

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

**Gestão de riscos à qualidade: manual prático para uso da ferramenta
FMEA em processos farmacêuticos.**

Maria Augusta Dantas Stersi

Priscila da Nóbrega Rito

Rio de Janeiro

2019

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	3
2.	DEFINIÇÕES.....	4
3.	LISTA DE ABREVIACÕES.....	5
4.	O PROCESSO DE GESTÃO DE RISCOS À QUALIDADE DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS.....	5
4.1	Por que gerenciar riscos à qualidade de produtos farmacêuticos.....	7
5.	A FERRAMENTA FMEA.....	8
5.1	Princípios da ferramenta FMEA.....	9
5.2.	Benefícios e dificuldades / limitações do FMEA.....	10
5.3	Etapas para aplicação da ferramenta FMEA em um processo...	11
5.3.1	Definição do escopo do estudo.....	12
5.3.2	Montagem da equipe.....	12
5.3.3	Desdobramento do processo em etapas/atividades e definição da função de cada componente.....	14
5.3.4	Identificação dos modos de falhas, suas causas, efeitos e controles implementados.....	15
5.3.5	Atribuição de valores para os fatores probabilidade de ocorrência (O) da falha, severidade (S) do efeito, detecção (D) da falha.....	18
5.3.6	Cálculo do Número de Priorização do Risco (RPN) e avaliação da classificação dos riscos.....	22
5.3.7	Identificação de possíveis ações de mitigação de riscos.....	24
5.3.8	Ações pós execução da análise / avaliação dos riscos	25
	REFERÊNCIAS.....	35
	APÊNDICE A.....	26
	APÊNDICE B.....	28
	APÊNDICE C.....	33

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 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.

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.

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

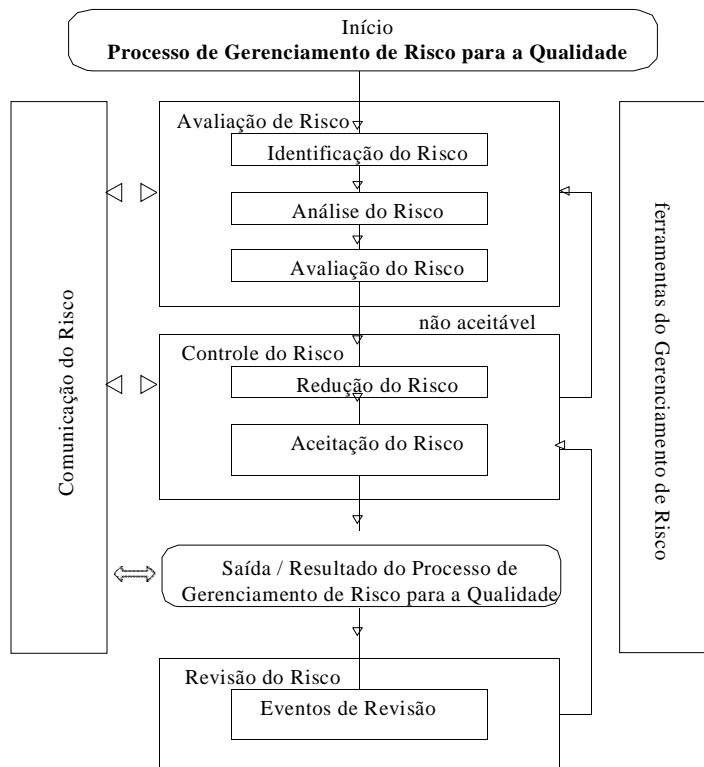
4 O PROCESSO DE GESTÃO DE RISCOS À QUALIDADE DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS

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.

- 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).

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.

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.);
- 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 partir 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.

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 válidas e em conhecimento científico;
- Necessidade de mediação (facilitador).

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.

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.*
-

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.

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 entediadas, 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.*
-

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”.

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.*
-

5.3.4 Identificação de modos de falhas, 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”.

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”.

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.*
-

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.*

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.

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.*
-

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).
4, 5, 6	Moderada: Efeitos que não causam sérios riscos à saúde; sem efeitos colaterais, mas o paciente pode observar o defeito.	<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); ✓ Consequências 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	Pequena: Efeitos que não causam riscos à saúde.	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Consequências 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; ✓ Consequências que não afetam a qualidade do produto, mas podem representar uma não conformidade regulatória; ✓ Consequências que indicam problemas de processo/manipulação que não afetam outros lotes e/ou outros produtos (ex. queda de barrica).
1	Mínima	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Sem efeitos na segurança ou qualidade do produto; ✓ Consequências que não são notificadas ou não são facilmente notificadas pelo cliente, mas que configuram o não cumprimento de procedimentos internos; ✓ Consequências que não representam uma não conformidade regulatória.

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	Ocasional	1:10.000
5		1:1.000
6		1:101
7	Moderada	1:100
8		1:11
9	Frequente	1:10
10		1:2

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.*
-

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)”.

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: 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.

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.*
-

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).

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.

APÊNDICES - Manual FMEA

Apêndice A: 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 A: 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 B: Exemplo de aplicação do FMEA em uma 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 B: Exemplo de aplicação do FMEA em uma 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 n° 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 B: Exemplo de aplicação do FMEA em uma 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 B: Exemplo de aplicação do FMEA em uma 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 B: Exemplo de aplicação do FMEA em uma 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: Exemplos de potenciais falhas, causas e controles relacionados a processos farmacêuticos

Modos de Falhas	<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: 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.

REFERÊNCIAS

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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

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.

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.

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.

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.

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.

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

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.cppls.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.

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.

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). **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). **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.

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.