

**GERENCIAMENTO DE RISCOS À QUALIDADE: UMA ABORDAGEM
PRÁTICA PARA A INDÚSTRIA FARMACÊUTICA**

**GESTIÓN DE RIESGOS A CALIDAD: UM ENFOQUE PRÁCTICO
PARA LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA**

**QUALITY RISK MANAGEMENT: A PRATICAL APPROACH TO THE
PHARMACEUTICAL INDUSTRY**

Cíntia Cardoso da Costa
Mestre em gestão, pesquisa e desenvolvimento na indústria farmacêutica, Pesquisadora em saúde pública,
Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos - Bio-Manguinhos/FIOCRUZ,
Departamento de Garantia da Qualidade - DEGAQ, Rio de Janeiro - RJ - Brasil.
<https://orcid.org/0000-0001-9513-8827>
cintia@bio.fiocruz.br

Gisele Cotias Netto Penco
Mestre em Vigilância Sanitária, Analista de inovação e operações farmacêuticas,
Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos - Bio-Manguinhos/FIOCRUZ,
Departamento de Garantia da Qualidade - DEGAQ, Rio de Janeiro - RJ - Brasil.
<https://orcid.org/0000-0003-0075-9140>
gisele.cotias@bio.fiocruz.br

Miguel Angel de la o Herrera
Doutor em Engenharia Química, Analista de inovação e operações farmacêuticas,
Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos - Bio-Manguinhos/FIOCRUZ,
Coordenação Tecnológica - COTEC, Rio de Janeiro - RJ - Brasil.
<https://orcid.org/0000-0002-0615-6837>
miguel.angel@bio.fiocruz.br

Marcelo Luiz Lima Brandão
Doutor em Vigilância Sanitária, Pesquisador em Saúde Pública,
Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos - Bio-Manguinhos/FIOCRUZ,
Laboratório de Controle Microbiológico - LACOM, Rio de Janeiro, RJ, Brasil,
<https://orcid.org/0000-0003-1121-7312>
marcelo.brandao@fiocruz.br

ARTIGO CIENTÍFICO
Submetido em: 24/08/2022
Aprovado em: 16/11/2022

RESUMO

Este estudo teve como objetivo fornecer subsídios e considerações a serem adotadas na elaboração ou revisão da política de Gerenciamento de Riscos à Qualidade (GRQ) das indústrias farmacêuticas. Uma sistemática revisão de literaturas regulatórias e normas disponíveis sobre o tema foi realizada e as melhores abordagens dessas referências foram organizadas e compiladas neste trabalho. Ferramentas formais foram avaliadas e suas principais características foram apresentadas para auxiliar na escolha da metodologia mais apropriada. Conclui-se que, embora os conceitos relacionados ao processo de GRQ não sejam conceitos novos, abarcar seus princípios de modo estruturado, coerente e prático é complexo ao se considerar as diversas referências normativas disponíveis.

Palavras-Chave: Gerenciamento de riscos à qualidade. Avaliação dos riscos. Controle dos riscos. Comunicação dos riscos. Revisão dos riscos.

RESUMEN

Este estudio tuvo como objetivo proporcionar subsidios y considerar a adoptar en la elaboración o revisión de la política de Gestión de Riesgos de Calidad (GRC) de las industrias farmacéuticas. Una revisión sistemática de la literatura regulatoria y los estándares disponibles sobre este tema se realizó y los mejores enfoques de estas referencias se organizaron y recopilaron en este trabajo. Se evaluaron herramientas formales y se presentaron sus principales características para asistir en la elección de la metodología más adecuada. Se concluye que, si bien los conceptos relacionados con el proceso GRC no son conceptos nuevos, abarcar sus principios de manera estructurada, coherencia y práctica resulta complejo al considerar las diversas referencias normativas disponibles.

Palavras Clave: Gestión de riesgos de calidad. Evaluación de riesgos. Control de riesgos. Comunicación de riesgos. Revisión de riesgos.

ABSTRACT

This study aimed to provide subsidies and considerations to be adopted in the elaboration or revision of the pharmaceutical industry's Quality Risk Management (QRM) policy. A systematic review of regulatory literature and available standards on this subject was carried out and the best approaches from these references were organized and compiled in this work. Formal tools were evaluated and their main characteristics were presented to assist the choice of the most appropriate methodology. It is concluded that, although the concepts related to the QRM process are not new concepts, covering its principles in a structured, coherent and practical way is complex when considering the various normative references available.

Keywords: Quality risk management. Risk assessment. Risk control. Risk communication. Risk review.

1 INTRODUÇÃO

O Sistema de Gestão da Qualidade (SGQ), das indústrias farmacêuticas, deve abarcar todos os processos, recursos e requisitos que visam garantir que o produto está adequado ao uso pretendido quanto à segurança, eficácia e qualidade⁽¹⁾. Nesse sentido, o SGQ dessas organizações deve compreender as diversas Boas Práticas inerentes aos seus processos e o GRQ^(1,2).

O GRQ é um processo sistemático de avaliação, controle, comunicação e revisão de riscos à qualidade do produto, que deve ser utilizado durante todo o seu ciclo de vida⁽³⁾. A adoção dos princípios e diretrizes do GRQ visa gerenciar, promover e melhorar a tomada de decisões baseada em ciência com relação ao risco⁽³⁾.

O GRQ fornece, aos tomadores de decisão e às partes interessadas, um entendimento aprimorado dos riscos que poderiam afetar o alcance dos objetivos e a adequação e eficácia dos controles existentes⁽⁴⁾.

A metodologia do GRQ é fundamental para^(3,4):

- Analisar sistematicamente produtos e processos para garantir o melhor racional científico;
- Identificar importantes lacunas de conhecimento associadas a processos que precisam ser entendidos para que os riscos sejam corretamente identificados;
- Fornecer o processo de comunicação com todas as partes envolvidas nas atividades do GRQ;
- Facilitar a transferência do conhecimento do processo e do histórico de desenvolvimento de produtos para facilitar a progressão do produto ao longo de seu ciclo de vida e complementar o conhecimento já disponível sobre o produto.

Sendo assim, este trabalho teve como objetivo fornecer subsídios e considerações a serem adotadas na elaboração ou revisão da política de GRQ das indústrias farmacêuticas por meio da organização e compilação das melhores metodologias regulatórias e normas disponíveis sobre o tema. Foram abordados todos os conceitos teóricos agregando as principais referências nacionais, internacionais e regulatórias desse tema à luz da organização e preocupações práticas para cada etapa do processo de GRQ.

2 PRINCÍPIOS DO GERENCIAMENTO DE RISCO À QUALIDADE

Visto que a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) integra o Comitê Gestor do Conselho Internacional para Harmonização de Requisitos Técnicos para Fabricantes de Medicamentos, do inglês *International Council for Harmonisation* (ICH), desde 2019⁽⁵⁾ e, conseqüentemente, adota suas diretrizes, o ICH-Q9¹ torna-se a principal referência no campo do GRQ para a indústria farmacêutica brasileira.

Para além do ICH-Q9, outras referências nacionais e internacionais no campo do GRQ somam informações essenciais para que o desenvolvimento e aplicação dos seus conceitos ocorra de modo mais abrangente e esclarecido. Dentre estas referências, destacam-se:

- A Norma Brasileira (NBR) da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT) oriunda da Organização Internacional para Padronização, do inglês *International Organization For Standardization* (ISO), 31000:2018 que descreve as diretrizes da gestão de riscos⁽⁴⁾;

- O relatório técnico n° 54 da Associação de Medicamentos Parenterais, do inglês *Parenteral Drug Association* (PDA) que trata da implementação do GRQ nas operações de produção de medicamentos e biotecnológicos⁽⁶⁾;

- O anexo n°2 do relatório técnico n° 981 da Organização Mundial da Saúde que fornece orientações sobre o GRQ⁽⁷⁾.

Uma vez que estas fontes de consulta tenham suas diretrizes e conceitos reunidos e organizados de modo complementar, a metodologia GRQ da indústria farmacêutica tende a ser mais robusta, aumentando a confiabilidade nos seus processos.

Conferindo maior ou menor ênfase em etapas do processo de GRQ, conforme seu direcionamento, todas estas bibliografias comungam dos mesmos princípios^(3,4,6,7), que são:

- A avaliação de riscos à qualidade é baseada em conhecimento científico, experiência com o processo e vincula-se à proteção do paciente;

- O nível de esforço, formalidade e documentação do processo de GRQ deve ser proporcional ao nível do risco identificado;

- Os processos que usam metodologias GRQ devem ser dinâmicos, contínuos e sensíveis à mudança;

- A capacidade de melhoria contínua deve ser incorporada no processo de GRQ.

¹ ICH-Q9 é o termo usado para denominar o nono documento escrito pelo time da Qualidade do ICH de título *Quality Risk Management* (Gerenciamento de Riscos à Qualidade).

Nos itens a seguir, as melhores práticas abordadas por estas fontes de consulta foram reunidas e apresentadas seguindo o fluxo ideal do processo de GRQ de modo a facilitar a aplicação dos seus princípios.

3 PRÉ-REQUISITOS AO PROCESSO DE GERENCIAMENTO DE RISCO À QUALIDADE

3.1 ESTABELECIMENTO DA POLÍTICA DE GRQ

Dado que o GRQ é parte integrante do SGQ das indústrias farmacêuticas, é apropriado que uma política estratégica de GRQ seja adotada e compartilhada pela alta direção a todos os níveis organizacionais⁽⁶⁾.

Essa política deve esclarecer quanto à filosofia e diretrizes da indústria relacionadas ao GRQ, bem como, incorporar seus requisitos e princípios considerando⁽⁶⁾:

- A aplicabilidade da gestão de riscos aos seus processos;
- Os adequados graus de responsabilização e responsabilidade quanto ao gerenciamento dos riscos;
- Quão disposta a aceitar os riscos ela está e quais são os critérios para esta aceitação;
- Escalas de classificação dos riscos e relacionadas aos riscos;
- As etapas imprescindíveis ao processo de GRQ da organização;
- Documentação e treinamentos apropriados;
- Mecanismos de compartilhamento das informações.

3.2 ESTABELECIMENTO DA EQUIPE MULTIDISCIPLINAR

O planejamento efetivo e a conclusão das atividades de GRQ devem ser conduzidas por pessoal com conhecimento específico e experiência acerca do tema que será avaliado^(3,6,8).

Para isso, deve ser reunida uma equipe multidisciplinar com especialistas em diversas áreas pertinentes ao escopo da avaliação, além de pessoas que conheçam o processo de GRQ⁽³⁾. Nessa equipe, podem e devem fazer parte colaboradores das mais variadas áreas da organização para que os resultados sejam mais abrangentes e robustos.

A seguir, alguns exemplos de áreas cujos colaboradores podem ser inseridos na equipe multidisciplinar, porém, não se limitando a elas⁽⁶⁾: garantia da qualidade, validação, controle de qualidade, assuntos regulatórios, pesquisa e desenvolvimento, produção, engenharia, manutenção, compras, logística, biossegurança, etc.

Os integrantes da equipe multidisciplinar devem ter domínio do processo a ser avaliado ou mesmo das interações entre este processo e suas áreas de atuação para que sejam capazes de^(6,7):

- Conduzir uma avaliação de risco;
- Identificar e analisar os riscos potenciais;
- Classificar os riscos e determinar quais devem ser controlados e quais podem ser aceitos;
- Recomendar e implementar medidas adequadas de controle de risco;
- Elaborar procedimentos para revisão, monitoramento e verificação de riscos;
- Considerar o impacto dos resultados em produtos e/ou processos relacionados ou similares.

3.3 ESCOLHA DA FERRAMENTA DE GRQ

As ferramentas de GRQ são usadas para desenvolver uma compreensão do risco e são úteis para conduzir as etapas do GRQ de modo padronizado, estabelecer e entender o risco, organizar as informações levantadas pela equipe multidisciplinar e apoiar as decisões baseadas em ciência^(4,8). Além disso, fornecem métodos reprodutíveis à condução de uma avaliação de riscos baseados no conhecimento disponível sobre o escopo, além de auxiliarem na avaliação de questões primordiais ao GRQ, entre elas: severidade, probabilidade de ocorrência e detectabilidade^(4,8).

Quanto as ferramentas, é necessário compreender que⁽⁸⁾:

- Não existe uma ferramenta apropriada para todos os casos;
- Riscos específicos nem sempre poderão ser avaliados por uma mesma ferramenta;
- Em uma única avaliação de risco poderão ser usadas mais de uma ferramenta;
- É possível adaptar a ferramenta para atender uma demanda específica.

Deve-se conhecer as ferramentas e o escopo da análise para definir a ferramenta mais apropriada.

3.3.1 Ferramentas formais de GRQ

As ferramentas formais de GRQ são procedimentos originalmente desenvolvidos para uma indústria ou finalidade específicas e que, ao longo do tempo, suas aplicações foram difundidas e ampliadas para diversos propósitos.

Um clássico exemplo dessa globalização refere-se a ferramenta Análise de Perigos e Pontos Críticos de Controle, do inglês *Hazard Analysis and Critical Control Point* (HACCP).

Essa ferramenta foi originalmente desenvolvida no final da década de 1950 pela *Pillsbury Company* em resposta a exigências da Agência Nacional da Aeronáutica e Espaço, do inglês *National Aeronautics and Space Administration* (NASA), para garantir a segurança microbiológica dos alimentos que seriam consumidos por seus astronautas em missões aeroespaciais⁽⁹⁾. Amplamente difundida dentro da indústria de alimentos, tendo sua aplicação obrigatória na maioria dos países⁽⁸⁾, hoje em dia, sua metodologia foi estendida a todos os ramos industriais, tais como, automobilístico⁽⁹⁾ e farmacêutico^(7,8).

Na Tabela 1 são apresentadas ferramentas formais de GRQ, junto aos seus pontos fortes e fracos, porém, de modo não exaustivo:

Tabela 1 - Ferramentas formais de riscos e suas principais características.

Identificação da ferramenta	Síntese	Pontos fortes	Pontos fracos
Análise da Árvore de Falhas - FTA ⁽¹⁰⁾	Metodologia quantitativa ou qualitativa para análises de probabilidades ou causas a partir de um evento de topo.	Análise sistemática, porém, flexível que permite avaliar uma variedade de fatores, interfaces e interações adaptável a problemas simples e complexos.	Nem todos os caminhos ao evento de topo podem ser incluídos; não considera falhas secundárias ou incidentes.
Análise (da Criticidade) dos Modos de Falhas e seus Efeitos - FMEA / FMECA ⁽¹¹⁾	Ferramenta quantitativa, semiquantitativa ou qualitativa para análises dos modos de como uma parte do sistema pode falhar e os efeitos dessa falha. Sua variação FMECA inclui a análise da criticidade da falha.	Análise para qualquer natureza (sistemas, processos, projetos, equipamentos); formato de fácil leitura e identificação dos modos de falhas, seus efeitos e criticidades.	Não considera interrelações entre as falhas ou suas combinações.
Análise de Perigos e Pontos Críticos de Controle - HACCP ⁽⁷⁾	Aplicação qualitativa para definir pontos críticos que precisam ser controlados e a redução dos perigos a partir destes controles	Análise sistemática que evidencia os controles de qualidade, tal como, identifica e reduz seus riscos.	A tomada de ações tardia (quando estes excedem um limite) pode permitir a entrada de novos riscos.
Análise de Monte Carlo ⁽⁸⁾	Método quantitativo para mensurar probabilidades de resultados a partir de várias simulações e variáveis aleatórias.	Abarca ampla variedade de entradas, considerando influências, relações e dependências condicionais e empíricas.	Dependente de considerável número de simulações para apresentar soluções precisas.
Análise Preliminar de Perigos - PHA ⁽³⁾	Procedimento qualitativo, quantitativo ou semiquantitativo para identificar perigos futuros baseado em conhecimento prévio da equipe em processos semelhantes.	Técnica que auxilia na estimativa de perigos, probabilidades de ocorrência, severidades e medidas de controle de produtos, processos e projetos cujo conhecimento não é aprofundado.	Dependente da experiência e conhecimento prévios da equipe em processos ou produtos semelhantes ou relacionados.
Estudo de Perigos Operacionais - HAZOP ⁽¹²⁾	Ferramenta qualitativa para identificar e analisar problemas que possam representar riscos para uma operação.	Análise sistemática de amplo propósito (sistemas, processos, projetos, equipamentos) que fornece avaliação detalhada e completa de potências	Uma análise detalhada requer alto nível de documentação acerca do assunto, muita experiência de alguns membros da

		problemas, incluindo causas e consequências de erros humanos.	equipe e dispende muito tempo.
Análise <i>Bow tie</i> ⁽⁸⁾	Aplicação qualitativa ou semiquantitativa para observar e descrever sob a forma de um diagrama os caminhos as causas de um evento até suas consequências analisando os controles existentes.	A representação gráfica facilita a compreensão entre evento, causas e controles.	Não representa caminhos de causas e consequências interrelacionados.

Fonte: Compilado pela autora^(3,7,8,10,11,12).

3.3.2 Ferramentas informais de GRQ

Ainda é possível e aceitável aplicar os conceitos de GRQ sem o uso de uma ferramenta formal.

De acordo com o escopo da avaliação, pode ser apropriado adaptar as ferramentas ou mesmo combiná-las, fornecendo flexibilidade ao processo de GRQ e a otimização da aplicação dos seus princípios^(3,7). Assim, obtém-se ferramentas informais de GRQ.

3.3.3 Ferramentas de suporte ao processo de GRQ

Nos processos de GRQ ainda podem ser usadas ferramentas de suporte (apoio) ao processo em complemento às ferramentas formais/informais⁽³⁾.

Podem ser utilizadas ferramentas da qualidade, gerenciais ou quaisquer outras que permitam que o processo se torne mais abrangente e robusto.

Abaixo, exemplos de ferramentas de suporte às avaliações de riscos⁽⁶⁾:

- Ferramentas estatísticas;
- Fluxogramas de processo;
- Diagrama de causa e efeito;
- Folha de verificação;
- Procedimentos.

3.3.4 Definição da ferramenta

Convém que a escolha da ferramenta e o modo como ela será aplicada sejam previamente avaliadas em relação ao contexto da avaliação de riscos, à disponibilidade e confiabilidade dos dados relacionados ao escopo da análise, às saídas esperadas pela equipe multidisciplinar e às necessidades das partes interessadas^(4,8).

Para definição da ferramenta mais adequada, deve-se considerar também^(3,4,6,8):

- A complexidade da avaliação de riscos;

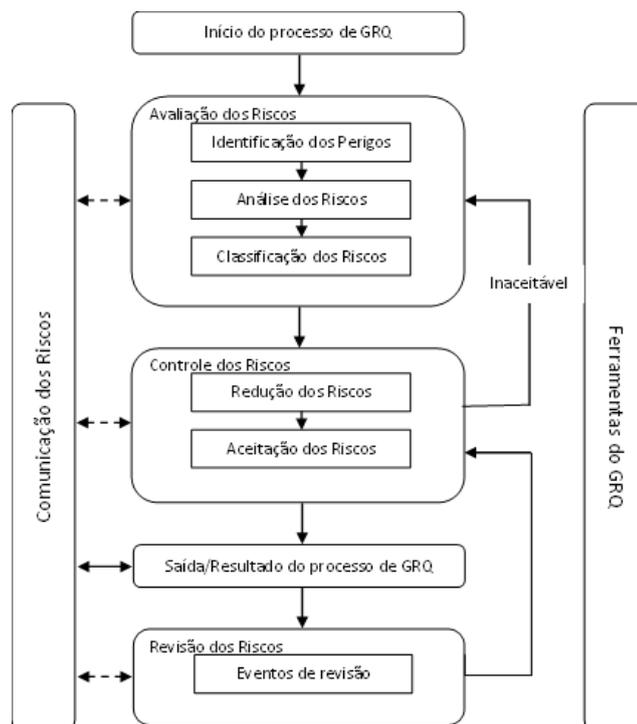
- A expertise da equipe multidisciplinar;
- Requisitos legais, regulamentares e contratuais;
- O ambiente operacional;
- A formalidade e importância das decisões a serem tomadas;
- O tempo disponível antes que decisões sejam tomadas.

De acordo com o escopo da avaliação de risco e o nível do risco envolvido, ainda é possível e aceitável aplicar os conceitos do GRQ sem o uso de uma ferramenta formal ou informal. Neste sentido, a equipe multidisciplinar deve considerar o desenvolvimento das etapas e conceitos do GRQ ao longo do processo da avaliação.

4 ETAPAS DO PROCESSO DE GRQ

Segundo o ICH-Q9 as etapas do GRQ podem ser apresentadas conforme a Figura 1:

Figura 1 - Fluxograma do processo de GRQ conforme ICH-Q9.



Fonte: Adaptado do ICH Q9.

As orientações e considerações sobre cada uma das etapas desse fluxograma estão apresentadas nos subitens a seguir.

4.1 INÍCIO DO PROCESSO DE GRQ

O propósito desta etapa é compreender o ambiente interno e externo em relação a avaliação de risco que será iniciada e planejar adequadamente a realização do processo⁽⁴⁾. Espera-se com isso, que os resultados desejados sejam alcançados com mais abrangência e robustez e, conseqüentemente, apoiem e facilitem a tomada de decisões.

É necessário que a equipe multidisciplinar adote as seguintes ações para adequado planejamento do GRQ^(3,4,6,7):

- Definir o problema e/ou a questão de risco, incluindo as premissas necessárias para identificar o(s) risco(s) potencial(ais).
- Reunir informações e/ou dados sobre o(s) risco(s) potencial(ais), dano(s) ou impacto(s) à saúde humana que sejam relevantes para a avaliação de riscos;
- Definir o proprietário do risco e todos os recursos necessários;
- Determinar o escopo, estabelecendo claramente os limites do processo, sistema ou projeto avaliado;
- Especificar um cronograma, as entregas e o nível apropriado de tomada de decisão para o processo de GRQ;
- Estabelecer as escalas de classificação e os critérios de aceitação dos riscos.

A equipe multidisciplinar deve definir as escalas de classificação e os critérios de aceitação dos riscos em conformidade com o escopo e objetivos da avaliação de riscos. Para isso, deve ponderar como a probabilidade de ocorrência e a severidade dos perigos serão definidas e medidas; se é possível avaliar a detectabilidade destes perigos e; como será decidido se o risco é aceitável^(4,7,8).

Embora o estabelecimento das escalas de classificação e dos critérios de aceitação dos riscos deva ocorrer no início do processo, a equipe deve considerar também que estes são dinâmicos e podem ser analisados ao longo da avaliação de riscos e alterados quando aplicável⁽⁴⁾.

4.2 AVALIAÇÃO DOS RISCOS

Esta fase tem por finalidade identificar os perigos, analisar os riscos associados à exposição a estes perigos e classificar os riscos. Para isso, é necessário responder as três questões abaixo⁽³⁾:

- O que pode dar errado? *Cada possível erro representa um perigo que deve ser listado, avaliado e mitigado.*

- Qual a possibilidade de que isso vá dar errado? *A avaliação da possibilidade de erro fornece subsídios para determinar a probabilidade de ocorrência do perigo.*

- Quais são as consequências? *Nesse sentido, agrega-se dados para ponderar quanto a severidade destes perigos.*

Espera-se obter com a Avaliação dos riscos uma estimativa quantitativa do risco ou uma descrição qualitativa com o máximo de detalhes possível sobre o risco⁽⁴⁾.

A etapa da *Avaliação dos Riscos* é dividida em três sub etapas: *Identificação dos perigos, Análise dos riscos e Classificação dos riscos.*

4.2.1 Identificação dos perigos

O propósito desta etapa é encontrar, reconhecer e descrever os perigos que possam interferir na qualidade do produto e na proteção do paciente⁽³⁾.

Para isso, é necessária a utilização organizada de informações apropriadas e atualizadas para a identificação de perigos potenciais em relação à questão de risco ou à descrição do problema⁽⁶⁾.

Técnicas para identificação de perigos podem incluir as descritas abaixo, porém, não se limitando a estas^(6,8):

- Métodos baseados em evidência, tais como, revisão de literatura e análise de dados históricos;

- Métodos empíricos, incluindo testes e modelagens para identificar o que poderia acontecer sobre determinadas circunstâncias;

- Pesquisas de percepção, que mostram as visões de várias pessoas experientes e/ou das partes interessadas;

- Técnicas nas quais o objeto a ser analisado (processo, procedimento e/ou sistema) é dividido em elementos menores;

- Técnicas para incentivar o pensamento imaginativo a respeito de possibilidades futuras;

- Listas de verificação baseadas em dados retrospectivos ou modelos teóricos.

Como saída obtém-se uma lista de perigos, incluindo suas causas e consequências. Sempre que pertinente, devem ser considerados, nesse momento, preocupações relacionadas a sinais de alerta em relação aos perigos, eventos retrospectivos, potenciais perigos, riscos coletivos e a possibilidade de antecipação aos perigos⁽⁴⁾.

4.2.2 Análise dos riscos

A *Análise dos riscos* tem por objetivo compreender a natureza do risco e suas características. Envolve uma análise detalhada das incertezas, causas, consequências, probabilidade de ocorrência, controles existentes, eficácia destes controles e quaisquer outros aspectos relacionados aos perigos identificados^(4,6).

Neste momento é feita a estimativa do risco associado aos perigos identificados⁽³⁾, ou seja, com base nas escalas de classificação da *Probabilidade de ocorrência* e da *Severidade*, obtêm-se o valor do *Risco*.

Em algumas ferramentas de GRQ, a capacidade de detectar o dano, a detectabilidade, também influencia a estimativa de risco^(3,6). Assim sendo, uma escala de classificação relacionada à *Detectabilidade* e adequada à avaliação de riscos deve ser considerada pela equipe multidisciplinar, sendo esta, inversamente proporcional as escalas de classificação da *Probabilidade de ocorrência* e da *Severidade*.

Entretanto, a equipe multidisciplinar deve considerar também que pode ser usado um processo qualitativo, quantitativo ou a combinação de ambos^(3,4,6,8). Isso é definido no início do processo, após estabelecimento do escopo, definição da ferramenta, das escalas de classificação e dos critérios de aceitação dos riscos⁽⁴⁾.

4.2.3 Classificação dos perigos

Esta etapa tem a finalidade de apoiar e facilitar a tomada de decisões uma vez que é nela que a equipe multidisciplinar deve comparar os *valores de Risco* estimados na etapa anterior (*Análise dos riscos*) com os critérios de aceitação do risco definidos no início do processo^(3,4).

Nesta fase se determina o *Nível do Risco*⁽³⁾: risco alto, risco médio ou risco baixo, por exemplo.

É adequado que a equipe multidisciplinar considere as seguintes questões^(3,6):

- O risco está acima de um nível aceitável?
- O que pode ser feito para reduzir ou eliminar o risco?
- Qual é o equilíbrio adequado entre benefício, risco e recurso?
- São gerados novos riscos como resultado do controle do risco identificado?

Com base no *Nível do Risco* obtido e nas respostas destas perguntas, são tomadas as decisões de aceitar ou de reduzir o risco. Estas decisões são formalmente tomadas na etapa seguinte.

4.3 CONTROLE DOS RISCOS

O propósito do *Controle dos riscos* é reduzir o risco para um nível aceitável.

Para alguns tipos de danos, mesmo as melhores práticas de GRQ podem não eliminar totalmente o risco. Nessas circunstâncias, pode ser decidido aceitar o risco ou reduzi-lo a um nível aceitável^(3,4,6).

A quantidade de esforço utilizada para o controle dos riscos deve ser proporcional ao nível do risco^(3,6). Os tomadores de decisão podem usar diferentes processos, incluindo análise custo-benefício, para entender o nível ideal de controle de risco⁽³⁾.

O nível aceitável do risco deve ser decidido caso a caso^(3,4,6).

Riscos “*inaceitáveis*”, como apresentados na Figura 2, demandam o retorno da equipe multidisciplinar à etapa de *Avaliação dos riscos* para revisar o processo principalmente se estes possuírem relação à requisitos estatutários, legislativos ou regulamentares^(3,7).

A etapa da *Controle dos Riscos* é dividida em duas sub etapas: *Redução dos riscos* e *Aceitação dos riscos*.

4.3.1 Redução dos riscos

A *Redução dos riscos* deve se concentrar em atenuar ou prevenir os riscos à qualidade quando estes excedem um nível especificado⁽³⁾.

Para isso, a equipe multidisciplinar pode estabelecer a implementação de um plano de ação para diminuir a severidade e a probabilidade de ocorrência dos danos, ou ambas, e para aumentar a detectabilidade⁽⁶⁾.

As ações de mitigação e medidas de controle propostas podem envolver um ou mais dos seguintes aspectos, porém, não limitados a estes⁽⁴⁾:

- Decidir não iniciar ou continuar a atividade que dá origem ao risco;
- Remover a fonte do risco;
- Atuar na mudança das probabilidades e consequências;
- Compartilhar/terceirizar o risco, tanto internamente, como externamente;
- Reter o risco por meio de uma decisão fundamentada/justificada.

A implementação de um plano de ação para a redução dos riscos pode introduzir novos riscos no sistema ou aumentar a importância de outros riscos existentes^(3,6,7). Portanto, é apropriado rever a *Avaliação dos riscos* para identificar e ponderar qualquer possível mudança de risco após a implementação de um plano de ação para a redução dos riscos.

4.3.2 Aceitação dos riscos

A *Aceitação dos riscos* é a etapa onde ocorre a decisão formal de aceitar o risco^(3,4).

Independentemente do nível dos riscos observados, a equipe multidisciplinar deve propor melhorias aos controles existentes, sempre que possível, bem como, monitorá-los continuamente para que permaneçam nestas faixas.

4.4 COMUNICAÇÃO DOS RISCOS

Esta fase visa compartilhar as informações evidenciadas no processo de GRQ entre a equipe multidisciplinar, tomadores de decisão e demais partes interessadas^(3,4,6,7).

O processo de GRQ deve ser adequadamente comunicado e documentado. Desse modo, a *Comunicação dos riscos* propicia e garante⁽⁴⁾:

- Às partes interessadas que houve uma abordagem sistemática devidamente conduzida;
- Que as partes interessadas conhecem os riscos e como eles são controlados;
- O registro dos riscos facilitando que as decisões sejam revisadas e o processo seja auditado;
- A justificativa e aprovação apropriada das decisões tomadas;
- O monitoramento e a revisão contínua para sustentar o processo.

As partes podem e devem se comunicar ao longo de todas as etapas do processo de GRQ.

Convém que a equipe multidisciplinar elabore um Relatório descrevendo todas as atividades e discussões que ocorreram no decorrer do processo. Minimamente, este Relatório deve conter:

- Objetivo da avaliação de riscos e o resultado pretendido;
- A relevância do trabalho desenvolvido;
- O escopo da avaliação de riscos;
- A metodologia desenvolvida neste trabalho;
- Apresentação dos riscos, resultados do processo, discussões, suas implicações e impactos, incluindo *Nível do risco*, limitações e incertezas do processo, sempre que pertinente;
- As conclusões obtidas com a avaliação de riscos desenvolvida;
- A identificação da equipe multidisciplinar.

A informação incluída no Relatório deve estar relacionada com a existência, natureza, forma, probabilidade, severidade, aceitabilidade, controles existentes e propostos, tratamento, detectabilidade e/ou quaisquer outros aspectos dos riscos à qualidade⁽⁴⁾.

É adequado que as ações propostas pela equipe multidisciplinar sejam adequadamente descritas e acompanhadas através de um Plano de Gerenciamento de Ações Corretivas e Preventivas.

4.5 REVISÃO DOS RISCOS

A *Revisão dos riscos* objetiva melhorar continuamente a qualidade e a eficácia do processo de GRQ.

O monitoramento e a análise crítica do processo devem considerar todas as suas fases, ou seja, contemplar desde a etapa de *Início do processo de GRQ* até a etapa de *Comunicação dos riscos*.

Os resultados do processo de GRQ devem ser revisados periodicamente para considerar novas experiências e conhecimentos sobre o escopo da avaliação^(3,4,6).

A *Revisão dos riscos* deve observar e reconsiderar, sempre que aplicável, decisões sobre aceitação do risco⁽³⁾.

Convém que para cada processo, uma periodicidade seja estabelecida conforme o nível dos riscos evidenciados⁽³⁾. Independentemente da periodicidade, a Revisão dos riscos pode ser antecipada para reconsiderar as decisões de aceitação dos riscos, bem como, incorporar a avaliação de melhorias e/ou mudanças feitas nos processos⁽⁶⁾.

4.6 INDICADORES

É apropriado que a organização estabeleça indicadores relacionados ao processo de GRQ. A seguir, são apresentados exemplos de indicadores, porém, de modo não exaustivo:

- Quantitativo de riscos de níveis baixos, médios, altos e muito altos por avaliação de riscos realizada, ou por processo produtivo, ou por produto;
- Percentual de riscos altos e muito altos reduzidos por avaliação de riscos realizada, ou por processo produtivo, ou por produto;
- Quantas ações de mitigação propostas foram definidas ou medidas de controle foram melhoradas por avaliação de riscos realizada, ou por processo produtivo, ou por produto;
- Quantitativo de ações corretivas e preventivas estabelecidas que foram realizadas dentro dos prazos pactuados, ou postergadas, ou estão atrasadas;
- Quantos riscos foram reduzidos ou aceitos por avaliação de riscos realizada, ou por processo produtivo, ou por produto.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Embora o processo de GRQ e a tomada de decisão baseada em risco não sejam conceitos novos na indústria farmacêutica, abranger seus princípios de modo estruturado, coerente e

prático é complexo, considerando as diversas referências normativas disponíveis. Isso converge à implementação da metodologia GRQ na organização com maior ou menor ênfase em etapas do processo em consonância às características das diretrizes por ela adotada.

Neste trabalho, foram contempladas as informações, preocupações e orientações consideradas mais amplas a respeito de cada uma das etapas do processo de GRQ com intuito de facilitar a elaboração ou revisão da política de GRQ de indústrias farmacêuticas. Logo, espera-se que os riscos à qualidade destas indústrias sejam corretamente identificados, avaliados e controlados, e a proteção e segurança ao paciente garantidas.

REFERÊNCIAS

- (1) INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE (ICH) - *Pharmaceutical Quality System* - Q10. 2009.
- (2) AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 658 de 30 de março de 2022. *Dispõe sobre as Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos*. Brasília, DF, 2022, publicada no DOU nº 62, 31 de março de 2022.
- (3) INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE (ICH) - *Quality Risk Management* - Q9. 2005.
- (4) ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS (ABNT) NORMA BRASILEIRA (NBR) INTERNATIONAL ORGANIZATION FOR STANDARDIZATION (ISO) 31000: *Gestão de Riscos - Diretrizes*. Rio de Janeiro: ABNT, 2018.
- (5) AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Agenda internacional. *Anvisa estará presente na 45ª reunião do ICH*. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2022/anvisa-estara-presente-na-45a-reuniao-do-ich#:~:text=Em%202019%2C%20a%20Anvisa%20foi,decis%C3%B5es%20de%20governan%C3%A7a%20do%20Conselho>. Acessado em: 1º de novembro de 2022.
- (6) PARENTERAL DRUG ASSOCIATION (PDA), Technical Report N° 54 - *Implementation of Quality Risk Management for Pharmaceutical and Biotechnology Manufacturing Operations*. 2012.
- (7) WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO), Technical Report Series 981, Annex 2 - *WHO guidelines on quality risk management*. 2013.
- (8) ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS (ABNT) NORMA BRASILEIRA (NBR) INTERNATIONAL ELECTROTECHNICAL COMMISSION (IEC)

31010: *Gestão de Riscos - Técnicas para o processo de avaliação de riscos*. Rio de Janeiro: ABNT, 2021.

(9) Costa, C.C. *Avaliação de riscos do processo de monitoramento ambiental de áreas controladas para injetáveis em uma indústria biofarmacêutica*. 2012. 170 f. Dissertação (Mestrado em Gestão, Pesquisa e Desenvolvimento). Instituto de Tecnologia em Fármacos, RJ, 2012.

(10) ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS (ABNT) NORMA BRASILEIRA (NBR) INTERNATIONAL ELECTROTECHNICAL COMMISSION (IEC) 61025: *Fault tree analysis (FTA)*. Geneva, Switzerland: 2006.

(11) ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS (ABNT) NORMA BRASILEIRA (NBR) INTERNATIONAL ELECTROTECHNICAL COMMISSION (IEC) 60812: *Failure modes and effects analysis (FMEA and FMECA)*. Geneva, Switzerland: 2018.

(12) ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS (ABNT) NORMA BRASILEIRA (NBR) INTERNATIONAL ELECTROTECHNICAL COMMISSION (IEC) 61882: *Hazard and operability studies (HAZOP studies) - Application guide*. Geneva, Switzerland: 2016.