

INSTITUTO DE TECNOLOGIA EM FÁRMACO – FARMANGUINHOS
FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
SUELLEN RANGEL MACHADO

GERENCIAMENTO DE RISCOS À QUALIDADE
COMO PARTE DO CONTROLE DE LABORATÓRIO
APLICADO AOS RESULTADOS FORA DA ESPECIFICAÇÃO

Rio de Janeiro

2012

SUELLEN RANGEL MACHADO

**GERENCIAMENTO DE RISCOS À QUALIDADE
COMO PARTE DO CONTROLE DE LABORATÓRIO
APLICADO ÀOS RESULTADOS FORA DA ESPECIFICAÇÃO**

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

Orientadora: Prof^a Mary Gomes de Barros, Mestre.

Rio de Janeiro

2012

SUELLEN RANGEL MACHADO

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

Orientadora: Profª Mary Gomes de Barros, Mestre

BANCA EXAMINADORA

**Profª Mary Gomes de Barros, Mestre
Instituto de Tecnologia de Fármacos – Farmanguinhos/FIOCRUZ**

**Profª Dra Maria das Dores Behrens, Doutora
Instituto de Tecnologia de Fármacos – Farmanguinhos/FIOCRUZ**

**Profª Ivana Bogado Martinez, Mestre
Instituto de Pesquisa Evandro Chagas/FIOCRUZ**

Dedicatória

*A Sebastião Machado, com muito amor
e saudades, dedico este trabalho.*

Agradecimentos

Primeiramente, agradeço a Deus por me conceder saúde e força para realização deste trabalho.

Agradeço, de forma igualmente especial, a minha mãe, pelo amor incondicional que me dedica diariamente. Agradeço toda a sua compreensão pela minha ausência nos momentos em que por algum motivo não pude estar ao seu lado.

Agradeço ao meu marido Alexandre por todos esses anos, de muito carinho, amizade, companheirismo e felicidade. Obrigada por contribuir para o meu crescimento pessoal e por incentivar e acreditar na minha capacidade de superação.

Agradeço ao meu irmão pela a amizade e por me proporcionar momentos de descontração em meio a turbulência do dia a dia.

Agradeço a todos os professores do curso de especialização de Tecnologias Industriais Farmacêuticas, por dedicarem parte do seu tempo a compartilhar os conhecimentos e as experiências profissionais. De modo especial, agradeço a Prof^a Mary Barros por aceitar o convite de me orientar no presente trabalho e por toda sua atenção e colaboração.

Agradeço a todos os funcionários da Coordenação, que contribuíram direta ou indiretamente para o desenvolvimento deste projeto. De modo especial, agradeço a Professora e Coordenadora Carmem Pagotto pela sua atenção, paciência e compreensão ao longo desta jornada. Obrigada pela dedicação e pelo empenho de tornar o curso cada dia mais interessante.

Por fim, agradeço aos colegas de turma pelas experiências compartilhadas e pelos momentos de descontração e diversão. Muito obrigada a todos vocês!

"A vida só pode ser comprendida olhando-se para trás;
mas só pode ser vivida olhando-se para a frente."

Soren Kierkegaard

RESUMO

O gerenciamento de riscos à qualidade pode ser aplicado a diferentes aspectos da qualidade farmacêutica. A análise de risco pode ser definida como uma metodologia de trabalho que possibilita a geração de conhecimento e o gerenciamento dos riscos envolvidos em determinada atividade (CARVALHO, 2009). O presente estudo objetiva identificar as possibilidades de aplicação potencial dos conceitos e ferramentas de gerenciamento de risco à qualidade, especificamente como parte do controle de laboratório, no que diz respeito à identificação das causas-raiz durante uma investigação dos resultados que se encontram fora de especificação. Ao longo dos últimos anos, tem sido crescente a importância do tratamento de resultados fora do especificado. Segundo o *Food and Drug Administration*, os resultados fora das especificações, com liberação do produto sem investigação apropriada dos resultados, tem sido uma das infrações mais cometidas pelas indústrias farmacêuticas. Os resultados gerados por este estudo têm o propósito de orientar a condução de uma investigação analítica e possibilitar a identificação das possíveis causas do desvio, bem como o tratamento e a documentação adequada dos resultados fora de especificação.

ABSTRACT

Quality risk management can be applied to different aspects of pharmaceutical quality. The analysis of risk can be defined as a working methodology which enables the generation of knowledge and the management of the risks involved in a particular activity (Carvalho, 2009). This study aims to identify the possibilities of potential application of the concepts and tools of risk management to the quality, specifically as part of the control laboratory, concerning to the identification of root causes during an investigation of the results that are out of specification. Over the past few years, there has been growing the importance of treatment of results out of specification. According to Food and Drug Administration, the results out of specification, with the release of the product without proper investigation of the results, has been one of most infringement committed by pharmaceutical companies. The results generated by this study are intended to guide the conduct of an analytical investigation in order to enable the identification of possible causes of the deviation, as well as treatment and appropriate documentation of out of specification results.

Lista de figuras

Figura 1: Linha do tempo: perspectiva histórica da qualidade.....	4
Figura 2: Aspectos fundamentais do sistema de gestão da qualidade.....	5
Figura 3: Atual definição de risco.....	10
Figura 4: Modelo de processo de gerenciamento de riscos à qualidade.....	12
Figura 5: Detalhamento da investigação laboratorial inicial.....	22
Figura 6: Fases da investigação laboratorial formal.....	23
Figura 7: Árvore de decisões, investigação de resultado fora da especificação.	26
Figura 8: Diagrama de causa e efeito – OOS.....	27

Lista de tabelas

Tabela 1: Ferramentas do gerenciamento de risco.....	15
Tabela 2: <i>Check-list</i> de investigação analítica.....	28
Tabela 3: Classificação dos ensaios segundo sua finalidade	31
Tabela 4: Ensaio necessários para a validação do método analítico.....	32
Tabela 5: Orientações para calibração, verificação e monitoramento de equipamentos/instrumentos analíticos.....	38

Lista de abreviaturas e siglas

ABNT – Associação Brasileira de Normas Técnicas
Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AOAC – *Association of Official Analytical Chemists*
BPF – Boas Práticas de Fabricação
CLAE – Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
EPI – Equipamento de Proteção Individual
FDA – *Food and Drug Administration*
FMEA – *Failure Mode Effect Analysis*
FMECA – *Failure Mode, Effects, and Criticality Analysis*
FTA – *Fault Tree Analysis*
HACCP – *Hazard Analysis and Critical Control Points*
HAZOP – *Hazard and Operability Studies*
ICH – *International Conference on Harmonization*
INMETRO - Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia
ISO – *International Organization for Standardization*
MPR – *Material Requirements Planning*
NBR – Norma Brasileira
OOS – *Out of Specification*
OPT – *Optimized Production Technology*
PHA – *Preliminary Hazard Analysis*
POP – Procedimento Operacional Padronizado
RM – *Quality Risk Management*
RBC – Rede Brasileira de Calibração
RDC – Resolução da Diretoria Colegiada
UE – União Européia

SUMÁRIO

1. Introdução	1
2. Desenvolvimento	2
2.1 Revisão Bibliográfica	2
2.2 Perspectiva histórica da qualidade	3
2.3 Sistema da qualidade.....	4
2.4 Controle de qualidade.....	6
2.5 Controle e garantia da qualidade de produtos acabados	8
2.6 Abordagem baseada em risco à qualidade.....	9
2.7 Gerenciamento de risco à qualidade.....	11
2.8 Gerenciamento de Risco à qualidade farmacêutica.....	18
2.9 Especificações.....	18
2.10 Resultado fora da especificação.....	21
2.11 Investigação de resultado fora da especificação.....	22
2.12 Aspectos relevantes da investigação analítica	27
2.13 Validação de método analítico	29
2.14 Qualificação do analista	35
2.15 Qualificação de equipamentos	36
2.16 Amostragem	41
3. Conclusão	43
4. Referências Bibliográficas	45

1. Introdução

Este estudo teve o propósito de apresentar o processo de gerenciamento de risco à qualidade, seus princípios e ferramentas, especificamente nos processos de investigação analítica para os produtos acabados, com resultado fora da especificação.

Foram detalhados os fundamentos teóricos do gerenciamento de riscos à qualidade, ainda, à identificação, apresentação e avaliação dos aspectos relevantes inerentes ao processo analítico, como também foi elaborado um roteiro de investigação analítica para padronizar e garantir o tratamento e a documentação adequada dos resultados fora de especificação.

Não foi considerado o gerenciamento de risco de insumos farmacêuticos e de produtos intermediários, devido à amplitude de fatores a serem considerados, extrapolando o alcance de uma monografia.

Com o levantamento e revisão bibliográfica dos assuntos contemplados neste trabalho, foram estudados os fundamentos teóricos do gerenciamento de riscos à qualidade, tendo como estrutura principal o documento Q9 (*International Conference Harmonization - ICH, 2005*).

Foram desenvolvidos, como base para análise de risco, os métodos básicos facilitadores, ou seja, fluxogramas de avaliação e um *check-list* para coleta de dados no processo de investigação.

2. Desenvolvimento

2.1 Revisão Bibliográfica

O órgão regulador sanitário do Brasil (Anvisa) publicou a RDC n° 17 (2010), atualizando os conceitos e exigências para as boas práticas de fabricação de medicamentos. Entre os conceitos apresentados está a qualificação do controle de qualidade e dos seus processos analíticos. Esta publicação determina a avaliação destes processos analíticos e dos possíveis desvios de especificações dos dados de análise dos insumos, produtos intermediários e produtos acabados.

Kuwahara (2007) pesquisou, documentou e avaliou a evolução do conceito de resultados fora de especificação, considerando o impacto dentro do conceito de qualidade de medicamentos.

O órgão regulador sanitário dos Estados Unidos (FDA) publicou, em 2006, um manual de orientação de investigações de resultados fora de especificação, determinando as etapas básicas de investigação e orientando sobre as considerações a serem aplicadas para definição da condição de qualidade de lote de medicamento com resultados analíticos em questionamento.

O ICH publicou, em 2005, as normas para investigação de resultados analíticos fora de especificação, apresentando conceitos, métodos de apuração de dados, controles e técnicas de avaliação.

Hoinowski apresentou, em 2002, um amplo estudo considerando as ocorrências, fatores, métodos de investigação e possíveis impactos na qualidade de casos de medicamentos com resultados fora de especificação.

2.2 Perspectiva histórica da qualidade

O termo qualidade, do latim *qualitate*, pode referir-se a um atributo, excelência ou grau de conformidade a um certo padrão (WEISZFLOG, 2001). De caráter sistemático e dinâmico, o conceito de qualidade idealmente constitui função estratégica das organizações, a partir de permanente verificação e melhoria dos seus produtos e processos.

A qualidade para os medicamentos é um atributo de caráter não apenas comercial, mas, também, legal, ético e moral. As especificações de qualidade consideradas imprescindíveis, se não cumpridas, podem acarretar sérias implicações legais (GIL, 2010).

Historicamente, a importância da qualidade, bem como seu controle e/ou garantia, sempre esteve associada aos processos produtivos, evoluindo de acordo com as exigências fundamentadas em aspectos econômicos e culturais. Alguns exemplos históricos são demonstrados nos parágrafos seguintes, a partir de dados disponibilizados em “Controle Físico-Químico de Controle de Qualidade de Medicamentos” (GIL, 2010).

Por volta de 2.150 a.C., o código Hamurabi da antiga Mesopotâmia demonstrava preocupação com a qualidade das habitações e determinava a imolação de construtores que negociassem imóveis débeis.

Os fenícios (1500 a.C. a 300 a.C.), por sua vez, amputavam as mãos dos fabricantes que apresentassem produtos fora das especificações.

Posteriormente, no Império Romano (27 a.C. a 476 d.C.) foram desenvolvidos sistemas de qualificação de produtores, bastante avançadas para a época, que controlavam toda a produção rural de seu domínio.

Já na Idade Média, Luis XIV aprovou na França normas relacionadas com a escolha de fornecedores e controle de processos de fabricação de embarcações.

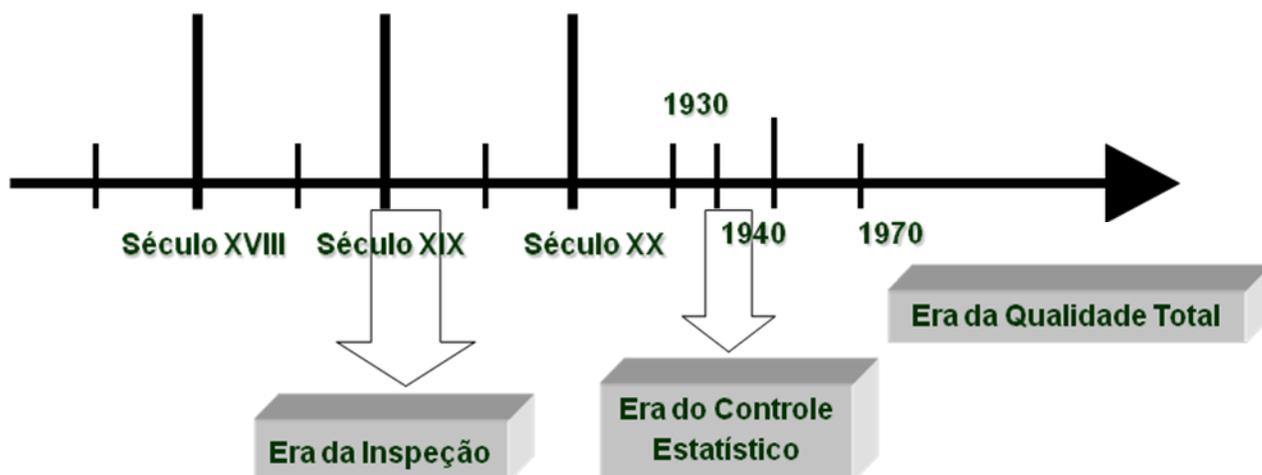
Ainda segundo Gil, os mecanismos de controle de qualidade evoluíram ao longo dos anos, passando pelas seguintes fases: Era da Inspeção, Era do Controle Estatístico e Era da Qualidade Total.

Na Era da Inspeção (final do século XVIII – início do século XIX), os produtos eram verificados unidade a unidade, com a participação do cliente. O foco estava na detecção dos defeitos.

A Era do Controle Estatístico (décadas de 1930 e 1940) surgiu com o advento da Revolução Industrial, durante a qual se deu a produção em larga escala. Os produtos eram amostrados e inspecionados por um departamento especializado. A ênfase estava na localização dos defeitos.

No final dos anos 70 teve início a Era da Qualidade Total. A partir desta era o processo produtivo passou a ser controlado desde a etapa de concepção do projeto até a produção final, visando prevenir defeitos e assegurar a qualidade. De forma colaborativa, todos os membros da empresa são responsáveis pela qualidade do produto.

Figura 1: Linha do tempo: perspectiva histórica da qualidade



Fonte: Elaboração pela Autora, 2012

2.3 Sistema da qualidade

A produção de produtos e serviços com qualidade é uma tarefa árdua que requer desenvolvimento e implantação de um Sistema de Gestão da Qualidade.

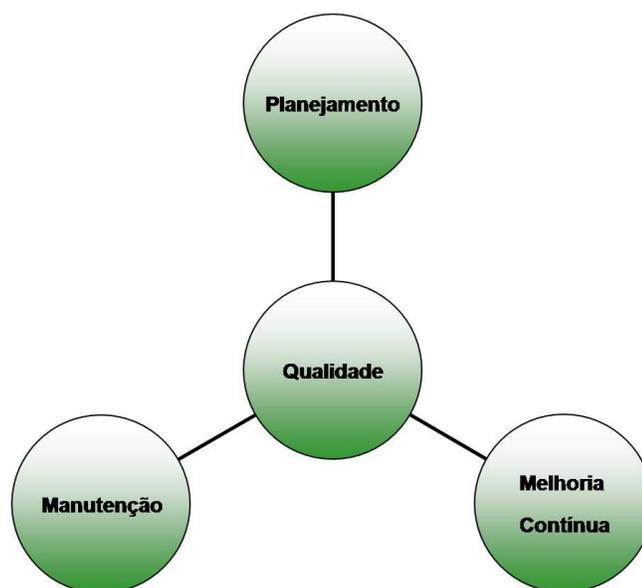
Os aspectos fundamentais que sempre serão abordados neste sistema são o planejamento, a manutenção e a melhoria contínua da qualidade.

No planejamento da qualidade são estabelecidas as metas e objetivos, desenvolvidos os processos, providos os meios e recursos, determinados os padrões de qualidade e estabelecidas as estratégias, ações e responsabilidades.

A manutenção da qualidade é traduzida pela garantia da qualidade. Nessa função são realizados o acompanhamento, a supervisão e o controle para atingir os padrões de qualidade pré-estabelecidos, bem como a auto-avaliação do sistema de qualidade em exercício.

O aperfeiçoamento e a resolução contínua de problemas e melhorias dos processos são buscados na melhoria da qualidade (GIL, 2010).

Figura 2: Aspectos fundamentais do Sistema de Gestão da Qualidade



Fonte: Elaboração pela Autora, 2012

A Garantia da Qualidade é um conceito muito amplo e deve cobrir todos os aspectos que influenciam individual ou coletivamente a qualidade de um produto. Baseia-se nos princípios da Qualidade Total sendo formada por um conjunto de

ações sistematizadas, necessárias e suficientes para prover a confiança de que os requisitos da qualidade de um produto ou serviço sejam atendidos.

No setor farmacêutico, os sistemas e filosofias da qualidade foram aperfeiçoados e intensificaram-se a partir da década de 1970, após a instituição do Guia de Boas Práticas de Fabricação (GIL, 2010).

Diversos são os programas ou filosofias adotadas na implantação de um sistema de qualidade, entre eles podemos destacar o Ciclo PDCA (*to plan, to do, to check, to act* – planejar, fazer, verificar, agir), Programa 5S (*Seiri, Seiton, Seiso, Seiketsu, Shitsuke* - senso de utilização, de organização, de limpeza, de saúde e higiene e de disciplina), Metodologia dos Seis Sigma, *Benchmarking*, além de diferentes sistemas de qualidade e logística, como *Just in time*, MPR (*Material Requirements Planning*) e OPT (*Optimized Production Technology*). Além das diversas filosofias empregadas em sistemas voltados para a qualidade, existem várias ferramentas gerenciais que visam detectar problemas e resolvê-los em busca da garantia da qualidade. Entre outras ferramentas utilizadas destacam-se *Brainstorming*, Diagrama de Causa e Efeito “espinha de peixe”, Plano 5W2H e Folhas de Verificação (GIL, 2010).

2.4 Controle de qualidade

A Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) Nº 17 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), de 16 de abril de 2010, dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. Esta RDC determina que o departamento de qualidade é responsável pelas atividades referentes à amostragem, às especificações e aos ensaios, bem como à organização, à documentação e aos procedimentos de liberação que garantam que os ensaios sejam executados e que os materiais e os produtos terminados não sejam aprovados até que sua qualidade tenha sido julgada satisfatória. Além disso, todas decisões relacionadas à qualidade do produto devem contar com a participação e

envolvimento deste setor. Suas atividades não devem estar limitadas às operações laboratoriais.

Ainda conforme a RDC Nº 17/2010, o controle de qualidade dentro da indústria farmacêutica possui outras atribuições, tais como: estabelecer, validar e implementar os procedimentos, avaliar, manter e armazenar os padrões de referência, garantir a rotulagem correta dos reagentes, padrões e outros materiais utilizados na rotina, garantir que a estabilidade das substâncias ativas e medicamentos sejam monitoradas e participar da investigação de reclamações relativas à qualidade do produto e do monitoramento ambiental. Para a correta realização das atividades, os profissionais do controle de qualidade deve ter acesso às áreas de produção para amostragem e investigações. Deve-se ressaltar que é fundamental a independência do controle de qualidade em relação à produção.

Esta mesma RDC apresenta os requisitos mínimos a serem seguidos pelo controle de qualidade na indústria farmacêutica, que são os seguintes:

- Instalações e equipamentos adequados, pessoal treinado e procedimentos operacionais aprovados disponíveis para que possam ser realizadas a amostragem, inspeção e análise de matérias primas, materiais de embalagem, produtos intermediários, produtos a granel e produtos acabados e, quando necessário, para o monitoramento das condições ambientais das áreas;
- Amostragens de matérias primas, materiais de embalagem, produtos intermediários, produtos a granel e produtos acabados;
- Métodos de análise validados;
- Registros das atividades, para demonstrar que todos os procedimentos de amostragem, inspeção e testes requeridos tenham sido realizados e que quaisquer desvios tenham sido devidamente investigados e documentados;
- Os produtos acabados devem possuir a composição qualitativa e quantitativa de acordo com o descrito no registro, devendo apresentar a pureza exigida e estarem acondicionadas em recipientes adequados e devidamente rotulados;

- Registros dos resultados obtidos nos ensaios de controle dos materiais, dos produtos intermediários, a granel e acabados, considerado o atendimento às especificações;
- Avaliação da conformidade do produto frente às especificações constantes no registro previamente à sua aprovação;
- Retirada de quantidades de amostras suficientes de matérias primas e dos produtos acabados, que permitam a realização, se necessário, de exames futuros. É importante lembrar que as amostras retidas de produto acabado devem ser mantidas em suas embalagens finais, nas condições de armazenamento estabelecidas, a menos que as mesmas sejam excepcionalmente grandes.

De forma geral, o processo de implantação do laboratório de controle de qualidade de medicamentos deve contemplar uma avaliação crítica das necessidades analíticas dos produtos a serem ensaiados e a verificação das exigências legais, e das especificações de qualidade, levantamento dos métodos analíticos, bem como dos equipamentos reagentes e demais materiais necessários, elaboração dos Procedimentos Operacionais Padrão (POP's) e planejamento do espaço físico – layout – do laboratório pertinente (GIL, 2010).

2.5 Controle e garantia de qualidade de produtos acabados

As boas práticas de fabricação, as especificações bem definidas, os procedimentos de amostragens adequados e os controles em processos eficientes não são suficientes para assegurar a qualidade final do produto. A garantia da qualidade tem como base os princípios da Qualidade Total, para certificar que cada lote de produto fabricado obedece aos padrões de qualidade estabelecidos. O atendimento a este padrão é comprovado na liberação do produto acabado para o mercado consumidor, que, toma como base, os testes laboratoriais de caráter físico, químico, microbiológico e por vezes biológico.

Para que um sistema de qualidade seja considerado eficiente os procedimentos de teste, através dos quais a qualidade do produto final é determinada, precisam ser estabelecidos de forma sólida. Deste modo, os testes dos produtos acabados para verificação da sua conformidade com padrões estabelecidos, antes da liberação do produto para o mercado, são considerados como fator crítico para o controle e a garantia da sua qualidade. Estes testes indicam possíveis desvios que possam vir a ocorrer no lote.

A garantia de qualidade do produto não está completa com a liberação do lote. A estabilidade do produto na embalagem de comercialização deve ser reconfirmada repetidamente através de realizações de estudos de estabilidade, onde são realizados testes ao longo do seu prazo de validade (LACHMAN, 2001).

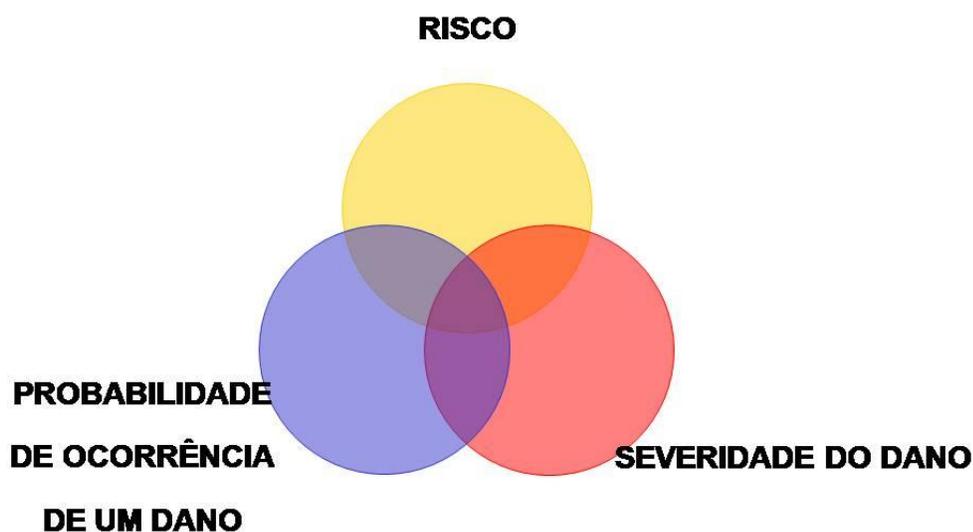
2.6 Abordagem baseada em risco à qualidade

Diariamente, e cada vez mais, noticiamos os riscos que determinadas tecnologias, na forma de produtos ou processos industriais, podem causar à nossa saúde e ao meio ambiente.

Etimologicamente, o termo risco é derivado da palavra italiana *riscare*, cujo significado original era navegar entre rochedos perigosos (ROSA, 1995 apud FREITAS & GOMEZ, 1997). O surgimento do termo deu-se com o próprio processo de constituição das sociedades contemporâneas a partir do final do Renascimento e início das revoluções científicas, quando ocorreram intensas transformações sociais e culturais associadas ao forte impulso nas ciências e técnicas, às grandes navegações, e à ampliação e fortalecimento do poder político e econômico de uma nascente burguesia (FREITAS & GOMEZ, 1997).

Atualmente, o termo risco pode ser entendido como a combinação da probabilidade de ocorrência de um dano e sua severidade (ICH, 2005), mas até o período anterior à Revolução Industrial (1760 - 1900) o que dominava era sua compreensão como manifestação dos deuses (FREITAS & GOMEZ, 1997).

Figura 3: Atual definição de risco



Fonte: ICH, 2005

COVELLO, 1985 apud FREITAS & GOMEZ, 1997, a partir de uma perspectiva histórica da análise e gerenciamento de riscos, consideram o grupo Asipu, que viveu na Mesopotâmia por volta de 3.200 a.C., como um dos primeiros que realizavam algo similar ao que hoje entendemos como “análise de risco”. Em suas análises ocorria a identificação das dimensões do problema e as ações alternativas, coletava-se dados sobre os possíveis resultados de cada alternativa. Os melhores dados disponíveis eram considerados sinais dos deuses e a partir deles a melhor alternativa era selecionada.

Diante da diversidade de riscos que se apresentam no atual estágio de desenvolvimento humano, várias têm sido as tendências de seu controle e gerenciamento, em todas as áreas do conhecimento.

A produção e a utilização de um medicamento necessariamente implicam certo grau de risco. O risco associado à qualidade do medicamento é apenas um componente do risco global.

Nem sempre é apropriado ou necessário usar um processo formal de gerenciamento de risco (usando ferramentas reconhecidas e/ou procedimentos internos). O uso dos processos de gerenciamento de risco informal (pelo uso de ferramentas empíricas e/ou procedimentos internos) pode também ser considerado aceitável (ICH, 2005).

Atualmente está se tornando evidente que o gerenciamento de riscos, baseado na aplicação de princípios técnicos e científicos, representa um componente valioso tanto para as indústrias farmacêuticas quanto para as agências regulatórias.

2.7 Gerenciamento de risco à qualidade

O gerenciamento de risco à qualidade (*Quality Risk Management - QRM*) é um processo sistemático para avaliação, controle, comunicação e revisão dos riscos à qualidade do produto ao longo do seu ciclo de vida.

As atividades de gerenciamento de risco à qualidade são usualmente conduzidas por equipes interdisciplinares formadas por representantes das áreas envolvidas e por indivíduos conhecedores do processo de gerenciamento de risco da qualidade. Seus princípios e ferramentas podem ser aplicados de forma integrada às diversas áreas de uma organização, fornecendo alternativas de avaliação e ação quanto ao impacto à qualidade em situações críticas, promovendo assim a melhoria contínua e eficiência dos processos.

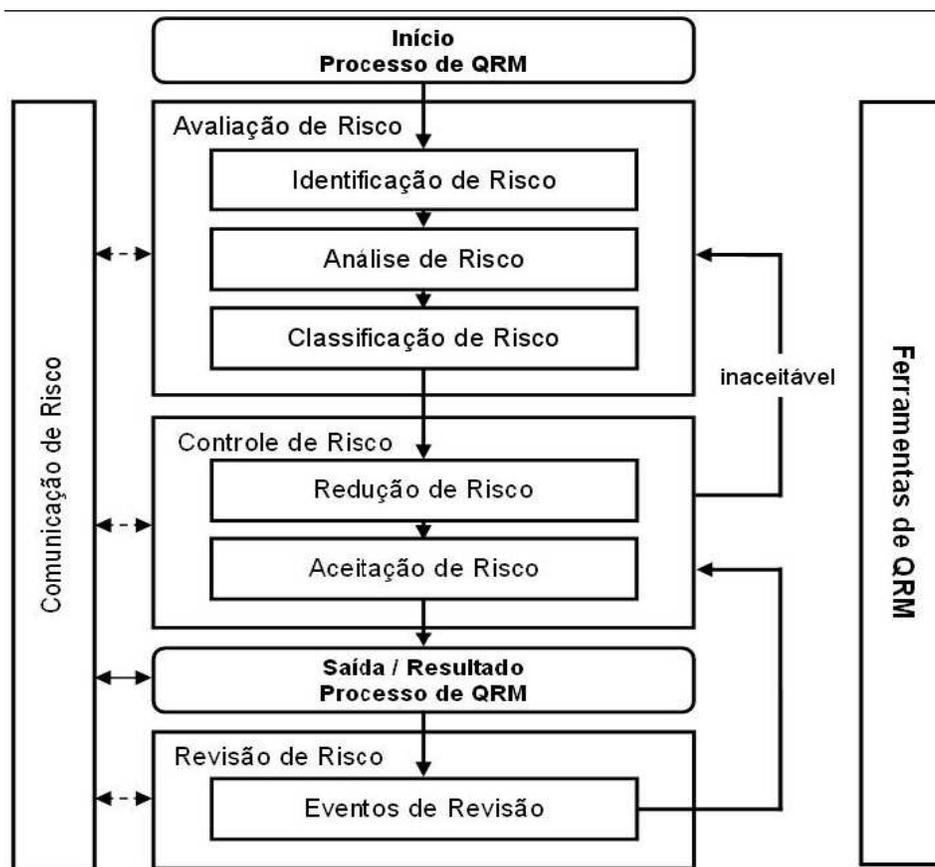
Em situações que envolvam desvios de qualidade, as atividades de QRM permitem definir e priorizar programas de ação em pontos mais críticos.

Segundo o Q9 (ICH, 2005), os dois princípios centrais do gerenciamento de riscos à qualidade são:

- A avaliação do risco deve ser baseada em conhecimento científico e relacionar-se à proteção do paciente;
- O nível de esforço, formalidade e documentação dos processos de gerenciamento de riscos devem ser proporcionais ao nível do risco.

Na Figura 4 é apresentado um modelo de processo de gerenciamento de riscos à qualidade.

Figura 4: Modelo de Processo de Gerenciamento de Riscos à Qualidade



Fonte: ICH 2005. Tradução Autora, 2012

Ao iniciar um processo de gerenciamento de risco é primordial que seja definida a questão problema e/ou risco. Questões como levantamento e reunião de informações básicas e/ou dados sobre os potenciais riscos; identificação de um líder e dos recursos necessários e a especificação de um calendário, resultados e níveis apropriados para a tomada de decisão também devem ser contemplados. As etapas de avaliação, controle e revisão de risco são abordadas na seqüência.

A avaliação do risco consiste na identificação dos perigos, na análise dos riscos associados à exposição a esses perigos e da classificação do risco.

Para fins de avaliação, em termos práticos, três questionamentos servem como base para o desenvolvimento do gerenciamento :

- O que poderia dar errado?
- Qual a probabilidade de dar errado?
- Quais são as conseqüências (severidade)?

A identificação do risco (o que poderia dar errado?) corresponde ao uso sistemático das informações disponíveis (dados históricos, análise teórica, opiniões, entre outros) para identificar os perigos remetendo à questão de risco ou descrição do problema.

A análise de risco é a estimativa (qual a probabilidade de dar errado?) do risco associados aos perigos identificados, pode ser de caráter qualitativo ou quantitativo, e aborda a probabilidade de ocorrência e a severidade (quais são as conseqüências) dos danos.

O resultado de uma avaliação de risco é uma estimativa quantitativa do risco ou uma descrição qualitativa de uma série de riscos (classificação). Quando um risco é expresso quantitativamente é usada uma probabilidade numérica. Alternativamente, o risco pode ser expresso utilizando descritores qualitativos, tais como “alto”, “médio” ou “baixo”.

O controle do risco inclui a tomada de decisão para reduzir e/ou aceitar os riscos. O foco é reduzir o risco a um nível aceitável, devendo ser proporcional ao esforço para o seu controle e a significância do mesmo. O controle do risco pode ser focado nas seguintes questões:

- O risco está acima do nível aceitável?
- O que pode ser feito para reduzir ou eliminar os riscos?
- Qual o equilíbrio adequado entre os benefícios, riscos e recursos?
- Surgem novos riscos como resultado do controle dos riscos identificados?

A redução do risco pode incluir ações de mitigação da severidade e da probabilidade dos danos. Como parte da estratégia de controle de risco são usados processos que melhoram a detectabilidade de perigos e riscos a qualidade. Cabe ressaltar a possibilidade de introdução de novos riscos ou até mesmo o aumento da significância dos existentes a partir da implantação das medidas de redução de risco. Portanto, é conveniente a revisão da avaliação do risco após a implementação de um processo como este.

A aceitação do risco, por sua vez, é a decisão formal de aceitar o risco residual ou pode ser a decisão passiva dos riscos residuais não são especificados.

O gerenciamento de riscos requer a implantação de mecanismos que permitam a revisão e monitoramento dos eventos. Os resultados obtidos através do processo de gerenciamento de risco devem ser revisados levando-se em conta o conhecimento novo adquirido e a experiência. As frequências das revisões deverão ser baseadas no nível encontrado para risco. Admite-se a reconsideração das decisões de aceitação do risco com base na sua revisão.

A comunicação do risco abrange o compartilhamento de informações entre os tomadores de decisão e as outras partes interessadas (ex: autoridade reguladora e pacientes), podendo ocorrer em qualquer estágio do processo. O resultado do processo de gerenciamento de riscos à qualidade deve ser comunicado e documentado de forma apropriada. A informação incluída pode referir-se à existência, natureza, forma, probabilidade, severidade, aceitabilidade, controle, tratamento, detectabilidade ou outros aspectos de risco à qualidade. Segundo o Guia Q9 (ICH 2005), a comunicação não precisa ser efetuada para cada e toda aceitação de risco.

Os riscos podem ser avaliados e geridos pelo uso de ferramentas de gerenciamento de risco, tais como: métodos básicos facilitadores, como os

fluxogramas e *check-lists*; Análise de Modos e Efeitos de Falhas (*Failure Mode Effect Analysis*) – FMEA; Análise de Modos Efeitos e Criticidade de Falhas (*Failure Mode, Effects, and Criticality Analysis*) – FMECA; Análise da Árvore de Falhas (*Fault Tree Analysis*) – FTA; Análise de Perigos e Pontos Críticos de Controle (*Hazard Analysis and Critical Control Points*) – HACCP; Estudos de Perigos e Operabilidade (*Hazard and Operability Studies*) – HAZOP; Análise Preliminar de Perigos (*Preliminary Hazard Analysis*) – (PHA); e Hierarquização e filtro de riscos.

Os métodos de gerenciamento de risco podem ser combinados com as ferramentas de suporte estatístico, como: gráficos de controle, histogramas, gráficos de Pareto; promovendo confiabilidade às ações.

A seguir, estão detalhadas algumas destas ferramentas, bem como seus objetivos, vantagens e desvantagens.

Tabela 1: Ferramentas do gerenciamento de risco

Ferramenta	Objetivos	Aplicação	Vantagens	Desvantagens
FMEA	Identificar, analisar e prevenir falhas potenciais, seus efeitos e causas. Definir medidas de prevenção de falhas. Monitorar e demonstrar a eficácia destas medidas.	Produtos Processos Maquinário Instalações Sistemas	Elevada flexibilidade por sua ampla aplicação. Utilizada de maneira prospectiva pode evidenciar deficiências que não contempladas anteriormente.	Não é útil para sistemas muito complexos (neste caso, deve isolar as etapas onde o método é requerido)

HAZOP	<p>Aumentar a segurança do processo, garantindo a integridade do projeto com respeito aos regulamentos e normativas legais vigentes.</p> <p>Detectar eventuais pontos deficientes em equipamentos e instalações.</p>	Instalações Equipamentos	<p>Contrastar distintos pontos de uma planta.</p> <p>Aumentar o conhecimento do processo.</p> <p>Centrar as análises nas áreas de maior risco.</p>	<p>Técnica qualitativa.</p> <p>Não existe estimativa real da frequência das causas que produzem consequência grave.</p> <p>As modificações realizadas na planta devem ser analisadas com maior detalhe.</p> <p>É muito dependente da informação disponível.</p>
PHA	<p>Utilizar conhecimento e experiência prévia para identificar os possíveis riscos de um sistema determinado, avaliando com base em sua severidade e probabilidade.</p>	Instalações Produtos Sistemas - em fase de projeto ou desenvolvimento	<p>Método sensível e fácil de utilizar.</p> <p>Previsão de possíveis medidas corretivas a serem aplicadas no sistema para minimizar riscos.</p> <p>Aplicado na fase de projeto pode fornecer a visão global dos riscos antes do “<i>start up</i>” do projeto ou equipamento.</p>	<p>Por sua natureza não é uma avaliação de riscos completa (estimativa preliminar).</p> <p>Pode não refletir todos os riscos reais que existem em um sistema.</p>
FTA	<p>Identificar as possíveis causas de uma falha ou consequência não desejada para prevenir repetição.</p>	Investigação de reclamações e desvios	<p>Desdobramento gráfico de cadeia de eventos / acontecimentos principais que podem originar acontecimento indesejável.</p> <p>Permite a identificação de recursos necessários para prevenir acontecimentos indesejáveis.</p> <p>Boa ferramenta retrospectiva.</p>	<p>Enfoque limitado: avalia somente um acontecimento não desejado.</p> <p>Quantificação dos resultados requer experiência prévia significativa por ser complexo para realizar predições estatísticas sobre o funcionamento futuro do sistema.</p>

HACCP	Definir pontos críticos de controle de processo produtivo estabelecido e conversão em pontos de monitoramento.	Todas as etapas de um processo.	Estabelecer sistema para obtenção de produto de qualidade, baseado na prevenção e não na análise do produto ao final do processo. Pontos críticos de controle podem ser equiparados com parâmetros críticos do processo. Melhoria contínua e maior conhecimento do processo. Auxilia definir pontos de aplicação de PAT.	Revisão periódica do sistema para incorporar as modificações introduzidas nos processos. Não recomendável aplicar em novos processos ou processos com poucos dados históricos. Não existe sistemática para avaliar o risco em comparação com outras ferramentas.
Hierarquização e Filtro de Riscos	Listar riscos avaliados e ordenados segundo criticidade (conforme recursos disponíveis). Comprovar a possibilidade de redução dos riscos.	Em sistema com riscos, muitas variáveis e com consequências diversas.	Priorizar ações para diminuir riscos. Útil quando se obtém fatores muito diferentes na avaliação de riscos. Amplamente aceito pelas autoridades sanitárias.	Apresentar boa justificativa para os filtros. Requer revisão frequente, devido à variação do ranking conforme a implementação das ações para diminuir riscos.
Ferramentas Estatísticas de Suporte	Apoiar as ferramentas descritas de análise de risco.	Compilar, organizar e analisar dados. Servir de base para a obtenção de conclusões e tomada de decisões.	Facilitar a interpretação qualitativa a partir de dados quantitativos. A representação gráfica dos dados facilita a compreensão da informação.	É necessário pessoal com formação nestas áreas e habituado a trabalhar com estas técnicas. Nem sempre é possível obter toda a informação necessária para trabalhar com estas técnicas.

Fonte: CARVALHO, 2009, SBCC

2.8 Gerenciamento de risco à qualidade farmacêutica

O gerenciamento de riscos voltado para a área farmacêutica é relativamente recente. Em setembro de 2004 o *Food and Drug Administration* (FDA), através do documento *Pharmaceutical cGMPs for the 21st Century – A risk based approach*, uso mais eficaz de seus recursos.

Finalizado em novembro de 2005, o guia da qualidade Q9 - *Quality Risk Management* (ICH, 2005) teve sua adoção recomendada pelos órgãos reguladores da União Européia (UE), Japão e Estados Unidos. Esta referência fornece os princípios e expõe as ferramentas do gerenciamento de riscos à qualidade, podendo ser aplicáveis a diferentes aspectos da qualidade farmacêutica.

A aplicação potencial do gerenciamento de risco pode ser considerada de grande importância como parte do controle de laboratório, no que diz respeito à identificação das causas-raiz em potencial e ações corretivas durante a investigação dos resultados classificados como fora de especificação.

2.9 Especificações

Especificação é definida como a lista de testes, referentes a procedimentos analíticos e critérios de aceitação apropriados, tais como limites numéricos, faixas ou outros critérios para os testes descritos. Estabelece o conjunto de critérios que um produto deve obedecer para ser considerado aceitável ao uso pretendido. A conformidade com a especificação significa que o produto, quando testado de acordo com os procedimentos analíticos listados, vai atender aos critérios de aceitação definidos. As especificações são padrões de qualidade crítica, propostos e justificados pelo fabricante, e aprovado pela autoridade regulatória como condições de aprovação (Q6A, ICH 1999).

Além de testes de liberação, uma especificação pode conter testes em processo, testes periódicos e outros testes que nem sempre são realizados lote a lote. Sendo assim, os testes realizados rotineiramente (lote a lote) devem estar

especificados, bem como os testes que não são rotineiros, devem apresentar esta indicação e justificativa da frequência dos testes a serem realizados.

Segundo o propósito deste estudo, a análise do produto acabado procura verificar se o produto está de acordo com as suas especificações. Geralmente os parâmetros de testes, procedimentos e especificações são concebidos durante a fase do desenvolvimento do produto. Constitui boa prática de fabricação basear os parâmetros anteriormente citados na experiência adquirida a partir de vários lotes de desenvolvimento e de produção do produto. As especificações podem ser modificadas para melhorar a caracterização do produto no decorrer da produção dos lotes pilotos em consequência da maior experiência adquirida durante o processo de estudo. Deve-se salientar que mudanças na especificação, após a sua aprovação, poderão acarretar a necessidade de aprovação prévia pela autoridade regulatória (LACHMAN, 2001).

As especificações empregadas no controle de qualidade visam garantir o atendimento aos requisitos qualitativos e quantitativos de qualidade da produção de medicamentos. Para a elaboração dessas especificações, devem ser cuidadosamente considerados os seguintes pontos: (1) características físicas, químicas ou biológicas da forma farmacêutica que são críticas, úteis e importantes; (2) características que devem ser estabelecidas como critério de avaliação durante a rotina de produção de lotes; (3) métodos de testes apropriados para avaliar os critérios previamente selecionados; (4) limites de aceitação para cada característica da forma farmacêutica (LACHMAN, 2001).

O principal objetivo das especificações é garantir que as características das formas farmacêuticas acabadas estejam em conformidade com os padrões apropriados de identidade, pureza, potência, performance e qualidade.

Os ensaios de identificação, químicos ou instrumentais tem por finalidade comprovar qualitativamente a identidade de uma substância. Os ensaios de pureza podem ser quantitativos ou semi-quantitativos com objetivo de detectar se determinadas impurezas estão ou não dentro dos limites aceitáveis. Os ensaios de

potência quantificam determinada molécula ativa responsável pela potência do medicamento, ou seja, diz respeito ao doseamento de fármacos (GIL, 2010).

Já os ensaios de qualidade englobam ensaios físicos ou físico-químicos que não são aplicados à análise de identidade, pureza e potência. Os ensaios físicos são, geralmente, aplicados a produtos acabados. Alguns exemplos são: dureza, friabilidade, tempo de desintegração. Os ensaios físico-químicos relacionam-se a medidas de constantes (pH, intervalo de fusão, solubilidade), as quais são, em geral, úteis na determinação da identidade, pureza, ou potência do produto.

As especificações estabelecidas são atestadas pelo uso dos padrões de referência, ou seja, são exemplares de fármacos, de impurezas, de produtos de degradação, de reagentes, dentre outros, altamente caracterizados e de mais elevada pureza. Podem estar disponíveis sob a forma de padrões oficiais de referência, fornecidos por comissões especializadas, como as farmacopéias e, também, sob a forma de referências secundárias ou de trabalho, preparados no laboratório mediante análise comparativa com padrão de referência (GIL, 2010).

As especificações de qualidade para produtos, descritas em farmacopéias, foram verificadas em colaboração com laboratórios de companhias farmacêuticas e instituições acadêmicas. De acordo com a RDC Nº 79, ANVISA, de 11 de abril de 2003, apenas quando não houver monografia oficial de matéria prima, formas farmacêuticas, correlatos e métodos gerais inscritos na Farmacopéia Brasileira, poderá ser adotada monografia oficial, última edição, da Farmacopéia Alemã, Farmacopéia Americana e seu Formulário Nacional, Farmacopéia Britânica, Farmacopéia Européia, Farmacopéia Francesa, Farmacopéia Japonesa e Farmacopéia Mexicana.

Por fim, todas as especificações devem ser devidamente autorizadas, assinadas e datadas, mantidas pelo controle ou garantia da qualidade, disponíveis no laboratório. É importante lembrar que revisões periódicas das especificações devem ser feitas para que sejam atualizadas conforme as novas edições da Farmacopéia Brasileira ou outros compêndios oficiais.

2.10 Resultado fora da especificação

Por resultado fora do especificado entende-se aquele resultado que não está em conformidade com os critérios de aceitação pré-estabelecidos e aprovados. Este resultado pode ocorrer devido a causa conhecida ou desconhecida. As causas conhecidas podem ser atribuídas a diferentes fontes como erro laboratorial, erro na amostragem, manuseio ou na estocagem da amostra, erro ou desvio durante o processo produtivo.

As atividades experimentais em laboratório de análise podem envolver três tipos distintos de erros, ou seja, grosseiros, sistemáticos e aleatórios (GIL, 2010).

Os erros grosseiros são aqueles cometidos por desatenção ou desinformação do analista. Normalmente este tipo de erro está associado a valores completamente fora daqueles esperados, sendo de fácil identificação e eliminação.

Os erros sistemáticos são associados a alguma falha na calibração do equipamento. Estes são de difícil identificação e podem ser detectados ao testar o instrumento ou vidraria com padrões conhecidos, calibrando-os adequadamente.

Os erros aleatórios são provenientes de oscilações de temperatura, corrente elétrica, sons, vibrações, radiação entre outros.

Existem ainda os chamados erros absolutos e relativos, que expressam a variabilidade dos resultados obtidos em experimento. O erro absoluto é dado pela diferença entre valor convencionalmente aceito como verdadeiro e valor experimental. Já o erro relativo é dado pela razão entre o erro absoluto e valor expresso, geralmente em percentagem (GIL, 2010).

Nos últimos anos, tem sido crescente a importância do tratamento de resultados fora do especificado. Segundo o FDA, os resultados fora das especificações, com liberação do produto sem investigação apropriada dos resultados, têm sido uma das infrações mais cometidas indústrias farmacêuticas.

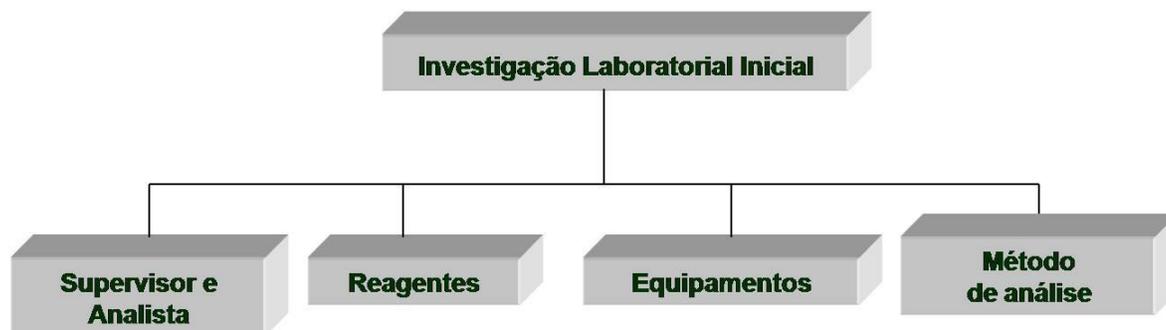
2.11 Investigação de resultado fora da especificação

Os princípios que norteiam a investigação de resultado fora da especificação são baseados na decisão judicial do juiz Wolin, conhecida como Decisão Barr (1993). Nesse ano, o Laboratório Barr, fabricante de medicamentos genéricos, foi processado pelo governo dos EUA a respeito de questões sobre a forma como a empresa tratava os resultados fora da especificação. Em 1996, uma nova proposta de Boas Práticas de Fabricação foi lançada para que os *Out Of Specification* (OOS) fossem contemplados. Em 1998, o problema de OOS foi formalizado pelo FDA com a publicação do seu primeiro *draft*, *OOS – Test Result for Pharmaceutical Production*.

Ate 2006 este documento foi a única orientação disponível sobre o assunto, quando o FDA publicou o Guia de Orientação de OOS (KUWAHARA, 2007).

A investigação deve ser a avaliação detalhada dos resultados fora dos critérios de aceitação pré-estabelecidos nos protocolos de análises. Na investigação inicial devem estar envolvidos o supervisor e os analistas, reagentes, equipamentos, método e análises utilizadas. Considerando o grande número de variáveis envolvidas, torna-se óbvio a possibilidade de ocorrência de um resultado analítico errado. Muitas vezes é difícil determinar a causa exata do erro e não é real esperar que a sua determinação seja sempre possível.

Figura 5: Detalhamento da investigação laboratorial inicial



Fonte: FDA, 2006

Durante a realização dos testes podem ocorrer erros que invalidem os resultados obtidos. Normalmente, esses erros estão relacionados com erros causados pelo analista (erro grosseiro) ou por falha do instrumento (erro sistemático). No geral, são facilmente diagnosticados e não necessitam de investigação formal. O procedimento a ser adotado contempla a comunicação imediata ao supervisor e a interrupção imediata do teste para não gerar valor reportável (HOINOWSKI, 2002).

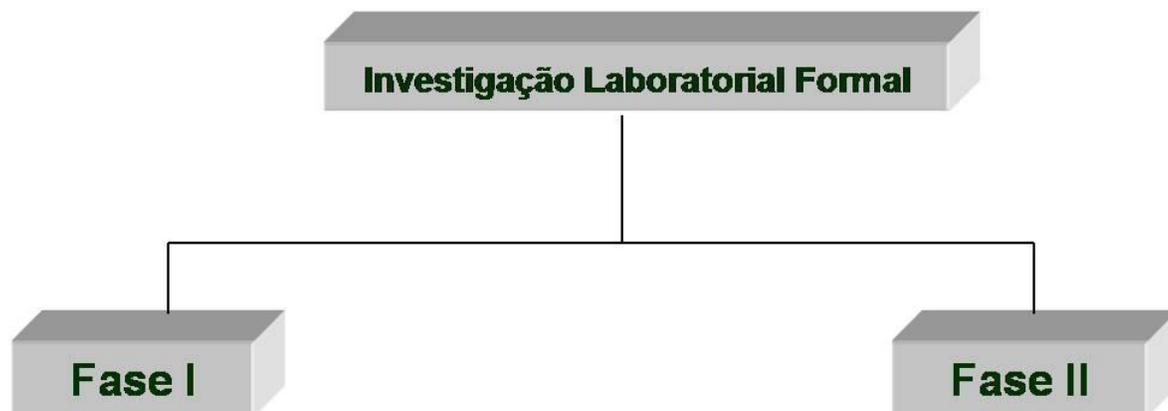
Uma investigação laboratorial formal deve ser iniciada quando a invalidação do teste não for causada por um erro laboratorial conhecido.

O foco primário da investigação de resultado fora do especificado é determinar a existência de causa atribuível ou que a causa não pode ser identificada. Causa atribuível é a determinação documentada e cientificamente justificada que o resultado discrepante pode ser rastreado como erro laboratorial.

Não são apenas os OOS que devem ser investigados. Também são passíveis de investigação resultados atípicos, visto que os mesmos podem indicar a necessidade de implementação de ações corretivas.

Quando ocorrer desvio durante uma análise, esta não deve ser repetida antes da realização da investigação. As investigações formais são conduzidas por fases (FDA, 2006).

Figura 6: Fases da investigação laboratorial formal



Fonte: FDA, 2006

A Fase I da investigação é conduzida pelo analista e pelo supervisor visando avaliar a precisão dos dados laboratoriais. Caso seja detectado algum desvio, o mesmo deve ser reportado à garantia da qualidade. A investigação deve ser finalizada em curto período de tempo, usualmente um a dois dias úteis, devendo ser documentada por meio da elaboração de relatório de investigação.

Na etapa inicial desta Fase, a realização de alguns testes na amostra que levou ao resultado fora do especificado é útil para dar mais credibilidade a teoria de erro laboratorial. Sendo confirmada que a causa pode ser atribuída aos testes laboratoriais, a amostra original é novamente testada. Uma vez que o resultado do reteste atenda aos critérios de aceitação, o resultado fora de especificação original é invalidado. Ações corretivas devem ser tomadas para prevenir a recorrência do fato. Quando a avaliação inicial não determinar nenhum erro laboratorial como a causa de um resultado OOS, uma nova fase de investigação passa a ser requerida.

Na Fase II da investigação a revisão do processo de produção e do procedimento de amostragem é realizada, podendo ser requeridos testes laboratoriais adicionais. Os registros e a documentação do processo de fabricação devem ser cuidadosa e completamente revisados. O relatório de investigação deve conter as seguintes informações: razão da investigação, sumário dos aspectos do processo de fabricação que podem ter causado o problema, resultado da possível causa; resultado da revisão determinando se o problema tinha ocorrido anteriormente e a descrição das ações corretivas tomadas. Sendo confirmada falha no processo, o produto será rejeitado, mas a investigação deve ser ampliada para outros lotes ou produtos associados.

Testes adicionais são usados durante a fase laboratorial da investigação, como o reteste de alíquota da amostra original e a reamostragem. As situações em que o reteste é indicado incluem investigação de funcionamento inadequado do equipamento ou para identificar possível problema na preparação da amostra. O plano de reteste pode considerar que o reteste seja realizado por um segundo analista. O número máximo de reteste deve ser especificado previamente em POP.

A amostra original do lote deve ser em quantidade suficiente para permitir testes adicionais nos eventos em que OOS são obtidos. Porém, em algumas situações, o mais apropriado é coletar uma nova amostra do lote. A reamostragem deve ser realizada pelo método validado que foi usado na amostra inicial, a menos que a investigação indique que o método de amostragem inicial era inadequado.

As práticas usadas para reportar e interpretar os resultados dos testes incluem a média e os testes de *outlier*. Considera-se apropriado a utilização da média apenas quando é originalmente concebido como parte do teste. Nos casos onde são realizados testes adicionais durante a investigação OOS não é apropriado expressar resultado médio dos valores encontrados (resultado do teste original, o reteste e os resultados da reamostragem) porque existe a variabilidade entre os resultados individuais. Todos os resultados devem ser apresentados individualmente para avaliação do controle de qualidade (FDA, 2006).

Por definição, *outliers* são observações que apresentam grande afastamento das restantes ou são inconsistentes com as mesmas. Um *outlier* pode resultar de desvio do método de teste descrito ou pode ser resultante de variabilidade na amostra. O possível uso de testes de *outlier* deve ser determinado previamente em POP's. Testes *outlier* não têm aplicabilidade nos casos onde está sendo avaliada a variabilidade do produto, como, por exemplo, uniformidade de conteúdo, dissolução, entre outros. Nestas situações, um valor considerado como um *outlier* pode ser de fato resultante de um produto não uniforme.

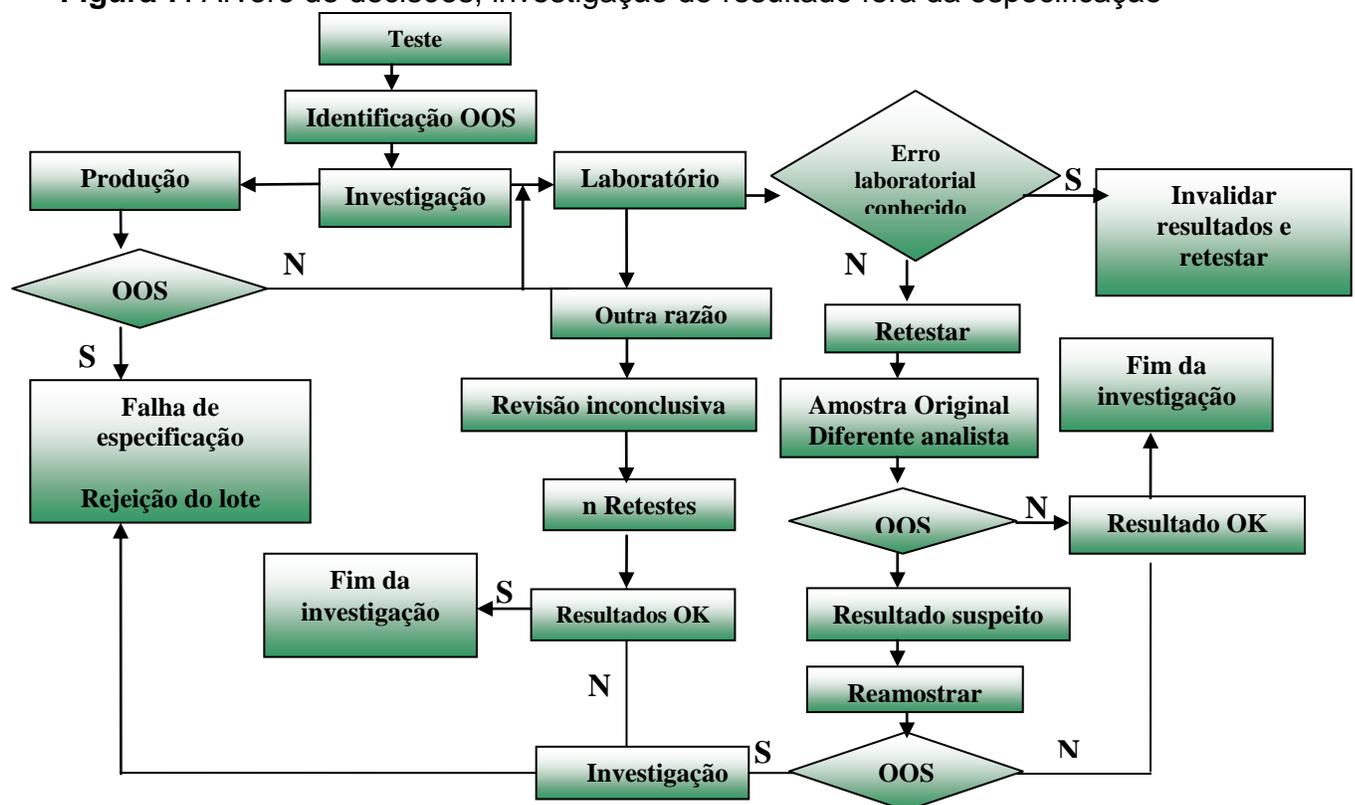
Os resultados obtidos durante a investigação devem ser avaliados, a qualidade do lote deve ser determinada e a decisão de aprovação deve ser feita pelo controle de qualidade para conclusão da investigação. Nos casos em que a investigação revelar a causa do resultado OOS, o resultado suspeito é invalidado, não devendo ser usado para avaliar a qualidade do lote. Nos casos em que a investigação confirmar que o resultado OOS é causado por fator que afeta a qualidade do lote, o resultado deve ser considerado na avaliação da qualidade do lote. Nestes casos, as ações corretivas provenientes da investigação devem ser estendidas a outros lotes ou produtos que possam ter sido associados com a falha

específica. Por fim, para as investigações inconclusivas, quando a investigação não revelar a causa ou não confirmar o resultado OOS, o resultado OOS deve ser plenamente considerado na disposição final do lote. Nos casos de inconclusão, o controle de qualidade pode decidir aprovar o lote com base nos resultados obtidos no reteste, histórico do produto, resultados dos demais testes como controle em processo, uniformidade de conteúdo, entre outros.

Sendo o lote foi rejeitado, não deve haver limite para mais testes até que seja determinada a causa da falha, para que a ação corretiva possa ser tomada.

Segue abaixo, uma árvore de decisão com o objetivo de fornecer conjunto lógico de etapas processuais, para padronizar a investigação de resultado OOS.

Figura 7: Árvore de decisões, investigação de resultado fora da especificação



Fonte: Curso de Boas Práticas de Fabricação - GMP/GLP/GWP/GSP/GDP/ Tratamento de Não Conformidades, 2011. HSV, Consultores Associados, Prof^a Valéria Yugue

Adaptação: pela Autora, 2012

2.12 Aspectos relevantes da investigação analítica

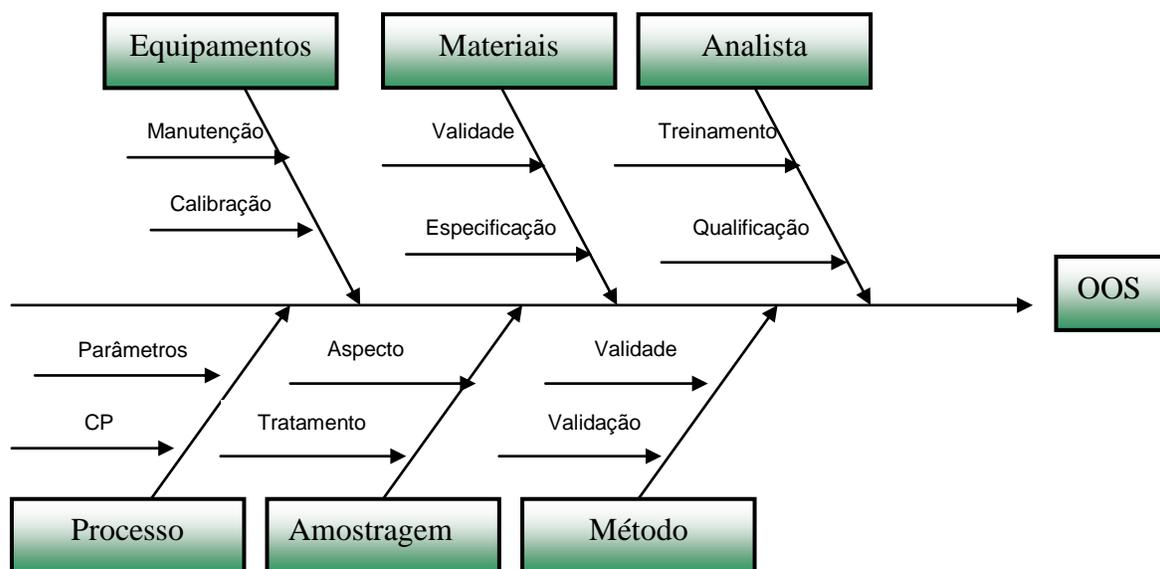
Este trabalho procurou apontar as possíveis causas de resultado OOS e abordar os aspectos a serem considerados durante a primeira fase de uma investigação. Estes aspectos englobam a validação do método analítico, qualificação do analista e de equipamentos e amostragem.

Um relatório / *check-list* é proposto para conduzir a investigação analítica de resultado OOS. A revisão da análise permite identificar possíveis causas do desvio.

Os principais itens constantes do *check-list* são a documentação, amostra e sua preparação, padrões, equipamentos, reagentes, solventes, soluções, vidrarias, cálculos e outros aspectos que impactam na qualidade da análise.

Inicialmente é utilizado o Diagrama de Causa e Efeito (Ishikawa) para identificar e analisar as possíveis causas do problema. As etapas envolvidas são a descrição do problema, *brainstorming*, construção do diagrama, determinação das causas básicas, e, posteriormente, das causas secundárias e avaliação do diagrama para identificar melhorias imediatas e estudos de aprofundamento.

Figura 8: Diagrama de causa e efeito – OOS



Fonte: Elaborado pela Autora, 2012

Com base no diagrama construído, um *check-list* foi elaborado para orientar a investigação analítica.

Tabela 2: *Check-list* de investigação analítica

Questão	Conforme	Não conforme	NA	Observações
Documentação				
Identificação da especificação?				
Validade da especificação?				
Identificação da metodologia?				
Validade da metodologia?				
Identificação do procedimento geral?				
Validade do procedimento geral?				
Amostra				
Amostragem representativa?				
Condições na produção?				
Condições de armazenamento laboratório?				
Aspecto?				
Amostra média?				
Tratamento adequado?				
Preparo adequado (diluições, pesagem)?				
Filtração da amostra?				
Padrão de Referência				
Validade?				
Teor correto?				
Aspecto?				
Armazenamento?				
Preparo?				
Filtração do padrão?				
Equipamento				
Validade calibração/qualificação?				

Manutenção preventiva?				
Desvio durante o uso?				
Parâmetros?				
Vazamento ou variação de pressão no sistema de CLAE?				
Estabilidade da linha de base no sistema de CLAE?				
Soluções / Solventes / Reagentes / Diluentes				
Uso do material especificado?				
Uso do material na validade?				
Preparação?				
Fator de correção correto?				
pH da solução?				
Vidraria				
Vidrarias adequadas?				
Vidrarias limpas e conservadas?				
Cálculo				
Dados utilizados no cálculo?				
Verificação dos cálculos correto?				
Planilha validada?				
Concentrações?				
Analista				
Treinamento?				
Qualificação?				

Fonte: Elaborado pela Autora

2.13 Validação de método analítico

A importância da aplicação sistemática do conceito de validação de processo e de qualificação de equipamentos, bem como de instalações e pessoal, foi reconhecida pelo FDA e pela indústria farmacêutica, quando se verificou que apenas a amostragem e o teste dos produtos acabados não eram suficientes para assegurar a qualidade do produto acabado. Deste modo, a validação da

metodologia analítica constitui-se na atividade inicial e essencial de um programa de garantia de qualidade bem estruturado, pois outros processos para serem validados dependem da confiabilidade dos resultados analíticos (LACHMAN, 2001).

A qualidade de uma análise é construída durante a sua fase de concepção, validada na fase de desenvolvimento e confirmada durante a sua utilização. Diversas são as técnicas analíticas existentes, sendo de fundamental importância a escolha adequada da metodologia analítica a ser empregada no procedimento de controle de qualidade. Os métodos utilizados são classificados como métodos oficiais (AOAC, Farmacopéias, RDC Nº 79/2003) ou métodos validados, intra ou inter-laboratoriais (GIL, 2010).

Os métodos analíticos compendiais não requerem validação, entretanto antes de sua implementação, devem existir evidências documentadas de sua adequabilidade nas condições operacionais do laboratório (RDC 17, 2010). Os métodos oficiais nem sempre são aplicados na análise de medicamentos, devido à grande diversificação de formulações farmacêuticas, bem como de produtos novos e possíveis impurezas. A indústria farmacêutica emprega, freqüentemente, métodos validados, que podem ser mais exatos, específicos, sensíveis e econômicos quando comparados aos descritos em Farmacopéia.

Para o desenvolvimento da validação devem estar disponíveis padrões de referência certificados e toda instrumentação, tais como, vidrarias, balanças e demais equipamentos previamente calibrados. A validação deve ser conduzida por profissionais experientes e qualificados.

A validação de métodos analíticos é um processo que emprega estudos estatísticos para garantir que o método em questão atenda às exigências desejadas, fornecendo uma evidência documentada de que o método é adequado para o uso pretendido.

Os critérios empregados na validação de métodos analíticos dependem fundamentalmente do objetivo analítico do ensaio. A RE nº 899, 29 de maio de

2003, classifica os ensaios segundo seus objetivos, agrupando-os basicamente em quatro categorias, conforme a Tabela 3 abaixo:

Tabela 3: Classificação dos ensaios segundo sua finalidade

Categoria	Finalidade do teste
I	Testes quantitativos para a determinação do princípio ativo em produtos farmacêuticos ou matérias-primas
II	Testes quantitativos ou ensaio limite para a determinação de impurezas e produtos de degradação em produtos farmacêuticos e matérias-primas
III	Testes de performance (por exemplo: dissolução, liberação do ativo)
IV	Testes de identificação

Fonte: ANVISA - RE nº899, 2003

A metodologia desenvolvida para cada categoria será considerada validada desde que seja avaliado um conjunto de testes relacionados aos parâmetros especificados. A especificidade, a exatidão, a precisão, a linearidade, o intervalo de atuação, os limites de detecção (sensibilidade), a quantificação e a robustez estão entre os parâmetros de performance analítica mais importantes.

Os ensaios de identificação têm como principal característica a especificidade. Nos ensaios de pureza, a sensibilidade correlaciona os limites de detecção e quantificação. Nos ensaios de potência destacam-se, entre os demais parâmetros, a linearidade e o intervalo de atuação. Por fim, nos ensaios de performance ganha destaque o parâmetro de precisão. A Tabela 4 apresenta os ensaios necessários para a validação do método analítico. Na seqüência os parâmetros apresentados serão abordados.

Tabela 4: Ensaios necessários para a validação do método analítico,

Parâmetros	Ensaio de Potência	Ensaio de Pureza		Ensaio de Performance	Ensaio de Identificação
		Quantitativo	Ensaio limite		
Especificidade/seletividade	X	x	x	*	X
Intervalo de atuação	X	x	*	*	-
Precisão/Repetibilidade	X	x	-	X	-
Intermediária	**	**	-	**	-
Limite de detecção	-	-	X	*	-
Limite de quantificação	-	x	-	*	-
Exatidão	X	x	*	*	-
Robustez	X	x	x	-	-

* pode ser necessário, dependendo da natureza do teste específico

** se houver comprovação da reprodutibilidade não é necessário comprovar a precisão intermediária

FONTE: GIL, 2010

Os métodos devem ser validados antes de serem adotados na rotina, devendo considerar as instalações e equipamentos disponíveis. No Brasil, a ANVISA e o Instituto Nacional de Metrologia (INMETRO) publicaram guias para o procedimento de validação de métodos analíticos, respectivamente, a Resolução RE N° 899/2003 e o documento INMETRO DOQ-CGCRE-008.

A especificidade é a capacidade que um método tem de avaliar de forma inequívoca uma determinada substância em uma mistura complexa. Normalmente, este é o primeiro parâmetro a ser avaliado no desenvolvimento e validação de um método analítico. A aplicabilidade do método é verificada pelo exame de soluções-padrão e soluções amostras, na presença de componentes que possam interferir na sua determinação. O teste de degradação farmacológica é preconizado pela ANVISA para determinar que eventuais produtos de degradação não atuem como interferentes. A especificidade de um método é expressa pela concordância entre

resultados obtidos para a solução-padrão e soluções amostra, ou entre solução-padrão com e sem interferentes. O percentual de concordância obtido deve ser interpretado da seguinte forma: para valores superiores a 100% considera-se que os interferentes contribuem para o sinal analítico, enquanto que, para valores inferiores a 100%, os interferentes suprimem o sinal analítico.

Um método para ser considerado linear deve ser capaz de fornecer resultados diretamente proporcionais à concentração da substância em exame. Para determinação da linearidade de um método analítico é necessário obter uma reta analítica com, no mínimo, cinco pontos. A partir do conjunto de dados obtidos obtém-se a equação da reta, pelo método de regressão linear. A estimativa da qualidade da curva obtida é dada pelo coeficiente de correlação (r). Este indica a dispersão do conjunto de dados analíticos e a incerteza das medições experimentais. A Anvisa recomenda que este coeficiente seja maior ou igual a 0,99 e o Inmetro que o valor seja acima de 0,90. A linearidade da curva obtida também pode ser avaliada por meios estatísticos e matemáticos adicionais, como a análise de variância ponderada, teste “ t ” de Student, entre outros.

O intervalo de atuação é a faixa que compreende os limites de quantificação superior e inferior de um método analítico que possa determinar uma concentração precisa e exata. O nível de concentração desejado para um determinado ensaio quantitativo serve de base para uma definição prévia do intervalo. Normalmente deriva do estudo de linearidade e depende da aplicação pretendida do método.

A precisão é o grau de repetibilidade e reprodutividade entre valores obtidos em análises individuais. Relaciona-se a repetibilidade dos resultados obtidos em uma mesma análise ou a reprodutibilidade do método quando executado em diferentes condições. A repetibilidade dos resultados obtidos sob o seguinte conjunto de condições: mesma amostra, mesmo analista, mesmo equipamento, mesmo ajuste, mesma calibração resulta na precisão intra-ensaios. A precisão intermediária, por sua vez, é a precisão inter-ensaios. Expressa as variações no mesmo laboratório envolvendo diferentes dias, analistas e equipamentos. O teste de reprodutibilidade expressa a precisão do método quando executado em

diferentes laboratórios (precisão inter-laboratorial). O objetivo é a verificação da reprodutibilidade do método quando realizado em diferentes laboratórios, por diferentes analistas e equipamentos.

A precisão de um método analítico pode ser expressa como o desvio padrão ou desvio padrão relativo (coeficiente de variação) dos resultados obtidos.

A sensibilidade é traduzida pela capacidade de um determinado método analítico distinguir duas concentrações próximas com determinado nível de confiança. Um método é considerado sensível quando uma pequena variação da concentração causa uma variação expressiva do sinal analítico. Associada à sensibilidade tem-se o limite de detecção e o limite de quantificação. O limite de detecção pode ser definido como a mais baixa concentração detectável pelo método, tendo caráter semiquantitativo. O limite de quantificação, por sua vez, é a menor concentração que pode ser determinada quantitativamente com precisão e exatidão, sob as condições experimentais estabelecidas. O limite de quantificação sempre será maior que o limite de detecção, pois pesos diferentes são dados a cada parâmetro, 10 e 3, respectivamente. Os limites apresentados também podem ser definidos em função da relação sinal ruído, ou seja, determina-se o ruído da linha de base e considera-se como limite de detecção e de quantificação aquelas concentrações que produzam relação sinal-ruído superior a 3:1 e 10:1, respectivamente.

A exatidão expressa o grau de concordância entre os resultados encontrados pelo método em questão e o valor aceito como referência. Os processos normalmente utilizados para avaliação é a utilização de materiais de referência, participação em comparações interlaboratoriais e realização de ensaios de recuperação. Este parâmetro está relacionado com a seletividade, linearidade do método, validade dos padrões utilizados, calibração da instrumentação e condições de recuperação. Nos ensaios de potência as faixas de taxas de recuperação exigidas são 80% a 120% e 70% a 130%, para doseamento e uniformidade de conteúdo, respectivamente.

Segundo a ICH, a robustez do método é a medida de sua capacidade de permanecer inalterado sob pequenas, mas estudadas, variações nas condições de ensaio. Quando o mesmo método é usado em diferentes laboratórios, estes introduzem inevitavelmente pequenas variações no procedimento, que podem ter ou não influência significativa sobre o desempenho do método. A robustez de um método é testada, pela introdução deliberada de pequenas alterações no método e exame das conseqüências. Entre os fatores deliberadamente investigados na avaliação da robustez de um método, destacam-se parâmetros experimentais, tais como: pequenas mudanças nas etapas do método, pH, grau de pureza de reagentes, composição da fase móvel, tipos de colunas cromatográficas, velocidades de fluxo, além dos parâmetros ambientais como: temperatura, iluminação e por fim, parâmetros técnicos como experiência do analista e diferentes fornecedores.

Idealmente, o método analítico deve ser exato, preciso, seletivo, sensível e linear. A avaliação dos parâmetros citados garante que as características de desempenho do método foram compreendidas e demonstra que o mesmo é cientificamente coerente, sob as condições nas quais ele será aplicado.

2.14 Qualificação do analista

Um aspecto de grande importância para a implementação de um programa de garantia de qualidade total é a conscientização de todo pessoal envolvido do conceito de qualidade. Os profissionais envolvidas com as atividades de garantia da qualidade, produção, controle de qualidade, bem como todos os profissionais, cujas atividades possam interferir na qualidade do produto, devem ser submetidos a treinamento específico à sua posição, bem como sobre a teoria e prática de Boas Práticas de Fabricação (BPF), mediante um programa escrito e definido.

O laboratório de controle de qualidade de medicamentos é um setor do segmento farmacêutico que desenvolve atividades altamente especializadas. As

análises devem ser realizadas por analistas qualificados, experientes e competentes. O responsável pelo controle de qualidade deve definir os níveis mínimos de qualificação e experiência necessários aos principais cargos dentro do laboratório de controle de qualidade. Deve-se assegurar que sejam realizados treinamentos iniciais e contínuos para o desempenho competente dos ensaios e operação dos equipamentos.

A efetividade prática do treinamento deve ser avaliada periodicamente. Os programas aprovados de treinamento devem estar disponíveis e devem ser mantidos os registros de treinamento atualizado. A finalidade desses registros é fornecer evidências documentadas de que cada membro da equipe foi adequadamente treinado, e sua competência para realizar ensaios específicos foi adequadamente avaliada.

2.15 Qualificação de equipamentos

O termo qualificação é normalmente utilizado para equipamentos, utilidades e sistemas, enquanto validação aplicada a processos. A validação é uma parte essencial de Boas Práticas de Fabricação e a qualificação, por sua vez, constitui-se uma parte da validação que deve estar completa para condução da mesma.

A qualificação pode ser definida como um conjunto de operações que estabelecem se, sob condições especificadas, o equipamento apresenta o desempenho previsto. Um outro conceito a ser definido é o de calibração, que é o conjunto de operações que visam estabelecer relação entre os valores indicados por um instrumento de medida, sistema ou valores apresentados por um material de medida, comparados aos obtidos por um padrão de referência correspondente (RDC 17, 2010).

Os equipamentos utilizados no laboratório de controle de qualidade devem ser adequados aos procedimentos de análise previstos e em número suficiente ao volume de operação. Todos os equipamentos devem estar qualificados, devem ser periodicamente verificados e calibrados.

Um cronograma de calibração deve estar disponível, bem como de manutenções preventivas periódicas. Devem ser empregados padrões rastreáveis à Rede Brasileira de Calibração (RBC) para calibrações. O equipamento deve ser identificado com uma etiqueta onde conste as seguintes informações: *status* de calibração, data da próxima calibração e estado de funcionamento (fora de uso, em manutenção, aprovado para uso, aguardando instalação) (RDC 17, 2010).

Os principais equipamentos necessitam de qualificação de instalação, qualificação de operação e de qualificação de performance, visto que o funcionamento inadequado pode afetar significativamente a qualidade do medicamento. Em alguns casos, a operação correta do equipamento pode ser considerada um indicador suficiente de seu desempenho. Mediante protocolo aprovado, descrevendo os estudos a serem conduzidos, inicia-se o exercício de qualificação.

A qualificação de projeto fornece evidências documentadas que as instalações, sistemas de suporte, utilidades, equipamentos e processos foram desenhados de acordo com os requisitos de BPF. A qualificação de instalação é o conjunto de operações realizadas para assegurar a correta instalação do equipamento de acordo com as especificações estabelecidas. Durante a qualificação são verificados desenhos, manuais, listas de parte dos equipamentos e detalhes do fornecedor. Por fim, os novos equipamentos, bem como os requerimentos de manutenção preventiva devem ser adicionados ao cronograma da empresa.

A qualificação de operação é o conjunto de operações que estabelece, sob condições especificadas, que o sistema opera conforme o previsto, em todas as faixas operacionais consideradas. Na qualificação de operação são realizados estudos das variáveis críticas da operação do equipamento. Este estudo deve incluir uma condição ou conjunto de condições que englobem as circunstâncias e limites superiores e inferiores de operação, comumente referidas como condições de “pior caso”. Os controles de operação, alarmes, interruptores, painéis e outros componentes operacionais devem ser testados.

As informações obtidas durante o estudo devem servir de base para o treinamento de operadores, para que conduzam uma operação satisfatória do equipamento. O treinamento deve ser documentado e mantido.

Por fim, a qualificação de desempenho deve fornecer evidência documentada de que o equipamento e todos os seus componentes possam funcionar de forma reprodutível de acordo com parâmetros estabelecidos e dentro das suas especificações em sua rotina de trabalho (RDC 17, 2010).

A requalificação deve ser realizada periodicamente de acordo com um cronograma definido e após mudanças, devendo ser considerada pelo procedimento de controle de mudança. A frequência de requalificação é determinada com base em fatores como a análise de resultados relacionados com a calibração, verificação e manutenção.

O relatório de qualificação reflete o protocolo seguido, constam descritos detalhes de materiais, equipamentos, programas, ciclos, procedimentos e métodos utilizados. Os resultados obtidos devem ser avaliados, analisados e comparados com os critérios de aceitação previamente estabelecidos para verificação da conformidade. Desvios e resultados fora dos limites devem ser investigados e, em caso de serem aceitos, deve haver justificativa.

A conclusão satisfatória da Qualificação permite uma liberação formal do equipamento para o uso em rotinas analíticas. A Tabela 5 contém orientações para calibração, verificação e monitoramento de equipamentos e instrumentos analíticos.

Tabela 5: Orientações para calibração, verificação e monitoramento de equipamentos/Instrumentos analíticos

Equipamentos	Requisitos mínimos	Frequência
Autoclave	Verificação da uniformidade de temperatura (distribuição de calor) e verificação do manômetro	Anual
Balanças	Calibração externa (RBC)	Anual ou de acordo com uso
	Calibração interna (utilizando 1 massa	Diária

	padrão)	
	Verificação do ponto zero	A cada uso
	Repetitividade de medições	Semestral
Cabines de segurança biológica	Teste de contagem de partículas e medição da velocidade do fluxo de ar	Anual
	Verificação do Controle de esterilidade do meio aberto	A cada uso
Condutímetro	Verificação de performance por meio da medida de condutividade com soluções padrão (146 μ S/cm)	A cada uso
	Manutenção: limpar os eletrodos	A cada uso
Estufa bacteriológica	Calibração da exatidão do sistema sensor de temperatura, uniformidade da temperatura	Anual
Estufa de despirogenização		
Freezer	Verificação da Estabilidade e uniformidade de temperatura	Na instalação
	Monitoramento da temperatura (máxima, mínima e pontual) com termômetro de trabalho rastreável contra um padrão RBC	Diário
Microscópio	Calibração do micrômetro	Na instalação
Termohigrômetro	Calibração rastreável ao padrão de calibração	Anual
Termômetro de trabalho	Calibração rastreável ao padrão de calibração	Anual
Potenciômetros	Calibração da leitura de pH com os tampões padrão	A cada uso
	Manutenção: limpar os eletrodos	A cada uso
Refrigerador	Verificação da estabilidade e uniformidade da temperatura	Na instalação
	Monitoramento da temperatura (máxima, mínima e pontual) com termômetro de trabalho rastreável à RBC	Diário
Banho termostático	Verificação da estabilidade e da uniformidade da temperatura com termômetro de trabalho calibrado na RBC	Na instalação
	Monitoramento: da temperatura com termômetro de trabalho	Diário manhã e tarde
Centrífuga	Calibração na RBC com verificação de velocidade contra um tacômetro calibrado e independente, quando apropriado	Anual
Capela de segurança química	Verificação do fluxo de ar	Mensal
	(teste de fumaça)	
	Manutenção: limpeza e desinfecção	A cada uso
Cromatógrafo	Verificação do sistema geral, da bomba, performance da coluna(resolução, capacidade, retenção)	Semestral

	Verificação da performance do detector (saída, resposta, ruído, impulso, seletividade, linearidade)	Anual ou semestral conforme o uso
	Verificação do amostrador automático (exatidão e precisão das rotinas de tempo)	Semestral
Dissolutor de formas sólidas	Calibração física para todas as posições dos apparatus I e II: (Rotação; Temperatura do banho; temperatura das cubas; perpendicularidade; Nivel; Balanço; Centralização e vibração)	Semestral
	Calibração química	Anual
	Monitoramento: da altura e centralização dos aparatos; nivelamento do banho de cuba; condições e temperatura da água do banho e do meio de dissolução na cuba	A cada uso
	Manutenção: limpeza e sanitização	A cada uso
Espectrofotômetro	Verificação do comprimento de onda (exatidão, precisão, estabilidade).	Anual ou conforme o uso
	Verificação da estabilidade da fonte, performance do detector (resolução, seletividade, estabilidade, linearidade, exatidão e precisão).	
	Verificação do sinal para proporção de ruído, calibração do detector	
Estufa de secagem ou forno mufla	Calibração da exatidão do sistema de sensor de temperatura e uniformidade da temperatura	Anual
	Verificação da estabilidade e uniformidade da temperatura com termômetro de trabalho rastreável à RBC	Na instalação
	Monitoramento de temperatura com termômetro de trabalho rastreável à RBC	Diário ou quando em uso
Massa padrão	Calibração contra um padrão rastreável à RBC	Anual
Polarímetro	Calibração contra padrão rastreável à RBC	Anual
Titulador Karl Fischer	Verificação de eletrodo e do volume, contra padrões	Anual
	Monitoramento de calibração com o uso da solução Karl Fischer	A cada uso
Sistema de deionização e osmose reversa	Verificação de Condutividade/resistividade	Diária
	Verificação da densidade microbiana	Mensal
Desintegrador de comprimidos	Termômetro de trabalho – verificar com termômetro de referência.	Semestral
	Verificação do Timer de trabalho – verificar contra o cronômetro de referência calibrado.	Semestral
	Verificação do número de golpes por minuto e da extensão do movimento	Semestral

	Monitoramento: controlar a temperatura do banho	A cada uso
Durômetro	Calibração na RBC	Anual
	Verificação de performance utilizando-se padrões específicos para cada modelo e calibrados por padrões rastreáveis	Semestral
Friabilômetro	Verificação do timer de trabalho contra o cronômetro de referência e o número de rotações por minuto com tacômetro	Semestral

Fonte: ABNT ISO/IEC 17025

2.16 Amostragem

A amostragem pode ser definida como processo de retirada representativa de unidades de uma população para análise e controle. A amostra representativa é a quantidade de amostra estatisticamente calculada, representativa do universo amostrado, tomada para fins de análise para liberação do lote de material ou produto.

A amostragem corresponde à primeira etapa do controle de qualidade e sua importância é tamanha, já que, pode representar até 30% do erro de uma análise (GIL, 2010). Uma amostra inadequada pode originar um valor errado e tendencioso. Se a porção do ensaio não for representativa do material original, não será possível relacionar o resultado analítico medido àquele no material original, não importando a qualidade do método analítico empregado e nem o cuidado para realização da análise.

O planejamento da amostragem deve contemplar um plano estatístico e as técnicas que serão utilizadas. O bom senso deve ser usado como base para os seguintes questionamentos: (1) o que deve ser amostrado e analisado? (2) quando deve retirar amostras? (3) como deve ser feita e em que quantidade? (4) como interpretar os resultados das análises?

As técnicas de amostragem devem levar em consideração o tamanho da amostra, aspectos operacionais e legais e as análises a serem efetuadas. O tamanho da amostra está relacionado com o número de análises a ser realizada,

ou seja, análises químicas e físicas, análises microbiológicas, quando aplicável, e amostra de referência. A amostra de referência deve ser mantida pelo fabricante devidamente identificada e por um período definido. A quantidade retida deve ser suficiente para possibilitar a realização, de pelo menos, duas análises completas (RDC 17, 2003).

De acordo com as Boas Práticas de Fabricação, uma amostragem deve ser realizada de forma a evitar a ocorrência de contaminação ou outros efeitos adversos sobre a qualidade do produto amostrado. Os recipientes contendo amostra devem ser identificados com as seguintes informações: nome do material amostrado, número do lote, número do recipiente do qual a amostra foi retirada, o número da amostra, a assinatura da pessoa responsável pela coleta e a data de realização da amostragem.

O cumprimento das exigências de BPF é obtido através da utilização de um procedimento de amostragem adequado. Deve ser realizada uma limpeza nos volumes antes dos mesmos serem encaminhados para a área de amostragem. As embalagens devem ter sua superfície externa sanitizada previamente à sua abertura. A amostragem deverá ser feita em separado, para análises físicas e químicas, microbiológicas e de referência. A amostragem destinada às análises microbiológicas deve ser realizada anteriormente às demais. O aspecto do material deve ser permanentemente observado durante a amostragem e qualquer anormalidade (alterações de cor, corpos estranhos, vestígios de umidade, contaminação etc...) deve ser comunicada à Supervisão do Controle da Qualidade. Ao término de cada amostragem a área deverá ser limpa para evitar contaminação cruzada, os volumes devidamente fechados, os volumes amostrados identificados e os Equipamentos de Proteção Individual (EPI's) trocados.

Um bom plano de amostragem deve ser capaz de conduzir à aprovação de uma percentagem elevada de lotes aceitáveis e à rejeição dos lotes inaceitáveis. Existe uma variedade de planos de amostragem e entre os critérios de escolha do plano mais adequado estão o grau de precisão dos resultados obtidos e o custo. A precisão é definida pela relação entre tamanho da amostra e população e, em

especial pela característica do material a ser amostrado. O acúmulo de experiência também é um fator determinante para a escolha de um plano de amostragem mais vantajoso. No plano estatístico devem ser especificados os parâmetros básicos de qualidade, tais como: o nível de qualidade aceitável e inaceitável e o risco traduzido pela probabilidade de se rejeitar um lote aceitável (risco do fabricante), bem como, o risco do consumidor em aceitar um lote não conforme. A ABNT disponibiliza a NBR 5425 que é um guia para inspeção por amostragem no controle e certificação de qualidade e a NBR 5426 que aborda planos de amostragem e procedimentos na inspeção por atributos.

Os medicamentos são produzidos em lotes de centenas, milhares, ou mesmo milhões de unidades, mas o número de unidades ensaiadas no final do processo constitui uma pequena fração que deve ser, necessariamente, representativa da totalidade produzida. Os problemas resultantes de uma amostragem mal conduzida são amostras não representativas do lote, contaminação da amostra, erro de identificação da amostra e alteração da mesma por acondicionamento inadequado, como por exemplo, degradação por luz, umidade e temperatura inadequada.

3. Conclusão

Com base nas aplicações apresentadas, pode-se concluir que o gerenciamento de riscos representa uma excelente metodologia de trabalho no que diz respeito ao conhecimento e ao gerenciamento dos riscos que envolvem determinada atividade.

No controle de laboratório, de modo mais específico na investigação analítica de resultados fora de especificação são identificadas inúmeras oportunidades de aplicação dos conceitos e ferramentas do gerenciamento de riscos. Em um procedimento bem descrito de investigação de resultados fora do especificado devem estar definidos os tipos de erros que podem surgir e como os mesmos devem ser tratados. As listas de verificação auxiliam a determinar a

presença ou ausência de determinados tipos de erros, representando um ponto de partida para introdução de um processo de gerenciamento de risco dos resultados fora de especificação.

É importante salientar que o cumprimento das BPF minimiza a geração dos resultados fora do especificado, com destaque para uma cuidadosa descrição do método e dos valores reportados, qualificação de equipamentos e de analistas, além de rigorosa transferência de tecnologia de análise.

A geração de resultados de OOS faz parte das expectativas das autoridades regulatórias e espera-se que haja uma abordagem sistêmica e honesta na investigação dos mesmos. Os OOS devem ser devidamente documentados, pois é com base nos resultados obtidos durante a investigação que a qualidade do lote é determinada. Nos casos em que a investigação confirmar que o resultado OOS é causado por um fator que afeta a qualidade do lote, as ações corretivas provenientes da investigação devem ser tomadas e estendidas.

Por fim, a relevância deste trabalho não diz respeito apenas ao cumprimento de exigências regulatórias, o que já seria suficiente para justificar o desenvolvimento dessa monografia, mas está relacionada à percepção dos potenciais ganhos que podem advir da implementação do processo de gerenciamento de riscos. Isto porque, ao considerar os riscos, a organização amplia seu conhecimento sobre os produtos, além de evidenciar oportunidades de melhoria.

4. Referências Bibliográficas

ABNT ISO/IEC 17025. *General requirements for the competence of testing and calibration laboratories.*

ABNT NBR 5425. *Guia para inspeção por amostragem no controle e certificação de qualidade.*

ABNT NBR 5426. *Planos de amostragem e procedimentos na inspeção por atributos.*

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, ANVISA. Resolução da Diretoria Colegiada nº 17, de 16 de abril de 2010. Brasília, 2010.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, ANVISA. Resolução da Diretoria Colegiada nº 79, de 11 de abril de 2003. Brasília, 2003.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, ANVISA. Resolução da Diretoria Colegiada nº 899, de 29 de maio de 2003. Brasília, 2003.

CARVALHO, A. *Consolidação de conceitos no gerenciamento de riscos.* Sociedade Brasileira de Controle de Contaminação, SBCC, março/abril 2009.

FREITAS, C. M, GOMEZ, C. M. *Technological risk analysis from the perspective of the social sciences.* História, Ciências, Saúde – Manguinhos, 1997; v.3 (3): 485-504, Nov.

GIL, E.S et al. *Controle Físico-Químico de Qualidade de Medicamentos.* 3 ed. São Paulo, Pharmabooks, 2010.

HOINOWSKI. A. M. et al. *Investigation of Out-Of-Specification Results.* Pharmaceutical Technology, January 2002.

HSV, Consultores Associados. *Curso de Boas Práticas de Fabricação - GMP/GLP/GWP/GSP/GDP/ Tratamento de Não Conformidades,* 2011.

INMETRO, DOQ-CGCRE-008 revisão 03. *Orientação sobre validação de métodos analíticos,* Fevereiro 2010.

International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH. Q6A Specifications: Test procedures and acceptance criteria for new drug substances and new drug products: Chemical substances, October 1999.

International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH. Q9 Quality risk management, January 2005.

Investigating Out-of-Specification (OOS) Test Results for Pharmaceutical Production. FDA, October, 2006.

KUWAHARA. S. S. *A History of the OOS Problem.* BioPharm International, November 2007.

LACHMAN. L et al. *Teoria e prática na indústria farmacêutica.* Fundação Calouste Gulbenkian, 2001.

ROSA, 1995 apud FREITAS, C. M, GOMEZ, C. M. *Technological risk analysis from the perspective of the social sciences.* História, Ciências, Saúde – Manguinhos, 1997; v.3 (3): 485-504, Nov.

WEISZFLOG. W, editor. *Michaelis – Moderno dicionário da língua portuguesa.* São Paulo: Editora Melhoramentos; 2001.