano ou Efeito Potencial de Falha (4)	S (5)	Causa Potencial de Falha (6)	O (7)	Ação atual(8)	D (9)	RPN 1 (10)	Aceitação Risco (11)	Ação de mitigação / melhoria (12)	Resp. / Prazo (13)
4.3.3	Checar os parâmetros da compressora conforme FT.	Checagem não realizada, não realizada adequadamente	Impacto processo / qualidade produto. (aspecto/dureza/espessura/peso)	8	Falha humana. Não cumprimento dos procedimentos	2	Parâmetros são inseridos na máquina por funcionários autorizados, e conferidos pelo operador antes de cada lote. Perfil de acesso definidos para o sistema da compressora. Lista de parâmetros descritos em FT. Registro da verificação em FT. Início da compressão liberada pelo CQ após testes características comprimidos. Testes controle em processo realizados pela produção (testes automáticos) e CQ durante toda operação	2	32	Aceitável	NA	
4.3.4	Operar compressora para formar comprimidos, conforme especificação	Falha componetes da compressora.	Peso, espessura dureza fora especificação.	8	Ausência / falha manutenção equipamento.	2	Qualificação equipamento. Plano manutenção preventiva equipamento e punções. Calibração instrumentos. Controle automático peso médio (autoajuste). Auto diagnostico da máquina. Testes controle em processo realizados pela produção (testes automáticos) e CQ.	2	32	Aceitável	NA	
4.3.5	Operar compressora para formar comprimidos, conforme especificação	Alta variação de força de compressão durante operação	Peso, espessura dureza fora especificação.	8	Granulometria não adequada da mistura	5	CEP Automatico realizada pelo multichck e CEP realizado pela CQ. Teste CQ mistura. Falha detectada pelo autodiagnostico do equipamento.	2	80	Aceitável	NA	
4.3.6	Operar compressora para formar comprimidos, conforme especificação	Aderencia pó durante compressão	Aspecto comprimidos fora da especificação.	6	Condições ambientais fora especificação (umidade) / lubrificação mistura não adequado	3	Monitoramento parâmetros ambientais durante processo. Mistura armazenada em barrica com silica. CEP realizado pela CQ.	4	72	Aceitável	NA	

Fonte: elaboração própria.

Apêndice B: Formulário FMEA do processo de fabricação do produto ASMQ.

(continuação)

FORMULARIO FMEA - ANÁLISE DE RISCO												
Item n. (1)	Função / Item (2)	Falha Potencial (3)	Dano ou Efeito Potencial de Falha (4)	S (5)	Causa Potencial de Falha (6)	O (7)	Ação atual(8)	D (9)	RPN 1 (10)	Aceitação Risco (11)	Ação de mitigação / melhoria (12)	Resp./ Prazo (13)
4.3.7	Operar compressora para formar comprimidos, conforme especificação	Escoamento não adequado da mistura	Impacto processo. Comprimidos fora especificação (aspecto, dureza, espessura, peso, desintegração)	8	Característica da mistura. Variação características matérias-primas e lubrificação não adequada	5	Fabricantes qualificados. Orientação em FT sobre rotação distribuidor e rotor. Testes controle em processo realizados pela produção (testes automáticos) e CQ.	2	80	Aceitável	NA	
4.3.8	Operar compressora para formar comprimidos, conforme especificação	Excesso pó comprimido	Falha aspecto e impacto revestimento.	6	Falha desempoeirador. Quebra / desgaste peças.	5	Testes de máquina antes início processo. Liberação fase de compressão pelo CQ. Manutenção preventiva. Testes controle em processo realizados pela pelo CQ. Analise CEP durante revestimento	2	60	Aceitável	NA	
4.3.9	Operar compressora para formar comprimidos, conforme especificação	Controle em Processo (CEP) automático não realizado / não realizado adequadamente	Comprimidos fora especificação não detectados (dureza, espessura, peso)	8	Falha instrumento responsável por realização de testes acoplado compressora	2	POP do equipamento. Operadores treinados. Testes de máquina realizados antes início processo. Equipamento qualificado / plano calibração. Controle em Processo também realizado CQ. Liberação processo pelo CQ.	4	64	Aceitável	NA	
4.3.10	Lacrar saco e identificar barricas com etiqueta de fase do processo.	Falha identificação barricas / Não uso de lacre	Pior caso: Mistura barricas. Reprovação conteúdo barrica em caso de falta de lacre ou etiqueta. Possível impacto segurança/saude paciente	10	Falha humana	2	Orientação em FT. Operadores treinados. Check identificação / lacre barricas antes inicio proxima etapa do processo. Etiquetas e lacres anexados a FT e conferidos por GQ na reconciliação.	4	80	Aceitável	NA	
4.3.11	Pesar barricas	Pesagem inexata ou não pesagem	Impacto rendimento da etapa.	5	Falha balança / Falha humana	2	Registro peso em FT. Rendimento revisado durante reconciliação pela GQ. Plano de calibração balança / verificação diaria / etiqueta de validade de calibração / verificacao registrada em caderno proprio.	3	30	Aceitável	NA	

Fonte: elaboração própria.

Apêndice B: Formulário FMEA do processo de fabricação do produto ASMQ.

(continuação)

FORMULARIO FMEA - ANÁLISE DE RISCO												
Item n. (1)	Função / Item (2)	Falha Potencial (3)	Dano ou Efeito Potencial de Falha (4)	S (5)	Causa Potencial de Falha (6)	O (7)	Ação atual(8)	D (9)	RPN 1 (10)	Aceitação Risco (11)	Ação de mitigação / melhoria (12)	Resp. / Prazo (13)
4.3.12	Calcular o rendimento	Calculo incorreto / não calcular rendimento	Pior caso: Perda / falha processo não detectada pelo cálculo de rendimento	6	Não cumprimento POP. Falha humana	2	Cálculo descrito em FT. FT conciliada pela Produção e reconciliada pela GQ.	4	48	Aceitável	NA	
4.3.13	Calcular o rendimento	Resultado fora limite especificado não investigado / não justificado	Pior caso: Perda / falha processo não detectada pelo calculo de rendimento	6	Não cumprimento POP. Falha humana	4	POP investigação desvio. Áreas treinadas. Informação sobre necessidade de abertura de desvio descrita em FT. FT conciliada pela Produção e reconciliada pela GQ.	4	96	Aceitável	NA	
4.3.14	Colocar sílica dentro barricas	Não colocação sílica / sílica com umidade	Mudança característica mistura. Impacto estabilidade e compressibilidade produto. Possível impacto características comprimidos	8	Não cumprimento POP. Falha humana. Sílica não armazenada adequadamente	2	POP Utilização e armazenamento de sílica gel na produção. Operadores treinados. Orientação em FT. Detecção próxima etapa do processo.	4	64	Aceitável	NA	
*Nota 1: Os processos de compressão dos núcleos para concentrações (100+200)mg e (50+100)mg possuem as mesmas etapas e seguem os mesmos procedimentos. Diferença no tipo de punção e nas especificações dos núcleos.												

Fonte: elaboração própria.

Apêndice C: Manual para aplicação da ferramenta FMEA em processos produtivos para análise de riscos à qualidade de produtos farmacêuticos

(continua)

1 INTRODUÇÃO

O gerenciamento de riscos emergiu no mundo empresarial como um fator importante nas decisões de gerenciamento e controle, amplamente aplicado em áreas como economia, seguros, fabricação, entre outros.

Nos últimos anos tem se observado o crescente interesse, tanto por parte das indústrias farmacêuticas quanto por parte dos órgãos reguladores, por maior segurança e qualidade dos medicamentos, simultaneamente à redução dos custos da fabricação através da adoção de abordagens mais estruturadas dos processos de desenvolvimento e fabricação de medicamentos. A rápida propagação e aceitação de abordagens cientificamente baseadas criou um ambiente mais flexível e favorável para a implementação de novos recursos e práticas já conhecidas e utilizadas em outras áreas de negócio. A abordagem dos riscos como parte integrada do gerenciamento da qualidade na indústria farmacêutica foi umas das práticas que surgiu neste contexto, tendo sido introduzida na área farmacêutica como um componente valioso de um efetivo sistema de qualidade.

A gestão de riscos foi uma das práticas mais recentes internalizadas nos requerimentos regulatórios internacionais relacionados à qualidade de medicamentos. Em diversos países, a abordagem formal da gestão de riscos à qualidade, integrada às práticas de gestão da qualidade, já é uma exigência regulatória para a indústria farmacêutica. No Brasil, já existem requerimentos explícitos para o uso da análise de riscos como parte de atividades relacionadas a fabricação e ao registro de produtos farmacêuticos, tais como validação e alterações pós-registro.

Esta publicação foi inspirada na experiência de um Laboratório Público Farmacêutico no Rio de Janeiro, Brasil, onde foi reconhecida a oportunidade de melhoria da garantia da qualidade dos medicamentos fabricados, por meio da aplicação da ferramenta FMEA para análise dos riscos de processos produtivos farmacêuticos.

Seu objetivo principal é fornecer um guia geral do uso da ferramenta FMEA como alternativa de metodologia a ser adotada na gestão de riscos à qualidade durante o ciclo de vida

Apêndice C: Manual para aplicação da ferramenta FMEA em processos produtivos para análise de riscos à qualidade de produtos farmacêuticos

(continuação)

de um produto farmacêutico. Este manual não tem a intenção de demonstrar que tal ferramenta é a única, ou melhor, opção a ser aplicada na gestão de riscos das operações farmacêuticas, mas fornecer, por meio da apresentação de uma abordagem sistemática e de exemplos da sua utilização, material de consulta para os tomadores de decisão da indústria farmacêutica na escolha das metodologias a serem adotadas em suas análises de riscos.

Apêndice C: Manual para aplicação da ferramenta FMEA em processos produtivos para análise de riscos à qualidade de produtos farmacêuticos

(continuação)

2 DEFINIÇÕES

As seguintes definições se aplicam aos termos usados neste manual:

Risco: Efeito da incerteza sobre os objetivos, sendo o efeito um desvio positivo ou negativo, em relação ao esperado. Risco ainda pode ser definido como sendo a possibilidade de perigo, incerto, mas previsível, que ameaça de dano à pessoa ou à coisa. Ou ainda, sob a perspectiva da saúde, risco é definido como perigo potencial de ocorrer uma reação adversa à saúde das pessoas expostas a ele.

Ações de mitigação do risco: Qualquer ação ou atividade que possam ser usadas para eliminar, prevenir ou detectar um risco a qualidade do produto, reduzindo-o a um nível aceitável.

Ações corretivas: Ações para eliminar as causas de falhas ocorridas, de forma a evitar sua repetição.

Ações preventivas: Ações para eliminar as causas de falhas potenciais, de forma a evitar sua ocorrência.

Causa de falha: é a causa raiz de uma falha. É onde os as ações preventivas / corretivas devem atuar. Uma mesma falha pode ocorrer por meio de diferentes causas.

Efeito de falha: A saída / consequência da falha no processo, produto, sistema ou serviço.

Falha: O problema, a preocupação, o erro. A impossibilidade de um sistema, processo/atividade, serviço em atender a finalidade / objetivo para o qual foi criado/desenvolvido.

Mapa de processo: Representação gráfica, sequencial e detalhada de um processo que apresenta informações operacionais e administrativas das atividades de um processo. Busca apresentar informações relacionadas a cada atividade de um processo, voltadas aos seus aspectos de entrada, processamento e saída, para análise e possíveis propostas de otimização.

Medidas de controle: Qualquer ação ou atividade que possa ser usada para prevenir ou detectar falhas.

Modo de falha: É a descrição de como a falha pode ocorrer.

Processo: Sequência de atividades ou operações dispostos para alcançar algum objetivo.

Apêndice C: Manual para aplicação da ferramenta FMEA em processos produtivos para análise de riscos à qualidade de produtos farmacêuticos

(continuação)

3 LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Anvisa	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BPF	Boas Práticas de Fabricação
D	Detectabilidade
FMEA	Failure Mode and Effects Analysis
ICH	International Conference on Harmonisation
ISO	International Organization for Standardization
O	Ocorrência
RPN	Risk Priority Number
S	Severidade

Apêndice C: Manual para aplicação da ferramenta FMEA em processos produtivos para análise de riscos à qualidade de produtos farmacêuticos

(continuação)

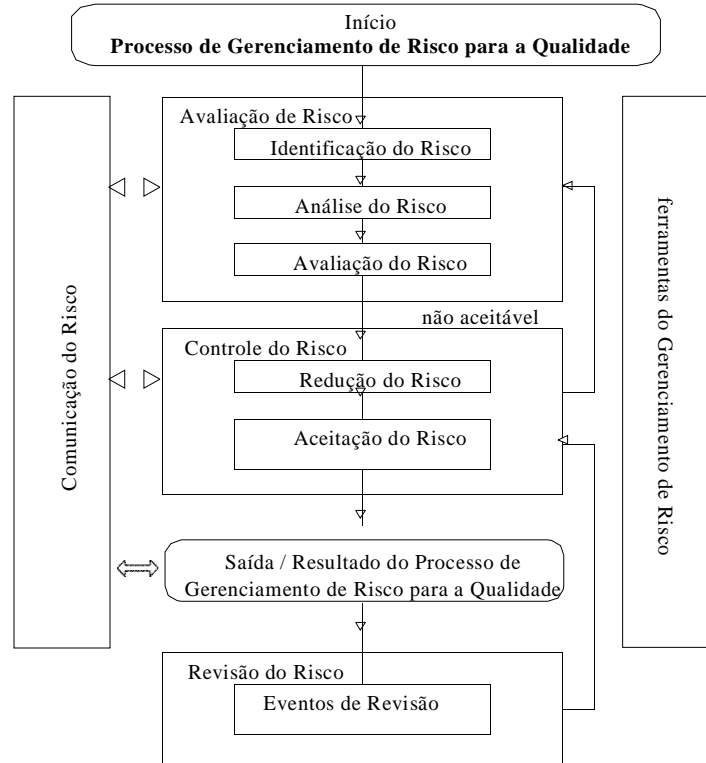
4 O PROCESSO DE GESTÃO DE RISCOS À QUALIDADE DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS

A gestão de riscos pode ser entendida como um processo estruturado para minimizar ou mitigar os efeitos dos riscos, ou um processo proativo de tomada de decisão que visa minimizar as consequências de eventos futuros negativos, identificando riscos potenciais, analisando-os e planejando as respostas necessárias para seu monitoramento e controle.

A abordagem dos riscos como parte integrada do gerenciamento da qualidade na indústria farmacêutica foi uma prática introduzida na área farmacêutica a partir das discussões iniciadas pela Conferência Internacional de Harmonização e publicação do guia ICH Q9 *Quality Risk Management* acerca do gerenciamento dos riscos à qualidade.

Na figura 1 é demonstrado o processo geral sistemático do gerenciamento de riscos à qualidade, segundo o guia ICH Q9.

Figura 1: Visão geral do processo de gerenciamento de risco à qualidade



Neste modelo de processo apresentado pela publicação do ICH Q9, as seguintes etapas para um processo de gestão dos riscos são previstas:

- **Identificação de riscos:** é o uso sistemático de informações para identificar os perigos/falhas. Para esta etapa podem ser usadas informações tais como dados históricos, análise teórica, opiniões informadas e as preocupações das partes interessadas. A identificação do risco aborda a pergunta “O que pode dar errado?”. Está incluída também nesta etapa a identificação das possíveis consequências. Isso fornece a base para outras etapas do risco de qualidade processo de gestão.
- **Análise de riscos:** é a estimativa do risco associado as falhas identificadas. Este pode ser um processo qualitativo ou quantitativo para vincular a probabilidade de ocorrência e gravidade dos danos. Em algumas ferramentas de gerenciamento de risco, a capacidade de detectar os danos (detectabilidade) também constituiu um dos fatores na estimativa de risco.

Apêndice C: Manual para aplicação da ferramenta FMEA em processos produtivos para análise de riscos à qualidade de produtos farmacêuticos

(continuação)

- **Avaliação de risco:** É a comparação do risco identificado e analisado com um critério estabelecido. Para uma avaliação de risco eficaz, a robustez do conjunto de dados usados como base é um importante fator para a qualidade da saída do processo. A saída de uma avaliação de risco é uma estimativa quantitativa do risco ou uma descrição qualitativa de um risco.
- **Controle do Risco:** O controle de risco inclui a tomada de decisões para reduzir e / ou aceitar riscos. O propósito de controle de risco é reduzir o risco a um nível aceitável. O esforço ser empregado deve ser proporcional à significância do risco. Tomadores de decisão podem usar diferentes processos, incluindo análise de custo-benefício, para entender o nível ótimo de controle de risco.
- **Aceitação do Risco:** Já a aceitação de risco pode ser uma formal decisão de aceitar o risco residual. Para alguns tipos de danos, até mesmo a melhor prática de gerenciamento podem não eliminar totalmente o risco.
- **Comunicação de Risco:** É o compartilhamento de informações sobre risco e gerenciamento de risco entre os tomadores de decisão de uma empresa, entre indústria e autoridades regulatórias, entre outros. A comunicação relativa às decisões de gestão do risco de qualidade entre indústrias e Órgãos Reguladores deve ser realizada por meio dos canais existentes, e conforme especificado nos regulamentos e orientações.
- **Revisão do Risco:** O gerenciamento de riscos deve ser uma parte contínua do processo de gerenciamento da qualidade. Um mecanismo para revisar ou monitorar eventos deve ser implementado. Uma vez que um processo de gerenciamento de risco de qualidade tenha iniciado, esse processo deve continuar sendo utilizado para eventos que possam impactar a decisão original de gerenciamento de risco de qualidade, sejam esses eventos planejados (por exemplo, resultados de inspeções, auditorias internas, controle de mudanças) ou não planejada (por exemplo, causa raiz de investigações de falhas, recolhimentos).

Apêndice C: Manual para aplicação da ferramenta FMEA em processos produtivos para análise de riscos à qualidade de produtos farmacêuticos

(continuação)

4.1 POR QUE GERENCIAR OS RISCOS À QUALIDADE DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS

No segmento industrial farmacêutico, a gestão de riscos à qualidade tem se mostrado benéfica para todos os envolvidos na atividade de produção de medicamentos - indústrias farmacêuticas, órgãos reguladores, pacientes e, conseqüentemente, para a saúde pública. Sua aplicação proporciona, dentre outros resultados:

- Menores riscos de liberação de produtos com desvios de qualidade para o mercado;
- Otimiza os recursos das operações, tanto reduzindo perdas por falhas de qualidade, quanto direcionando os recursos existentes para as atividades de maior risco;
- Fornece maior embasamento científico nas tomadas de decisão;
- Aumenta o conhecimento sobre os processos e os produtos;
- Identifica oportunidades de melhorias nos processos;
- Facilita a comunicação entre órgãos regulatórios e empresas acerca dos riscos e controles implementados na fabricação de medicamentos;
- Ajuda no processo de inovação da indústria, à medida que cria um ambiente mais flexível para implementação de novas tecnologias no setor.

Basicamente, os riscos a serem considerados nas análises de riscos à qualidade de produtos farmacêuticos são os riscos à qualidade, eficácia e segurança do medicamento. Essencialmente estes riscos são constituídos por: contaminação (física, química ou microbiológica), troca ou mistura de produto e não atendimento aos atributos de qualidade especificados para o produto (ex. dissolução, desintegração, teor, aspecto etc.)

O uso de ferramentas de análises de riscos em processos de manufatura de medicamentos é uma das áreas de abrangência, dentre muitas outras, possível de ser beneficiada pela abordagem de riscos na indústria farmacêutica.

Apêndice C: Manual para aplicação da ferramenta FMEA em processos produtivos para análise de riscos à qualidade de produtos farmacêuticos

(continuação)

5 A FERRAMENTA FMEA

Para alcançar o objetivo final de um gerenciamento de riscos, empresas de todos os segmentos fazem o uso de diversas ferramentas já reconhecidas para auxiliá-las na realização das etapas de identificação, análise e avaliação.

Tradicionalmente a metodologia FMEA tem sido usada na gestão de riscos de indústrias como a armamentista, automobilística, aeroespacial, entre outros negócios não farmacêuticos. Apesar de ser possível encontrar várias referências de sua aplicação bem-sucedida em processos de diferentes atividades econômicas, para processos farmacêuticos não são encontrados na literatura muitos exemplos do uso do FMEA.

O FMEA é uma metodologia sistemática quantitativa que permite identificar potenciais falhas de um sistema, projeto ou processo, com o objetivo de minimizar ou eliminar os riscos identificados antes que tais falhas aconteçam. Sua aplicação em processos – que é o foco deste manual – tem como objetivo evitar falhas, tendo como base as não conformidades potenciais ou conhecidas do produto em relação às especificações do projeto, considerando, portanto, as falhas no planejamento e execução dos processos.

5.1 PRINCÍPIOS DA FERRAMENTA FMEA

Todo FMEA para analisar processo requer:

- Que o processo seja desdobrado em elementos/atividades individuais;
- Que as análises sejam realizadas por um time multidisciplinar e que ocorram por meio do consenso do grupo. Estes times devem ser formados por especialistas de diversas disciplinas da indústria farmacêutica (ex. Produção, Garantia da Qualidade/Validação, Engenharia, Desenvolvimento, Controle de Qualidade, Assuntos Regulatórios e etc.);

Apêndice C: Manual para aplicação da ferramenta FMEA em processos produtivos para análise de riscos à qualidade de produtos farmacêuticos

(continuação)

- Que seja nomeado um facilitador para os trabalhos a serem realizados com a ferramenta FMEA. A figura de um facilitador da ferramenta é reconhecida como de alta relevância para o sucesso da análise. Dentre as responsabilidades do facilitador estão o agendamento das reuniões do grupo, a garantia de adequados registros das reuniões e do trabalho, a mediação dos encontros, o acompanhamento do progresso do trabalho no sentido da conclusão do FMEA, ao mesmo tempo em que é assegurado o alinhamento com escopo definido, com o objetivo e abordagem proposta para o estudo. O facilitador deve ter conhecimento na ferramenta FMEA e saber como comunicar assertivamente
- Que um formulário FMEA esteja disponível para preenchimento e documentação da análise realizada. Este formulário não é padronizado por norma ou qualquer legislação. No Apêndice 1 encontra-se disponível um modelo ilustrativo que abrange todos os itens necessários e sugeridos pela literatura para a ferramenta.
- Que sejam definidas escalas de pontuação para os fatores severidade, ocorrência e detectabilidade. No apêndice encontram-se disponíveis modelos de escalas aplicáveis a processos farmacêuticos.
- Que seja definido o limiar de perseguição do risco, ou seja, a parte de qual limite de RPN deverão ser propostas ações pela empresa para eliminar ou reduzir os riscos. No apêndice encontra-se disponível um exemplo de limite a ser adotado.

Apêndice C: Manual para aplicação da ferramenta FMEA em processos produtivos para análise de riscos à qualidade de produtos farmacêuticos

(continuação)

5.2 BENEFÍCIOS E DIFICULDADES / LIMITAÇÕES DO FMEA

Abaixo estão relacionados alguns dos potenciais benefícios a serem obtidos pelas empresas com o uso da ferramenta FMEA em um processo de gestão de riscos:

- Documenta processos, gerando registros históricos para futuras referências, como para mudanças em processos existentes e desenvolvimento de novos processos;
- Auxilia no entendimento dos processos da empresa;
- Identifica características críticas ou significativas do processo, auxiliando em outras iniciativas na indústria farmacêutica, como nas atividades de validação de processos;
- Fornece uma lista de prioridade dos riscos, auxiliando as empresas a focarem e direcionarem melhor seus recursos;
- A medida que contribuiu para gerar produtos com menos defeitos, garante / aumenta a satisfação do cliente, melhora a imagem e competitividade da Organização.

Algumas limitações / pontos negativos também podem ser observados com o uso da ferramenta, tais como:

- Alto consumo de tempo de equipe multidisciplinar, quando aplicada a processos complexos;
- Possibilidade de se tornar difícil, entediante e burocrática, se não adequadamente facilitado por mediador e entendido pelos participantes;
- Possibilidade de se obter uma análise extremamente subjetiva, se não baseada em dados e informações validas e em conhecimento científico;
- Necessidade de mediação (facilitador).

Apêndice C: Manual para aplicação da ferramenta FMEA em processos produtivos para análise de riscos à qualidade de produtos farmacêuticos

(continuação)

5.3 ETAPAS PARA APLICAÇÃO DA FERRAMENTA FMEA EM UM PROCESSO

Antes de iniciar uma aplicação da ferramenta FMEA em uma análise de riscos à qualidade, as seguintes considerações devem ser observadas:

- A empresa deve estar operando em conformidade com os princípios das Boas Práticas de Fabricação e legislações pertinentes. Nenhuma ferramenta para análise de riscos deve substituir o cumprimento das normas regulatórias. No entanto elas podem ajudar as empresas a analisarem e definirem a melhor forma de cumprir com os requerimentos das Boas Práticas de Fabricação;

- É necessário que haja o comprometimento de gestores e tomadores de decisão da empresa para que uma efetiva aplicação do FMEA possa ser realizada;

- As análises necessárias à aplicação do FMEA devem ser, sempre que possíveis, baseadas em conhecimento científico e em dados confiáveis e válidos. É necessário que informações sobre os elementos do processo e produto a serem estudados estejam disponíveis antes da condução da análise dos riscos. Dentre as informações que podem auxiliar na aplicação da ferramenta estão incluídos os mapas de processos, os procedimentos operacionais padrão, parâmetros do processo, as especificações do produto, os materiais utilizados, informações históricas sobre falhas ocorridas no processo e defeitos no produto e reclamações de clientes.

- Para a realização de análises de riscos, é importante que seja levado em consideração os processos e as etapas com maior relevância para a qualidade do produto e para a empresa. Conforme destacado pelo guia ICH Q9, o nível de esforço a ser dispensado por uma empresa na prática da gestão de risco deve ser ponderado quanto ao seu custo/benefício e focado nos riscos significativos à qualidade do produto.

Apêndice C: Manual para aplicação da ferramenta FMEA em processos produtivos para análise de riscos à qualidade de produtos farmacêuticos

(continuação)

A seguir serão apresentados os procedimentos para aplicação do FMEA de processo. Apesar dos exemplos e modelos apresentados terem sido baseados na aplicação da ferramenta em um processo de fabricação de produto farmacêutico, forma farmacêutica sólida / comprimidos, a abordagem geral proposta pode ser aplicável a muitos outros processos farmacêuticos (de fabricação ou não), inclusive em outras fases do ciclo de vida do produto, como por exemplo durante a fase desenvolvimento.

5.3.1 Definição do escopo do estudo

A definição clara do que irá abranger – e o que não irá abranger - a análise de riscos é um importante direcionamento a ser estabelecido antes das reuniões do grupo multidisciplinar.

Ela poderá ajudar no redirecionamento da equipe para o objetivo do estudo e evitar a perda de foco - não raro observado em reuniões no ambiente corporativo - durante os encontros a serem realizados.

A definição do escopo deve responder a seguinte pergunta para a análise a ser realizada: “No que o time irá trabalhar e no que não irá trabalhar”? O time deve ter conhecimento da sua atribuição.

A definição do escopo deve ser descrita e formalizada no Formulário FMEA ou em outro documento, garantindo a rastreabilidade e registro histórico da decisão.

Dicas Úteis

- *O nível de esforço a ser dispensado por uma empresa na prática da gestão de risco, deve ser ponderado quanto ao seu custo/benefício e focado nas etapas e riscos significativos à qualidade do produto. Portanto, é recomendável que o escopo de uma análise FMEA seja definido com base em uma avaliação de criticidade e importância dos processos/etapas à qualidade dos produtos.*
-

Apêndice C: Manual para aplicação da ferramenta FMEA em processos produtivos para análise de riscos à qualidade de produtos farmacêuticos

(continuação)

5.3.2 Montagem da equipe

A teoria que encoraja a formação de equipes em oposição ao individual é a sinergia. Esta teoria se baseia no conceito de que o todo é maior que a soma de suas partes. De uma perspectiva FMEA, a equipe, ou seja, a inteligência coletiva, é a base para o alcance dos benefícios desejados.

Como uma análise FMEA requer extensivo uso da avaliação e julgamento dos especialistas, para a montagem da equipe multidisciplinar devem ser considerados representantes das principais disciplinas da indústria farmacêutica que podem vir a ajudar as análises de riscos a qualidade de produtos, tais como: Produção; Manutenção/Engenharia; Desenvolvimento; Garantia da Qualidade; Validação; Controle de Qualidade; Assuntos Regulatórios e etc. Os especialistas devem ser profundos conhecedores do processo a ser estudado, e das demais atividades de suporte envolvidas, além de terem habilidades pessoais adequadas para trabalhar em equipe.

Como parte também de uma equipe FMEA, a figura de um facilitador da ferramenta é reconhecida como de alta relevância para o sucesso da análise. Dentre as responsabilidades do facilitador estão: o agendamento das reuniões do grupo; a garantia de adequados registros das reuniões e do trabalho; a mediação dos encontros; o acompanhamento do progresso do trabalho no sentido da conclusão do FMEA, ao mesmo tempo em que é assegurado o alinhamento com escopo definido, com o objetivo e abordagem proposta para o estudo. O facilitador deve ter conhecimento na ferramenta FMEA e saber como comunicar assertivamente.

As análises e decisões devem ser realizadas por consenso do grupo. A fim de garantir a rastreabilidade do estudo, os nomes dos integrantes da equipe e suas respectivas áreas devem ser registrados no formulário FMEA.

Apêndice C: Manual para aplicação da ferramenta FMEA em processos produtivos para análise de riscos à qualidade de produtos farmacêuticos

(continuação)

Dicas Úteis

- *O tamanho de um time FMEA deve ser limitado a viabilização de um trabalho em equipe eficiente.*
 - *Se não adequadamente mediadas, reuniões de análises FMEA podem ser tornar entediantes, vagas, com desentendimentos entre integrantes da equipe, repetitivas e sem objetivo. A escolha de um adequado facilitador é um importante fator para o sucesso do trabalho.*
-

Apêndice C: Manual para aplicação da ferramenta FMEA em processos produtivos para análise de riscos à qualidade de produtos farmacêuticos

(continuação)

5.3.3 Desdobramento do processo em etapas/atividades e definição das funções

Esta fase consiste em desdobrar o processo em suas etapas e atividades e definir/descrever a função de cada uma delas. Caso a empresa ainda não tenha disponível mapas do processo a ser estudado, é bastante útil que neste momento tais representações gráficas sejam elaboradas, a fim de promover o alinhamento do conhecimento no grupo acerca do processo desenhado, e mais fácil entendimento da sequência de atividades e elementos envolvidos.

Procedimentos Operacionais Padrão, Documentação Mestre de Lotes ou Fórmulas-Mestres do produto, ou quaisquer outros documentos que descrevam as atividades e os processos, são exemplos de documentos disponíveis na indústria farmacêutica que também podem ser usados como base para a execução desta etapa.

Para facilitar a execução deste item, sugere-se que a seguinte pergunta seja realizada: “o que é previsto/esperado nesta atividade/etapa do processo?”. Normalmente a resposta obtida é a informação necessária a ser utilizada no FMEA.

Assim como ocorre em todas as etapas da ferramenta, as informações obtidas da análise devem ser registradas no formulário FMEA padronizado na empresa. Para o modelo disponibilizado no apêndice, os dados obtidos do desdobramento do processo devem ser registrados na coluna (2) “Etapa / Função”.

Apêndice C: Manual para aplicação da ferramenta FMEA em processos produtivos para análise de riscos à qualidade de produtos farmacêuticos

(continuação)

Dicas Úteis

- *A informação que deve ser levada em consideração é como o processo deveria ser, ou seja, como ele foi desenhado e desenvolvido para operar, e não como de fato ele é ou poderá ser.*
 - *É recomendável que a etapa de desdobramento e definição das funções do processo sejam finalizadas antes do primeiro encontro do time, podendo ser realizadas pelo facilitador ou outro responsável nomeado para tarefa.*
 - *É recomendado que as frases sobre a função das etapas /atividades do processo sejam construídas de forma clara, em termos específicos, de preferência utilizando um verbo e um substantivo.*
-

Apêndice C: Manual para aplicação da ferramenta FMEA em processos produtivos para análise de riscos à qualidade de produtos farmacêuticos

(continuação)

5.3.4 Identificação de falhas potenciais e existentes, suas causas, efeitos e controles implementados

As falhas

Este passo deve ser conduzido durante as reuniões do time FMEA para análise dos riscos do processo.

Para cada operação mapeada e registrada anteriormente deve ser identificado todos os possíveis modos de falhas, buscando identificar como cada função do processo pode falhar em atender suas funções especificadas. Ao se considerar os possíveis modos de falhas, deve-se pensar em termos de perda da função do processo, buscando ser o mais específico possível na descrição da falha.

Uma pergunta que pode ser usada como direcionadora nesta etapa é: O que pode dar errado (ou já deu errado) na execução desta atividade do processo?

As falhas identificadas pelo grupo para cada item do processo devem ser registradas no formulário FMEA. Para o modelo disponibilizado no apêndice, esta informação deve ser inserida na coluna (3) “falha potencial”.

Apêndice C: Manual para aplicação da ferramenta FMEA em processos produtivos para análise de riscos à qualidade de produtos farmacêuticos

(continuação)

Dicas Úteis

- *Tanto as falhas potenciais, quanto as falhas conhecidas devem ser consideradas como modos de falhas na análise;*
- *Para auxiliar na tarefa de levantamento de falhas potenciais pode ser utilizada a técnica de Brainstorming, sendo os participantes estimulados a pensar em como cada atividade/item do processo pode dar errado.*
- *Para auxiliar na tarefa de levantamento de falhas existentes é recomendável que sejam considerados os dados / registros históricos disponíveis, além da experiência e conhecimento pessoal dos especialistas. A fim de tornar as reuniões multidisciplinares mais eficientes, registros como relatórios de desvios de qualidade ou reclamações de mercado devem ser levantados e analisados previamente ao encontro para identificação das falhas do processo.*
- *Uma forma útil de pensar para a identificação de modos de falhas é considerar a forma negativa da função definida do processo. Por exemplo, se a função definida para a atividade for “medir a temperatura”, um modo de falha a ser considerado será “não medir a temperatura”.*

Os efeitos

Para a determinação dos efeitos, sugere-se que seja feita a seguinte pergunta: “Qual é o possível impacto no atendimento às características especificadas e segurança do produto, caso a falha ocorra?”.

As informações obtidas devem ser registradas no formulário FMEA. Para o modelo apresentado no apêndice, estas informações devem ser inseridas na coluna (4) “dano ou efeito potencial da falha”.

Apêndice C: Manual para aplicação da ferramenta FMEA em processos produtivos para análise de riscos à qualidade de produtos farmacêuticos

(continuação)

Dicas Úteis

- *Para a determinação dos efeitos das falhas na qualidade do produto farmacêutico, devem ser usados como base dados científicos disponíveis na literatura, e informações definidas e registradas acerca dos atributos de qualidade do produto analisado.*
-

As Causas

Para a determinação das causas das falhas, além das informações obtidas da análise de dados históricos, o conhecimento e experiência dos especialistas do grupo devem ser intensamente utilizados.

Para uma mesma falha, mais de uma causa pode ser identificada como desencadeadora do erro. Deve-se buscar determinar a causa-raiz, e não o sintoma de uma falha.

As informações obtidas nesta fase devem ser registradas no formulário FMEA. Para o modelo apresentado no apêndice, estas informações devem ser inseridas na coluna (6) “causa potencial de falha”.

Dicas Úteis

- *Apesar de múltiplas causas poderem ser levantadas para uma mesma falha nas análises realizadas, a fim de manter a energia do grupo direcionada para o objetivo do estudo, o uso da ferramenta FMEA como investigadora de causas deve ser limitada a uma lista de causas significativas.*
 - *O facilitador deve ficar atento e auxiliar em possíveis confusões no entendimento do grupo sobre o que é um modo de falha, um efeito e uma causa.*
-

Apêndice C: Manual para aplicação da ferramenta FMEA em processos produtivos para análise de riscos à qualidade de produtos farmacêuticos

(continuação)

Os Controles

Para a determinação dos controles implementados, devem ser consideradas as medidas formalmente estabelecidas na empresa com o objetivo de evitar uma falha ou detectar sua possível sua ocorrência. Procedimentos Operacionais Padrão, instruções de fabricação de lotes, treinamentos, instrumentos para medição de parâmetros de operação de equipamentos, análises de Controle de Qualidade ou de controle em processo são exemplos de medidas de controle de processos de fabricação de medicamentos.

As informações obtidas nesta etapa devem ser registradas no formulário FMEA. Para o modelo apresentado no Apêndice, estas informações devem ser inseridas na coluna (8) “ação atual”.

Dicas Úteis

- *A abordagem preferencial é que estejam implementados controles de prevenção. No entanto, qualquer método, análise ou teste que evite que as falhas alcancem o paciente podem ser considerados como controles efetivos em uma análise FMEA.*
-

Apêndice C: Manual para aplicação da ferramenta FMEA em processos produtivos para análise de riscos à qualidade de produtos farmacêuticos

(continuação)

5.3.5 Atribuição de valores para os fatores severidade do efeito (S), probabilidade de ocorrência da falha (O), detecção da falha (D)

Esta etapa da metodologia FMEA de análise do risco consiste basicamente em responder três perguntas chaves: “Qual seria a criticidade do efeito da falha?”; “Qual seria a probabilidade de a falha ocorrer?” e “Em qual probabilidade esta falha poderia ser detectada ou poderia ser evitada antes que afetasse o cliente?”. Os valores para severidade da consequência, probabilidade de ocorrência da falha / causa e probabilidade de detecção desta falha devem ser atribuídas respondendo a estas três perguntas chaves, por meio de valores estabelecidos em uma escala definida pela empresa.

A Severidade

No quadro 1 é apresentado um exemplo de escala para determinação da severidade de falhas identificadas em uma análise de riscos à qualidade de produtos.

Apêndice C: Manual para aplicação da ferramenta FMEA em processos produtivos para análise de riscos à qualidade de produtos farmacêuticos
(continuação)

Quadro 1: Exemplo de escala de severidade

Índice	Classificação da severidade	Exemplos de consequências
9, 10	Muito Alta: Efeitos que podem oferecer risco de vida ou podem causar um sério risco à saúde ou um problema temporário de saúde (ex.: morte, doença, efeitos colaterais irreversíveis).	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Produto errado (rótulo diferente do conteúdo); ✓ Produto correto, mas concentração errada com sérias consequências médicas; ✓ Contaminação microbiológica, com consequências médicas; ✓ Contaminação química/física (ex. contaminação cruzada, partículas), com consequências médicas.
7, 8	Alta: Efeitos que podem causar impacto na saúde, mas não estão cobertos pelos mesmos exemplos da classificação “Muito Alta”.	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Erros no rótulo (erro ou falta de texto ou figura); ✓ Informação faltando, ou incorreta - folhetos, bulas ou rótulos; ✓ Produto com especificação não conforme (ex.: teor, estabilidade); ✓ Falha no fechamento; ✓ Contaminação (ex.: produtos de degradação, poeira ou partículas).

Apêndice C: Manual para aplicação da ferramenta FMEA em processos produtivos para análise de riscos à qualidade de produtos farmacêuticos
(continuação)

4, 5, 6	<p>Moderada: Efeitos que não causam sérios riscos à saúde; sem efeitos colaterais, mas o paciente pode observar o defeito.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Efeitos que não tem impacto direto na qualidade do produto, mas que podem causar questionamento quanto à integridade do produto (ex. aspecto); ✓ Conseqüências que são facilmente notificadas pelo cliente, e o produto não consegue ser vendido; ✓ Cápsulas/comprimidos quebrados; ✓ Problemas organolépticos (ex.: gosto amargo não típico); ✓ Risco de descontinuação ou recolhimento.
2,3	<p>Pequena: Efeitos que não causam riscos à saúde.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Conseqüências que não são facilmente notificadas pelo cliente, que não têm influência negativa no uso do produto e o risco de descontinuação ou recolhimento podem ser negligenciados; ✓ Conseqüências que não afetam a qualidade do produto, mas podem representar uma não conformidade regulatória; ✓ Conseqüências que indicam problemas de processo/manipulação que não afetam outros lotes e/ou outros produtos (ex. queda de barrica).
1	<p>Mínima</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Sem efeitos na segurança ou qualidade do produto; ✓ Conseqüências que não são notificadas ou não são facilmente notificadas pelo cliente, mas que configuram o não cumprimento de procedimentos internos; ✓ Conseqüências que não representam uma não conformidade regulatória.

Apêndice C: Manual para aplicação da ferramenta FMEA em processos produtivos para análise de riscos à qualidade de produtos farmacêuticos

(continuação)

O índice atribuído à severidade (S) de cada falha identificada deve ser inserido no formulário FMEA. Para o modelo apresentado no apêndice, estas informações devem ser inseridas na coluna (5) Severidade ou “(S)”.

Dicas Úteis

- *Para a realização da pontuação da severidade deve ser considerada apenas a consequência da falha, e não o modo de falha em si, sua causa ou controles implementados. Por exemplo, para uma falha cuja possível consequência é o risco de morte de pacientes, mesmo havendo efetivos controles para evitar sua ocorrência e não havendo histórico que ela ocorreu, a consequência desta falha deve ser pontuada como gravidade máxima. Ou seja, a pontuação da severidade não pode ser minimizada por haver outros fatores atenuantes, ou ao contrário, não pode ser maximizada devido a outros fatores agravantes do risco.*

A ocorrência (O)

Finalizada a atribuição do valor de severidade da consequência falha, o fator ocorrência (O) deve ser analisado.

No quadro 2 é apresentado um exemplo de escala para determinação da ocorrência de falhas identificadas em uma análise de riscos à qualidade de produtos.

Quadro 2: Modelo escala de ocorrência

Índice	Ocorrência	Estimativa de Frequência
1	Improvável	1:100.001 a 1.000.000
2	Rara	1:100.000
3		1:10.001
4		1:10.000
5	Ocasional	1:1.000
6		1:101
7		1:100
8	Moderada	1:11
9		1:10
10	Frequente	1:2

Apêndice C: Manual para aplicação da ferramenta FMEA em processos produtivos para análise de riscos à qualidade de produtos farmacêuticos
(continuação)

O índice atribuído à ocorrência (O) de cada falha identificada deve ser inserido no formulário FMEA. Para o modelo apresentado no apêndice, estas informações devem ser inseridas na coluna (7) Ocorrência ou “(O)”.

Dicas Úteis

- *Para a realização da pontuação da probabilidade de ocorrência, deve-se considerar para a pontuação apenas as causas das falhas, e não a frequência de ocorrência dos efeitos ou dos modos de falhas.*
 - *Para as falhas conhecidas, deve-se levar em consideração na pontuação, sempre que possível, a frequência real registrada de ocorrência daquela causa.*
-

Apêndice C: Manual para aplicação da ferramenta FMEA em processos produtivos para análise de riscos à qualidade de produtos farmacêuticos
(continuação)

A detectabilidade

Finalmente, concluindo a etapa de quantificação dos fatores dos riscos estabelecidos na ferramenta FMEA, o fator detectabilidade deve ser avaliado.

No quadro 3 é apresentado um exemplo de escala para determinação da probabilidade de detecção e prevenção de falhas em uma análise de riscos à qualidade de produtos.

Quadro 3: Modelo de escala de detectabilidade

Índice	Classificação	Exemplos de probabilidades que um efeito pode ser detectado / evitado
10 9	Falha normalmente não identificada / não evitada	✓ Falha muito provavelmente negligenciada, conseqüentemente não detectado (sem controle técnico, manual ou visual)
8 7	Falha repetidamente negligenciada	✓ Falha pode ser detectada ou evitada (ex.: verificação pontual, auditoria, inspeções internas)
6 5	Falha ocasionalmente negligenciada	✓ Falha detectada ou evitada por procedimento local (ex. verificação quantidade de cartuchos por caixa de embarque no fim da linha de embalagem)
4 3	Falha raramente negligenciada	✓ Falha evitada ou detectada por controle manual/visual ou controle por amostragem (ex. análise CQ).
2 1	Falha improvável de ser negligenciada	✓ Falha evitada ou imediatamente detectada por controle automático e contínuo (ex. monitoramento de temperatura contínuo automático).

O índice atribuído à detectabilidade (D) de cada falha identificada deve ser inserido no formulário FMEA. Para o modelo apresentado no apêndice, estas informações devem ser inseridas na coluna (9) Detectabilidade ou “(D)”.

Apêndice C: Manual para aplicação da ferramenta FMEA em processos produtivos para análise de riscos à qualidade de produtos farmacêuticos
(continuação)

5.3.6 Cálculo do Número de Priorização do Risco (RPN) e avaliação da classificação do risco

O Número de Priorização do Risco, sigla RPN do termo em inglês *Risk Priority Number*, é uma medida quantitativa do risco, obtido na ferramenta FMEA a partir da multiplicação de números em escalas de classificação para consequência de falha, probabilidade de falha e capacidade de detectar e evitar o problema.

A prioridade dos riscos é articulada via RPN, sendo seu uso útil tanto para estabelecer um limiar para perseguir um risco, quanto ordenar as preocupações em relação ao processo analisado.

Não existe um limiar padrão para perseguir um risco, este limite depende do grau de confiança que cada empresa quer adotar na sua análise e da escala de valores estabelecida. Segundo o autor Stamatis, a determinação deste limite é obtida da seguinte forma (stamatis): Para uma escala de 1 a 10, o máximo alcançado do RPN é 10 (severidade) x 10 (ocorrência) x 10 (detectabilidade) = 1000 (stamatis); se a empresa deseja uma confiança estatística de 90% para a ferramenta, ou seja, que 90% dos valores mais altos de RPNs sejam tratados, então 90% de 1000 é igual a 900; subtraindo 900 de 1000, tem-se o valor de 100. Isto significa que riscos com valores iguais ou acima de 100 de RPN devem ser perseguidos.

Segundo ainda o autor Stamatis, um limiar bastante usado pelas empresas são valores de RPN iguais ou acima de 100 (cem) para a perseguição dos riscos e proposta de ações de mitigação. Este será o valor sugerido e apresentado como exemplo para a aplicação da ferramenta neste manual. Portanto, riscos com valores de RPN igual ou acima do limiar serão aqui classificados como inaceitáveis, enquanto aqueles com valores inferiores a 100 (cem) serão classificados como aceitáveis, não sendo, portanto, necessária a identificação de ações de redução do risco.

Apêndice C: Manual para aplicação da ferramenta FMEA em processos produtivos para análise de riscos à qualidade de produtos farmacêuticos
(continuação)

Os valores calculados dos RPNs para cada falha levantada, assim como sua classificação (aceitável / inaceitável) após comparação com o limiar estabelecido, devem ser registrados no formulário FMEA. Para o modelo apresentado no apêndice, estas informações devem ser inseridas na coluna (10) “RPN” e (11) “Aceitação do Risco”, respectivamente, da planilha.

Uma vez avaliados os riscos identificados, ou seja, comparados os valores de RPNs encontrados com o limite estabelecido, é possível obter uma lista de riscos significativos e que devem ser perseguidos pela empresa. Para os riscos classificados como inaceitáveis, cabe a equipe de especialistas, em conjunto com os tomadores de decisão da Organização, a proposta de ações para a redução de riscos.

Dicas Úteis

- *A equipe de especialistas da análise deve ficar livre para também propor ações para os riscos considerados aceitáveis, podendo estas serem igualmente registradas no formulário FMEA, a fim de garantir o histórico do estudo. Apesar de não mandatário segundo a metodologia FMEA, a proposta de melhorias para um processo é capaz de torna-lo mais eficiente e com menor custo para empresa, ficando a critério dos tomadores de decisão aceitar ou não as sugestões do grupo multidisciplinar.*
-

Apêndice C: Manual para aplicação da ferramenta FMEA em processos produtivos para análise de riscos à qualidade de produtos farmacêuticos
(continuação)

5.3.7 Identificação de possíveis ações de mitigação dos riscos

A proposta de ações para mitigar os riscos na ferramenta FMEA deve considerar o seguinte racional:

- Reduzindo a severidade: A severidade só pode ser reduzida através de uma mudança no desenho do processo. Se isso for possível, então a falha será eliminada. Estes tipos de ações são interessantes para riscos com severidade muito alta;

- Reduzindo a ocorrência: A redução da ocorrência de falhas pode ser obtida por meio de ações que evitem ou reduzam a frequência em que causas das falhas aconteçam, como por exemplo por meio de automatização de atividades manuais, evitando assim que falhas humanas ocorram. Estes tipos de ações devem ser a primeira opção a serem consideradas, principalmente quando a redução da severidade é avaliada como não viável pela empresa;

- Aumentado a detectabilidade das falhas: A detecção pode ser aumentada inserindo ou melhorando técnicas de verificação, aumentando o número de amostras de um teste, instalando instrumentos de monitoramento / medição, implementando controles preventivos que evitem que falhas ocorram (ex. técnicas à prova de falhas humanas – *poka yoke*).

As propostas de ações devem ser registradas e formalizadas no formulário FMEA. Para o modelo apresentado no apêndice, estas informações devem ser inseridas na coluna (12), assim como seus responsáveis e prazos – na coluna (13).

Apêndice C: Manual para aplicação da ferramenta FMEA em processos produtivos para análise de riscos à qualidade de produtos farmacêuticos
(continuação)

Dicas Úteis

- *A proposta de ação de primeira escolha deve ser aquela que promove a maior redução do risco, com menos recursos e tempo.*
 - *A fim de aumentar as chances de implementação das ações propostas, assim como garantir o comprometimento dos gestores / tomadores de decisões da empresa com os planos desenvolvidos e com o sucesso da aplicação da ferramenta, é recomendável que as partes interessadas e direcionadores dos recursos da empresa sejam envolvidos na formulação/discussão dos planos e na aprovação do formulário FMEA.*
-

5.3.8 Ações pós execução da análise/avaliação dos riscos

A melhoria e redução dos riscos de um processo/produto só é possível de ser alcançada com a efetiva implementação dos planos de ações.

Sendo assim, é recomendável que seja nomeado um responsável pela verificação do andamento das ações, assim como a identificação da necessidade de suas informações serem atualizadas.

Após a tomada de uma ação recomendada, deve ser registrada uma breve descrição da ação realizada, data da efetivação, as novas pontuações estimadas para os fatores severidade, ocorrência, detecção e os novos índices de RPNs: preenchimento colunas (14) a (18) do modelo apresentado no apêndice.

Apêndice C: Manual para aplicação da ferramenta FMEA em processos produtivos para análise de riscos à qualidade de produtos farmacêuticos
(continuação)

APÊNDICES - Manual FMEA – Apêndice 1: Modelo formulário FMEA

ANÁLISE DE RISCO – FMEA		Nº:	VERSÃO:
PROCESSO / PRODUTO			
ESCOPO			
OBJETIVO			
COORDENADOR / FACILITADOR			
PARTICIPANTES			
Alterações em relação a revisão anterior			
Resumo da Análise de Risco			
FUNÇÃO CRÍTICA DO PRODUTO / ETAPA CRÍTICA DO PROCESSO	RPN	AÇÕES DE MITIGAÇÃO DOS RISCOS / MELHORIA	
Elaborado por:	Assinatura:	Data: __/__/__	
Aprovações			
Responsável área objeto de estudo:	Assinatura:	Data: __/__/__	
Garantia da Qualidade:			
Aceitação dos Riscos	Assinatura:	Data: __/__/__	
<input type="checkbox"/> Risco Residual é aceitável	Justificativa		
<input type="checkbox"/> Risco Residual não é aceitável			

Apêndice C: Manual para aplicação da ferramenta FMEA em processos produtivos para análise de riscos à qualidade de produtos farmacêuticos
(continuação)

Manual FMEA – Apêndice 1: Modelo formulário FMEA

ANÁLISE DE RISCO - FMEA																	N°:
																	Versão:
Item n. (1)	Função / etapa do processo (2)	Falha Potencial (3)	Dano / Efeito Potencial de Falha (4)	S (5)	Causa Potencial de Falha (6)	O (7)	Controle atual (8)	D (9)	RPN 1 (10)	Aceitação Risco (11)	Ação de melhoria / mitigação do risco (12)	Resp. / Prazo (13)	S (14)	O (15)	D (16)	RPN 2 (17)	Verificação (18)
Comentários:																	

Apêndice C: Manual para aplicação da ferramenta FMEA em processos produtivos para análise de riscos à qualidade de produtos farmacêuticos
(continua)

MANUAL FMEA - Apêndice 2: Exemplo de formulário FMEA preenchido após aplicação na etapa de mistura de um processo de fabricação de produto farmacêutico.

ANÁLISE DE RISCO - FMEA											
N. 01/2018 Versão:00											
Item n. (1)	Função / etapa do processo (2)	Falha Potencial (3)	Dano / Efeito Potencial de Falha (4)	S (5)	Causa Potencial de Falha (6)	O (7)	Controle atual (8)	D (9)	RPN 1 (10)	Aceitação Risco (11)	Ação de melhoria / mitigação do risco (12)
1.0	Mistura										
1.1	Liberação da área										
1.1.1	Checar a limpeza da área	Sala não limpa ou não limpa adequadamente. (ex. resíduo de produtos anteriores e/ou barricas / documentos lotes anteriores).	Contaminação Cruzada, / mistura documentos. Falha BPF. Possível impacto segurança /saúde paciente	10	Não cumprimento de procedimento. Falha humana	2	POP Limpeza áreas. Colaboradores treinados / Check limpeza da área registrada em checklist, duplo check de limpeza realizada por lider.	4	80	Aceitável	NA

Apêndice C: Manual para aplicação da ferramenta FMEA em processos produtivos para análise de riscos à qualidade de produtos farmacêuticos
(continuação)

Manual FMEA – Apêndice 2: Exemplo de formulário FMEA preenchido após aplicação na etapa de mistura de um processo de fabricação de produto farmacêutico

Item n. (1)	Função / etapa do processo (2)	Falha Potencial (3)	Dano / Efeito Potencial de Falha (4)	S (5)	Causa Potencial de Falha (6)	O (7)	Controle atual (8)	D (9)	RPN 1 (10)	Aceitação Risco (11)	Ação de melhoria / mitigação do risco (12)
1.1.2	Checar limpeza equipamentos e utensílios	Equipamentos / utensílios sujos ou com validade de limpeza expirado	Contaminação microbiológica / contaminação cruzada. Possível impacto segurança/saúde paciente	10	Não cumprimento procedimento limpeza / falha humana	2	Procedimentos de limpeza estabelecidos em POP e validados. Etiqueta de status de limpo e validade de limpeza anexada no equipamento. Limpeza equipamento sujo realizada imediatamente após uso. Etiqueta colada em documentação lote / documentação revisada Produção e GQ.	4	80	Aceitável	NA
1.1.3	Identificar sala com nome do produto e nº de lote em processo	Identificação incorreta / não identificação	Falha BPF / pior caso: mistura produtos. Possível impacto segurança/saúde paciente	10	Falha humana. Não cumprimento dos procedimentos	2	Registro da atividade em documentação lote e duplo <i>check</i> identificação salas.	4	80	Aceitável	NA

Apêndice C: Manual para aplicação da ferramenta FMEA em processos produtivos para análise de riscos à qualidade de produtos farmacêuticos
(continuação)

Manual FMEA – Apêndice 2: Exemplo de formulário FMEA preenchido após aplicação na etapa de mistura de um processo de fabricação de produto farmacêutico

Item n. (1)	Função / etapa do processo (2)	Falha Potencial (3)	Dano / Efeito Potencial de Falha (4)	S (5)	Causa Potencial de Falha (6)	O (7)	Controle atual (8)	D (9)	RPN 1 (10)	Aceitação Risco (11)	Ação de melhoria / mitigação do risco (12)
1.1.4	Preencher a documentação do lote e etiquetas	Não preenchimento ou preenchimento incorreto	Falha BPF. Perda de rastreabilidade.	5	Não cumprimento do procedimento. Falha humana	5	Colaboradores treinados nos procedimentos. Documentação são conciliadas pela Produção e reconciliadas pela Garantia da Qualidade.	5	125	Inaceitável	Mudar layout da documentação de forma a tornar mais simples e fácil o preenchimento, evitando esquecimento.
1.1.6	Verificar as condições ambientais: temperatura, umidade e a pressão diferencial	Verificação não realizada adequadamente: parâmetros ambientais fora da especificação durante fabricação	Impacto estabilidade do produto, alteração característica matérias primas. Contaminação cruzada (pressão diferencial). Possível impacto segurança/saúde paciente	10	Falha humana no manuseio do instrumento (falta de experiência ou não realizado atentamente)	4	Operação instrumento descrita em POP. Operadores treinados / Presença antecâmara salas de fabricação. Equipamento fechado.	4	160	Inaceitável	Adquirir sistema de monitoramento automático e contínuo das condições ambientais, com presença de alarme em caso de valores fora da especificação.

Apêndice C: Manual para aplicação da ferramenta FMEA em processos produtivos para análise de riscos à qualidade de produtos farmacêuticos
(continuação)

Manual FMEA – Apêndice 2: Exemplo de formulário FMEA preenchido após aplicação na etapa de mistura de um processo de fabricação de produto farmacêutico

Item n. (1)	Função / etapa do processo (2)	Falha Potencial (3)	Dano / Efeito Potencial de Falha (4)	S (5)	Causa Potencial de Falha (6)	O (7)	Controle atual (8)	D (9)	RPN 1 (10)	Aceitação Risco (11)	Ação de melhoria / mitigação do risco (12)
1.2	Início Operação de Mistura										
1.2.1	Passar matérias primas pesadas através de peneira manual malha de tamanho definido	Não passar em peneira parte do lote	Uniformidade e aspecto da mistura não conformes. Possível impacto no teor e uniformidade de conteúdo dos comprimidos	8	Falha humana (negligência / pressa)	2	Informação descrita em FT. Operadores treinados. Teste uniformidade mistura; teste teor e uniformidade conteúdo produto acabado	4	64	Aceitável	NA
1.2.2	Passar matérias primas pesadas em peneira manual malha de tamanho definido	Passar em peneira com malha de tamanho incorreto	Uniformidade e aspecto da mistura não conformes. Possível impacto no teor e uniformidade de conteúdo dos comprimidos	8	Falha humana (negligência / pressa)	3	Número da peneira descrita na documentação. Operadores treinados. Identificação no utensílio. Teste uniformidade mistura; teste teor e uniformidade conteúdo produto acabado	4	96	Aceitável	NA

Apêndice C: Manual para aplicação da ferramenta FMEA em processos produtivos para análise de riscos à qualidade de produtos farmacêuticos
(continuação)

Manual FMEA – Apêndice 2: Exemplo de formulário FMEA preenchido após aplicação na etapa de mistura de um processo de fabricação de produto farmacêutico

Item n. (1)	Função / etapa do processo (2)	Falha Potencial (3)	Dano / Efeito Potencial de Falha (4)	S (5)	Causa Potencial de Falha (6)	O (7)	Controle atual (8)	D (9)	RPN 1 (10)	Aceitação Risco (11)	Ação de melhoria / mitigação do risco (12)
1.3	Fim operação de Mistura										
1.3.1	Pesar barricas	Pesagem inexata	Impacto cálculo rendimento da etapa.	5	Falha balança	2	Plano de calibração balança / verificação diária / etiqueta de validade de calibração	3	30	Aceitável	NA
1.3.2	Calcular o rendimento	Calculo incorreto / não calcular rendimento	Pior caso: Perda / falha processo não detectada pelo cálculo de rendimento	6	Falha humana (falta de atenção)	3	Cálculo descrito em documentação. Documentação conciliada pela Produção e reconciliada pela GQ.	4	72	Aceitável	NA

Apêndice C: Manual para aplicação da ferramenta FMEA em processos produtivos para análise de riscos à qualidade de produtos farmacêuticos
(continuação)

Manual FMEA – Apêndice 3: Exemplos de potenciais falhas, causas e controles relacionados a processos farmacêuticos

<p>Modos de Falhas</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Não verificação/execução ou verificação/execução não adequada de itens antes do início das atividades de fabricação: limpeza salas produtivas, limpeza equipamentos / utensílios; identificação recipientes de produtos; prazo validade granel; preenchimento documentação do lote; identificação sala de fabricação; montagem e ajuste de máquinas e etc.; • Não execução ou execução incorreta das atividades produtivas: operação em desacordo com parâmetros estabelecidos e validados; montagem incorreta de equipamentos, não uso / uso incorreto de instrumentos, medição incorreta por instrumentos, operação em condições ambientais não adequadas (temperatura, umidade e diferencial de pressão); identificação de recipientes com produtos fabricados incorretos; falha registros das atividades produtivas e etc.; • Não execução ou execução não adequada de atividades pós operação de fabricação: cálculo rendimento; fechamento e lacre recipientes; preenchimento documentação do lote e etc.
-------------------------------	---

Apêndice C: Manual para aplicação da ferramenta FMEA em processos produtivos para análise de riscos à qualidade de produtos farmacêuticos

(continuação)

Manual FMEA – Apêndice 3: Exemplos de potenciais falhas, causas e controles relacionados a processos farmacêuticos

<p>Tipos de causas desencadeadores de falhas</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Humana (ex. não cumprimento procedimento operacional padrão e/ou instruções de fabricação de lotes devido à: esquecimento, falta de concentração, excesso de familiaridade, imprudência ou teimosia, distração momentânea. Outras possíveis causas de falhas humanas: demora na decisão, falta de experiência, situação inesperada, análise superficial); • Equipamento / sistema computadorizado / instrumentos (ex. mal funcionamento devido a manutenção e/ou calibração não adequada ou não realizada; desgaste instrumentos / equipamentos; testes de qualificação e validação não adequados ou não realizados); • Características não adequadas matérias-primas / materiais; • Layout e classificação de áreas produtivas não adequado.
<p>Controles implementados</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Instruções de fabricação de lotes (documentação de registros de lotes); • Procedimentos operacionais padrão e treinamentos; • Checklists ou listas de verificação / dupla conferência de atividades; • Testes de controle em processos / testes de Controle de Qualidade; • Instrumentos de medição de parâmetros de processo; • Planos de manutenção preventiva / calibração; • Trabalhos de Validação e Qualificação.

ANEXOS

Anexo A: Formulário FMEA modelo.

(continua)

ANÁLISE DE RISCO		Nº:
ASSUNTO		
OBJETIVO / ESCOPO		
COORDENADOR		
PARTICIPANTES		
Alterações em relação a revisão anterior		
Resumo da Análise de Risco		
FUNÇÃO CRÍTICA DO PRODUTO / ETAPA CRÍTICA DO PROCESSO	RPN	AÇÕES DE MITIGAÇÃO DOS RISCOS / MELHORIA
Elaborado por:		
Assinatura:	Data: __/__/__	
Aprovações		
Responsável área objeto de estudo:		
Assinatura:	Data: __/__/__	
Garantia da Qualidade:		
Assinatura:	Data: __/__/__	
<input type="checkbox"/> Risco Residual é aceitável <input type="checkbox"/> Risco Residual não é aceitável	Justificativa	

Fonte: procedimento operacional padrão da empresa estudada (2017).

Anexo B: Escalas de pontuação e critérios para aceitação do risco para aplicação ferramenta FMEA

(continua)

SEVERIDADE (S)		
Índice	Severidade	Critério
1	Mínima	O cliente/paciente mal percebe que a falha ocorre. Clientes / pacientes ou terceiros não sofrem danos.
2 3	Pequena	Ligeira deterioração no desempenho / características do produto, com leve descontentamento do cliente / paciente. Causa apenas uma leve disfunção da função do processo ou sistema. O benefício produzido, deve ser maior do que o dano ocorrido.
4 5 6	Moderada	Deterioração significativa no desempenho / característica de um sistema ou processo ou produto. Ocorre descontentamento ou insatisfação do cliente / paciente. O benefício produzido e o dano ocorrido devem ser equivalentes.
7 8	Alta	Sistema/Processo/Produto deixa de funcionar / ser eficaz e grande descontentamento do cliente. O cliente é altamente afetado. A capacidade funcional do processo ou sistema ou características do produto é enormemente impactada. O benefício produzido deve ser menor que o dano causado.
9 10	Muito Alta	Impacto extremamente severo. Idem ao anterior, porém afeta a segurança. Clientes ou terceiros ou pacientes sofrem danos, onde existe risco de morte.

Fonte: procedimento operacional padrão da empresa estudada (2017).

Anexo B: Escalas de pontuação e critérios para aceitação do risco para aplicação ferramenta FMEA

(continuação)

Ocorrência (O)		
Índice	Ocorrência	Estimativa de Frequência
1	Remota	1:100.001 a 1.000.000
2	Pequena	1:100.000
3		1:10.001
4	Moderada	1:10.000
5		1:1.000
6		1:101
7	Alta	1:100
8		1:11
9	Muito Alta	1:10
10		1:2

Fonte: procedimento operacional padrão da empresa estudada (2017).

DETECÇÃO (D)		
Índice	Deteção	Critério
1	Muito grande	Certamente deve ser detectado
2		
3	Grande	Grande probabilidade de ser detectado
4		
5	Moderada	Provavelmente deve ser detectado
6		
7	Pequena	Provavelmente não deve ser detectado
8		
9	Muito pequena	Certamente não deve ser detectado
10		

Fonte: procedimento operacional padrão da empresa estudada (2017).

Anexo B: Escalas de pontuação e critérios para aceitação do risco para aplicação ferramenta FMEA

(continuação)

Critério de Aceitação de Risco para Metodologia FMEA	
a) Faixa aceitável	Um risco pode ser aceito se o coeficientes de prioridade de risco (R ou RPN – <i>Risk Priority Number</i>) - não exceder o valor 100.
b) Faixa inaceitável	Se o RPN for maior do que 100, o risco é inaceitável. Neste caso, ações de otimização devem ser implementadas para minimizar o risco.

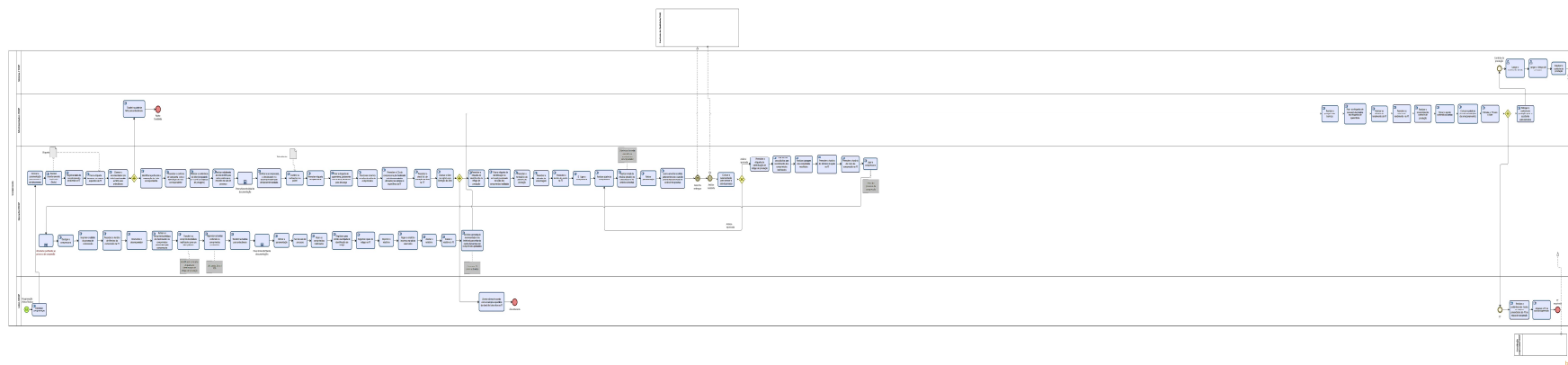
Fonte: elaboração própria, adaptado de procedimento operacional padrão da empresa (2017).

Anexo D: Mapa subprocesso / etapa de pré-mistura e mistura



Fonte: documentação técnica da empresa estudada (2017)

Anexo E: Mapa subprocesso / etapa de pré-compressão e compressão



Fonte: documentação técnica da empresa estudada (2017).

Anexo F: Mapa subprocesso / etapa de granulação seca.



Fonte: documentação técnica da empresa estudada (2017).

Anexo G: Mapa subprocesso / etapa de fabricação de revestimento



Fonte: documentação técnica da empresa estudada (2017).