



UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO - UFOP
ESCOLA DE FARMÁCIA - EFAR



WILSON MENDES SANTOS

**GESTÃO DE RISCO APLICADA AO CONTROLE DE QUALIDADE DE
MEDICAMENTOS**

OURO PRETO - MG

2023

WILSON MENDES SANTOS

**GESTÃO DE RISCO APLICADA AO CONTROLE DE QUALIDADE DE
MEDICAMENTOS**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Departamento de Farmácia da Escola de Farmácia da Universidade Federal de Ouro Preto como exigência parcial para obtenção do título de Farmacêutico.

Orientadora: Profa. Dra. Jacqueline de Souza

OURO PRETO - MG

2023

SISBIN - SISTEMA DE BIBLIOTECAS E INFORMAÇÃO

S237g Santos, Wilson Mendes.
Gestão de risco aplicada ao controle de qualidade de medicamentos.
[manuscrito] / Wilson Mendes Santos. - 2023.
67 f.: il.: color., tab..

Orientadora: Profa. Dra. Jacqueline de Sousa.
Monografia (Bacharelado), Universidade Federal de Ouro Preto.
Escola de Farmácia. Graduação em Farmácia .

1. Indústria Farmacêutica. 2. Medicamentos. 3. Controle de
qualidade. 4. Avaliação de riscos. I. de Sousa, Jacqueline. II. Universidade
Federal de Ouro Preto. III. Título.

CDU 615.012

Bibliotecário(a) Responsável: Soraya Fernanda Ferreira e Souza- SIAPE: 1.763.787



FOLHA DE APROVAÇÃO

Wilson Mendes Santos

GESTÃO DE RISCO APLICADA AO CONTROLE DE QUALIDADE DE MEDICAMENTOS

Monografia apresentada ao Curso de Farmácia da Universidade Federal de Ouro Preto como requisito parcial para obtenção do título de Farmacêutico

Aprovada em 17 de março de 2023

Membros da banca

Dra. Jacqueline de Souza - Orientador(a) (Universidade Federal de Ouro Preto)
Dr. André Luis Morais Ruela - (Universidade Federal de Ouro Preto)
Dra. Tamires Guedes Caldeira - (Universidade Federal de Juiz de Fora)

A Professora Jacqueline de Souza, orientadora do trabalho, aprovou a versão final e autorizou seu depósito na Biblioteca Digital de Trabalhos de Conclusão de Curso da UFOP em 04/04/2023



Documento assinado eletronicamente por **Jacqueline de Souza, PROFESSOR DE MAGISTERIO SUPERIOR**, em 04/04/2023, às 23:38, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.ufop.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0504422** e o código CRC **23D7DD58**.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de expressar minha profunda gratidão à Professora Jacqueline de Souza pela sua dedicação, paciência e prestatividade durante a orientação deste trabalho, sua orientação foi fundamental para o sucesso deste trabalho e eu sou imensamente grato por seu comprometimento e expertise.

Gostaria de agradecer sinceramente ao meu amigo Rodrigo Faria pela sua colaboração e troca constante de experiências acadêmicas e profissionais, que foram fatores essenciais para o desenvolvimento deste trabalho. Seu companheirismo e contribuição inestimável foram muito valiosos e eu sou extremamente grato por sua amizade e colaboração ao longo deste processo.

Expresso também, meus sinceros agradecimentos a todos os colaboradores do Controle de Qualidade da empresa Pharlab, especialmente à minha supervisora Rayne Sousa e aos técnicos Glaucia Katiuscia e Aldair Severo. O fornecimento de experiências e aprendizados durante o estágio foram fundamentais para meu desenvolvimento profissional e para a realização deste trabalho. Seu apoio e contribuição foram essenciais para o sucesso deste projeto e eu sou muito grato por ter tido a oportunidade de aprender com vocês.

RESUMO

A revisão apresentada neste trabalho destaca a importância da análise de risco na indústria farmacêutica para garantir a qualidade, segurança e a eficácia dos medicamentos produzidos. A análise de risco é um conjunto de metodologias aplicadas para estimar a probabilidade de um efeito indesejado ocorrer em um processo produtivo, e vários métodos podem ser utilizados para realizá-la. Embora as agências reguladoras exijam o gerenciamento de risco na produção de medicamentos, não há uma padronização na sua implementação. O estudo de gerenciamento de riscos é fundamental para a qualidade analítica, o controle de qualidade, a redução de custos e a promoção da melhoria contínua de processos produtivos. Para estudar o tema foram traçados dois objetivos: o primeiro, a reunião de conceitos e ferramentas para análise de risco e o segundo, a apresentação de exemplos sobre a aplicação dessas ferramentas na indústria farmacêutica, por meio da descrição em artigos científicos. Para atingir ambos os objetivos foram realizadas buscas bibliográficas no portal periódicos CAPES e no Google Acadêmico, além da complementação com a consulta a guias das agências reguladoras, como a RDC n°658, que trata das Boas Práticas de Fabricação e o Guia Q9 publicado pelo ICH. Os resultados recuperados possibilitaram listar e conceituar as principais ferramentas utilizadas para a análise de risco. Foram selecionados 448 artigos utilizando as ferramentas e os conceitos mencionados, sendo que 1% deles (4 artigos) foram citados neste trabalho. Através desses artigos, foi possível analisar a forma como os autores caracterizaram os parâmetros críticos do processo e os atributos críticos de qualidade, além de apresentar os resultados por meio de diagramas de causa e efeito e análise do efeito do modo de falha (FMEA) (*Failure Mode and Effect Analysis*). A adoção do gerenciamento de riscos e as abordagens de Qualidade por Design (QbD) e Qualidade por Design Analítico (AQbD) são essenciais para os laboratórios que desejam atender às demandas regulatórias de qualidade e eficiência analítica.

Palavras chaves: análise de risco; controle de qualidade; indústria farmacêutica

ABSTRACT

The review presented in this paper highlights the importance of risk analysis in the pharmaceutical industry to ensure the quality, safety and efficacy of the drugs produced. Risk analysis is a set of methodologies applied to consider the probability of an undesired effect occurring in a production process, and several methods can be used to carry it out. Although regulatory agencies require risk management in drug production, there is no standardization in its implementation. The study of risk management is fundamental for analytical quality, quality control, cost reduction and promotion of continuous improvement of production processes. To study the theme, two objectives were set: the first, the gathering of concepts and tools for risk analysis and the second, the presentation of examples on the application of these tools in the pharmaceutical industry, through the description in scientific articles. To achieve both objectives, bibliographic searches were carried out on the CAPES journal portal and on Google Academic, in addition to complementing it with the consultation of regulatory agency guides, such as RDC n°658, that deals with Good Manufacturing Practices and the Q9 Guide published by the ICH . The retrieved results made it possible to list and conceptualize the main tools used for risk analysis. 448 articles were selected using the tools and concepts mentioned, and 1% of them (4 articles) were cited in this paper. Through these articles, it was possible to analyze how the authors characterized the critical process parameters and critical quality attributes, in addition to presenting the results through cause and effect diagrams and failure mode and effect analysis (FMEA). The adoption of risk management and Quality by Design (QbD) and Analytical Quality by Design (AQbD) approaches are essential for laboratories wishing to meet regulatory demands for quality and analytical efficiency.

Keywords: risk analysis; quality control; pharmaceutical industry.

LISTA DE FIGURAS

| | |
|--|----|
| Figura 1 - Visão geral de um processo típico de gestão do risco à qualidade. | 20 |
| Figura 2 - Fluxograma geral. | 24 |
| Figura 3 - Fluxograma detalhado. | 25 |
| Figura 4 - Diagrama de Causa e Efeito ou Diagrama de Ishikawa. | 26 |
| Figura 5 - Exemplo estrutural de Árvore de Falhas. | 33 |
| Figura 6 - Princípios HACCP para indústrias farmacêuticas. | 35 |
| Figura 7 - Diagrama de Ishikawa para avaliação de risco no laboratório JuLaDQ. | 41 |
| Figura 8 - Fluxo de trabalho de QbD no laboratório e sua aplicação à água de laboratório (BPL: Boas Práticas de Laboratório; BPF: Boas Práticas de Fabricação). | 42 |
| Figura 9 - Abordagem AMLM. | 46 |
| Figura 10 - Visão geral do AQbD para desenvolvimento de métodos analítico. | 48 |
| Figura 11 - Processo de mitigação de riscos. | 50 |
| Figura 12 - Diagrama de Ishikawa mostrando a lista de possíveis modos de falha do método analítico para o desenvolvimento do método alvo de HPTLC. | 51 |
| Figura 13 - Gráfico da pontuação RPN em relação aos possíveis modos de falha do método analítico para avaliação de seu risco no desenvolvimento do método HPTLC por classificação RPN e método de filtragem. | 52 |
| Figura 14 - Valores do número de prioridade de risco (RPN) das áreas de risco antes e depois da implementação da estratégia de controle, conforme descrito nas Tabelas 11 e 12 para o método. | 60 |

LISTA DE TABELAS

| | |
|---|----|
| Tabela 1 - Formulário FMEA..... | 28 |
| Tabela 2 - Critérios para avaliação dos índices de severidade, ocorrência e detecção..... | 30 |
| Tabela 3 - Símbolos comuns da FTA. | 32 |
| Tabela 4 - Avaliação quantitativa da gravidade e probabilidade de ocorrência em três níveis. | 37 |
| Tabela 5 - Avaliação quantitativa do risco. | 37 |
| Tabela 6 - Classificação do risco. | 38 |
| Tabela 7 - Tabela de classificação de risco. | 39 |
| Tabela 8 - Iniciativas da USP sobre conceitos de gerenciamento do ciclo de vida analítico. . | 44 |
| Tabela 9 - FMEA para o procedimento analítico. As características de desempenho do ATP afetadas são especificidade, exatidão e precisão. | 54 |
| Tabela 10 - FMEA para o procedimento analítico. Abordagem de mitigações com a classificação revisada do RPN..... | 57 |

LISTA DE ABREVIACÕES E SIGLAS

| | |
|--------|--|
| ACS | Estratégia de Controle Analítico |
| AFMEA | <i>Advanced Failure Modes and Effects Analysis</i> (Análise do Efeito do Modo de Falha) |
| AMLM | <i>Analytical Method Lifecycle Management</i> (Gerenciamento do Ciclo de Vida do Método Analítico) |
| ANVISA | Agência Nacional de Vigilância Sanitária |
| AQbD | <i>Analytical Quality by Design</i> (Qualidade Analítica por Design) |
| ATP | <i>Analytical Target Profile</i> (Perfil Alvo Analítico) |
| BIL | Bilastina |
| BPF | Boas Práticas de Fabricação |
| BPL | Boas Práticas de Laboratório |
| CLAE | Cromatografia a Líquido de Alta Eficiência |
| CMPs | <i>Critical Methods Parameters</i> (Parâmetros Críticos do Método) |
| CQAs | <i>Critical Quality Attributes</i> (Atributos Críticos de Qualidade) |
| DoE | <i>Design of Experiments</i> (Planejamento de Experimentos) |
| EMA | <i>European Medicines Agency</i> (Agência Europeia de Medicamentos) |
| FAO | <i>Food and Agriculture Organization of the United Nations</i> (Organização das Nações Unidas para Agricultura e Alimentação) |
| FDA | <i>Food and Drug Administration</i> (Agência Federal do Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos Estados Unidos) |
| FMEA | <i>Failure Mode and Effect Analysis</i> (Análise de modo de falha e efeitos) |
| FTA | <i>Fault Tree Analysis</i> (Análise de árvore de falha) |
| HACCP | <i>Hazard Analysis and Critical Control Point</i> (Análise de Perigos e Pontos Críticos de Controle) |
| HAZOP | <i>Hazard and Operability</i> (Análise da Operabilidade de Perigos) |
| HPTLC | <i>High Performance Thin Layer Chromatography</i> (Cromatografia em Camada Delgada de Alta Eficiência) |
| ICH | <i>International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use</i> (Harmonização de Requisitos Técnicos para o Registro de Produtos Farmacêuticos para Uso Humano) |
| IFA | Ingrediente Farmacêutico Ativo |

| | |
|------------|--|
| ISO | <i>International Organization for Standardization</i> (Organização Internacional para Padronização) |
| JuLaDQ | <i>Jimma University Laboratory of Drug Quality</i> (Laboratório de Qualidade de Medicamentos da Universidade de Jimma) |
| MLS | Montelucaste de sódio |
| MODR | <i>Method Operable Design Region</i> (Região de Projeto Operável de Método) |
| NASA | <i>National Aeronautics and Space Administration</i> (Administração Nacional de Aeronáutica e Espaço) |
| NOR | <i>Normal Operating Range</i> (Faixa Operacional Normal) |
| OMS | Organização Mundial da Saúde |
| PC1 | <i>Principal Component 1</i> (Primeiro Componente Principal) |
| PCA | <i>Principal Component Analysis</i> (Análise do Componente Principal) |
| PHA | <i>Preliminary Hazard Analysis</i> (Análise Preliminar de Perigos) |
| PLS | <i>Partial Least Squares</i> (Mínimos Quadrados Parciais) |
| PRX | Piroxicam |
| R_{CV}^2 | Coefficiente de Determinação |
| RMSECV | <i>Root Mean Square Error of Cross Validation</i> (Raiz do Erro Quadrático Médio) |
| RPN | <i>Risk Priority Number</i> (Número de Prioridade do Risco) |
| TMU | <i>Total Measurement Uncertainty</i> (Incerteza de Medição do Alvo) |

SUMÁRIO

| | |
|---|----|
| 1 INTRODUÇÃO..... | 10 |
| 2 Objetivo Geral | 12 |
| 2.1 Objetivo específico 1 | 12 |
| 2.2 Objetivo específico 2 | 12 |
| 3 REFERENCIAL TEÓRICO..... | 13 |
| 3.1 Análise de risco | 13 |
| 3.1.1 Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos – BPF..... | 13 |
| 3.1.2 <i>International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use</i> ou Conferência Internacional sobre Harmonização de Registos Técnicos para o Registo de Produtos Farmacêuticos para Uso Humano (ICH)..... | 14 |
| 3.2 Importância da análise de risco | 15 |
| 3.3 Histórico sobre análise de risco | 15 |
| 3.4 Ferramentas utilizadas para realizar a análise de risco..... | 16 |
| 4 MÉTODO | 17 |
| 4.1 Método 1..... | 17 |
| 4.2 Método 2..... | 17 |
| 5 RESULTADOS | 18 |
| 5.1 Conceitos e ferramentas empregados no Gerenciamento de Risco com foco no Controle de Qualidade de medicamentos. | 18 |
| 5.1.1 Conceitos empregados no Gerenciamento de Risco com foco no Controle de Qualidade de Medicamentos | 18 |
| 5.1.1.1 Gestão de análise de risco..... | 18 |
| 5.1.1.2 Avaliação de risco | 20 |
| 5.1.1.3 Controle de risco..... | 21 |
| 5.1.1.4 Comunicação de riscos | 22 |
| 5.1.1.5 Revisão do risco | 22 |
| 5.1.2. Ferramentas empregadas no Gerenciamento de Risco com foco no Controle de Qualidade de Medicamentos | 22 |
| 5.1.2.1 Métodos para realização da gestão de riscos: fluxogramas e Diagramas de Causa e Efeito ou Diagrama de Ishikawa..... | 23 |

| | |
|---|----|
| 5.1.2.2 Failure Mode and Effect Analysis ou Análise dos Efeitos dos Modos de Falha (FMEA) | 26 |
| 5.1.2.2.1 Etapas do FMEA | 27 |
| 5.1.2.1.2 Formulário do FMEA | 28 |
| 5.1.2.3 Fault Tree Analysis ou Análise da Árvore de Falha (FTA) | 31 |
| 5.1.2.4 Hazard Analysis and Critical Control Point ou Análise de Perigos e Pontos Críticos de Controle (HACCP)..... | 33 |
| 5.1.2.5 Hazard and Operability ou Análise da Operabilidade de Perigos (HAZOP) ... | 35 |
| 5.1.2.6 Preliminary Hazard Analysis ou Análise Preliminar de Perigos (PHA) | 36 |
| 5.1.2.7 Classificação e Filtragem de Riscos | 38 |
| 5.1.2.8 Ferramentas Estatísticas de Suporte | 40 |
| 5.2. Apresentação e discussão dos artigos científicos que contemplam análise de risco | 40 |
| 6 CONSIDERAÇÕES FINAIS | 61 |
| REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 62 |

1 INTRODUÇÃO

No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) preconiza, a partir da Resolução RDC n.º 658, de 30 de março de 2022, as diretrizes gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos que se aplicam às empresas que realizam operações envolvidas na fabricação de medicamentos. De acordo com essa resolução, o sistema de qualidade farmacêutica deve ser robusto de modo que os detentores de autorização de produção devem garantir a qualidade, a eficácia e a finalidade pretendida de seus medicamentos sem que haja risco à saúde do paciente devido a não conformidades inerentes à qualidade (BRASIL, 2022).

É imprescindível que as indústrias farmacêuticas realizem o controle de qualidade de medicamentos com o intuito de verificar e assegurar que os produtos atendam aos padrões de qualidade exigidos (ROCHA; GALENDE, 2014). O conceito de Controle de Qualidade é estabelecido como o conjunto de medidas destinadas a garantir que a produção de lotes de medicamentos satisfaça às normas de identidade, atividade, teor, pureza, eficácia e inocuidade em qualquer etapa da produção (BRASIL, 2019). A execução desse controle pelas indústrias farmacêuticas, além de garantir a adequabilidade de seus produtos diante dos órgãos regulatórios, promove inúmeras vantagens como a redução de tempo de fabricação, desperdícios, otimização de processos e padronização de procedimentos (ROCHA; GALENDE, 2014).

Diante da importância da manutenção contínua da qualidade, frente a necessidade de atingir a excelência nos processos produtivos e o cumprimento das determinações legais, o controle de qualidade tornou-se parte do processo industrial nas indústrias farmacêuticas. Concomitantemente, uma das áreas que monitora o cumprimento das determinações legais é a Garantia da Qualidade, responsável por auxiliar e documentar as atividades produtivas da fábrica. Este apurado controle é realizado a partir das aplicações das Boas Práticas de Fabricação (BPF) (AMORIM; GARCIA-AMOEDO 2021).

As BPF são de suma importância na fabricação de um medicamento, estabelecendo regulamentações que, além de serem compulsórias, possuem o objetivo de antecipar e prevenir problemas durante o processo produtivo (MORAES; 2018).

Visando definir quais as variáveis que podem ocorrer durante o processo produtivo e impactar na qualidade do produto final, na RDC n.º 658/22, surge a definição de variável crítica do processo produtivo e a exigência da análise de risco durante o desenvolvimento de medicamentos. Por meio desse estudo cria-se um recurso sistemático de avaliação, controle e comunicação de riscos que podem afetar a qualidade do medicamento. O Gerenciamento de

Risco é uma abordagem que deve atender em última instância a segurança do paciente e sua realização deve ser sustentada no conhecimento científico e a partir da experiência com o processo (BRASIL, 2022).

Diante deste contexto, a análise de risco pode ser conceituada como um conjunto de metodologias aplicadas a fim de considerar a probabilidade de um efeito indesejado acontecer, seja por um agente físico, químico, biológico ou inerente das condições específicas de um processo industrial (MOLAK, 1997). Embora o tema exigido pelas agências reguladoras e sua aplicação pelas indústrias farmacêuticas otimize a produção, reduzindo gastos e a geração de resíduos, a implementação do gerenciamento de risco não possui uma padronização (COUTINHO et al., 2009). Além disso, podem existir incongruências no entendimento compartilhado das aplicações da gestão de risco a depender das partes interessadas, incluindo o governo, a indústria, médicos e pacientes. As aplicações adequadas do gerenciamento de risco a partir do conhecimento das ferramentas é fundamental para alinhar os objetivos entre estas partes (ICH Q9, 2005).

A tomada de decisões em processos críticos pode ser facilitada com a utilização da análise de risco, auxiliando na implementação de intervenções e no direcionamento do monitoramento de resultados (FAO & WHO, 2005). Na indústria farmacêutica, podem ser utilizados diversos métodos, tais como: *Fault Tree Analysis* ou Análise de árvore de falha (FTA); *Failure Mode and Effect Analysis* ou Análise de modo de falha e efeitos (FMEA); *Hazard and Operability* ou Análise da Operabilidade de Perigos (HAZOP) e *Preliminary Hazard Analysis* ou Análise Preliminar de Perigos (PHA) (ICH Q9).

A abordagem desse tema neste trabalho objetiva revisar os assuntos pertinentes à análise de risco, bem como suas aplicações, com o intuito de elaborar material bibliográfico disponível para consulta que contribua com a formação e orientação de profissionais atuantes nas indústrias farmacêuticas.

O tema apresentado, gerenciamento de risco aplicado ao controle de qualidade de medicamentos, possui significativa relevância para a indústria farmacêutica e pode ser aplicado por diversos níveis de profissionais envolvidos na produção de medicamentos: auxiliares administrativos, técnicos, analistas, farmacêuticos, supervisores de setores e gerentes. O entendimento e aplicação do tema por esses profissionais, contribui para a diminuição de recursos alocados em consonância com a manutenção da qualidade de produtos e, conseqüentemente, a segurança e eficácia dos medicamentos que são fatores imprescindíveis para a sustentabilidade e saúde econômica da empresa.

As aplicações deste tema estendem-se, ainda, para as agências regulatórias. A análise de risco tornou-se um marco regulatório e a linguagem acessível, o detalhamento de etapas/conceitos e a roteirização abordadas neste trabalho, além de facilitar suas aplicações, promovem uma confluência comunicativa entre os setores regulador e os regulados.

A elaboração deste trabalho é relevante para a formação acadêmica de profissionais alinhados com temas atuais, contribuindo com o compromisso das instituições de ensino no sentido de acompanhar as demandas do mercado de trabalho e de ministrar conteúdos programáticos inovadores. As abordagens do gerenciamento de risco podem auxiliar no treinamento de profissionais para executar a atividade e propor melhorias e inovações no mercado de trabalho.

A realização deste trabalho promove, também, benefícios aos demais público e leitores e poderá guiá-los com informações e referências sobre a gestão da análise de risco em um único trabalho. A partir das informações propostas com exemplos e aplicações, o leitor poderá adequar o tema a sua realidade.

2 OBJETIVO GERAL

Compilar conceitos relativos à análise de risco e demonstrar por meio de publicações científicas suas aplicações.

2.1 Objetivo específico 1

Realizar uma revisão narrativa sobre os conceitos e ferramentas empregados no Gerenciamento de Risco com foco no Controle de Qualidade de medicamentos na indústria farmacêutica.

2.2 Objetivo específico 2

Compilar conceitos relativos à análise de risco e demonstrar por meio de publicações científicas suas aplicações.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Análise de risco

A produção industrial farmacêutica tem evoluído no sentido de ofertar novas opções terapêuticas. Associado a essa premissa estão as ferramentas de qualidade que visam produzir mais unidades dos medicamentos/produtos segundo as especificações, minimizando falhas de processo e não conformidades. Com isso ocorre redução de custos associados ao processo industrial, redução na geração de resíduos e impactos ambientais. Neste contexto, a Anvisa publicou na RDC n.º 658 as Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos, resolução que trata das Boas Práticas de Fabricação e incluiu o tema análise de riscos. Esta é a estimativa do risco associado aos perigos identificados. É o processo qualitativo ou quantitativo de vincular a probabilidade de ocorrência e gravidade dos danos. Em algumas ferramentas de gestão de riscos, a capacidade de detectar o dano (detectabilidade) também é fator na estimativa de risco (BRASIL, 2022).

Neste cenário, os profissionais formados atualmente serão demandados quanto a realização da Avaliação de riscos, que consiste na identificação de perigos e na análise e avaliação de riscos associados à exposição a esses perigos. As avaliações de risco de qualidade começam com uma descrição do problema ou pergunta de risco bem definida. Quando o risco em questão é bem definido, uma ferramenta de gestão de risco apropriada e os tipos de informações necessárias para abordar a questão de risco serão mais facilmente identificáveis (BRASIL, 2022).

3.1.1 Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos – BPF

As indústrias farmacêuticas fazem parte de um segmento substancial do sistema de saúde, são responsáveis pela fabricação e comercialização de produtos farmacêuticos, produtos biológicos e dispositivos médicos que auxiliam no diagnóstico e no tratamento de doenças. É indispensável que os produtos produzidos apresentem qualidade satisfatória, caso contrário, estes podem proporcionar efeitos adversos graves e comprometer a saúde dos pacientes (JAIN, et al., 2022).

Ao longo dos anos, as regras de fabricação de medicamentos evoluíram consideravelmente após a ocorrência de desastres envolvendo a utilização de medicamentos com qualidade insatisfatória que promoveram graves prejuízos à saúde ou que levaram ao óbito

de pacientes. Alguns desses desastres, tiveram grande repercussão midiática e em resposta a essas tragédias as autoridades sanitárias de diversos países evoluíram as medidas restritivas relacionadas à produção de medicamentos (IMMEL, 2001).

Com o intuito de promoção da saúde humana e conseqüentemente, a melhoria da qualidade de vida, as BPF abordam em linhas gerais requisitos para a fabricação de medicamentos. Trata-se de um instrumento regulatório e técnico que estabelece padrões de qualidade, garantindo que os medicamentos sejam constantemente controlados, objetivando a minimização dos riscos envolvidos em qualquer etapa de fabricação (BRASIL, 2022).

Existem organizações públicas e privadas, instituições e autoridades reguladoras ao nível nacional e internacional que, em conjunto com a Indústria Farmacêutica, trabalham constantemente em cooperação para alinhar as diretrizes e leis relacionadas às BPF (GOUVEIA, et al., 2015).

No Brasil as BPF são regulamentadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária e internacionalmente existem autoridades reguladoras, como a *U.S. Food and Drug Administration* ou Agência Federal do Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos Estados Unidos (FDA) e a *European Medicines Agency* ou Agência Europeia de Medicamentos (EMA) que objetivam regulamentar, fiscalizar e garantir os mais altos padrões de eficácia, qualidade e segurança em qualquer processo que envolva a fabricação de produtos para a saúde (GOUVEIA, et al., 2015).

Segundo a Resolução RDC n.º 658, de 30 de março de 2022 da ANVISA, o Sistema de Qualidade Farmacêutica deve ser abrangente e corretamente implementado conforme as BPF e ainda, deve-se considerar a incorporação dos princípios do Gerenciamento de Risco de Qualidade englobando o uso de ferramentas apropriadas para este fim (BRASIL, 2022).

3.1.2 *International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use* ou Conferência Internacional sobre Harmonização de Registos Técnicos para o Registo de Produtos Farmacêuticos para Uso Humano (ICH)

A ICH é uma organização internacional fundada pelas autoridades reguladoras de medicamentos da Europa, Japão e Estados Unidos que realiza recomendações e implementação de normas da *International Organization for Standardization* ou Organização Internacional para Padronização (ISO) (GOUVEIA, et al., 2015).

O objetivo da ICH é compilar requisitos técnicos inerentes da regulamentação de produção de medicamentos com intuito de harmonizar a interpretação e aplicações de diretrizes

técnicas com disposição de reduzir duplicidade de testes durante a pesquisa, desenvolvimento e controle de qualidade de medicamentos. Desta forma, o ICH é de fundamental importância para as Indústrias Farmacêuticas, devido à redução do tempo de desenvolvimento farmacotécnico de novos medicamentos, possibilitando a economia de recursos. Além disso, auxilia as autoridades reguladoras ao mitigar as dificuldades peculiares no processo de revisão de submissões referentes a cada região e auxiliar na globalização de diretrizes (MOLZON et al., 2021). Uma das diretrizes abordadas pela ICH refere-se à Gestão de Risco à Qualidade (Q9). Trata-se de um manual que fornece especificamente princípios e exemplos de ferramentas que podem ser utilizadas pelas indústrias farmacêuticas para melhorar a tomada de decisão baseada na avaliação de risco, reduzindo a subjetividade e proporcionando confiabilidade aos órgãos regulatórios (ICH Q9, 2005).

3.2 Importância da análise de risco

A Gestão de Risco da Qualidade pode ser aplicada a todos os aspectos da qualidade farmacêutica, incluindo: processos de desenvolvimento, fabricação e distribuição. Pode auxiliar na inspeção e submissão/revisão de todo o ciclo de vida de: substâncias; medicamentos; produtos biológicos e biotecnológicos; matérias-primas; solventes; excipientes; materiais de embalagem e rotulagem, permitindo decisões eficazes e consistentes baseadas em risco, facilitando processos industriais e regulamentares (GOUVEIA, et al., 2015).

Uma Gestão de Risco da Qualidade eficaz facilita e melhora as tomadas de decisões, podendo fornecer agentes reguladores com maior garantia de uma empresa capaz de lidar com os potenciais riscos e pode afetar benéficamente a extensão e nível da inspeção regulatória direta (SARAIVA, 2016).

3.3 Histórico sobre análise de risco

A análise de risco começou a ser utilizada no final da década de 1940, para análise de falhas em sistemas e equipamentos do exército americano por meio da ferramenta FMEA. A partir da década de 1960 a Administração Nacional de Aeronáutica e Espaço (NASA) aprimorou a ferramenta FMEA que foi utilizada no projeto Apollo (BASTOS, 2006).

A partir da década de 1970 a análise de risco se difundiu pelo setor industrial automobilístico, como o surgimento de outras ferramentas de suporte como FTA (desenvolvida pela empresa Bel a pedido da Força Aérea Americana para o sistema de mísseis balísticos

intercontinentais), a *Hazard Analysis and Critical Control Point* ou Análise de Perigos e Pontos Críticos de Controle (HACCP) (pela empresa de alimentos Pilsbury, que pesquisava alimentos para os astronautas da NASA) e a HAZOP (pelo grupo petroquímico ICI no projeto de uma planta de Fenol) (GAYARD, 2009).

Na área farmacêutica, o primeiro aparecimento da análise de risco ocorreu em um relatório do FDA em 2004. Neste relatório, entretanto, a agência não faz recomendações para a indústria aplicar o gerenciamento de riscos. Tal recomendação só ocorreu em 2005 em uma publicação da Conferência Internacional de Harmonização de Requerimentos Técnicos para registro de medicamentos para uso humano (*International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use - ICH*) intitulada guia para gestão de riscos da qualidade (*Quality Risk Management ICH Q9*) que foi aprovado pela FDA integralmente em junho de 2006 (GAYARD, 2009).

No Brasil, a análise de risco foi demandada pelo setor farmacêutico a partir da RDC nº17 de 2010, para ser utilizada na realização de validação durante estágios críticos no desenvolvimento de produtos (BRASIL, 2010). Sequencialmente, em 2016 a avaliação de risco como requisito regulatório foi incluída na RDC n.º73/2016, publicada pela Anvisa. Esta resolução trata das mudanças pós-registro de medicamentos e visa demonstrar a segurança da ampliação de limites de especificação quando não impactam na qualidade e segurança do medicamento, após a realização de mudanças em sua formulação pelo fabricante (BRASIL, 2016).

Somente em 2019 na RDC n.º301 que dispõe sobre as Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos, foi incluído o Gerenciamento de Risco como ferramenta do sistema de qualidade farmacêutica com as especificações de seus princípios (BRASIL, 2019). Tal inclusão foi mantida e detalhada na RDC n.º 658/2022 que está vigente e dispõe sobre as Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. (BRASIL, 2022).

3.4 Ferramentas utilizadas para realizar a análise de risco

As ferramentas de análise de risco foram desenvolvidas para auxiliar nas tratativas de minimização de riscos em resposta aos crescentes avanços tecnológicos e ao dinamismo do modo produtivo diante da preocupação com a segurança dos medicamentos (RODRIGUES; DUFLOTH; CALDEIRA, 2020).

Nas indústrias farmacêuticas, os riscos à qualidade são comumente avaliados e gerenciados de diversas maneiras informais por meio de procedimentos empíricos ou internos,

com base em observações, tendências e informações pertinentes. Como recurso aprimorado, existem ferramentas conhecidas de gestão de risco que podem ser utilizadas tanto pelas indústrias quanto pelos reguladores, algumas dessas ferramentas são: Métodos básicos de facilitação da gestão de riscos (fluxogramas, fichas de controle etc.); FMEA; Análise do Nível Crítico; FTA; HACCP; HAZOP; PHA; Classificação e Filtragem de Riscos e Ferramentas Estatísticas de Suporte (ICH Q9, 2005).

4 MÉTODO

A metodologia adotada no trabalho envolve revisão bibliográfica sobre os temas: Gerenciamento de riscos aplicado ao controle de qualidade na produção de medicamentos.

4.1 Método 1

Para a revisão narrativa sobre os conceitos e ferramentas empregados no Gerenciamento de Risco com foco no Controle de Qualidade de medicamentos na indústria farmacêutica, foram realizadas pesquisas por resoluções e guias publicados pelo ICH, EMA, FDA e Anvisa, bem como, artigos científicos obtidos por meio de buscas no Google Acadêmico e portal Periódicos CAPES, utilizando as palavras-chave gerenciamento de risco). As pesquisas foram realizadas a partir de cada conceito necessário para as definições abordados neste trabalho.

4.2 Método 2

Para a realização desse trabalho de revisão bibliográfica foi realizada uma busca por artigos científicos no Portal de Periódicos CAPES (<https://www-periodicos-capes-gov-br.ez1.periodicos.capes.gov.br/index.php?>) utilizando as palavras-chave “Risk analysis and drug quality control” em busca de conceitos relativos à análise de risco e demonstrações de aplicações no controle de qualidade.

Com a busca inicial, a partir dos termos “Risk analysis and drug quality control” o Portal de Periódicos CAPES recuperou 22.002 artigos no total. Na sequência, foram empregados dois filtros à pesquisa: o primeiro, baseado nos artigos mais recentes “últimos 4 anos”; o segundo, baseado no idioma “inglês”. A pesquisa então, recuperou 448 artigos e dentre os quais foram selecionados 4 artigos (aproximativamente 1%) para exemplificar a aplicação das ferramentas para análise de risco. A seleção dos artigos foi baseada nas informações contendo aplicações

diretas e claras das ferramentas e conceitos sobre a gestão de risco voltadas para o controle de qualidade. A pesquisa foi realizada no dia 08/01/2023.

5 RESULTADOS

Na apresentação da revisão narrativa sobre conceitos e ferramentas utilizados no Gerenciamento de Risco com foco no Controle de Qualidade de medicamentos na indústria farmacêutica, serão revelados os resultados. Além disso, serão mencionados quatro artigos recuperados durante a revisão bibliográfica realizada para expor as aplicações de algumas ferramentas de análise de risco.

5.1 Conceitos e ferramentas empregados no Gerenciamento de Risco com foco no Controle de Qualidade de medicamentos.

O gerenciamento de risco abrange várias etapas, é uma tarefa complexa que exige o uso de várias ferramentas e técnicas, e a escolha da melhor abordagem depende das características específicas do processo ou sistema em análise e da equipe envolvida. A aplicação adequada do gerenciamento de risco é crucial para garantir a eficácia e qualidade dos medicamentos produzidos e a melhoria contínua dos processos e métodos analíticos (RODRIGUES; DUFLOTH; CALDEIRA, 2020).

5.1.1 Conceitos empregados no Gerenciamento de Risco com foco no Controle de Qualidade de Medicamentos

Os conceitos do gerenciamento de risco são essenciais para a ampliação de seu entendimento e posteriormente, sua aplicação. Existem vários conceitos empregados para gerenciar riscos na indústria farmacêutica, incluindo a avaliação, a análise, o controle, a comunicação e revisão de riscos (ICH Q9, 2005).

5.1.1.1 *Gestão de análise de risco*

O sistema de qualidade nas indústrias farmacêuticas é um processo em aprimoramento e a gestão de risco é um valioso componente de um sistema de qualidade eficaz e eficiente (ICH Q9, 2005). Pode-se considerar, que a criação dos órgãos regulatórios foi fundamentada na

necessidade de proteção dos pacientes quanto aos riscos à saúde e à segurança inerente do uso de medicamentos (SILVA; COSTA; LUCCHESI, 2018).

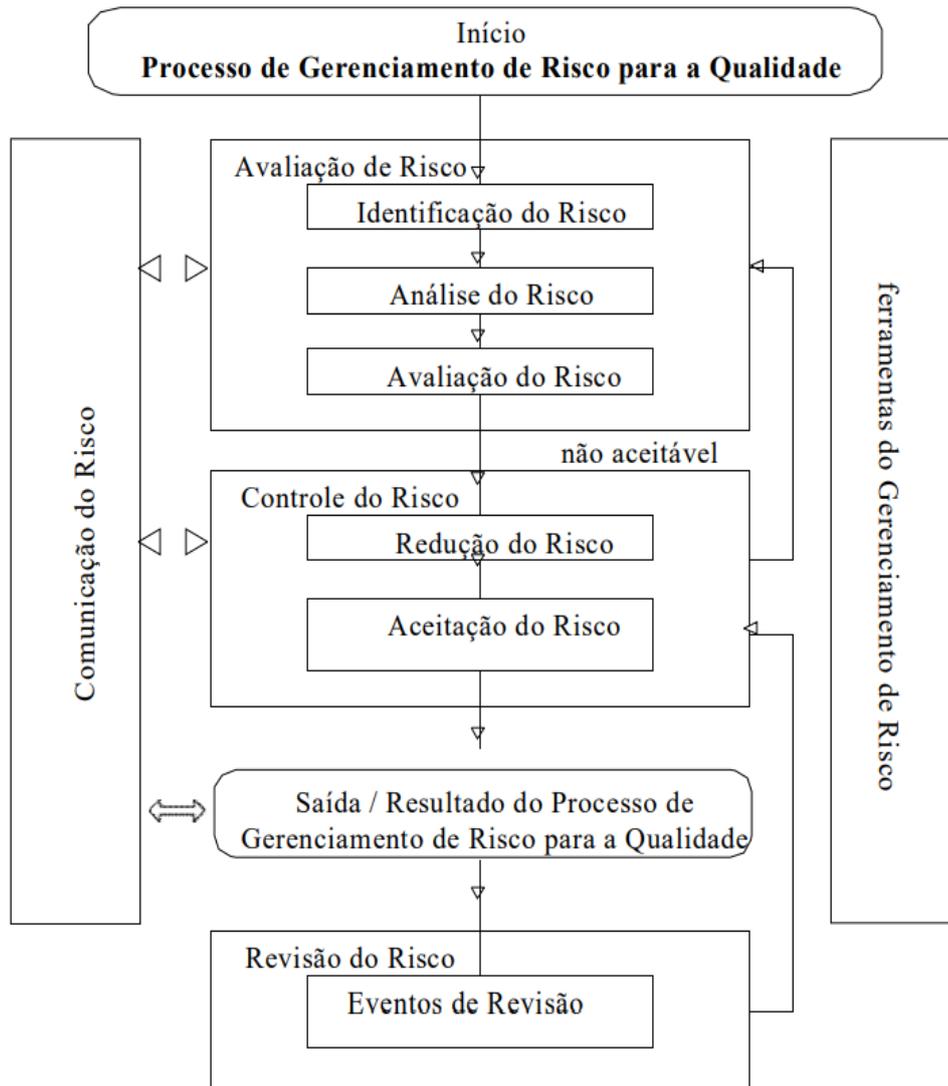
A análise de risco foi considerada pela FDA como ferramenta integral para a tomada de decisões. É utilizada para orientar e organizar definições regulatórias, incluindo deliberações comerciais de nível nacional e internacional (BUCHANAN; DENNIS; MILIOTIS, 2004).

É essencial que a análise de risco seja realizada por equipes multidisciplinares e que estejam envolvidos em sua elaboração especialistas das áreas como controle de qualidade; garantia da qualidade; assuntos regulatórios e produção, além de profissionais conhecedores sobre o risco na gestão de processos da indústria (ICH Q9, 2005).

A gestão de análise de risco abrange a ordenação das atividades relacionadas à avaliação do risco, controle de risco e comunicação de risco (BUCHANAN; DENNIS; MILIOTIS, 2004). Sua elaboração necessita da aplicação de dados científicos, para ser realizada de maneira consistente, aberta, transparente, clara e devidamente documentada. Havendo ainda, a possibilidade da realização de reavaliação e revisão, caso novas evidências científicas abordem considerações de incertezas e variabilidade (FAO & WHO, 2005).

Na figura 1 está representado o esquema geral sistemático de gerenciamento de risco à qualidade, presente no guia ICH Q9.

Figura 1- Visão geral de um processo típico de gestão do risco à qualidade.



Fonte: ICH Q9 (2005).

5.1.1.2 Avaliação de risco

A avaliação de risco deve ser iniciada a partir da descrição clara e objetiva do problema ou da definição do risco em questão. Consiste na identificação de perigo, análise e avaliação dos riscos (ICH Q9, 2005). Durante essas etapas pode-se utilizar uma ou mais ferramentas que auxiliem na resolução do problema associado a um processo ou produto (DAS, et al., 2014).

Identificação de riscos: trata-se da abordagem sistemática de informações relacionadas aos perigos e falhas, nessa etapa pode-se utilizar informações contidas em dados históricos associados, opiniões profissionais e análise teórica. O objetivo nessa fase é estabelecer as possibilidades de erro, bem como as possíveis consequências envolvendo procedimentos ou

processos críticos em relação a obtenção de resultados desejados ou em questão (ICH Q9, 2005). A identificação abrangente deve ser criteriosa, caso um risco não seja identificado nesta etapa, não haverá sua análise nas etapas subsequentes (NBR ISO 31000, 2018).

Ao identificar os riscos, é necessário incluir as causas e as respectivas consequências. Pode ser implementado um exame de reações em cadeia provocadas pelas consequências específicas, incluindo assim, efeitos cumulativos e em cascata (NBR ISO 31000, 2018).

Análise de riscos: aborda-se a relação entre o risco associado e a identificação dos perigos (ICH Q9, 2005). As consequências e a probabilidade de ocorrência da causa raiz do risco devem ser combinadas para determinar o nível do risco, bem como a interdependência dos diferentes riscos associados às fontes. As divergências postuladas entre opiniões de especialistas devem ser ressaltadas, além de fatores como: a incerteza; a qualidade; a quantidade; a disponibilidade e as limitações da modelagem (NBR ISO 31000, 2018).

A partir da modelagem da extrapolação de estudos experimentais ou dados disponíveis determinam-se as consequências e probabilidades que podem ser expressas em termos tangíveis e intangíveis. O nível de detalhamento da análise de risco dependerá do grau do risco, do tipo de risco, dos dados e recursos disponíveis. Consoante as circunstâncias, a análise de risco pode ser quantitativa, semiquantitativa, qualitativa ou uma confluência destas (NBR ISO 31000, 2018).

Avaliação dos riscos: pode ser iniciada com apontamentos realizados em inspeção sanitária a partir de técnicas utilizadas por fiscais para identificar possíveis falhas de produção (RODRIGUES; DUFLOTH; CALDEIRA, 2020). O propósito da avaliação de risco é fundamentar a tomada de decisões a partir da análise de risco, importando o tratamento e a prioridade para a implementação de soluções (NBR ISO 31000, 2018).

Os resultados presentes na avaliação de risco permitem o mapeamento das principais falhas nas estruturas e serviços de saúde, e constrói importantes instrumentos de direcionamento das ações, tanto por parte do setor regulado quanto do poder público (RODRIGUES; DUFLOTH; CALDEIRA, 2020).

5.1.1.3 Controle de risco

Nesta etapa, ocorre a tomada de decisão sobre quais riscos devem ser reduzidos e quais são aceitáveis. As decisões tomadas devem ser claramente justificadas (DAS et al., 2014).

A redução de riscos contempla ações implementadas visando mitigar a gravidade e consequentemente diminuir a probabilidade de dano. A implementação de processos que melhorem o monitoramento de perigos e riscos também pode ser utilizada como estratégia (ICH Q9, 2005).

Existem ainda, situações em que os riscos são avaliados como muito baixo ou em circunstâncias onde a gestão de risco foi aplicada, mas riscos residuais permanecem, para estes casos pode-se optar pela aceitação do risco, desde que seja comprovado que houve a redução do risco para um nível aceitável (ICH Q9, 2005).

5.1.1.4 Comunicação de riscos

A comunicação de riscos é o resultado do processo de gestão de risco à qualidade, que envolve o compartilhamento de informações sobre o risco entre os tomadores de decisão (ICH Q9, 2005). Este processo deve ser devidamente documentado e as atividades envolvidas devem ser rastreáveis (NBR ISO 31000, 2018). As informações inseridas devem mencionar claramente a natureza, gravidade, a probabilidade, controle, tratamento e detectabilidade dos aspectos dos riscos à qualidade (ICH Q9, 2005).

5.1.1.5 Revisão do risco

Assim como qualquer processo de gestão da qualidade a gestão de riscos, após implementada, deve possuir um mecanismo para revisar e monitorar os eventos inerentes. É necessário considerar novos conhecimentos e experiências, bem como eventos que podem impactar a decisão original de gestão de risco à qualidade (ICH Q9, 2005).

Uma revisão de risco pode ocorrer, por exemplo, a partir do recolhimento (recall) de um produto decorrente de uma avaliação de reclamações recebidas após a implementação da gestão de risco. Novas informações recolhidas sobre eventos adversos ou reclamações de produtos podem ser indícios substanciais para a realização de revisão (DAS, et al., 2014).

5.1.2. Ferramentas empregadas no Gerenciamento de Risco com foco no Controle de Qualidade de Medicamentos

Existem diversas ferramentas e metodologias disponíveis para a identificação e gestão de riscos em diferentes setores e atividades, é importante reconhecer não haver uma abordagem

perfeita ou universalmente aplicável. A escolha da ferramenta ou método mais adequado dependerá das características do processo, produto ou sistema em análise, do nível de detalhamento e complexidade desejados, das informações disponíveis e da equipe envolvida (RUPPENTHAL; ELISA, 2013).

É importante ressaltar que a equipe envolvida na gestão de riscos desempenha um papel crucial na escolha e aplicação das ferramentas e metodologias. É necessário que os membros da equipe tenham conhecimento e experiência para utilizar as ferramentas de forma adequada e interpretar corretamente os resultados obtidos (RUPPENTHAL; ELISA, 2013).

A gestão de riscos é uma tarefa complexa que exige a utilização de diversas ferramentas e técnicas para ser eficaz. A escolha da melhor abordagem dependerá das características específicas do processo ou sistema em análise e da equipe envolvida. O uso combinado de várias ferramentas de gestão de riscos pode aumentar a precisão e a abrangência da análise, contribuindo para uma tomada de decisão mais informada e segura (RUPPENTHAL; ELISA, 2013).

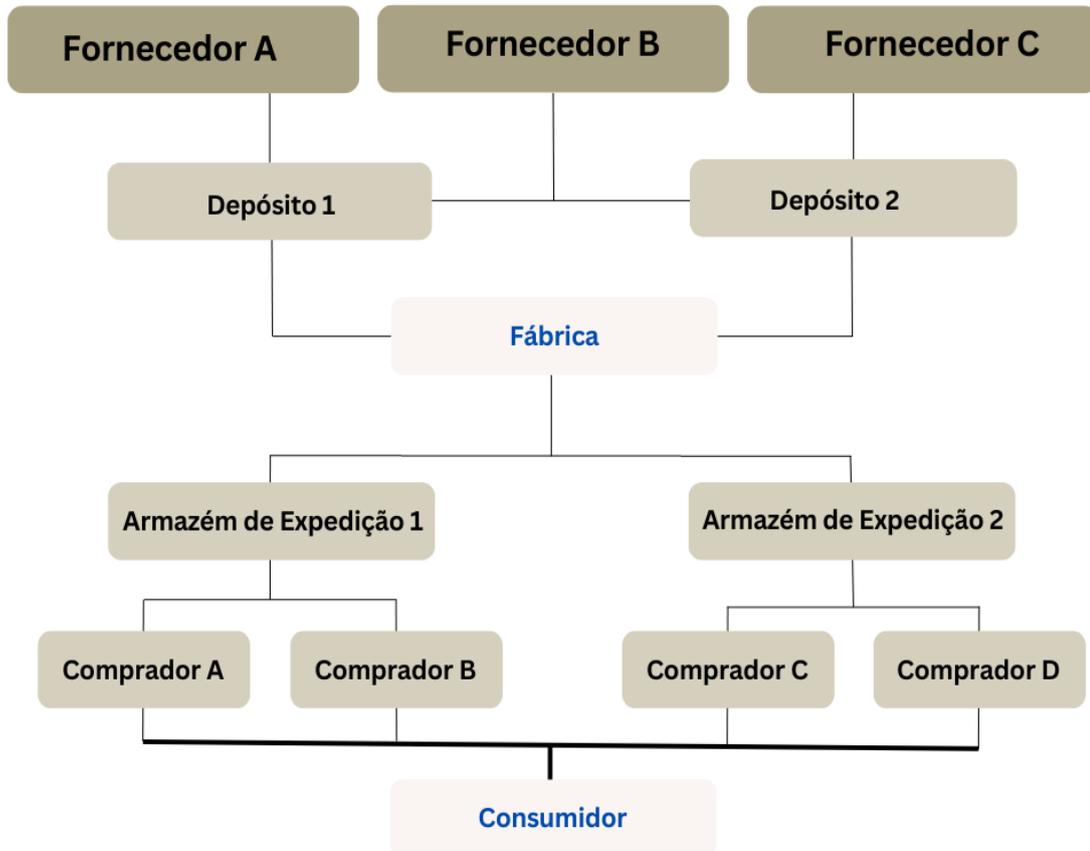
5.1.2.1 Métodos para realização da gestão de riscos: fluxogramas e Diagramas de Causa e Efeito ou Diagrama de Ishikawa

Os fluxogramas podem ser utilizados como recurso visual de operações para identificar perdas ou falhas potenciais, que devem conter a totalidade das operações. O fluxograma deve ser detalhado e a sequência das operações devidamente indicadas contendo em sua estrutura as pontuações críticas (RUPPENTHAL; ELISA, 2013).

Quanto maior o detalhamento contido nos fluxogramas, maiores serão as condições de identificação de riscos ou perdas potenciais. Pode-se elaborar um fluxograma com a participação de uma equipe multidisciplinar para que sua composição seja amplamente detalhada (RUPPENTHAL; ELISA, 2013).

De maneira genérica, podemos considerar o mapeamento de um processo disposto na Figura 2 que fornece informações do fluxo geral em etapas produtivas desde a composição de fornecedores até a saída do produto final e a entrega ao consumidor.

Figura 2 - Fluxograma geral.



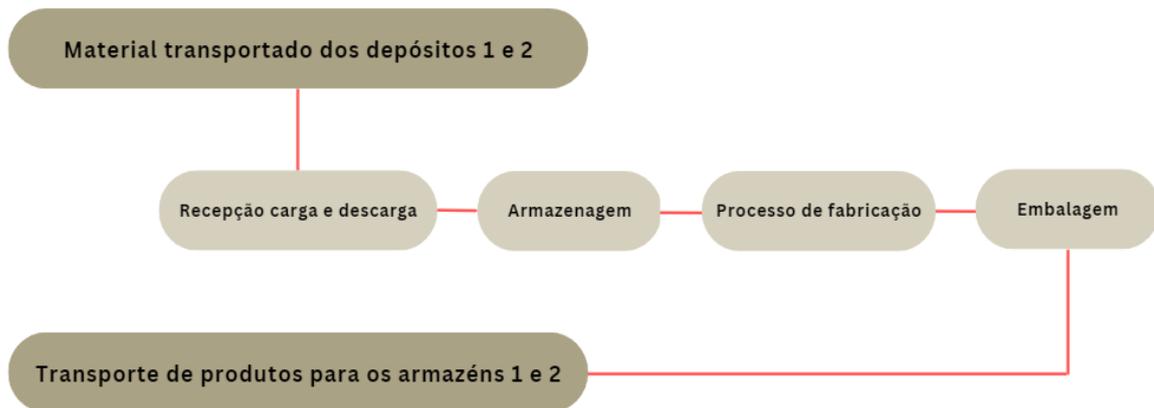
Fonte: Adaptado de RUPPENTHAL; ELISA, (2013).

A partir deste fluxograma pode adicionar algumas informações, como:

- i. A relação entre as matérias-primas e fornecedores, produtos e serviços;
- ii. O tipo da construção dos depósitos, a qualidade de armazenagem e localização;
- iii. Formas de transporte entre compartimentos;
- iv. Características da localização, construção, equipamentos e processos realizados na fábrica;
- v. Sistemas de compra e vendas.

Após a construção do fluxograma geral (Figura 2), pode-se elaborar um fluxograma detalhado (Figura 3). Apontamentos detalhados podem conduzir para a identificação de riscos pontuais (RUPPENTHAL; ELISA, 2013).

Figura 3 - Fluxograma detalhado.



Fonte: Adaptado de RUPPENTHAL; ELISA, (2013).

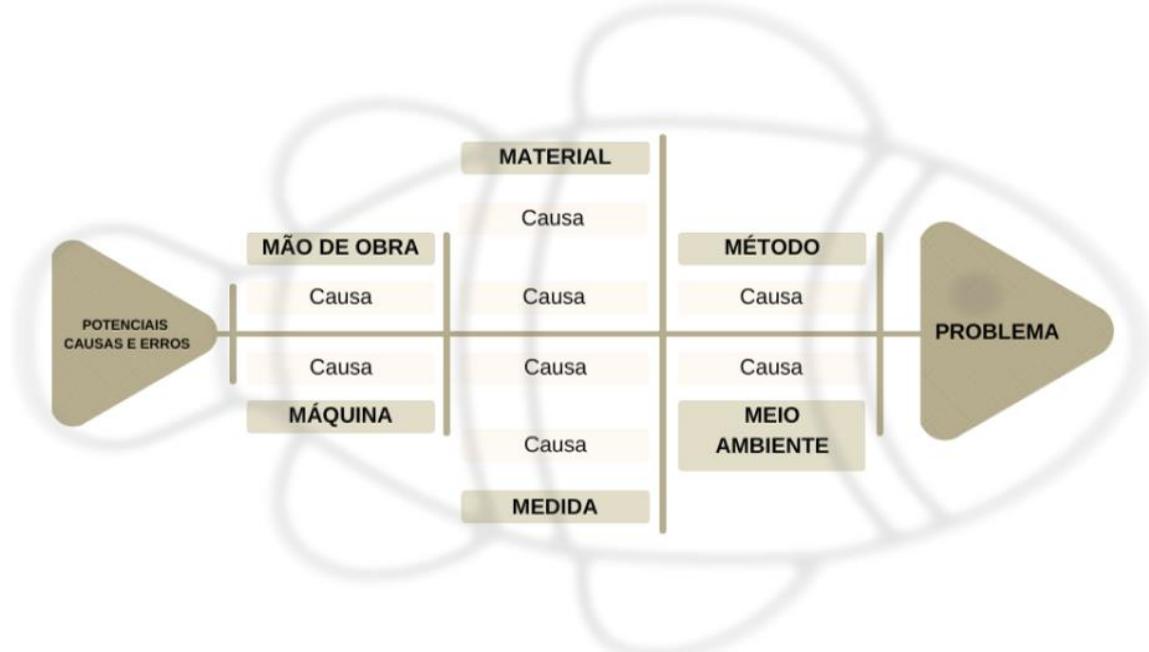
Alguns apontamentos críticos podem ser detalhados a partir do fluxograma, como:

- i. Perdas de qualidade de produtos durante carga e descarga;
- ii. Perdas de qualidade de produtos no armazenamento;
- iii. Redução das operações de fabricação como consequência de danos às instalações e ao processo de fabricação;
- iv. Danos por responsabilidade técnica de colaboradores, promovendo defeitos dos produtos.

Esses apontamentos são exemplos genéricos que podem conduzir à identificação de riscos. Outros recursos também podem ser utilizados, tais como a análise de planos de contas e relatórios financeiros (RUPPENTHAL; ELISA, 2013).

Outra ferramenta que pode ser utilizada na avaliação de riscos é o diagrama de causas e efeitos de falhas, também chamado de diagrama de Ishikawa ou espinha de peixe, devido à semelhança de sua representação gráfica (Figura 4) (RUPPENTHAL; ELISA, 2013).

Figura 4 - Diagrama de Causa e Efeito ou Diagrama de Ishikawa.



Fonte: Adaptado de RUPPENTHAL; ELISA, (2013).

Para a construção de um diagrama de consequências seleciona-se um evento, posteriormente cada evento é questionado quanto as potenciais causas e os erros inerentes a ele. A principal vantagem desse método é a possibilidade de qualificar e quantificar as consequências dos eventos críticos de ampla repercussão e a avaliação da vulnerabilidade do meio ambiente, da comunidade e de terceiros em geral. As causas dos problemas podem ser adicionadas ao diagrama a partir de um levantamento (*Brainstorming*) feito entre o grupo de especialistas deste projeto. Alguns pontos fortes desse diagrama são apresentados a seguir (RUPPENTHAL; ELISA, 2013).

- i. Auxilia na compilação dos direcionadores (causas de falhas) para a solução do problema;
- ii. É excelente ferramenta de comunicação;
- iii. Expõe um paralelo entre efeito e suas causas.

5.1.2.2 Failure Mode and Effect Analysis ou Análise dos Efeitos dos Modos de Falha (FMEA)

A FMEA é amplamente utilizada, não somente na indústria farmacêutica, mas também em indústrias aeronáutica, automotiva, de *software*, serviços de alimentação, e muitas outras para atestar a qualidade e a segurança de produtos e serviços (MASCIA, et al., 2020).

A FMEA é uma abordagem sistemática para identificar todas as possíveis falhas em um projeto, no processo de fabricação, no produto ou serviço. Este método é utilizável para monitorar e organizar as falhas, suas causas e seus efeitos no processo produtivo, aumentando a confiabilidade dos produtos. Além disso, o FMEA ajuda a mapear e registrar melhorias históricas, contribuindo para a padronização e priorização de processos e produtos (ICH Q9, 2015).

5.1.2.2.1 Etapas do FMEA

O método FMEA é aplicado em formato de formulário, deve conter as informações relevantes para facilitar o seu desenvolvimento, análise e interpretação. Os formulários devem conter no mínimo cinco etapas a partir de conceitos básicos como: ocorrência; severidade; detecção; interpretação e acompanhamento. A elaboração do formulário FMEA pode conter as seguintes etapas (CAETANO; LOBOSCO; ARCARI, 2015):

1. Planejamento do projeto, definição da equipe de trabalho, planejamento de reuniões e preparo da documentação inerente. Nesta etapa, devem ser definidos os objetivos do projeto/processo que será analisado;
2. Busca e avaliação das falhas potenciais. Para tal, identificam-se as funções do projeto/processo, falhas potenciais, efeitos e causas, via sessões de *brainstorming* e outras técnicas de análise de problemas;
3. Estabelecimento dos índices de classificação por meio da avaliação da severidade das falhas e a forma que as mesmas podem ocorrer. Sequencialmente, estabelecer as maneiras de detecção, deve ser caracterizado por três elementos principais (severidade, ocorrência e detecção). O método FMEA deve priorizar quais falhas potenciais acarretam os maiores riscos;
4. Interpretação do processo utilizando os conhecimentos e a criatividade da equipe de trabalho para avaliar os riscos e propor ações para diminuir os mesmos e/ou prevenir as falhas;
5. Verificação das ações preventivas e corretivas adotadas no processo e acompanhamento das implementações (CAETANO; LOBOSCO; ARCARI, 2015).

5.1.2.1.2 Formulário do FMEA

Na tabela 1 está representado o formulário para aplicação da FMEA com alguns elementos que serão constantes: funções, falha potencial ou modos de falha, efeitos, causas, severidade, ocorrência, formas de controle, detecção e ações recomendadas (CAETANO; LOBOSCO; ARCARI, 2015).

Tabela 1 - Formulário FMEA.

| ANÁLISE DO TIPO E EFEITO DA FALHA (FMEA) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|--|--------------------|-------------------------------|-----------------------------|---|-----------------|---|------------|------------------------------|---------------------------|----------------------|---|------------|--|----------|--|----------|---|-------------------------------------|---|-------------------------|--------------------|---|--------------------|---|
| | <table border="1"> <tr> <td>Etapa do Processo</td> <td>Listar o processo da linha de fabricação</td> </tr> <tr> <td>Função do Processo</td> <td>Listar o objetivo do processo</td> </tr> <tr> <td>Falha Potencial do Processo</td> <td>Como a função pode deixar de ser atendida</td> </tr> <tr> <td>Efeito da falha</td> <td>O que acontece e quais as ramificações das falhas</td> </tr> <tr> <td>Severidade</td> <td>Avaliar a gravidade da falha</td> </tr> <tr> <td rowspan="5">Avaliação do risco</td> <td>Potencial Causa Raiz</td> <td>Listar os motivos que podem ter causado a falha</td> </tr> <tr> <td>Ocorrência</td> <td>Avaliar a probabilidade de a falha ocorrer</td> </tr> <tr> <td>Controle</td> <td>Medidas preventivas e de detecção da falha</td> </tr> <tr> <td>Detecção</td> <td>Avaliar se a falha é visível para o cliente</td> </tr> <tr> <td>Número de Prioridade de Risco (RPN)</td> <td>Determinar a prioridade de resolução do risco</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Controles finais</td> <td>Ações Recomendadas</td> <td>Ações recomendadas para a diminuição dos riscos</td> </tr> <tr> <td>Responsável/ Prazo</td> <td>Identificação do responsável e o prazo para implementação de ação</td> </tr> </table> | Etapa do Processo | Listar o processo da linha de fabricação | Função do Processo | Listar o objetivo do processo | Falha Potencial do Processo | Como a função pode deixar de ser atendida | Efeito da falha | O que acontece e quais as ramificações das falhas | Severidade | Avaliar a gravidade da falha | Avaliação do risco | Potencial Causa Raiz | Listar os motivos que podem ter causado a falha | Ocorrência | Avaliar a probabilidade de a falha ocorrer | Controle | Medidas preventivas e de detecção da falha | Detecção | Avaliar se a falha é visível para o cliente | Número de Prioridade de Risco (RPN) | Determinar a prioridade de resolução do risco | Controles finais | Ações Recomendadas | Ações recomendadas para a diminuição dos riscos | Responsável/ Prazo | Identificação do responsável e o prazo para implementação de ação |
| Etapa do Processo | Listar o processo da linha de fabricação | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Função do Processo | Listar o objetivo do processo | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Falha Potencial do Processo | Como a função pode deixar de ser atendida | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Efeito da falha | O que acontece e quais as ramificações das falhas | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Severidade | Avaliar a gravidade da falha | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Avaliação do risco | Potencial Causa Raiz | Listar os motivos que podem ter causado a falha | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Ocorrência | Avaliar a probabilidade de a falha ocorrer | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Controle | Medidas preventivas e de detecção da falha | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Detecção | Avaliar se a falha é visível para o cliente | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Número de Prioridade de Risco (RPN) | Determinar a prioridade de resolução do risco | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Controles finais | Ações Recomendadas | Ações recomendadas para a diminuição dos riscos | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Responsável/ Prazo | Identificação do responsável e o prazo para implementação de ação | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Fonte: Adaptado de CAETANO; LOBOSCO; ARCARI, (2015).

Para o preenchimento do formulário FMEA é importante o conhecimento conceitual das etapas:

1. **Etapas do Processo** – Definir e identificar a etapa do processo que será analisado, essa identificação pode ser realizada em um fluxograma. Um processo pode ter várias saídas e ser dividido em subsistemas, subconjuntos ou unidades menores. Torna-se interessante, a presença de informações consideradas pertinentes no processo.
2. **Função do Processo** – Trata-se da identificação do propósito da realização do processo. Pode ser orientado pela pergunta: “O que o processo deseja realizar?” Processos mais complexos podem possuir mais de uma função, nestes casos cada uma delas deve ser devidamente listada.
3. **Falha Potencial do Processo** - Refere-se ao componente com possibilidade de falha durante a execução da ação. A resposta para o preenchimento deste critério pode ser encontrada ao responder: “Como esse processo poderia falhar e não completar o objetivo pretendido?”
4. **Efeito Potencial da Falha** – É a consequência da ocorrência do tipo de falha, deve envolver o questionamento dos acontecimentos em relação às ramificações da falha. É a manifestação do efeito ou como a falha é percebida.
5. **Severidade** – É a determinação da gravidade do eventual efeito, caso a falha ocorra. A severidade pode ser classificada numericamente em um índice de 1 a 10 (tabela 2) conforme os critérios de avaliação.
6. **Potencial da Causa Raiz** – Conduz para a listagem das justificativas das circunstâncias que provocaram a falha. As causas devem ser indicativos fundamentais para tomada de decisões preventivas que podem ser realizadas desde o início do processo. Ferramentas de *Brainstorming* e Diagrama de Ishikawa auxiliam na determinação das possíveis causas do processo.
7. **Ocorrência** – É a probabilidade de a falha ocorrer representada em um índice. Pode ser obtida a partir do histórico do processo ou a partir da avaliação de alguns critérios (tabela 2).
8. **Controle** - É a descrição da prevenção ou diminuição da possibilidade da ocorrência da falha, ou detecção da falha antes que ela ocorra. As questões que podem ser levantadas para auxiliar no preenchimento desse ícone são: “Como detectar a falha?” e “De que forma a falha pode ser prevenida?” Com a diminuição da falha, conseqüentemente ocorre a diminuição do impacto.
9. **Detecção** – É a probabilidade de que os controles irão detectar a potencial causa de falha. É ideal que os controles detectem a falha antes da ocorrência do impacto. A partir do conjunto de falhas e dos controles atribuídos determina-se o índice de detecção (tabela 2).

10. Número de Prioridade de Risco (RPN) – É utilizado para a determinação da prioridade da falha a ser tratada, baseado na multiplicação dos índices de severidade, Ocorrência e Detecção. A relação de prioridade das falhas deverá acompanhar o índice determinado pelo RPN. Deve-se elaborar um plano de ação para estabelecer as medidas necessárias.

11. Ações recomendadas – São as propostas de ações preventivas e corretivas. Estas ações devem ser suficientes para diminuir a severidade ou a ocorrência e/ou aumentar a capacidade de detectar a falha.

12. Responsável e prazo – Trata-se do responsável pela implementação da ação junto ao prazo estabelecido. As ações recomendadas devem ser asseguradas pelo colaborador responsável (CAETANO; LOBOSCO; ARCARI, 2015).

Tabela 2 - Critérios para avaliação dos índices de severidade, ocorrência e detecção.

| Índice | Severidade | Ocorrência | Detecção |
|---------------|--|---|---|
| | Tolerável | Remota | Muito Alta |
| 1 | Não afeta a linha de produção, o cliente não percebe a falha. | Difícilmente ocorre a causa que leva à falha. | Chance muito alta de que os controles detectarão a causa e a falha subsequente. |
| | Baixo | Pequena | Alta |
| 2 | Possibilidade de pequeno retrabalho, rápida ou pequena interrupção da linha ou leve impacto sobre o rendimento. Leve descontentamento do cliente | Ocorre a causa da falha em pequena escala | Chance alta de que os controles detectarão a causa e a falha subsequente. |
| 3 | | | |
| | Moderada | Moderada | Moderada |
| 4 | Afeta o processo, porém não o interrompe, requer investigação. | Às vezes ocorre a causa que leva à falha | Chance moderada de que os controles detectarão a causa e a falha subsequente |
| 5 | | | |
| 6 | Descontentamento do cliente. | | |

| | | | |
|-----------|--|-----------------------------------|--|
| | Alta | Alta | Baixa |
| 7 | O sistema deixa de funcionar e há grande | Ocorre a causa da falha com certa | Chance baixa de que os |
| 8 | descontentamento do cliente. | frequência | controles detectarão a causa e a falha subsequente. |
| | Muito alta | Muito Alta | Muito Pequena |
| 9 | Afeta consideravelmente o processo levando a uma | Ocorre a causa da falha em vários | Os controles são muito deficientes ou |
| 10 | atitude corretiva de grande impacto. | momentos. | inapropriados para detecção de causa e falha subsequente, ou nenhum controle foi identificado. |

Fonte: Adaptado de LIDIMARA; ANTONIO; CARLOS ARCARI, (2015).

O critério de avaliação para cada índice da tabela 2 (severidade, ocorrência e detecção) é independente (LIDIMARA; ANTONIO; CARLOS ARCARI, 2015). Além disso, é importante ressaltar que o formulário FMEA é uma apresentação estatística proveniente do apontamento de um tipo de falha com um efeito e uma causa e os critérios de avaliação variam, pois cada empresa tem a autonomia para criar seus próprios critérios de avaliação de risco (PINHO, et al., 2007).

5.1.2.3 *Fault Tree Analysis ou Análise da Árvore de Falha (FTA)*

A ferramenta FTA é utilizada para prever a falha da funcionalidade de um processo ou produto. É comumente aplicada em análises de sistemas: de transportes, de usinas de energia ou quaisquer sistemas que exijam avaliação de segurança de sua operação. Os resultados implicam na representação da combinação das causas de falha, evidenciando as cadeias causais distribuídas visualmente em formato de uma árvore (IEC 61025, 2006).

A FTA é uma técnica analítica que envolve a dedução da ocorrência de um evento indesejado até a identificação da causa raiz. Forma-se um modelo gráfico das ramificações das combinações paralelas e sequenciais de falhas que resultarão no evento indesejado predefinido. Uma árvore de falhas descreve as inter-relações lógicas entre eventos básicos que levam ao evento indesejado. O evento superior da árvore de falhas deve ser o evento indesejado (WESSIANI; YOSHIO, 2018).

A construção da árvore de falhas envolve as seguintes etapas:

1. Definição do evento indesejado;
2. Compreensão do sistema;
3. Construção da árvore de falhas;
4. Adição de dados quantitativos;
5. Avaliação da probabilidade da árvore de falhas;
6. Análise dos resultados.

Para a representação gráfica da árvore de falhas que envolve a relação entre eventos específicos e o evento indesejado final deve-se utilizar símbolos comuns, conforme a Tabela 3 apresentada a seguir (WESSIANI; YOSHIO, 2018).

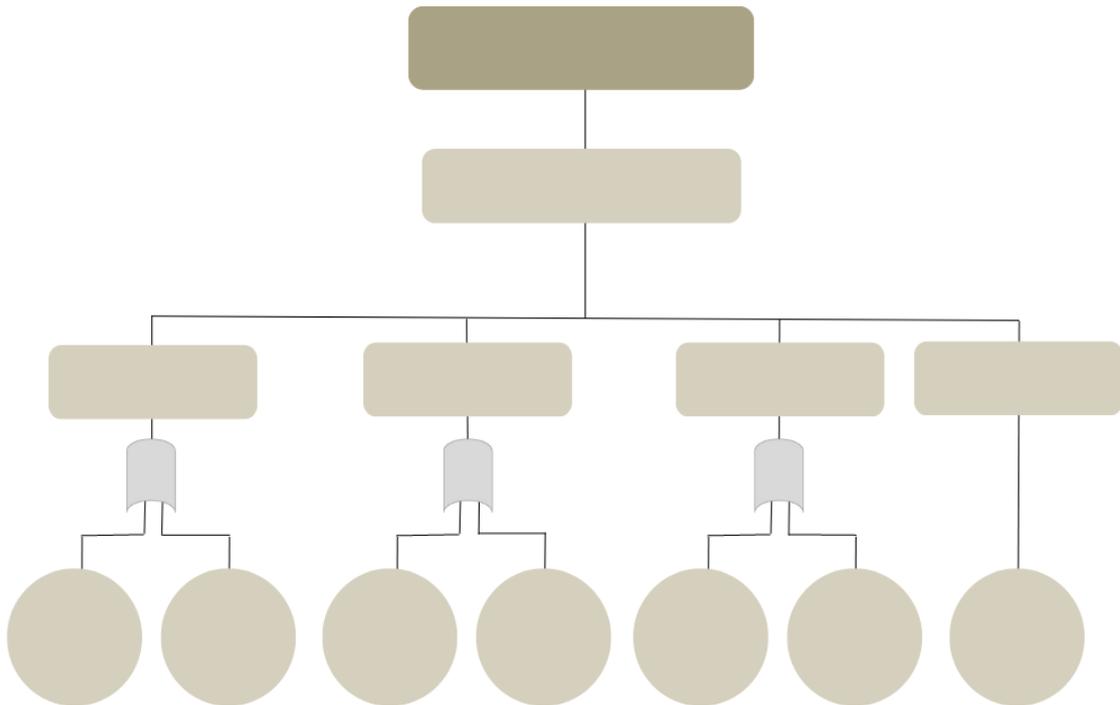
Tabela 3 - Símbolos comuns da FTA.

| | | |
|---|---------------------------------------|---|
|  | Eventos intermediários | Um evento que ocorre entre dois outros eventos |
|  | Eventos Básicos | Falha |
|  | Eventos não desenvolvidos | Evento com informações insuficientes |
|  | Eventos Externos | Evento que esperava acontecer |
|  | Portão de saída para TODAS das saídas | A saída acontece se ambas as ramificações acontecerem |
|  | Portão de saída para UMA das saídas | A saída acontece se uma das ramificações acontecer |

Fonte: Adaptado de WESSIANI; YOSHIO, (2018).

Realiza-se a análise de falhas para identificar a causa raiz de cada falha indesejada, as causas raiz identificadas devem ser categorizadas bem como os riscos que podem ocorrer no processo. Na figura 5 pode ser visto um formato estrutural da árvore de falhas que deve ser arquitetada considerando os eventos do processo e simbolizados conforme a tabela 3 (WESSIANI; YOSHIO, 2018).

Figura 5 - Exemplo estrutural de Árvore de Falhas.



Fonte: Adaptado de WESSIANI; YOSHIO, (2018).

5.1.2.4 Hazard Analysis and Critical Control Point ou Análise de Perigos e Pontos Críticos de Controle (HACCP)

A HACCP pode ser utilizada como ferramenta na avaliação de risco e pode ser aplicada em diversas etapas envolvidas no controle de qualidade de medicamentos. Baseia-se em uma estratégia proativa de identificação e avaliação de falhas/perigos e estabelece medidas de controle visando prevenir ou erradicar os riscos. Para a implementação da HACCP, deve-se considerar 5 etapas preliminares (CHAUDHARY, et al., 2021).

1. Formação da equipe para construção da HACCP: é essencial que a equipe selecionada para a elaboração da HACCP seja multidisciplinar, que possuam experiência sobre

o produto e o procedimento em questão para realizar análises de perigos, determinar possíveis riscos potenciais, considerar quais perigos devem ser observados e sugerir ações corretivas eficazes;

2. Descrição detalhada do processo e do produto: cada produto possui sua particularidade relacionada ao processo produtivo. Deve possibilitar uma visão geral detalhada do processo, permitindo a visualização dos perigos associados. As informações sobre o produto também devem ser incorporadas (nome do produto, sua condição de armazenamento, ingredientes, processo de fabricação, embalagem e método de distribuição);

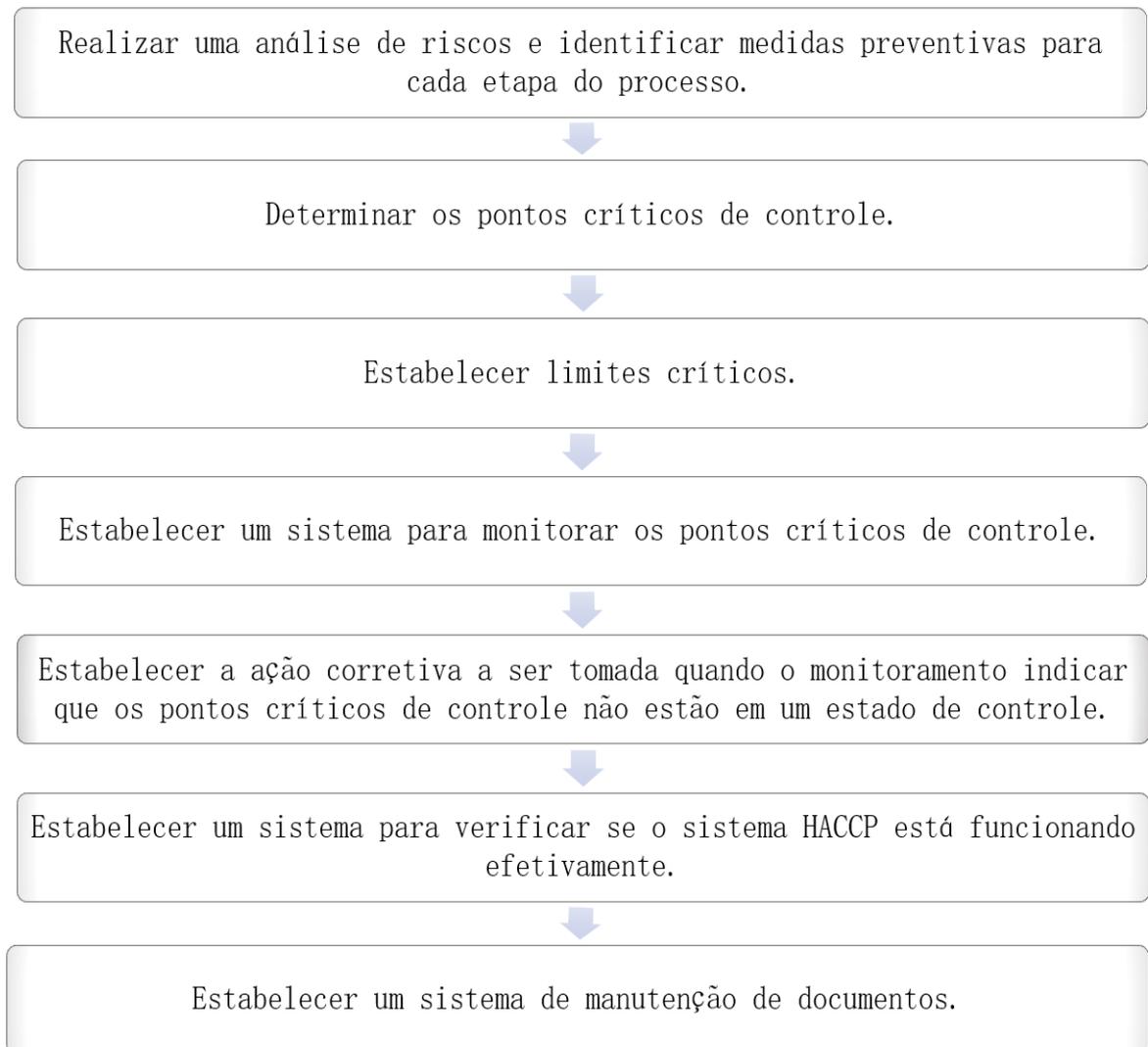
3. Determinação do uso pretendido: trata-se da identificação do consumidor final, isto é, o paciente. O consumidor final pode ser a população em geral ou um segmento específico (crianças, adultos, idosos);

4. Construção do fluxograma de processo: um diagrama de fluxo, descrevendo desde a coleta do material até o embarque do produto final, pode facilitar a compreensão do processo;

5. Revisão do fluxograma projetado: a equipe deve avaliar e revisar o fluxograma construído para garantir que foram incorporadas todas as fases importantes do processo (CHAUDHARY, et al., 2021).

Após a realização das etapas preliminares parte-se para a aplicação dos princípios da HACCP apresentados esquematicamente na figura 6.

Figura 6 - Princípios HACCP para indústrias farmacêuticas.



Fonte: Elaboração própria, informações ICH Q9, (2005)

A HACCP é comumente utilizada em situações críticas quando existe um entendimento do produto ou processo suficientemente sustentado e abrangente para apoiar a identificação de pontos críticos de controle. O resultado da HACCP facilita o monitoramento de pontos críticos em todas as etapas produtivas, além de auxiliar na prevenção de perigos que levam a uma redução no *recall* de produtos com vários outros problemas de qualidade (CHAUDHARY, et al., 2021), (ICH Q9, 2005).

5.1.2.5 Hazard and Operability ou Análise da Operabilidade de Perigos (HAZOP)

A técnica HAZOP é uma das mais conhecidas e utilizadas ferramentas para análise de riscos em processos industriais e sistemas. A análise HAZOP é conduzida por uma equipe multidisciplinar que examina de forma sistemática os nós (perigos) do sistema, considerando

diversos parâmetros como temperatura, pressão, vazão, níveis de tanques, entre outros (ANGEL DE LA O HERRERA, et al., 2015).

A partir dessa análise, são identificados desvios operacionais potenciais e avaliados quanto à sua probabilidade de ocorrência, impacto e a capacidade do sistema de detectá-los e mitigá-los. Em seguida, a equipe de análise propõe medidas de proteção para mitigar ou eliminar os riscos identificados (ANGEL DE LA O HERRERA et al., 2015).

Uma das principais particularidades da técnica HAZOP é o agrupamento de parâmetros por meio de palavras-chave, como "mais", "menos", "não" e "parte de", que ajudam a identificar os desvios possíveis e suas consequências (ANGEL DE LA O HERRERA, et al., 2015). Essa metodologia permite uma avaliação de risco multifatorial, considerando a interação de vários fatores que podem contribuir para a ocorrência de um evento indesejado (KOTEK; TABAS, 2012).

A técnica HAZOP é aplicável a diversos setores industriais, incluindo petroquímica, farmacêutica, química, alimentos e bebidas, entre outros. A sua utilização é uma parte fundamental do processo de gestão de risco em muitas empresas, permitindo a identificação precoce de perigos potenciais e a tomada de medidas preventivas adequadas (ANGEL DE LA O HERRERA et al., 2015).

5.1.2.6 Preliminary Hazard Analysis ou Análise Preliminar de Perigos (PHA)

Para aplicar a ferramenta de PHA é necessária uma experiência em relação ao perigo ou risco abordado para ser possível mensurar perigos futuros e a probabilidade de ocorrência. A ferramenta consiste em (ICH Q9, 2005):

1. Identificação das possibilidades de ocorrência do evento de risco;
2. Avaliação qualitativa da extensão do risco em relação ao dano;
3. Classificação relativa do risco, associado à probabilidade entre a ocorrência e a gravidade da falha;
4. Identificação de possíveis medidas corretivas (ICH Q9, 2005).

As não conformidades podem ser classificadas em 3 categorias conforme a gravidade e a probabilidade de ocorrência: baixa, moderada e alta conforme a Tabela 4 (SANTOS, 2016).

Tabela 4 - Avaliação quantitativa da gravidade e probabilidade de ocorrência em três níveis.

| Avaliação | Probabilidade de ocorrência | Gravidade |
|------------------|--|--|
| Alta | A falha/acidente ocorre frequentemente | As consequências da falha/acidente são importantes |
| Moderada | A falha/acidente ocorre periodicamente | As consequências da falha/acidente são moderadas |
| Baixa | A falha/acidente ocorre raramente | As consequências da falha/acidente são baixas |

Fonte: Adaptado de SANTOS, (2016)

Para a classificação dos perigos utiliza-se a combinação da probabilidade de ocorrência em relação à gravidade do dano, definida em escala (tabela 5) (SANTOS, 2016).

Tabela 5 - Avaliação quantitativa do risco.

| Classificação de risco | | Gravidade | | |
|--|--------------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------|
| | | Baixo (Classificação 1) | Moderado (Classificação 3) | Alto (Classificação 5) |
| O c o r r ê n c i a | Baixo (Classificação 1) | 1 | 3 | 5 |
| | Moderado (Classificação 3) | 3 | 9 | 15 |
| | Alto (Classificação 5) | 5 | 15 | 25 |

Fonte: Adaptado de SANTOS, (2016).

A partir da tabela 5, pode-se realizar a classificação do risco a partir da escala disposta na tabela 6.

Tabela 6 - Classificação do risco.

| Classificação do risco | |
|-------------------------------|-------|
| Baixo | 1-3 |
| Moderado | 5-9 |
| Alto | 15-25 |

Fonte: Adaptado de SANTOS, (2016).

Com base na classificação dos riscos, cabe aos responsáveis pela aplicação da PHA elaborarem as medidas preventivas ou corretivas para a mitigação dos riscos (ICH Q9, 2005).

5.1.2.7 Classificação e Filtragem de Riscos

Além das diversas ferramentas de avaliação de risco, a indústria farmacêutica e seus colaboradores podem optar por desenvolver tabelas de classificação de risco para conduzir as tomadas de decisão durante o processo de análise de risco. São tabelas que podem induzir à necessidade de ações corretivas com base em combinação de valores de gravidade, ocorrência, detecção ou Número de Prioridade de Risco (RPN). Um exemplo está na Tabela 7, onde é correlacionada à ocorrência (na vertical) a gravidade (na horizontal), filtrando os riscos que devem ser mitigados dos que não necessitam de ação corretiva (BHATTACHARYA, 2015).

Tabela 7 - Tabela de classificação de risco.

| O/G | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|-----|---|----|----|---|----|---|----|---|---|----|
| 1 | N | N | N | N | N | N | N | N | A | A |
| 2 | N | N | N | N | N | N | 10 | 8 | A | A |
| 3 | N | N | N | N | 10 | 7 | 6 | 5 | A | A |
| 4 | N | N | N | 8 | 6 | 5 | 4 | 4 | A | A |
| 5 | N | N | 10 | 6 | 5 | 4 | 3 | 3 | A | A |
| 6 | N | N | 7 | 5 | 4 | 3 | 3 | 2 | A | A |
| 7 | N | 10 | 6 | 4 | 3 | 3 | 2 | 2 | A | A |
| 8 | N | 8 | 5 | 4 | 3 | 2 | 2 | 2 | A | A |
| 9 | N | 7 | 5 | 3 | 3 | 2 | 2 | 1 | A | A |
| 10 | N | 6 | 4 | 3 | 2 | 2 | 1 | 1 | A | A |

Fonte: Adaptado de BHATTACHARYA, (2015).

Legenda: N = Nenhuma ação corretiva necessária; A = Ação corretiva necessária.

Conforme a tabela 7, se a gravidade = 6 e a ocorrência = 5, a ação corretiva será necessária. Se Gravidade = 9 ou 10, a ação corretiva é sempre necessária. Se ocorrência for = 1 e gravidade = 8 ou inferior, então a ação corretiva nunca é necessária e assim por diante (BHATTACHARYA, 2015).

É importante realçar que existem diversas tabelas para a classificação e filtragem de riscos, cabe à organização ou à equipe definir o tipo de tabela apropriada com base nas informações do produto, processo ou qualquer fator inerente (BHATTACHARYA, 2015).

5.1.2.8 Ferramentas Estatísticas de Suporte

As ferramentas estatísticas apresentam-se como importantes suportes à gestão do risco à qualidade, possibilitando eficaz avaliação dos dados, auxiliando na determinação da relevância do(s) conjunto(s) de dados e promovendo uma tomada de decisão mais confiável (ICH Q9, 2005).

Dentre as principais ferramentas estatísticas comumente utilizadas na indústria farmacêutica, destacam-se os Gráficos de Controle, tais como os de Aceitação, de Média Aritmética e Limites de Aviso, de Soma Cumulativa e a Média Móvel Ponderada. Além disso, os Histogramas, os Gráficos de Pareto e a Análise de Capacidade de Processo são outras ferramentas de grande importância no contexto da gestão de risco à qualidade (ICH Q9, 2005).

5.2. Apresentação e discussão dos artigos científicos que contemplam análise de risco

A seguir serão citados quatro artigos, recuperados a partir da revisão bibliográfica realizada, e apresentada como eles aplicaram as ferramentas de análise de risco.

Em um estudo realizado por SULEMAN et al. (2022) intitulado “*Quality-by-Design Principles Applied to the Establishment of a Pharmaceutical Quality Control Laboratory in a Resource-Limited Setting: The Lab Water*”, os autores, utilizaram as aplicações dos princípios de QbD na adequação do Laboratório de Qualidade de Medicamentos da Universidade de Jimma (JuLaDQ), situado na cidade de Jimma na Etiópia (SULEMAN et al., 2022).

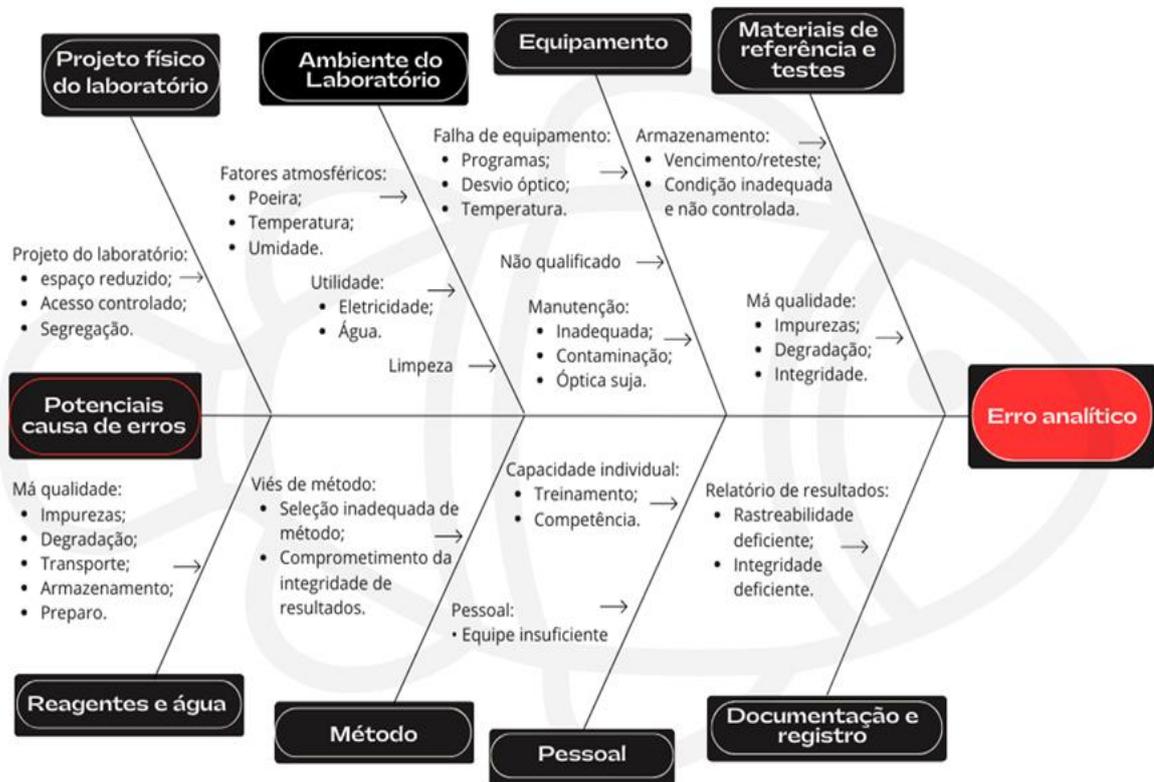
Os autores apresentam a abordagem do QbD como uma metodologia abrangente que contempla a compreensão detalhada dos materiais, equipamentos, processos e controle de qualidade para a produção de água de alta qualidade. Além disso, eles descrevem em detalhes os estudos conduzidos para identificar os parâmetros críticos de controle e os limites aceitáveis para garantir a qualidade da água. Destacam também, as estratégias implementadas para o gerenciamento de riscos de qualidade, que incluem a implementação de um sistema de monitoramento contínuo e rotina de manutenção preventiva para garantir a qualidade da água ao longo do tempo (SULEMAN et al., 2022).

A capacidade estabelecida do sistema de purificação de água foi avaliada por meio do monitoramento de rotina dos parâmetros críticos de qualidade. No laboratório de Controle de qualidade, a água é utilizada para preparar tampões, soluções padrão, amostras e fases móveis em procedimentos analíticos. Garantir a máxima pureza da água pode ajudar a minimizar

problemas de desempenho dos métodos empregando a Cromatografia a Líquido de Alta Eficiência (CLAE) que podem ser atribuídos diretamente à qualidade da água utilizada na preparação de eluentes, padrões e amostras (SULEMAN et al., 2022).

O Diagrama de Ishikawa foi empregado para avaliar os riscos no laboratório (Figura 7) e distribuir os atributos gerais de qualidade que impactam o desempenho do laboratório e, consequentemente, a qualidade dos resultados analíticos. Esses atributos incluem o design do laboratório, o ambiente de trabalho, a amostra analisada, o método utilizado, o pessoal envolvido, o equipamento utilizado, os consumíveis empregados e os procedimentos de controle de qualidade (SULEMAN et al., 2022).

Figura 7 - Diagrama de Ishikawa para avaliação de risco no laboratório JuLaDQ.



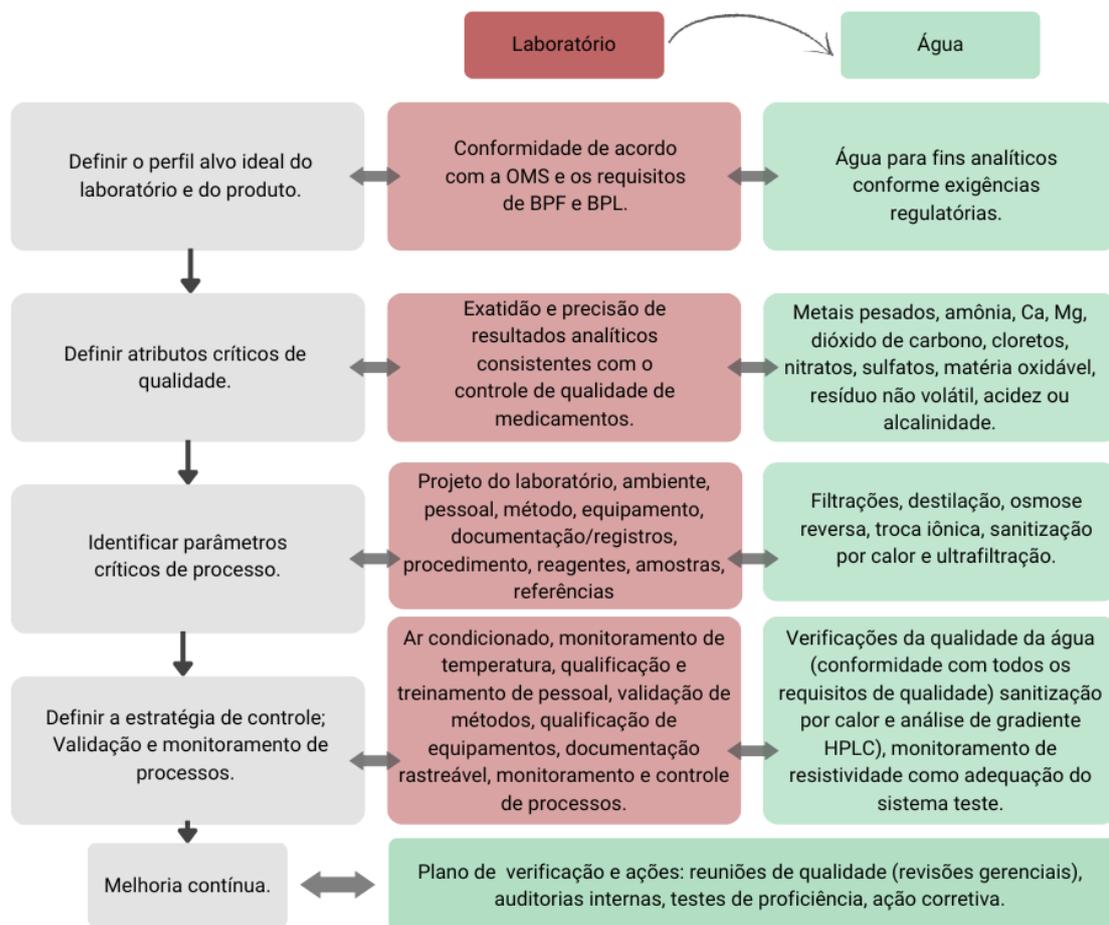
Fonte: Adaptado de SULEMAN ET AL., (2022)

Assim, após a identificação dos atributos gerais de qualidade que impactam o desempenho do laboratório e considerando as Boas Práticas de Laboratório (BPL) e as BPF, foi realizado um projeto de implementação no JuLaDQ para estabelecer um fluxo de trabalho adequado para amostras e dados de teste, seguindo as normas e especificações estabelecidas pela Organização Mundial da Saúde (OMS) (SULEMAN et al., 2022).

Utilizaram a água do laboratório como um exemplo de fluxo crítico típico, conforme ilustrado na Figura 8, para demonstrar o QbD. Foi implementado um sistema personalizado de

purificação de água que combina diversos sistemas de purificação de água viáveis e apropriados à configuração, incluindo destilação e um sistema de água ultrapura, combinado com um filtro de 0,2 micra. Os testes analíticos de qualidade foram realizados em três tipos de águas produzidas no JuLaDQ (água potável, destilada e purificada), que foram definidos conforme os padrões internacionais reconhecidos de qualidade da água de laboratório (SULEMAN et al., 2022).

Figura 8 - Fluxo de trabalho de QbD no laboratório e sua aplicação à água de laboratório (BPL: Boas Práticas de Laboratório; BPF: Boas Práticas de Fabricação).



Fonte: Adaptado de SULEMAN et al., 2022

O estudo realizado por SULEMAN et al., (2022) destacou a importância da aplicação do gerenciamento de risco e suas ferramentas como uma abordagem sistemática e proativa para a identificação, avaliação e controle de riscos, bem como para gerenciar medidas corretivas que ajudam a reduzir a probabilidade de falhas, como a melhoria da qualidade da água analítica para garantir resultados confiáveis. Essa abordagem também é benéfica para melhorar a eficiência e qualidade do processo, reduzir os riscos associados à produção de produtos de baixa qualidade, diminuir custos e aprimorar a reputação do laboratório.

Em um recente estudo de revisão Volta e Sousa e colaboradores (2021), trataram de conceitos baseados no conhecimento adquirido com a aplicação de abordagens científicas e de gerenciamento de riscos de qualidade, ao longo do ciclo de vida do método, para garantir a melhoria contínua e alta confiabilidade dos resultados analíticos. O estudo foi intitulado como “*Analytical Method Lifecycle Management in Pharmaceutical Industry: a Review*” e adota conceitos de QbD e *Analytical Method Lifecycle Management* ou Gerenciamento do Ciclo de Vida do Método Analítico (AMLM) na garantia da qualidade de produtos farmacêuticos (VOLTA e SOUSA et al., 2021).

No estudo, foi constatado que, nos últimos 15 anos, as indústrias farmacêuticas incorporaram cada vez mais os conceitos de QbD e gerenciamento do ciclo de vida na fabricação e desenvolvimento de medicamentos, como forma de se afastar da abordagem tradicional de qualidade por teste. A necessidade de adotar uma abordagem mais proativa e orientada pela qualidade é amplamente reconhecida, sendo descrita em documentos regulatórios relevantes. Foi observado que a implementação bem-sucedida de QbD e gerenciamento do ciclo de vida dependem do método escolhido, e a qualidade dos métodos analíticos é fundamental para sustentar toda a abordagem QbD (VOLTA e SOUSA et al., 2021).

Os autores descrevem que, por anos, a indústria farmacêutica manteve praticamente inalterado o desenvolvimento de métodos, validação, transferência entre laboratórios, controle e ciclo de vida. A abordagem tradicional, baseada em diretrizes estabelecidas e muitas vezes desatualizadas, era vista como obrigatória e não uma orientação científica. O foco era na conformidade com as diretrizes, e não na compreensão da relação entre as características de desempenho e a incerteza do método. O desenvolvimento de métodos era desconectado do processo farmacêutico e/ou das atividades de desenvolvimento de produtos, o que poderia levar a variações ao longo das etapas de desenvolvimento. Atualizar essas diretrizes tornou-se necessário para permitir uma abordagem mais proativa e orientada para a qualidade na indústria farmacêutica (VOLTA e SOUSA et al., 2021).

Nos últimos sete anos, a Farmacopeia dos Estados Unidos (*United States Pharmacopeia* - USP) publicou diversos documentos (ver Tabela 10) para transitar de uma abordagem tradicional para o AMLM, no qual a variabilidade do método é controlada ao longo de seu ciclo de vida. Essas iniciativas envolveram a introdução e descrição de novos conceitos de química analítica, bem como o uso de ferramentas estatísticas mais adequadas (VOLTA e SOUSA et al., 2021).

Tabela 8 - Iniciativas da USP sobre conceitos de gerenciamento do ciclo de vida analítico.

| Tipo de Documento | Ano | Nome | Descrição |
|-------------------------------------|------------|--|---|
| Estímulo para o processo de revisão | 2013 | Gerenciamento do Ciclo de Vida de Procedimentos Analíticos: Desenvolvimento de Método, Qualificação de Desempenho de Procedimento e Verificação de Desempenho de Procedimento. | Descreve como o conceito moderno de modelo de ciclo de vida pode ser aplicado a métodos analíticos. |
| Estímulo para o processo de revisão | 2016 | Adequação para uso: Regras de decisão e Incerteza de Medição Alvo. | Descrição dos principais conceitos do AMLM: regras de decisão e incerteza de medição alvo. |
| Estímulo para o processo de revisão | 2016 | Estratégia de Controle Analítico. | Descrição dos principais conceitos do AMLM: estratégia de controle analítico (ACS). |
| Estímulo para o processo de revisão | 2016 | Perfil Alvo Analítico. Estrutura e Aplicação ao Longo do Ciclo de Vida Analítico. | Descrição dos principais conceitos do AMLM: perfil alvo analítico (ATP). |
| Estímulo para o processo de revisão | 2017 | Novo Capítulo Geral da USP Proposto: O Ciclo de Vida do Procedimento Analítico <1220> | Este novo capítulo geral proposto visa abordar completamente o conceito de ciclo de vida do método. |

| | | | |
|-------------------------------------|------|---|---|
| Estímulo para o processo de revisão | 2017 | Atas do Workshop Sobre Abordagem do Ciclo de Vida de Procedimentos Analíticos Atas do Workshop Sobre Abordagem do Ciclo de Vida de Procedimentos Analíticos. | Visão geral da abordagem do ciclo de vida por vários especialistas no campo, obtida durante o workshop realizado em novembro de 2016. |
| Capítulo geral | 2018 | USP <1210> Ferramentas estatísticas para validação de procedimentos. | Complemento ao Capítulo Geral da USP <1225>, visando a descrição dos métodos estatísticos a serem utilizados durante a validação do método. |
| Estímulo para o processo de revisão | 2018 | Incerteza de Medição para a Indústria Farmacêutica. | Introdução do conceito de incerteza de medição (MU) para a indústria farmacêutica. |
| Estímulo para o processo de revisão | 2019 | Distinguindo o Método Analítico do Procedimento Analítico para Apoiar o Paradigma do Ciclo de Vida do Procedimento Analítico da USP. | Distingue os termos método analítico e procedimento analítico, com especial consideração para o valor reportável e o papel do projeto de procedimento na gestão da incerteza. |

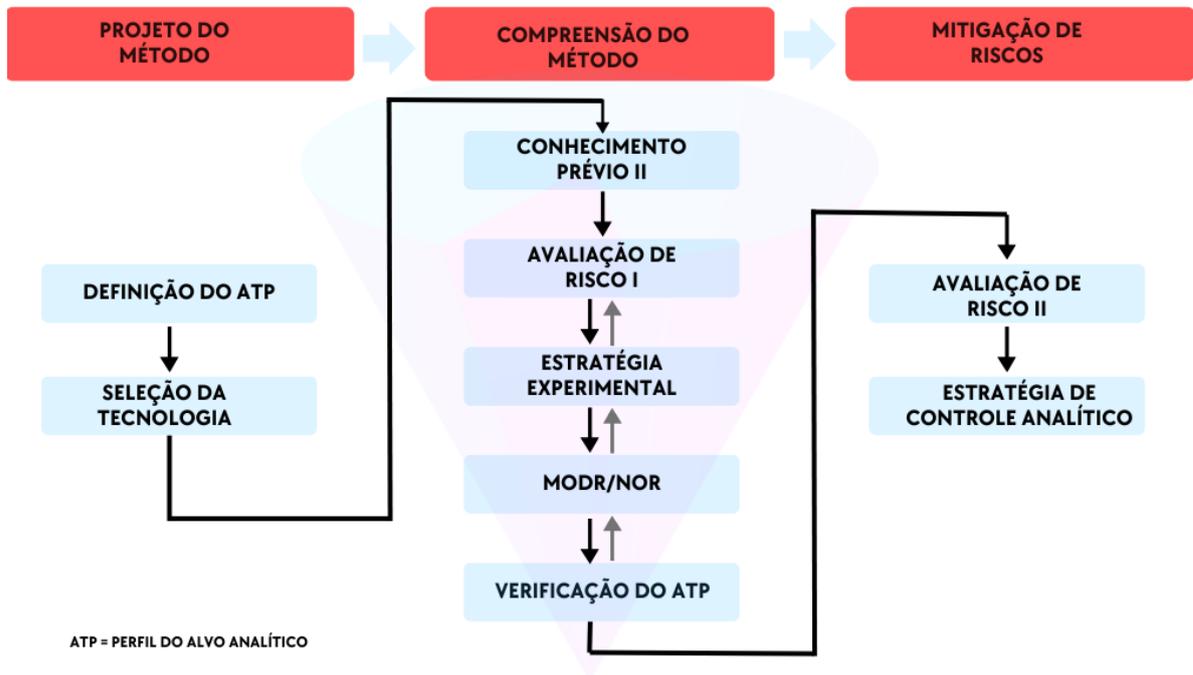
Fonte: Adaptado de VOLTA e SOUSA et al., (2021)

Legenda: CQA = *Critical Quality Attributes* ou Atributos Críticos de Qualidade; AQbD = *Analytical Quality by Design* ou Qualidade analítica por design.

O AMLM visa garantir a qualidade do produto, definindo claramente os objetivos e atributos de dados de qualidade do método analítico. O ATP, importante componente do AMLM, deve incluir objetivos e atributos de qualidade do resultado relatável, como o nível de confiança esperado para avaliar medicamentos ou CQAs. A incorporação da Incerteza de Medição do Alvo (TMU) é essencial para examinar a incerteza e o viés do método e definir o desvio máximo aceitável. O ATP pode ser estabelecido de duas maneiras, uma alinhada com critérios da indústria e outra baseada na qualidade do resultado relatável. Método estatístico para estimar a exatidão e precisão é descrito em USP <1210>. A abordagem apresentada pela USP no segundo exemplo de ATP avalia a precisão e a exatidão considerando o risco de tomar uma decisão errada, representando uma mudança de pensamento para os químicos analíticos, que precisam ter um profundo conhecimento estatístico para avaliar os dados corretamente (VOLTA e SOUSA et al., 2021).

Essa abordagem resulta em um perfil de medição previsto, com uma probabilidade especificada de sucesso ou falha, que concorda com o conceito de AMLM. De maneira geral, o AQbD pode ser compreendido em 3 estágios (projeto do método, compreensão do método e mitigação de riscos), como representado na figura 11 (VOLTA e SOUSA et al., 2021).

Figura 10 - Visão geral do AQbD para desenvolvimento de métodos analítico.



Fonte: Adaptado de VOLTA e SOUSA et al., (2021)

Dentro da abordagem do AQbD a avaliação de risco é utilizada em diversas etapas, bem como a mitigação dos riscos envolvidos. Para uma compreensão mais aprofundada do método, é necessário executar diversas atividades, como identificar todas as fontes de variabilidade, desenvolver, otimizar e selecionar as melhores condições operacionais que atendam ao ATP. Nesse processo, o conhecimento formalizado e as abordagens de gerenciamento de risco são fundamentais para orientar e facilitar as atividades necessárias. Inicialmente, é fundamental coletar informações científicas relacionadas às propriedades físicas e químicas do analito, tais como pureza, higroscopicidade, solubilidade, pKa, polaridades e estabilidade, para apoiar outras decisões de risco (VOLTA e SOUSA et al., 2021).

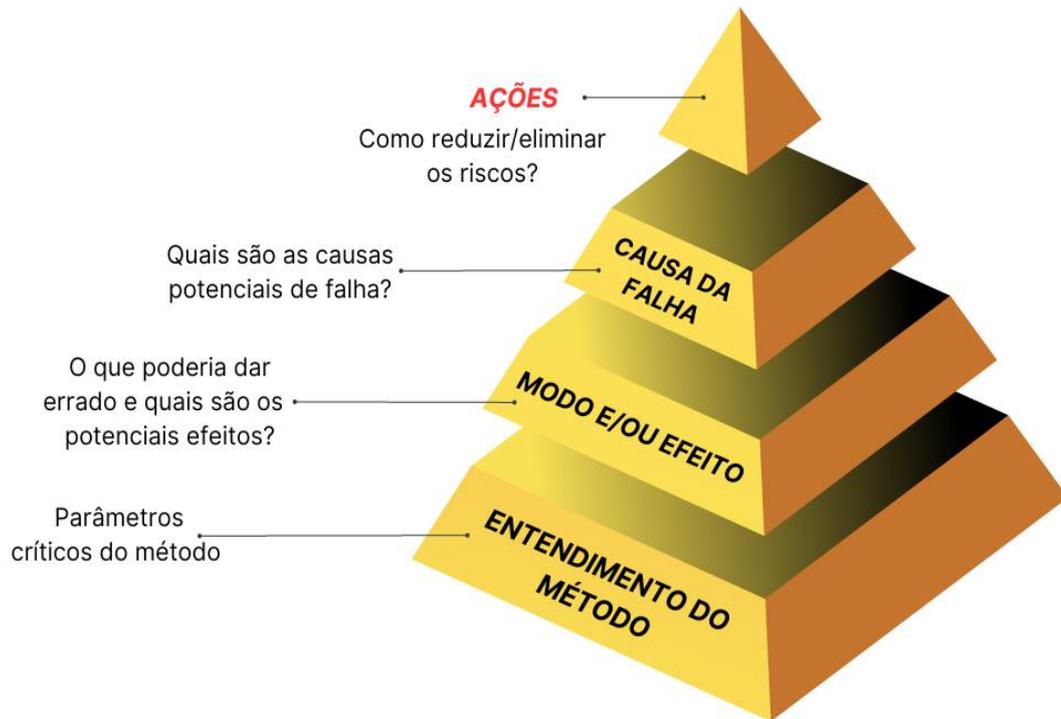
Antes de prosseguir com o desenvolvimento e otimização do método, é importante selecionar e testar as condições preliminares. Em seguida, é necessário realizar uma avaliação de risco para garantir que o método funcione de forma robusta em qualquer ambiente e esteja conforme o ATP, elaborando os controles necessários. Dentro desse contexto, é essencial identificar e avaliar os riscos por meio da análise do impacto dos parâmetros do método analítico na qualidade dos resultados reportáveis. Isso implica na identificação dos Atributos Críticos do Método (CMtAs) e *Critical Methods Parameters* ou Parâmetros Críticos do Método (CMPs) (VOLTA e SOUSA et al., 2021).

Os CMtAs podem ser medidas diretas da variabilidade do método analítico (como a porcentagem de ensaio, desvio padrão relativo para medição de precisão ou porcentagem de recuperação para precisão do método), bem como atributos relacionados ao sistema (como resolução, cauda e a Relação Sinal-Ruído (S/N) para cromatografia). Os CMPs abrangem todos os aspectos do método analítico completo, desde a preparação da amostra até a análise dos dados. É fundamental avaliar os CMPs identificados com ferramentas apropriadas de avaliação de risco, como mapas mentais, mapeamento de processos, e diagramas de Ishikawa, para estabelecer uma estratégia experimental adequada para reduzir, controlar ou mitigar quaisquer riscos identificados (VOLTA e SOUSA et al., 2021).

Caso seja necessário, é possível criar uma Região de Projeto Operável do Método (MODR). A aplicação da definição do MODR é uma abordagem não convencional para avaliar a robustez do método analítico, que considera interações multivariadas para aumentar o nível de confiança. Dessa forma, diferentemente da abordagem tradicional, o MODR permite uma avaliação mais completa da robustez do método. Com base no MODR projetado, pode-se estabelecer a faixa operacional normal (NOR), que define as condições ideais de trabalho para o método. No entanto, é importante realizar uma verificação experimental para garantir que o método funcione dentro da NOR e produza resultados confiáveis e precisos (VOLTA e SOUSA et al., 2021).

Ao término desse processo, é importante que as principais fontes de variabilidade identificadas sejam anteriormente controladas via uma Estratégia de Controle Analítico (ACS) efetiva. A ACS é composta por todas as medidas tomadas para eliminar ou controlar o risco em um nível aceitável, durante todo o ciclo de vida do método analítico. Para auxiliar nesse processo, a FMEA, apresentada na Figura 12, é uma ferramenta sistemática que pode ser utilizada para identificar possíveis falhas e definir estratégias de mitigação de riscos (VOLTA e SOUSA et al., 2021).

Figura 11 - Processo de mitigação de riscos.



Fonte: Adaptado de VOLTA e SOUSA et al., (2021)

Com base no estudo conduzido por Volta e Sousa (2021), foi constatado que o gerenciamento de riscos tem relevância e aplicações significativas para a realização do AMLM, utilizando os princípios do AQBd com as ferramentas e princípios da gestão de riscos como uma abordagem alternativa, dinâmica e inovadora.

Em outro estudo realizado por Prajapati e colaboradores (2021), foi desenvolvido um método analítico robusto de cromatografia em camada delgada de alto desempenho para a estimativa simultânea de montelucaste de sódio (MLS) e bilastina (BIL) utilizando a abordagem do AQBd baseada nos princípios na Gestão de Riscos à Qualidade e *Design of Experiments* ou Planejamento de Experimentos (DoE). O estudo foi intitulado por “*Quality Risk Management Risk and DoE-Based Analytical Failure Mode Effect Analysis (AFMEA) to Simultaneous Estimation of Montelukast Sodium and Bilastine by HPTLC Method Using Enhanced AQBd Approach*” (PRAJAPATI; TAMBOLI; MISHRA, 2021).

Para atender os requisitos regulatórios, a *Advanced Failure Modes and Effects Analysis* ou análise do efeito do modo de falha (AFMEA) foi iniciada com a identificação de possíveis modos analíticos de falha, seguidos pela análise e classificação dos efeitos pelo RPN e método de filtragem. O objetivo era implementar uma abordagem AQBd aprimorada baseada em DoE para mitigar os riscos e fornece um método analítico confiável para o registro de produtos

farmacêuticos contendo MLS e BIL. Esse método de cromatografia em camada delgada de alta eficiência (HPTLC) é inédito e nunca foi reportado anteriormente (PRAJAPATI; TAMBOLI; MISHRA, 2021).

A implementação da análise de risco baseada em efeito de modo de falha começou com a identificação de possíveis modos de falha via experimentações preliminares e conhecimento prévio de cromatografia. Diferentes categorias de possíveis modos de falha do método analítico, incluindo método, materiais, analista, instrumental, ambiental e medição, foram testadas para separar os picos de MLS e BIL com a forma adequada (PRAJAPATI; TAMBOLI; MISHRA, 2021).

Os possíveis modos de falha do método analítico identificados foram representados no diagrama de causa e efeito (Figura 13), e seus efeitos foram utilizados para o desenvolvimento do método HPTLC, por meio da classificação RPN e método de filtragem conforme a diretriz ICH Q9. Mais de 20 possíveis modos de falha do método analítico foram identificados e categorizados em seis categorias no diagrama de causa e efeito (PRAJAPATI; TAMBOLI; MISHRA, 2021).

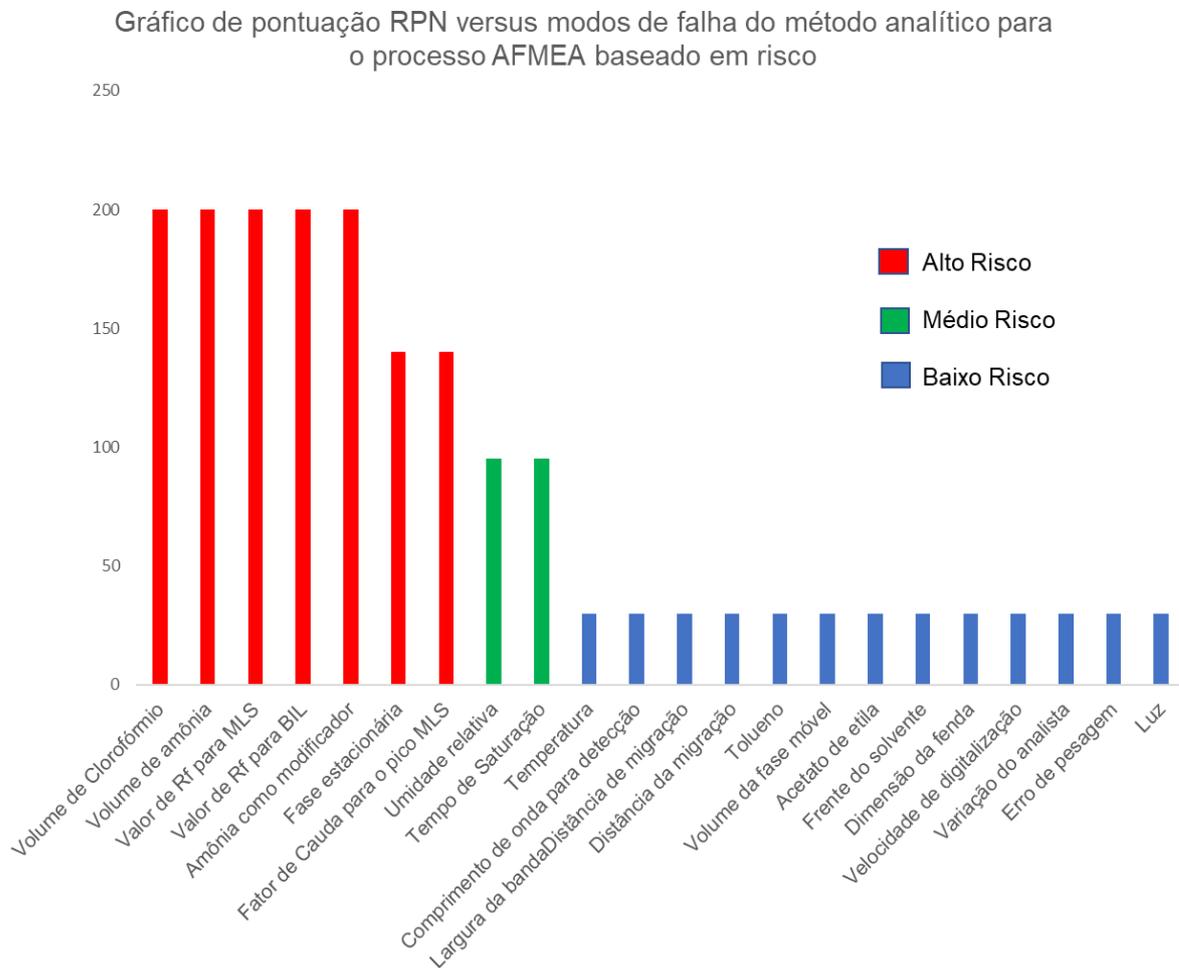
Figura 12 - Diagrama de Ishikawa mostrando a lista de possíveis modos de falha do método analítico para o desenvolvimento do método alvo de HPTLC.



Fonte: Adaptado de PRAJAPATI; TAMBOLI; MISHRA, (2021)

Para cada modo de falha do método analítico, uma pontuação foi atribuída com base na gravidade (S), ocorrência (O) e detectabilidade (D) em relação aos atributos críticos de desempenho do método, na faixa de 2-10. O número de prioridade de risco para cada modo de falha do método analítico foi calculado multiplicando sua pontuação de O, S e D ($O \times S \times D$). Um gráfico da pontuação RPN em relação a cada modo de falha do método analítico foi criado por meio da classificação RPN e do método de filtragem, como parte do processo AFMEA (Figura 14) (PRAJAPATI; TAMBOLI; MISHRA, 2021).

Figura 13 - Gráfico da pontuação RPN em relação aos possíveis modos de falha do método analítico para avaliação de seu risco no desenvolvimento do método HPTLC por classificação RPN e método de filtragem.



Fonte: Adaptado de PRAJAPATI; TAMBOLI; MISHRA, (2021)

Os modos de falha do método analítico com pontuação RPN > 60 foram classificados como de médio a alto risco, enquanto aqueles com pontuação RPN < 60 foram considerados de baixo risco (PRAJAPATI; TAMBOLI; MISHRA, 2021).

Foi realizado um estudo para controlar o risco dos modos de falha do método analítico de alto risco, que haviam sido identificados pelo processo AFMEA durante o desenvolvimento

do método por CCD baseado em DoE. Treze execuções experimentais foram realizadas em laboratório, como sugerido pelo *software Design-Expert* (versão de teste), e as respostas medidas foram inseridas no software correspondente a cada corrida experimental. Os resultados foram analisados utilizando ferramentas estatísticas, como análise de variância multivariada (ANOVA), análise de regressão múltipla e gráficos de contorno 2D (PRAJAPATI; TAMBOLI; MISHRA, 2021).

O método HPTLC desenvolvido foi validado quanto à estabilidade da solução padrão de trabalho combinada, especificidade, linearidade, precisão, exatidão, robustez, limite de detecção e limite de quantificação. Os pesquisadores aplicaram o método desenvolvido para o doseamento de MLS e BIL combinados em formas farmacêuticas de comprimidos. Os resultados obtidos foram em conformidade com os limites farmacopeicos para o ensaio de MLS e BIL (PRAJAPATI; TAMBOLI; MISHRA, 2021).

Nesta abordagem do estudo realizado por Prajapati e colaboradores foi evidenciada a aplicação do AFMEA como ferramenta incontestável no processo de desenvolvimento analítico. Ainda, dentro desta abordagem foi utilizado o Diagrama de Causa e Efeito para abordar e organizar as possíveis falhas do método e o Gráfico de Pareto para elucidar a pontuação da RPN. Essas técnicas foram utilizadas como parte da abordagem adotada no estudo para aprimorar a qualidade do processo de desenvolvimento analítico.

No estudo realizado por Almeida e colaboradores (2020) também utilizaram as ferramentas de gerenciamento de risco para conduzir o desenvolvimento e validação de um método de quantificação a partir dos princípios do AqBd em espectroscopia UV-Visível, o estudo foi intitulado como “*Development and Validation of an in-line API Quantification Method Using AqBd Principles Based on UV-Vis Spectroscopy to Monitor and Optimise Continuous Hot Melt Extrusion Process*” (ALMEIDA et al., 2020).

Neste artigo, foram apresentados os resultados do desenvolvimento e validação de um método quantitativo para determinar a concentração de piroxicam em Kollidon®VA 64 durante a extrusão de fusão a quente utilizando a metodologia de AqBd. Foi estabelecido um perfil alvo para o conteúdo de piroxicam e um novo procedimento analítico em linha foi desenvolvido, baseado em modelos preditivos construídos a partir de espectros de absorção UV-Vis coletados durante a extrusão *hot melt* (ALMEIDA et al., 2020).

Para avaliar os riscos que afetam a capacidade do procedimento analítico de medir o piroxicam de forma consistente, foi utilizada a FMEA. Os atributos analíticos críticos medidos foram a cor (luminosidade L* e parâmetros de cor b* amarelo a azul) que estão relacionados à capacidade de medir o conteúdo e a transmitância de ingredientes farmacêuticos ativos (IFA).

Essa abordagem permitiu a identificação de potenciais problemas e a implementação de medidas preventivas para garantir a confiabilidade e consistência do método analítico durante a extrusão de fusão a quente (ALMEIDA et al., 2020).

O objetivo da análise de risco foi controlar fontes de variação e avaliar a robustez do procedimento analítico, utilizando a pontuação de criticidade baseada em severidade (S), ocorrência (O) e detectabilidade (D). O RPN foi calculado multiplicando as pontuações S, O e D ($RPN = S \times O \times D$) sendo usado para identificar os modos de falha mais impactantes através da classificação (ALMEIDA et al., 2020).

Na análise de risco em questão, a avaliação da gravidade se baseou no efeito das fontes de variabilidade (identificadas previamente por meio de um Diagrama de Ishikawa) na capacidade do procedimento analítico de medir a concentração de piroxicam (PRX), ou seja, na capacidade de atender aos critérios ATP (ALMEIDA et al., 2020).

O objetivo principal das ações de mitigação de riscos foi diminuir a frequência e/ou aprimorar a detecção de possíveis falhas. Os resultados antes e depois da implementação das medidas de mitigação são expostos nas Tabelas 11 e 12. As pontuações para classificação foram definidas como: **gravidade:** 1 = sem gravidade, 4 = levemente grave, 7 = moderadamente grave, 10 = extremamente grave; **ocorrência:** 1 = pouco frequente, 4 = raramente, 7 = frequentemente, 10 = muito frequente; **detectabilidade:** 1 = quase certo, 4 = altamente provável, 7 = moderado, 10 = improvável. Uma pontuação de gravidade de 7 ou 10 indica que o modo de falha tem um pequeno ou grande impacto, respectivamente, em alguns dos critérios do ATP, quando ocorre uma grande ou pequena mudança na variável (ALMEIDA et al., 2020).

Tabela 9 - FMEA para o procedimento analítico. As características de desempenho do ATP afetadas são especificidade, exatidão e precisão.

| Índice | Área de Risco | Modo Potencial de Falha | Potenciais Efeitos de Falha | S | O | D | RPN |
|--------|---------------|--|-----------------------------|---|---|---|-----|
| 1 | Sondas/Fibras | Posição da sonda (GAP) e limpeza. Fibras, alinhamento e movimento. | Precisão e exatidão | 7 | 4 | 4 | 112 |

| | | | | | | | |
|---|----------------------|---|---------------------|----|---|---|-----|
| 2 | UV-Vis espectrômetro | Número médio de varreduras e coleta de dados frequência e Nível de ruído | Precisão e exatidão | 7 | 1 | 7 | 49 |
| 3 | UV-Vis espectrômetro | Número de lampejos da lâmpada. Saturação de luz | Precisão e exatidão | 7 | 4 | 4 | 112 |
| 4 | UV-Vis espectrômetro | Medição em branco variável para diferentes experimentos do dia | Precisão e exatidão | 10 | 7 | 4 | 280 |
| 5 | UV-Vis espectrômetro | Sondar mudanças de temperatura causando variabilidade no espectro de referência | Precisão e exatidão | 10 | 7 | 4 | 280 |
| 6 | Gestão de dados | Determinação de estado estacionário. Sinal para relação de ruído | Precisão e exatidão | 7 | 7 | 4 | 196 |
| 7 | Gestão de dados | Registro manual de dados. O operador registra os dados para cada mudança de etapa do processo para conectar o ponto no tempo com a condição do processo | Precisão e exatidão | 7 | 4 | 4 | 112 |

| | | | | | | | |
|----|------------------|---|---------------------|----|---|---|-----|
| 8 | Gestão de dados | Transferência de dados e integridade de dados | Precisão e exatidão | 4 | 4 | 4 | 64 |
| 9 | Análise de dados | Dados fora do estado estacionário. Validação do método fora dos limites de ATP (RMSE, R^2 , viés relativo, repetibilidade, precisão intermediária). | Precisão e exatidão | 10 | 4 | 7 | 280 |
| 10 | Análise de dados | Variabilidade entre amostras. validação do método fora dos limites de ATP (Precisão intermediária). | Precisão e exatidão | 10 | 7 | 4 | 280 |
| 11 | Análise de dado | Relação sinal/ruído baixa. Validação do método fora dos limites de ATP (RMSE, R^2 , viés relativo, repetibilidade, precisão intermediária). | Precisão e exatidão | 10 | 7 | 7 | 490 |

| | | | | | | | |
|----|------------------|---|---------------------|----|---|---|-----|
| 12 | Análise de dados | Ajuste insuficiente e excessivo do modelo PLS, dependendo do número de variáveis latentes utilizadas. | Precisão e exatidão | 10 | 7 | 7 | 490 |
|----|------------------|---|---------------------|----|---|---|-----|

Fonte: Adaptado de ALMEIDA et al., (2020).

Legenda: S = gravidade, O = ocorrência, D = detectabilidade, RPN = número de prioridade do risco, ATP = perfil alvo analítico, RMSE = raiz do erro quadrático médio PLS = mínimos quadrados parciais (ALMEIDA et al., 2020).

Tabela 10 - FMEA para o procedimento analítico. Abordagem de mitigações com a classificação revisada do RPN.

| Índice | Área de Risco | Mitigações | CLASSIFICAÇÃO REVISADA | | | |
|--------|----------------------|--|------------------------|---|---|-----|
| | | | S | O | D | RPN |
| 1 | Sondas/Fibras | Medir o tamanho da folga com um calibrador de lâminas. Limpar as lentes ópticas depois deste processo. Fixar as fibras para evitar o movimento. Certifique-se de que as sondas estão alinhadas e as lentes ópticas estão limpas. | 7 | 4 | 1 | 28 |
| 2 | UV-Vis espectrômetro | Otimizar os valores para o processo. | 7 | 1 | 1 | 7 |
| 3 | UV-Vis espectrômetro | Realizar medições seguindo os procedimentos operacionais padrão. | 7 | 1 | 1 | 7 |

| | | | | | | |
|---|-------------------------|---|----|---|---|----|
| 4 | UV-Vis espectrômetro | Realizar medições seguindo os procedimentos operacionais padrão. | 10 | 4 | 1 | 40 |
| 5 | UV-Vis espectrômetro | Aguardar até que o sinal se estabilize. Certifique-se de que a temperatura da matriz é estável. Realizar a referência em branco novamente, se necessário. | 10 | 4 | 1 | 40 |
| 6 | Gestão de dados | Usar os valores b^* para avaliar a condição de estado estacionário. O valor que deve se estabilizar e atingir um platô. | 7 | 7 | 1 | 28 |
| 7 | Gestão de dados | Implementar procedimentos operacionais padrão e processos automatizados registro de dados. | 7 | 1 | 1 | 7 |
| 8 | Gestão de dados | Salvar e copiar os dados para análise posterior. Desenvolver protocolos que podem ser seguidos pelos operadores. | 4 | 1 | 1 | 4 |
| 9 | Análise de dados | Seleção da amostra aplicando PCA aos dados pré-filtrados do experimento para verificar se o estado estacionário foi alcançado. | 10 | 4 | 1 | 40 |

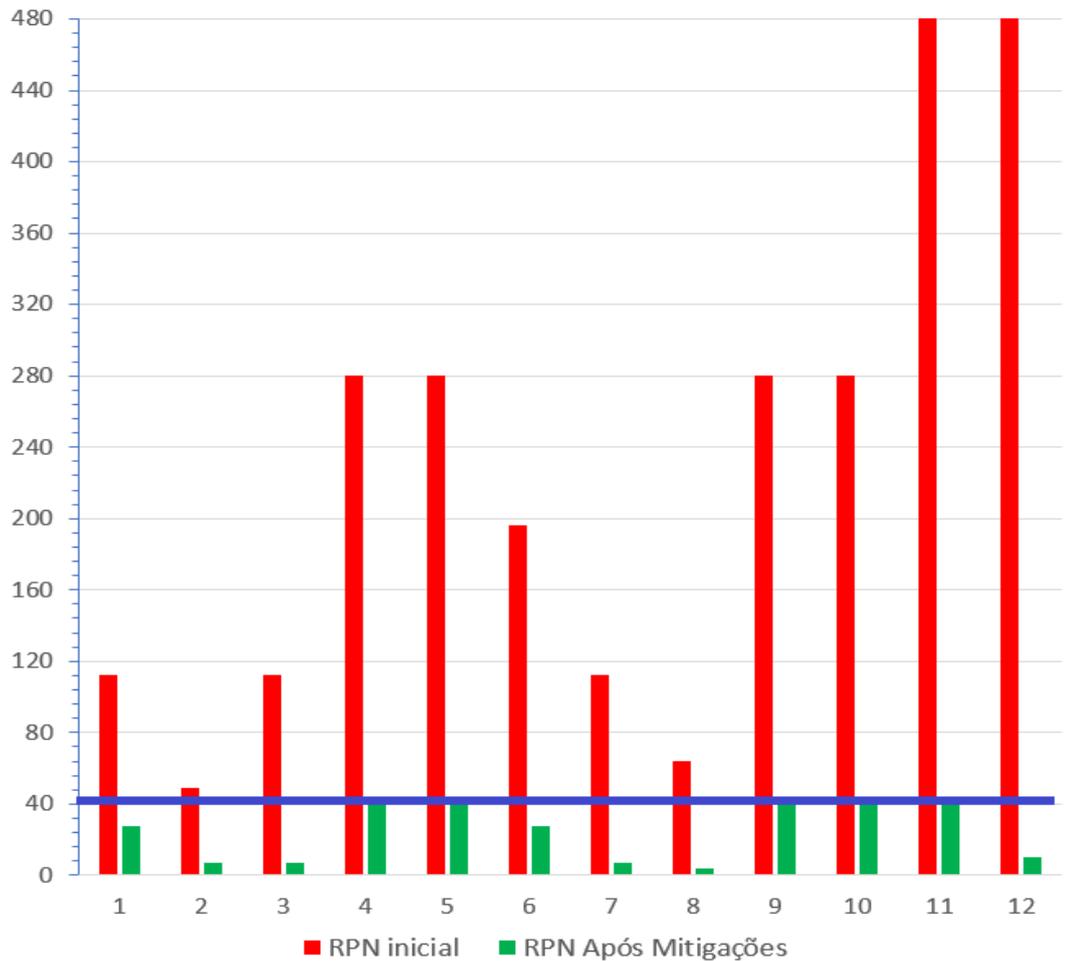
| | | | | | | |
|----|------------------|---|----|---|---|----|
| 10 | Análise de dados | Normalização de dados coletando o espectro do polímero e usando-o como referência para normalizar os espectros da amostra. Isso minimiza variabilidade entre experimentos de diferentes dias. | 10 | 4 | 1 | 40 |
| 11 | Análise de dado | Seleção de variável espectral identificando as partes dos espectros que estão conectadas à mudança na quantidade de IFA usando as cargas de PC1. | 10 | 4 | 1 | 40 |
| 12 | Análise de dados | Otimizar o número de variáveis latentes a serem usadas fazendo validação cruzada de validação com 20% do conjunto de dados usado para testar e calcule RMSECV, R_{cv}^2 . | 10 | 1 | 1 | 10 |

Fonte: Adaptado de ALMEIDA et al., (2020).

Legenda: PCA = análise do componente principal, IFA = ingrediente farmacêutico ativo, PC1 = primeiro componente principal, RMSECV = raiz do erro quadrático médio, R_{cv}^2 = coeficiente de determinação.

Após a implementação das medidas de mitigação de risco, todas as sete áreas identificadas como de alto risco foram controladas e apresentaram pontuações de nível de risco aceitáveis ($RPN \leq 40$). A Figura 15 ilustra as pontuações de RPN antes e depois da implementação das medidas de controle para o método (ALMEIDA et al., 2020).

Figura 14 - Valores do número de prioridade de risco (RPN) das áreas de risco antes e depois da implementação da estratégia de controle, conforme descrito nas Tabelas 11 e 12 para o método.



Fonte: Adaptado de ALMEIDA et al., (2020).

A abordagem gerenciamento de risco neste trabalho, com base na utilização de ferramentas como o Diagrama de Ishikawa e a FMEA foram fundamentais para auxiliar no processo de desenvolvimento e validação do método. No estudo em questão, os autores reforçam a ideia das limitações das abordagens tradicionais de validação de procedimentos analíticos, que geralmente envolvem apenas um exercício de validação em condições controladas. Eles argumentam que a metodologia de QbD oferece uma abordagem mais sistemática e baseada em riscos para o desenvolvimento de produtos e processos. A QbD permite uma avaliação mais abrangente e contínua dos riscos envolvidos no processo de validação, resultando em maior eficiência e confiabilidade na validação de procedimentos analíticos e que, atualmente, a ideia evoluiu para a AQbD, que está sendo amplamente adotada por reguladores, academia e indústria para aprimorar a robustez e promover a melhoria contínua dos procedimentos analíticos.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em conclusão, o gerenciamento de riscos é uma abordagem proativa e sistemática para a identificação, avaliação e controle de riscos. A sua aplicação é essencial para garantir a qualidade e a eficiência dos processos analíticos, a redução de custos, e a promoção da melhoria contínua na validação de procedimentos analíticos. Além disso, a utilização de ferramentas estatísticas, como o planejamento de experimentos, pode aumentar a eficiência do processo, reduzindo o número de experimentos necessários para a validação de métodos.

Dentre as ferramentas de gerenciamento de riscos abordadas neste estudo, destacaram-se a FMEA e o diagrama de causa e efeito, os quais foram amplamente utilizadas nas indústrias farmacêuticas, relatadas nos estudos abordados, para identificar e avaliar possíveis modos de falha e seus efeitos, bem como para definir medidas de controle para minimizar ou eliminar esses riscos. No contexto do controle de qualidade, a FMEA foi utilizada para identificar pontos críticos do processo, como a escolha de um método analítico, a preparação de amostras, a calibração de equipamentos, entre outros. Isso permite que os laboratórios foquem seus esforços em reduzir os riscos associados a esses pontos, aumentando a qualidade analítica e reduzindo o tempo e o custo de retrabalho.

Os artigos apresentados neste trabalho destacaram a importância do gerenciamento de riscos e da abordagem QbD/AQbD na melhoria da qualidade analítica e no controle de qualidade. As ferramentas e metodologias apresentadas pelos autores indicam que é possível desenvolver e validar métodos analíticos de maneira mais eficiente e robusta, assegurando a segurança e a confiabilidade dos resultados. Em vista disso, a implementação dessas abordagens é crucial para garantir a qualidade e a eficiência dos processos analíticos, bem como reduzir custos e promover a melhoria contínua. Portanto, é fundamental que os laboratórios adotem essas abordagens para atender às demandas de qualidade e eficiência analítica em um ambiente cada vez mais competitivo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALMEIDA, Juan et al. Development and validation of an in-line API quantification method using AQbD principles based on UV-vis spectroscopy to monitor and optimise continuous hot melt extrusion process. **Pharmaceutics**, v. 12, n. 2, p. 150, 2020.

Associação Brasileira de Normas Técnicas. (2009). NBR ISO 31.000 - Gestão de riscos - Princípios e diretrizes, 2018. Recuperado em 20 de janeiro, 2023, de <https://gestravp.files.wordpress.com/2013/06/iso31000-gestc3a3o-de-riscos.pdf>.

BASTOS, ALA. FMEA como Ferramenta de Planejamento da Qualidade - Uma Avaliação da Aplicação em um Processo Produtivo de Usinagem de Engrenagem. **Universidade Regional de Blumenau**, 2006.

BHATTACHARYA, Joymalya; PHARM, M.; PHIL, M. Quality Risk Management– Understanding and control the risk in pharmaceutical manufacturing industry. **International Journal of Pharmaceutical Science Invention**, v. 4, n. 1, p. 29-41, 2015.

BRASIL. Farmacopeia Brasileira, volume 01. 6ª Ed. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 2019.

Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução - RDC nº 658, de 30 de março de 2022. Dispõe sobre as Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. Diário Oficial da União. 31 mar. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 17, de 16 de abril de 2010, dispõe sobre Boas Práticas de fabricação de Medicamentos. Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF, 17 de abr. 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 73, de 7 de abril de 2016, dispõe sobre mudanças pós-registro, cancelamento de registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos e dá outras providências. Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF, 7 de abr. 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 301, de 21 de agosto de 2019, dispõe sobre as Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF, 21 de ago. 2019.

BUCHANAN, Robert L.; DENNIS, Sherri; MILIOTIS, Marianne. Initiating and managing risk assessments within a risk analysis framework: FDA/CFSAN'S practical approach. **Journal of food protection**, v. 67, n. 9, p. 2058-2062, 2004.

CAETANO, LIDIMARA CÁSSIA; LOBOSCO, ANTONIO; ARCARI, CARLOS VITOR. Implantação da ferramenta da qualidade FMEA (análise de modos e efeitos da falha) no processo de fabricação de medicamentos orais sólidos em uma indústria farmacêutica veterinária. **Anais do IV SINGEP**, 2015.

CHAUDHARY, Meenu et al. Hazard Analysis and Critical Control Points as a Quality Risk Management Tool in the Pharmaceutical Industry: A Systematic Review. **Journal of Drug Delivery and Therapeutics**, v. 11, n. 5-S, p. 167-175, 2021.

COUTINHO, Roberto C. et al. Determinação simultânea de resíduos de sulfametoxazol e trimetoprima em superfícies de equipamentos de produção. **Química Nova**, v. 32, p. 2214-2217, 2009.

DAS, Amrita et al. Quality Risk Management (QRM) in Pharmaceutical Industry: Tools and Methodology. **International Journal of Pharmaceutical Quality Assurance**, v. 5, n. 3, p. 13-21, 2014.

DE ANDRADE PINHO, Lorena et al. FMEA: análise do efeito e modo de falha em serviços: Uma metodologia de prevenção e melhoria dos serviços contábeis. **ABCustos**, v. 3, n. 1, p. 1-24, 2008.

DE LA O HERRERA, Miguel Angel et al. A structural approach to the HAZOP–Hazard and operability technique in the biopharmaceutical industry. **Journal of Loss Prevention in the Process Industries**, v. 35, p. 1-11, 2015.

DONGALA, Thirupathi et al. Stability indicating LC method development for hydroxychloroquine sulfate impurities as available for treatment of COVID-19 and evaluation of risk assessment prior to method validation by quality by design approach. **Chromatographia**, v. 83, n. 10, p. 1269-1281, 2020.

DUFLOTH, Simone Cristina; RODRIGUES, Paula; CALDEIRA, Marcos Guilherme Nunes. Gerenciamento de risco nas inspeções sanitárias de indústrias farmacêuticas: principais indicativos de impacto do modelo adotado em Minas Gerais. **Revista de Gestão em Sistemas de Saúde**, v. 9, n. 1, p. 94-118, 2020.

Food and Agriculture Organization of the United Nations, World Health Organization. Food Safety Risk Analysis. An Overview and Framework Manual. PART I. Provisional Edition. Rome: FAO, 2005.

GAYARD, YLM. Gerenciamento de Risco para Autoclaves. **Sociedade Brasileira de Controle de Contaminação**, p. 24-39, 2009.

GOUVEIA, Bruno G. et al. Good manufacturing practices for medicinal products for human use. **Journal of pharmacy & bioallied sciences**, v. 7, n. 2, p. 87, 2015.

ICH, ICH. Q9 Quality Risk Management. In: **Proceedings of the International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use**. 2005.

IEC, IEC. **61025 Fault Tree Analysis (FTA)**. Technical Report, 2006.

IMMEL, Barbara K. A brief history of the GMPs for pharmaceuticals. **Pharmaceutical technology**, v. 25, n. 7, p. 44-53, 2001.

JAIN, Alfa A. et al. Brief review on Total Quality Management in Pharmaceutical Industries. **International Journal of Pharmaceutical Research and Applications**, v. 7, n. 05, p. 1030-1036, 2022.

KOTEK, L.; TABAS, M. HAZOP study with qualitative risk analysis for prioritization of corrective and preventive actions. **Procedia Engineering**, v. 42, p. 808-815, 2012.

MASCIA, A. et al. A failure mode and effect analysis (FMEA)-based approach for risk assessment of scientific processes in non-regulated research laboratories. **Accreditation and Quality Assurance**, v. 25, p. 311-321, 2020.

MOLAK, Vlasta (Ed.). **Fundamentals of risk analysis and risk management**. CRC Press, 1996.

MOLZON, J. A. et al. The value and benefits of the International Conference on Harmonisation to drug regulatory authorities: advancing harmonization for better public health. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 89, n. 4, p. 503-512, 2011.

MORAES, Marcelo Vogler de. Boas práticas de fabricação de medicamentos: uma análise sobre suas determinantes e o cenário brasileiro de cumprimento de seus requisitos. 2018. Tese de Doutorado. Universidade de Brasília.

PRAJAPATI, Pintu; TAMBOLI, Jayesh; MISHRA, Ashish. Risk and DoE-Based Analytical Failure Mode Effect Analysis (AFMEA) to Simultaneous Estimation of Montelukast Sodium and Bilastine by HPTLC Method Using Enhanced AQB D Approach. **Journal of Chromatographic Science**, v. 60, n. 6, p. 595-605, 2022.

ROCHA, TIAGO GALDINO; GALENDE, SHARIZE BETONI. A importância do controle de qualidade na indústria farmacêutica. **Uningá Review**, v. 20, n. 2, 2014.

RUPPENTHAL, Janis Elisa. Gerenciamento de riscos. **Santa Maria: Universidade Federal de Santa Maria, Colégio Técnico Industrial de Santa Maria**, 2013.

SANTOS, Ana Marta Corrêa dos. **Evaluation of the microbiological contamination occurrence in the pharmaceutical industry**. 2016. Tese de Doutorado. Universidade de Lisboa.

SARAIVA, Ana Sofia Bernardo. **Avaliação de riscos, qualificação de equipamentos de esterilização, despirogenização e produção**. 2016. Tese de Doutorado. Universidade Nova de Lisboa.

SILVA, José Agenor Alvares da; COSTA, Ediná Alves; LUCCHESI, Geraldo. SUS 30 anos: vigilância sanitária. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 23, p. 1953-1961, 2018.

SULEMAN, Sultan et al. Quality-by-Design Principles Applied to the Establishment of a Pharmaceutical Quality Control Laboratory in a Resource-Limited Setting: The Lab Water. **International Journal of Analytical Chemistry**, v. 2022, 2022.

VOLTA E SOUSA, Lúcia et al. Analytical method lifecycle management in pharmaceutical industry: A review. **Aaps Pharmscitech**, v. 22, p. 1-14, 2021.

WESSIANI, N. A.; YOSHIO, F. Failure mode effect analysis and fault tree analysis as a combined methodology in risk management. In: **IOP conference series: materials science and engineering**. IOP Publishing, 2018. p. 012033.