



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA

VINÍCIUS DA SILVA TAVARES RIBEIRO

**PRODUTOS REJEITADOS NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA: UMA
ANÁLISE DE CAUSA E ABORDAGEM DE AVALIAÇÃO DE RISCOS
ENVOLVIDOS NO REPROCESSAMENTO**

BRASÍLIA

2021

VINÍCIUS DA SILVA TAVARES RIBEIRO

**PRODUTOS REJEITADOS NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA: UMA
ANÁLISE DE CAUSA E ABORDAGEM DE AVALIAÇÃO DE RISCOS
ENVOLVIDOS NO REPROCESSAMENTO**

Trabalho apresentado como requisito parcial
para aprovação na disciplina Trabalho de
Conclusão de Curso do curso de graduação em
Farmácia da Universidade de Brasília

Orientador: Prof. Dr. Guilherme Martins Gelfuso

BRASÍLIA

2021

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço à Deus por me guiar em direção à busca por conhecimento e desenvolvimento pessoal durante a minha passagem pela Universidade de Brasília e, pela força doada nos momentos mais desafiadores.

Agradeço aos meus pais, Marisneide Ribeiro e Raimundo Tavares, pelo amor dedicado, em todo o tempo. Obrigado por orientarem a minha jornada.

À Hosana Machado e Marcio Moraes pelas oportunidades de aprendizado e trabalho em equipe, e a todos os colegas que apoiaram a elaboração deste trabalho.

Ao professor Guilherme Gelfuso pela paciência e suporte na realização das atividades finais da graduação.

Agradeço a todos que contribuíram para a minha formação acadêmica.

RESUMO

As empresas do setor industrial farmacêutico balanceiam os custos operacionais para manutenção da qualidade dos produtos com as suas margens de lucro. As agências reguladoras estimulam o desenvolvimento e melhoria dos processos das indústrias, sendo esta uma oportunidade para eliminação de desperdícios e construção de um cenário que contribui para o bem-estar tanto das empresas como do consumidor final. Neste contexto, o reprocessamento de produtos rejeitados por controle de qualidade beneficia ambos, quando realizado em conformidade com as diretrizes das agências reguladoras. O presente trabalho busca analisar a causa potencial de desvios de qualidade e utilizar uma abordagem para avaliação de riscos à qualidade do produto, que viabilize o reprocessamento de produtos no contexto das Boas Práticas de Fabricação (BPF). A pesquisa documental forneceu dados para a análise da causa potencial dos desvios de qualidade com a utilização da ferramenta da qualidade Diagrama 6M. Em seguida, a avaliação dos riscos à qualidade do produto foi realizada utilizando a ferramenta *Failure Mode and Effect Analysis* (FMEA) para verificar a viabilidade de reprocessamento de um produto em uma indústria farmacêutica. Os resultados obtidos permitiram conhecer o cenário das indústrias brasileiras de medicamentos, quanto a qualidade dos seus processos e, que uma empresa realizasse o reprocessamento do produto em conformidade com a legislação sanitária e com os princípios de gerenciamento de risco à qualidade.

Palavras-chave: Avaliação de risco à qualidade, Reprocessamento de produtos, Boas Práticas de Fabricação (BPF).

ABSTRACT

Companies in the pharmaceutical industrial sector balance operating costs for maintaining product quality with their profit margins. Regulatory agencies encourage the development and improvement of industrial processes, which is an opportunity to eliminate waste and build a scenario that contributes to the well-being of both companies and the final consumer. In this context, the reworking of products rejected by quality control benefits both, when carried out in accordance with the guidelines of the regulatory agencies. The presente work seeks to analyze the potential cause of quality deviations and use an approach to risk assessment to product quality, which enables the reworking of products in the context of Good Manufacturing Practices (GMP). The desk research provided data for the analysis of the potential cause of quality deviations using the 6M Analysis quality tool. Then, the risk assessment to product quality was performed using the Failure Mode and Effect Analysis (FMEA) tool to verify the feasibility of reworking a product in a pharmaceutical industry. The results obtained allowed to know the scenario of the Brazilian pharmaceutical industries, regarding the quality of their processes and that a company carried out the reworking of the product in accordance with the sanitary legislation and the principles of quality risk management.

Keywords: Risk assessment, Reworking, Good Manufacturing Practices (GMP).

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Processo de gerenciamento de risco à qualidade.	7
Figura 2 - Pirâmide de estimativa do risco.	9
Figura 3 - Representação do Diagrama 6M, ou Diagrama de Ishikawa.....	10
Figura 4 - Desvios de qualidade dos produtos, de acordo com a classificação adotada.....	19
Figura 5 - Desvios de qualidade do produto relacionados a alterações físico-químicas.	20
Figura 6 - Desvios de qualidade do produto relacionados a alterações microbiológicas.	21
Figura 7 - Desvios de qualidade do produto relacionados a alterações de material de embalagem.	22

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Exemplo de aplicação do formulário FMEA.....	13
Quadro 2 - Índice de pontuação de severidade.....	14
Quadro 3 - Índice de pontuação de ocorrência.....	15
Quadro 4 - Índice de pontuação de detecção.....	15
Quadro 5 - Aceitação do risco.....	17
Quadro 6 - Causa potencial das alterações físico-químicas dos produtos.....	23
Quadro 7 - Causa potencial das alterações microbiológicas dos produtos.....	24
Quadro 8 - Causa potencial das alterações de material de embalagem dos produtos.....	25
Quadro 9 - Formulário FMEA para avaliação de risco no reprocessamento de um xarope.....	28

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AR	Assuntos Regulatórios
BPF	Boas Práticas de Fabricação
D	Detecção
FMEA	<i>Failure Mode and Effect Analysis</i>
GQ	Garantia da Qualidade
ICH	<i>International Council for Harmonisation</i>
NPR	Número de Priorização do Risco
O	Ocorrência
P&D	Pesquisa e Desenvolvimento
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
S	Severidade

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	1
2. OBJETIVOS	3
2.1. OBJETIVO GERAL	3
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	3
3. REFERENCIAL TEÓRICO	4
3.1. DESVIO DE QUALIDADE	4
3.2. REPROCESSAMENTO DE PRODUTOS.....	5
3.3. AVALIAÇÃO DE RISCO.....	6
3.4. DIAGRAMA 6M	9
3.5. ANÁLISE DE MODOS DE FALHA E EFEITOS	11
4. METODOLOGIA	18
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	19
6. CONCLUSÃO	31
7. REFERÊNCIAS	32

1. INTRODUÇÃO

O aumento de custos de produção, especialmente em matérias-primas e mão-de-obra, pressionam a margem de lucro das empresas do setor industrial farmacêutico (GOMES et al., 2014), que por sua vez, se empenham cada vez mais em reduzir custos operacionais, mantendo, no entanto, o elevado padrão de qualidade. O enfoque na melhoria e eficiência de processos na indústria farmacêutica é estimulado, principalmente, pelas agências reguladoras (CARVALHO, 2010) e a eliminação de desperdícios é um ponto importante na evolução contínua destes processos.

A Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) N° 301, de 21 de agosto de 2019 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa (ANVISA, 2019), que dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos (BPF) é o principal ato legal que orienta as indústrias brasileiras que realizam operações envolvidas na fabricação de medicamentos. Para garantir a qualidade, eficácia e segurança do produto acabado e, que a produção nacional de medicamentos esteja alinhada com padrões de qualidade pré-estabelecidos, as BPF buscam gerenciar e minimizar riscos da fabricação de medicamentos (VOGLER et al., 2017).

Desde o ano 2000 o guia Q7 do *International Council for Harmonisation* (ICH) orienta o reprocessamento de produtos rejeitados na indústria farmacêutica (INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION, 2000). No Brasil, as orientações e condições para sua realização surgem com a resolução sobre as BPF, RDC N° 134/2001 (revogada e hoje representada pela RDC N° 301/2019). A norma brasileira esclarece que o reprocessamento de produtos rejeitados deve ser um fato excepcional, sendo realizado somente se a qualidade do produto final não for afetada, se as especificações forem atendidas e se for feita de acordo com um procedimento definido e autorizado, após avaliação dos riscos envolvidos (ANVISA, 2019).

São beneficiados com o reprocessamento de produtos rejeitados as empresas produtoras de medicamento, que se abstêm de empregar recursos no descarte do produto reprovado e fabricação de um novo lote, sendo o anterior

passível de recuperação e, o paciente com a disponibilidade do medicamento para aquisição, seja em estabelecimentos de saúde públicos ou privados, com qualidade, eficácia e segurança comprovadas.

A avaliação dos riscos envolvidos no reprocessamento de produtos rejeitados não é desenvolvida com detalhamento suficiente, de modo que forneça um modelo ou exemplifique essa avaliação, seja nos guias da qualidade do ICH ou nas publicações realizadas pela Anvisa. As resoluções também não exigem que as organizações utilizem uma ferramenta específica. Dessa forma, indústrias farmacêuticas podem utilizar, para avaliação dos riscos, diferentes ferramentas da qualidade (ASCENÇÃO et al., 2019), que eventualmente não fornecem uma avaliação criteriosa dos riscos envolvidos no processo. O presente trabalho propõe, portanto, realizar uma análise de causa e utilizar uma abordagem de avaliação de riscos envolvidos no reprocessamento de produtos farmacêuticos rejeitados, para auxiliar as empresas no desenvolvimento de uma avaliação de risco à qualidade do produto que contribua para garantia da qualidade, segurança e eficácia ao consumidor final.

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GERAL

Analisar as causas potenciais de desvios na qualidade de produtos durante a fabricação pelas indústrias farmacêuticas brasileiras e utilizar uma abordagem de avaliação de riscos envolvidos no reprocessamento de produtos rejeitados por essas indústrias, de forma a auxiliar as empresas no desenvolvimento de uma avaliação de risco à qualidade do produto que contribua para garantia da qualidade, segurança e eficácia ao consumidor final.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Realizar uma análise das causas que provocam desvio de qualidade no produto, tornando necessário o reprocessamento deste, quando rejeitado por controle de qualidade;
- Utilizar uma abordagem de avaliação de riscos envolvidos no reprocessamento de produtos rejeitados;
- Utilizar as ferramentas da qualidade Diagrama 6M para análise das causas que provocam desvio de qualidade em produtos e, *Failure Mode and Effect Analysis* (FMEA) na avaliação de riscos envolvidos no reprocessamento de um produto rejeitado.

3. REFERENCIAL TEÓRICO

3.1. DESVIO DE QUALIDADE

A RDC N° 301/2019 da Anvisa define desvio como o não cumprimento de requisitos determinados pelo sistema de gestão da qualidade farmacêutica ou necessários para a manutenção da qualidade, segurança e eficácia dos produtos (ANVISA, 2019).

Desvios de qualidade de produtos são decorrentes de inúmeros fatores, entre eles, falhas da instrução de processo de fabricação, não cumprimento da instrução, mau armazenamento dos produtos, entre outros (SILVA et al., 2014). Os estudos de validação de produto e processo, limpeza, e metodologia analítica são fundamentais na rotina das indústrias produtoras de medicamentos para o cumprimento das práticas de controle (LOMBARDO et al., 2017), e a sua ausência possui papel de destaque na ocorrência de desvio de qualidade de produtos (VOGLER, 2018). Embora a validação de processo tenha a sua importância conhecida, este tema ainda é uma das causas mais frequentes de não conformidades apontadas durante a realização de inspeções sanitárias no Brasil (SINDIFAR, 2015).

A dificuldade das empresas brasileiras em elevar o nível de qualidade das atividades desempenhadas na rotina, para o cumprimento e reforço das BPF em alinhamento com os padrões internacionais denuncia a extensão do problema e origem das causas de desvio de qualidade de produtos.

Preferencialmente, os desvios de qualidade devem ser identificados e as ações decorrentes deste tomadas antes que os produtos deixem o controle do fabricante. Quando isto não ocorre, a farmacovigilância, que é o acompanhamento das ações dos medicamentos que já estão no mercado, atua na identificação, avaliação e prevenção de efeitos adversos ou problemas relacionados ao desvio de qualidade do produto (CAON et al., 2014).

Eventualmente, produtos que chegaram ao mercado apresentando desvios de qualidade devem ser recolhidos. Nestes casos, a autoridade sanitária deve ser informada, os desvios registrados, avaliados e investigados pelo fabricante do produto. Devem ser aplicados à avaliação e investigação dos desvios de qualidade, os princípios de gerenciamento de risco da qualidade (ANVISA, 2019). Produtos com desvio de qualidade, ou seja, rejeitados por controle de qualidade, podem seguir dois destinos: descarte ou recuperação, após avaliação dos riscos envolvidos.

3.2. REPROCESSAMENTO DE PRODUTOS

A Anvisa (2019) define reprocesso na RDC N° 301/2019:

Reprocesso é a operação realizada em todo ou parte de um lote do produto, de qualidade inaceitável, a partir de um estágio de produção definido, para que a sua qualidade possa ser aceita após a realização de uma ou mais operações adicionais.

Produtos que deixaram o controle do fabricante, mas que apresentaram desvios de qualidade podem ser recolhidos do mercado e considerados para revenda após reembalagem ou recuperação em um lote subsequente, desde que a qualidade seja satisfatória. É válido ressaltar que a legislação sanitária em vigor veda que produtos sejam fabricados em desacordo com seu registro e, por isso, somente operações que já tenham sido aprovadas como parte do registro do produto podem ser utilizadas para fins de reprocesso (TAGLIARI et al., 2019).

As indústrias produtoras de medicamentos devem realizar o reprocessamento dos produtos rejeitados somente se a qualidade do produto final não for afetada e as especificações devem ser atendidas. A causa dos desvios de qualidade dos produtos precisam ser investigadas pelo fabricante antes de tomar a decisão de reprocessar um produto (INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION, 2000).

É necessário realizar uma avaliação dos riscos envolvidos no reprocessamento antes da execução de qualquer ação planejada, que deve

ser aprovada e registrada por pessoal autorizado. A necessidade de testes adicionais às especificações já adotadas para o produto deve ser considerada para os produtos reprocessados (ANVISA, 2019).

3.3. AVALIAÇÃO DE RISCO

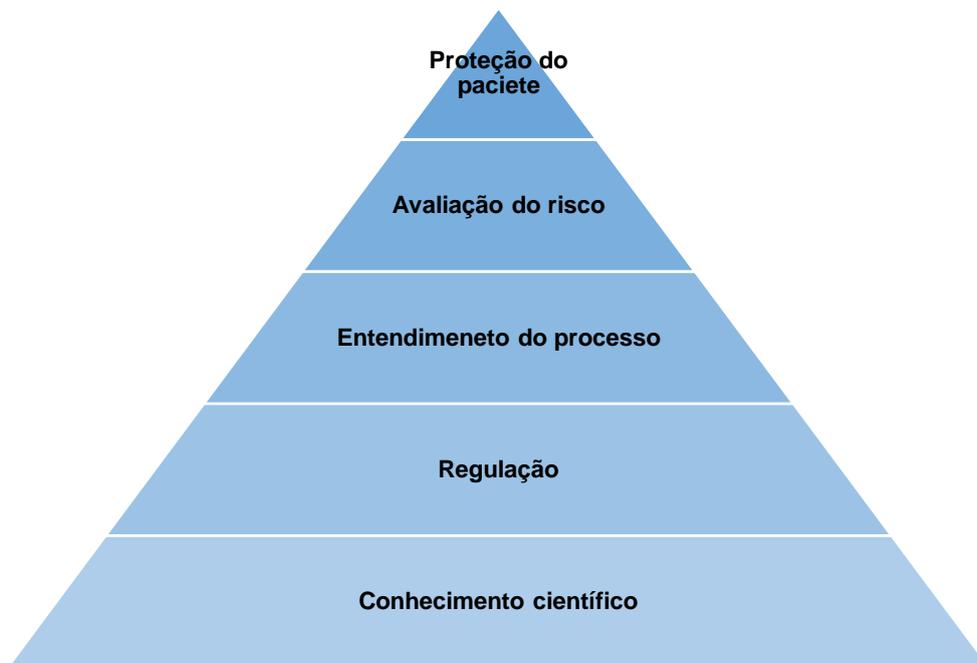
Existe um consenso que define o risco como a combinação da probabilidade de ocorrência de dano e a severidade desse dano. O processo de fabricação de um produto envolve algum grau de risco e, o risco à qualidade é apenas um dos riscos gerais. O INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION (2005) descreve no guia Q9 a importância de compreender que a qualidade do produto deve ser mantida ao longo de seu ciclo de vida (PDA, 2013), de modo que os atributos importantes para a qualidade do medicamento permaneçam consistentes com aqueles definidos no momento do desenvolvimento do produto e processo. Uma abordagem de gerenciamento de risco à qualidade eficaz, que engloba a avaliação de risco, pode garantir ainda mais a alta qualidade do medicamento para o paciente, fornecendo um meio proativo para identificar e controlar possíveis problemas de qualidade durante o desenvolvimento e a fabricação. Além disso, o uso de gerenciamento de risco à qualidade pode melhorar a tomada de decisão se surgir um desvio de qualidade.

Por meio das agências reguladoras e suas diretrizes, as empresas envolvidas com a fabricação de medicamentos têm sido influenciadas a controlar as suas atividades utilizando o gerenciamento de risco (O'DONELL et al., 2012). O gerenciamento de risco à qualidade é um processo sistemático para avaliação, controle, comunicação e revisão do risco para a qualidade do produto (Figura 1).

para identificar os perigos/falhas, análise de riscos é a estimativa do risco associado as falhas identificadas, estimativa de risco é a comparação do risco identificado e analisado com um critério estabelecido, o controle de risco inclui a tomada de decisões para reduzir e / ou aceitar riscos, aceitação do risco pode ser uma formal decisão de aceitar o risco residual, comunicação de risco é o compartilhamento de informações sobre risco e gerenciamento de risco entre os tomadores de decisão de uma empresa, entre indústria e autoridades regulatórias, entre outros e, por fim, a revisão do risco como a parte contínua do processo de gerenciamento da qualidade. Um mecanismo para revisar ou monitorar eventos pode ser implementado. Uma vez que um processo de gerenciamento de risco à qualidade tenha iniciado, esse processo pode continuar sendo aplicado para eventos que possam impactar a decisão inicial de gerenciamento de risco à qualidade, sejam esses eventos desenvolvidos de maneira planejada (por exemplo, resultados de inspeções, auditorias internas, controle de mudanças) ou não planejada (por exemplo, causa raiz de investigações de falhas, recolhimentos).

Frank (2008) relembra os dois princípios do gerenciamento de risco à qualidade quando descreve que: 1) Todas as avaliações de risco à qualidade devem ser baseadas em conhecimentos científicos, conformidade com a legislação, entendimento do processo e, em última análise, vinculadas principalmente à proteção do paciente (Figura 2), bem como 2) O nível de esforço, formalidade e documentação do processo de gestão de risco de qualidade deve ser proporcional ao nível de risco.

Figura 2 - Pirâmide de estimativa do risco.



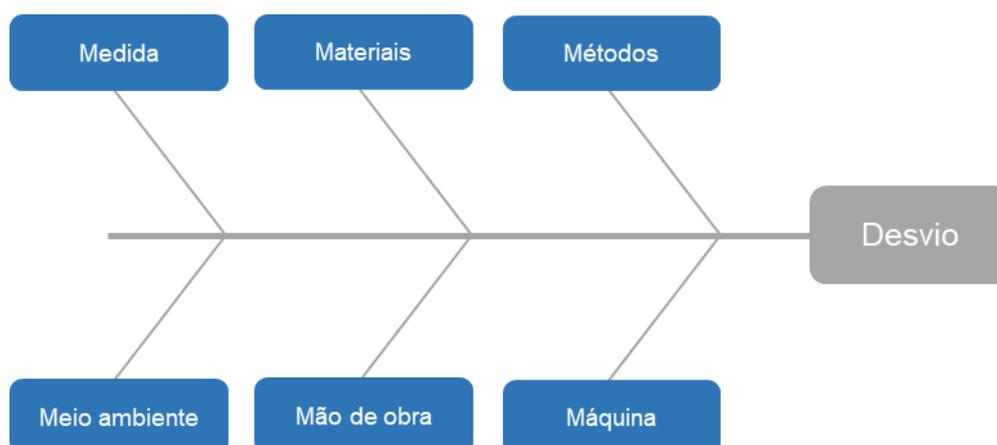
Fonte: Adaptado de Frank (2008)

Dessa forma, nota-se que as avaliações de risco à qualidade dos produtos devem ser elaboradas de maneira planejada, criteriosa, obedecendo os princípios de gerenciamento de risco à qualidade, para promover a alta qualidade dos produtos para o consumidor final.

3.4. DIAGRAMA 6M

Daniel (2014) descreve que o Diagrama 6M (Figura 3) ou espinha de peixe ou Diagrama de Ishikawa foi aplicado pela primeira vez em 1953 no Japão por Kaoru Ishikawa, professor da Universidade de Tóquio, com o intuito de sintetizar as opiniões dos engenheiros quando estes discutiam sobre problemas de qualidade e para explicar como vários fatores poderiam ser comuns entre si e estar relacionados.

Figura 3 - Representação do Diagrama 6M, ou Diagrama de Ishikawa.



Fonte: O autor (2021).

Segundo Giocondo (2011) o Diagrama 6M geralmente é empregado para permitir a visualização das causas principais e secundárias de um problema, ampliar as possíveis causas, enriquecer a análise e identificação de soluções, assim como buscar melhorias para os processos.

Para Marques (2012) as principais razões para utilizar o Diagrama 6M são pela facilidade em identificar as informações a respeito das causas do seu problema, organizar e documentar as causas potenciais de um efeito, indicar o relacionamento de cada causa às demais ou ao efeito e reduzir a tendência de procurar uma causa desconhecida de maneira muito subjetiva ou o esquecimento das causas potenciais.

Por si só, a ferramenta Diagrama 6M não identifica as causas de um eventual desvio, porém, fornece uma forma eficaz de organizar a investigação das causas que contribuíram para o desvio através de uma lista de causas potenciais.

3.5. ANÁLISE DE MODOS DE FALHA E EFEITOS

A Análise de Modos de Falha e Efeitos é uma abordagem em que através da ferramenta FMEA (*Failure Mode and Effect Analysis*) podem ser analisadas e documentadas as funções, modos de falha e efeitos ou consequências geradas pela falha (ASQ, 2021). A ferramenta também permite estabelecer o método de detecção e apresentar as ações recomendadas para mitigação dos riscos associados as falhas do processo.

O FMEA é uma metodologia sistemática quantitativa que possibilita identificar potenciais falhas de um sistema, projeto ou processo, com o objetivo de mitigar ou eliminar os riscos identificados em um momento anterior a ocorrência das falhas (INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION, 2005). Sua aplicação em processos busca evitar falhas, tendo como base as não conformidades potenciais ou conhecidas do produto em relação às especificações, considerando, portanto, as falhas no planejamento e execução dos processos.

De acordo com Rito (2019), todo FMEA para analisar um processo requer:

- Que o processo seja desdobrado em elementos/atividades individuais;
- Que as análises sejam realizadas por um time multidisciplinar e que ocorram por meio do consenso do grupo;
- Que seja nomeado um facilitador para os trabalhos a serem realizados com a ferramenta FMEA. A figura de um facilitador da ferramenta é reconhecida como de alta relevância para o sucesso da análise. Dentre as responsabilidades do facilitador estão o agendamento das reuniões do grupo, a garantia de adequados registros das reuniões e do trabalho, a mediação dos encontros, o acompanhamento do progresso do trabalho no sentido da conclusão do FMEA, ao mesmo tempo em que é assegurado o alinhamento com escopo definido, com o objetivo e abordagem proposta para o estudo. O facilitador deve ter conhecimento na ferramenta FMEA e saber como comunicar assertivamente;

- Que um formulário FMEA esteja disponível para preenchimento e documentação da análise realizada. Este formulário não é padronizado por norma ou qualquer legislação;
- Que sejam definidas escalas de pontuação para os fatores severidade, ocorrência e detecção;
- Que seja definido o limiar de perseguição do risco, ou seja, a partir de qual limite de NPR deverão ser propostas ações pela empresa para eliminar ou reduzir os riscos.

No Quadro 1 é apresentado um exemplo de aplicação de formulário FMEA em uma etapa de mistura de um processo de fabricação de um produto farmacêutico.

Quadro 1 - Exemplo de aplicação do formulário FMEA.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Item do processo	Etapa do processo	Modo potencial de falha	Efeito potencial de falha	Severidade	Causa potencial de falha	Ocorrência	Controle atual	Deteção	NPR	Aceitação do risco	Ações de melhoria / mitigação do risco
01	Checar a limpeza da área	Sala não limpa ou não limpa adequadamente. (ex. resíduo de produtos anteriores e/ou barricas / documentos lotes anteriores).	Contaminação Cruzada, / mistura documentos. Falha BPF. Possível impacto segurança /saúde paciente.	10	Não cumprimento de procedimento; Falha humana.	2	POP Limpeza áreas. Colaboradores treinados / Check limpeza da área registrada em checklist, duplo check de limpeza realizada por líder.	4	80	Aceitável	N/A
02	Checar a limpeza dos equipamentos e utensílios	Equipamentos / utensílios sujos ou com validade de limpeza expirado.	Contaminação microbiológica / contaminação cruzada. Possível impacto na segurança / saúde do paciente.	10	Não cumprimento do procedimento de limpeza / falha humana.	2	Procedimentos de limpeza estabelecidos em POP e validados. Etiqueta de status de limpo e validade de limpeza anexada no equipamento. Limpeza do equipamento sujo realizada imediatamente após o uso. Etiqueta colada em documentação do lote / documentação revisada por Produção e GQ.	4	80	Aceitável	N/A
03	Identificar sala com o nome do produto e n° do lote em processo	Identificação incorreta / não identificação.	Falha BPF / pior caso: mistura de produtos. Possível impacto na segurança / saúde do paciente.	10	Falha humana. Não cumprimento dos procedimentos.	2	Registro da atividade em documentação do lote e duplo check na identificação das salas.	4	80	Aceitável	N/A
04	Preencher a documentação do lote e etiquetas	Não preenchimento ou preenchimento incorreto	Falha BPF. Perda da rastreabilidade.	5	Não cumprimento do procedimento. Falha humana.	5	Colaboradores treinados nos procedimentos. Documentações são conciliadas pela Produção e reeconciliadas pela GQ.	5	125	Inaceitável	Mudar layout da documentação de forma a tornar mais simples e fácil o preenchimento, evitando esquecimento.
05	Verificar as condições ambientais: temperatura, umidade e a pressão diferencial	Verificação não realizada adequadamente: parâmetros ambientais fora da especificação durante fabricação.	Impacto na estabilidade do produto, alteração na característica das matérias-primas. Contaminação cruzada (pressão diferencial). Possível impacto na segurança / saúde do paciente.	10	Falha humana no manuseio do instrumento (falta de experiencia ou não realizado atentamente).	4	Operação do instrumento descrita em POP. Operadores treinados / Presença de antecâmara para as salas de fabricação. Equipamento fechado.	4	160	Inaceitável	Adquirir sistema de monitoramento automático e contínuo das condições ambientais, com presença de alarme em caso de valores fora do especificado.
06	Passar matérias-primas pesadas através da peneira manual com malha de tamanho definido	Não passar em peneira parte do lote.	Uniformidade e aspecto da mistura não conformes. Possível impacto no teor e uniformidade de conteúdo dos comprimidos.	8	Falha humana (negligência / pressão).	2	Informação descrita em FT. Operadores treinados. Teste de uniformidade de mistura; teste de teor e uniformidade de conteúdo no produto acabado.	4	64	Aceitável	N/A
07	Pesar barricas	Pesagem inexata.	Impacto no cálculo de rendimento da etapa.	5	Falha na balança.	2	Plano de calibração da balança / verificação diária / etiqueta de validade de calibração	3	30	Aceitável	N/A
08	Calcular rendimento	Cálculo incorreto / não calcular o rendimento.	Pior caso: Perda / falha no processo não detectada pelo cálculo do rendimento.	6	Falha humana (falta de atenção).	3	Cálculo descrito em documentação. Documentação conciliada pela Produção e reconciliada pela GQ.	4	72	Aceitável	N/A

Fonte: Adaptado de Rito (2019).

Para avaliação de risco à qualidade dos produtos, Rito (2019) sugere escalas para pontuar a severidade, ocorrência e detecção da falha, conforme mostrado nos Quadros 2, 3 e 4, respectivamente.

Quadro 2 - Índice de pontuação de severidade.

Índice	Classificação da severidade
9, 10	Muito Alta: Efeitos que podem oferecer risco de vida ou podem causar um sério risco à saúde ou um problema temporário de saúde (ex.: morte, doença, efeitos colaterais irreversíveis).
7, 8	Alta: Efeitos que podem causar impacto na saúde, mas não estão cobertos pelos mesmos exemplos da classificação “Muito Alta”.
4, 5, 6	Moderada: Efeitos que não causam sérios riscos à saúde; sem efeitos colaterais, mas o paciente pode observar o defeito.
2, 3	Pequena: Efeitos que não causariam riscos à saúde.
1	Mínima: Efeitos não representam uma não conformidade.

Fonte: Adaptado de Rito (2019).

A severidade é uma avaliação qualitativa usada no formulário FMEA que se aplica ao efeito. É importante lembrar que é responsabilidade da equipe multidisciplinar responsável pela aplicação da FMEA o critério e justificativas a serem utilizados para atribuir o valor da severidade do efeito.

Quadro 3 - Índice de pontuação de ocorrência.

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

Fonte: Adaptado de Rito (2019).

No momento da atribuição de valor a ocorrência, é importante considerar para a pontuação apenas as causas das falhas, e não a frequência de ocorrência dos efeitos ou dos modos de falha. Quando a falha é conhecida é possível levar em consideração não apenas uma estimativa, mas a frequência real registrada de ocorrência daquela falha (RITO et al., 2019).

Quadro 4 - Índice de pontuação de detecção.

Índice	Classificação da detecção
9, 10	Falha normalmente não identificada / não evitada (sem controle técnico, manual ou visual).
7, 8	Falha repetidamente negligenciada (verificações pontuais).
5, 6	Falha ocasionalmente negligenciada (verificação descrita em procedimento local).
3, 4	Falha raramente negligenciada (verificação por controle manual, visual ou controle por amostragem).
1, 2	Falha improvável de ser negligenciada (monitoramento contínuo e automático).

Fonte: Adaptado de Rito (2019).

Conforme apresentado no Quadro 4, a detecção é a estimativa de como as medidas de controle atuais são capazes de identificar uma falha. A atribuição de valor é feita de forma que 1 refere-se a uma situação em que a falha será facilmente detectada e 10 uma situação de detecção improvável.

Partindo da multiplicação dos valores dos itens severidade (S), ocorrência (O) e detecção (D) é possível obter o resultado do Número de Priorização do Risco (NPR) (Equação 1), que é uma medida quantitativa do risco obtido na ferramenta FMEA.

$$\text{NPR} = \text{S} \times \text{O} \times \text{D} \quad (\text{Eq. 1})$$

O NPR é útil para estabelecer um limiar para prosseguir com o risco ou indeferir as ações planejadas e, reavaliar o risco após implementação das ações de mitigação. Rito (2019) informa que não existe um limiar padrão para perseguir um risco, este limite depende do grau de confiança que cada empresa quer adotar na sua análise e do índice de valores estabelecido.

De acordo com Stamatis (2003) e descrito por Rito (2019), a determinação de um limite para aceitação do risco ou não é obtida da seguinte forma: para uma escala que apresenta índices de 1 a 10, o máximo alcançado do NPR é 10 (severidade) x 10 (ocorrência) x 10 (detecção) = 1000; se a empresa deseja uma confiança estatística de 90% para a ferramenta, ou seja, que 90% dos valores mais altos de NPRs sejam tratados, então 90% de 1000 é igual a 900; subtraindo 900 de 1000, tem-se o valor de 100. Neste contexto, riscos com valores iguais ou acima de 100 de RPN devem ser perseguidos, conforme o Quadro 5.

Quadro 5 - Aceitação do risco.

NPR	Aceitação do risco	Ação
1 - 99	Aceitável	O risco é considerado aceitável. Nenhuma ação adicional para mitigação do risco é necessária.
100 - 1000	Inaceitável	O risco é considerado inaceitável. Ações de mitigação de risco são fundamentais para seguir com a execução do processo, após reavaliação do risco, ao final da implementação das ações de mitigação.

Fonte: O autor (2021).

4. METODOLOGIA

Para o cumprimento do primeiro objetivo específico, que é a realização de uma análise das causas que provocam desvio de qualidade no produto, foi realizado um estudo exploratório, utilizando-se a pesquisa documental, de dados públicos disponibilizados pela Anvisa. Os dados foram obtidos a partir da consulta a produtos irregulares no site da agência (ANVISA, 2021). Foram considerados, durante a busca, somente os produtos irregulares classificados como medicamentos e que as ações e atividades de fiscalização tenham resultado em recolhimento. O período de publicação considerado foi de 21/08/2019 (data de publicação da RDC N° 301/2019) a 21/08/2021. Desvios relacionados às nitrosaminas não foram considerados, em virtude do recolhimento voluntário, iniciado em 2020, provocado pela proibição ampla de medicamentos contendo o fármaco cloridrato de ranitidina.

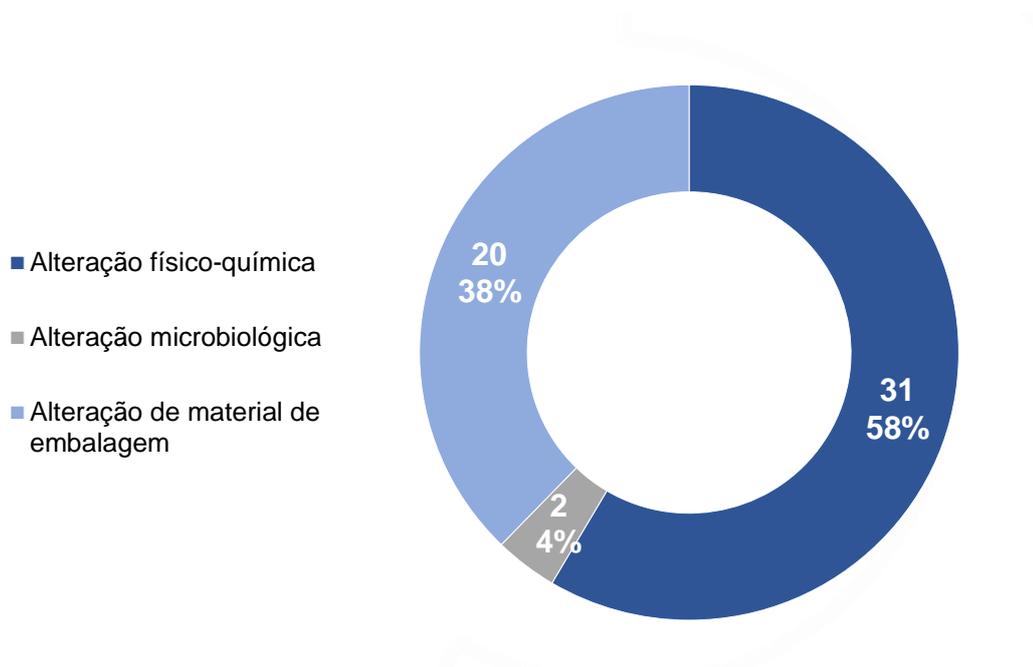
A partir dos dados obtidos, os desvios de qualidade nos produtos identificados foram classificados como: alteração físico-química, alteração microbiológica e alteração de material de embalagem. A análise dos desvios foi realizada utilizando a ferramenta da qualidade Diagrama 6M, ou Diagrama de Ishikawa, para identificação das causas potenciais que provocaram desvio de qualidade nos produtos.

Com a intenção de utilizar uma abordagem de avaliação de riscos envolvidos no reprocessamento de produtos rejeitados, a ferramenta da qualidade *Failure Mode and Effect Analysis* (FMEA) foi escolhida, pelo fato de poder ser utilizada para análise das operações de fabricação e dos seus efeitos no produto e processo, para elaborar um formulário FMEA. O formulário deve ser elaborado com apoio de uma equipe multidisciplinar e realizar a avaliação dos riscos envolvidos no reprocessamento, monitorar a efetividade das estratégias de controle e estar alinhado com as normas estabelecidas pela RDC N° 301/2019.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram encontrados 53 desvios de qualidade nos produtos, de acordo com os dados públicos disponibilizados pela Anvisa, no período de 21/08/2019 a 21/08/2021. A distribuição dos desvios, de acordo com a classificação adotada, está representada na Figura 4.

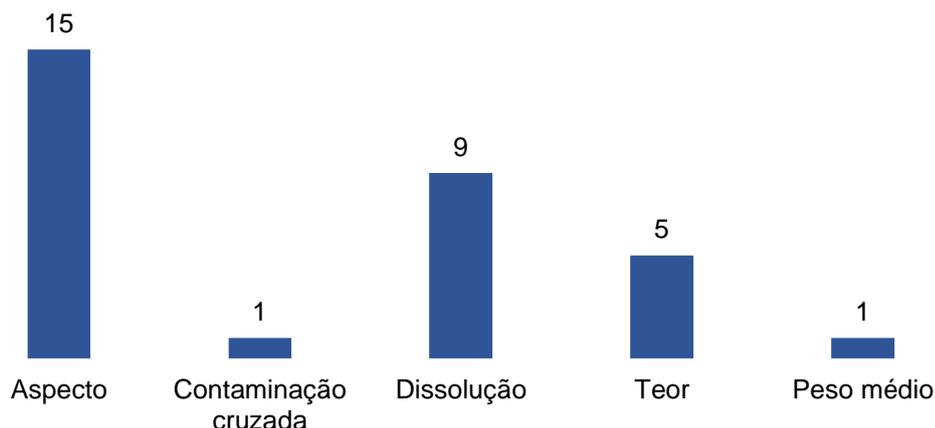
Figura 4 - Desvios de qualidade dos produtos, de acordo com a classificação adotada.



Fonte: O autor (2021).

Desvios de aspecto, contaminação cruzada, dissolução, teor e de peso médio da dose unitária são alterações físico-químicas encontradas nos produtos que chegaram ao mercado. Os desvios no aspecto e teste de dissolução foram os mais incidentes, representando 48% e 29%, respectivamente, no grupo das alterações físico-químicas, conforme mostrado na Figura 5.

Figura 5 - Desvios de qualidade do produto relacionados a alterações físico-químicas.



Fonte: O autor (2021).

Pelo menos nove dos 15 desvios de qualidade relacionados ao aspecto do produto foram apontados devido à presença de corpo estranho / material particulado presente em frascos e ampolas de soluções injetáveis, o que pode representar um risco para a saúde do usuário do medicamento. A presença de pontos pretos em comprimidos, com decréscimo no teor da substância ativa, alteração na coloração de soluções orais e alteração na consistência de produtos semissólidos também foram motivo de recolhimento voluntário dos produtos.

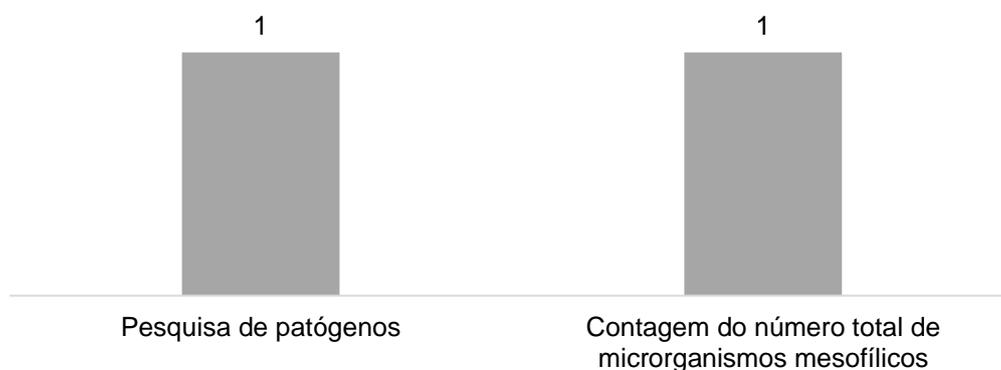
As ocorrências de desvios de dissolução se deram em razão do resultado deste teste apresentar valores fora da especificação do produto, tanto de formas farmacêuticas de liberação imediata, como de formas farmacêuticas de liberação retardada (preparações gastrorresistentes), indicativo de causas potenciais distintas para o desvio de qualidade no produto. As alterações físico-químicas que registraram menor incidência foram os desvios de teor, contaminação cruzada e peso médio da dose unitária.

A presença de corpo estranho em frascos e ampolas de soluções pode ocorrer em função da contaminação dos materiais, desprendimento de fibras das roupas dos operadores responsáveis pelo processo de fabricação de um produto ou pela quebra de frascos de vidro (SHEARER, 2003). Um outro motivo seria a

degradação de materiais. De acordo com Aulton (2008), no desenvolvimento de um produto é importante compreender as características de estabilidade do fármaco e constituintes, pois eles podem sofrer degradação tanto na etapa de fabricação do produto como durante o armazenamento, considerando que nenhum produto apresenta estabilidade indefinidamente. Problemas relacionados a estabilidade podem ser identificados quando é possível observar decréscimo na concentração da substância ativa, no entanto, a presença de material particulado, alterações na coloração e em outras características físicas também fornecem indícios de instabilidade no produto (BARDIN, 2011).

Foram encontrados apenas dois desvios classificados como alteração microbiológica, conforme representado na Figura 6.

Figura 6 - Desvios de qualidade do produto relacionados a alterações microbiológicas.



Fonte: O autor (2021).

A ocorrência dos desvios se deu em razão da obtenção de resultados fora da especificação do produto nos testes de pesquisa de patógenos e da contagem do número total de microrganismos mesofílicos em um frasco-ampola com pó para solução para infusão e em uma solução tópica, respectivamente.

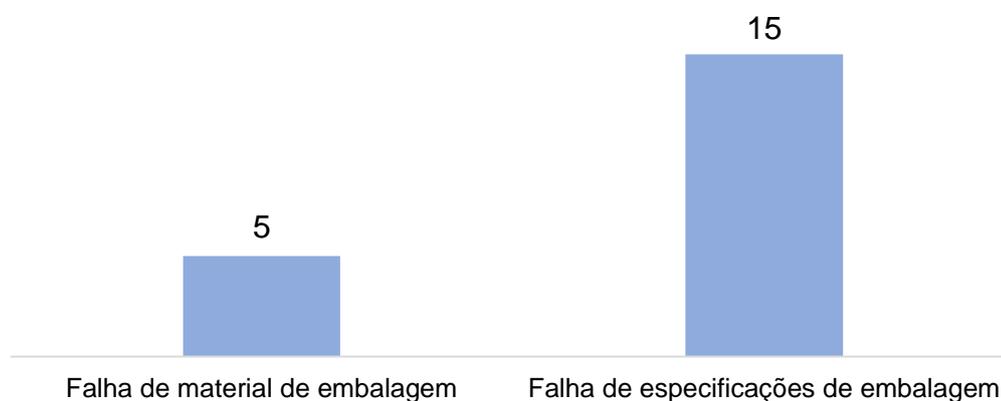
São três as principais fontes de contaminação microbiológica em produtos farmacêuticos: as matérias-primas, o ambiente e a equipe responsável pela fabricação. As contribuições de cada uma destas fontes variam de acordo com as características do produto. Materiais de origem natural geralmente possuem carga microbiana mais elevada, em comparação aos de origem sintética, e os

microrganismos presentes relacionam-se com sua origem, seja ela animal, vegetal ou mineral. Contaminantes provenientes do ambiente geralmente são microrganismos que sobrevivem em condições secas e a maior parte destes contaminantes, bactérias ou fungos, persistem por longos períodos enquanto ligados a partículas de poeira. Por último, a equipe responsável pela fabricação de um produto também pode causar contaminação pelo desprendimento de partículas como pele e pelos, que podem estar associados a microrganismos potencialmente patogênicos (AULTON, 2008).

A utilização de produtos contaminados com microrganismos patogênicos pode originar, no usuário do medicamento, uma infecção que depende de fatores como sistema imunológico do indivíduo, via de administração e características do microrganismo, que não apenas sobrevive, mas se prolifera. A atividade dos microrganismos também pode resultar na produção de toxinas e na degradação do medicamento (DENYER, 2006).

Os desvios relacionados às alterações de material de embalagem identificadas decorrem da falha de material de embalagem e falha de especificações de embalagem, conforme dados apresentados na Figura 7.

Figura 7 - Desvios de qualidade do produto relacionados a alterações de material de embalagem.



Fonte: O autor (2021).

Mistura do material de embalagem, identificação e rotulagem inadequada, erro na gravação das datas de fabricação e validade são exemplos de falha de

especificação de embalagem (VOGLER, 2018). Este desvio teve maior incidência no grupo das alterações de material de embalagem quando comparado a falha de material de embalagem, que engloba os defeitos físicos das embalagens, como por exemplo, vazamentos, falha na selagem da embalagem e fragilidade do material.

A utilização de um medicamento pelo usuário, que diverge na sua composição, seja em concentração ou substância ativa, do informado na embalagem do produto, representa um risco elevado à saúde do indivíduo. Este tipo de falha pode conduzir a efeitos adversos que transitam desde a perda da eficácia da terapia do paciente à intoxicação graves (SILVA et al., 2014).

A análise das causas potenciais dos desvios foi realizada utilizando a ferramenta da qualidade Diagrama 6M. Foram consideradas as seis categorias principais (Métodos, Máquinas, Mão de obra, Materiais, Medida e Meio ambiente) para orientar a classificação de cada causa potencial relacionada aos desvios de qualidade no produto.

As causas potenciais das alterações físico-químicas nos produtos são apresentadas no Quadro 6.

Quadro 6 - Causa potencial das alterações físico-químicas dos produtos.

Alterações físico-químicas	
Categoria	Causa potencial do desvio
Métodos	Falha no desenvolvimento do produto e processo; Ausência de clareza na instrução de fabricação do produto; Ausência ou falha de validação do produto e processo; Ausência ou falha no método de detecção de potenciais desvios.
Máquinas	Equipamento inapropriado para realização do processo produtivo; Falha na qualificação dos equipamentos; Falha no monitoramento e calibração dos equipamentos; Falha do equipamento durante o processo produtivo.
Mão de obra	Falha na qualificação e treinamento do colaborador.
Materiais	Falha na qualificação dos materiais; Falha na análise e verificação das especificações dos materiais; Utilização de materiais de baixa qualidade ou inadequados.

Alterações físico-químicas	
Categoria	Causa potencial do desvio
Medida	Falha na verificação dos parâmetros do processo; Falha na definição e realização de testes de controle em processo; Falha no plano de amostragem do produto; Falha no desenvolvimento e validação de metodologia analítica; Falha na realização das análises e liberação do produto em controle de qualidade.
Meio ambiente	Falha no controle de umidade e temperatura dos materiais e produto.

Fonte: O autor (2021).

Foram relacionadas no Quadro 7 as causas potenciais das alterações microbiológicas.

Quadro 7 - Causa potencial das alterações microbiológicas dos produtos.

Alterações microbiológicas	
Categoria	Causa potencial do desvio
Métodos	Ausência ou falha de validação do produto e processo; Ausência ou falha no método de detecção de potenciais desvios; Fluxo de trabalho inapropriado.
Máquinas	Equipamento inapropriado para realização do processo produtivo; Falha na qualificação dos equipamentos; Falha do equipamento durante o processo produtivo; Contaminação dos equipamentos; Falha dos procedimentos de limpeza e operação do equipamento.
Mão de obra	Falha na qualificação e treinamento do colaborador; Falha na paramentação do colaborador.
Materiais	Falha na qualificação dos materiais; Falha na análise e verificação das especificações dos materiais; Contaminação dos materiais.

Alterações microbiológicas	
Categoria	Causa potencial do desvio
Medida	Falha nos programas de higiene; Falha dos procedimentos de limpeza e conservação das áreas produtivas; Falha no monitoramento de controle ambiental.
Meio ambiente	Descumprimento das BPF.

Fonte: O autor (2021).

As causas potenciais das alterações de material de embalagem nos produtos são apresentadas no Quadro 8.

Quadro 8 - Causa potencial das alterações de material de embalagem dos produtos.

Alterações de material de embalagem	
Categoria	Causa potencial do desvio
Métodos	Ausência ou falha de validação do produto e processo; Falha dos procedimentos de liberação de linha.
Máquinas	Falha na qualificação dos equipamentos; Equipamento inapropriado para realização do processo produtivo; Ausência ou falha de validação do equipamento; Falha do equipamento durante o processo produtivo.
Mão de obra	Falha na qualificação e treinamento do colaborador; Falha na manipulação dos materiais.
Materiais	Falha na qualificação dos materiais; Falha na análise e verificação das especificações dos materiais; Falha na identificação dos materiais.
Medida	Falha na definição e realização de testes de controle em processo; Falha no plano de amostragem do produto; Falha na realização das análises e liberação do produto em controle de qualidade.
Meio ambiente	Falha do desenho e projeto das instalações.

Fonte: O autor (2021).

As causas potenciais das alterações físico-químicas, microbiológicas e de material de embalagem são multifatoriais, conforme apresentado nos Quadros 6, 7 e 8. Causas potenciais dos desvios relacionadas a materiais, métodos e máquinas são especialmente relevantes, porque apontam para falhas no momento do desenvolvimento do produto e processo e, convergem para revelar um cenário potencialmente crítico, mas comum nas indústrias brasileiras de medicamentos, que é o baixo investimento em pesquisa e desenvolvimento (P&D), defasagem tecnológica e, a ausência de robustez nos processos de fabricação dos produtos (SANTOS et al., 2012).

Outro ponto relevante identificado no Diagrama 6M, relacionado ao método, é a ausência ou falha de validação do produto ou processo. A dificuldade em estabelecer um fluxo de trabalho apropriado à atividade desempenhada, padronizado, validado e revisado mostra como as indústrias brasileiras de medicamentos encontram-se defasadas quanto ao cumprimento dos padrões de qualidade definidos pelas agências reguladoras e instituições internacionais de harmonização.

Para utilização da ferramenta FMEA na avaliação de riscos envolvidos no reprocessamento de produtos rejeitados por controle de qualidade, primeiramente, foi definida a equipe multidisciplinar responsável pela avaliação do risco. A equipe foi formada por profissionais da indústria farmacêutica, das áreas de P&D, Garantia da Qualidade (GQ), Produção e Assuntos Regulatórios (AR).

Os profissionais são: três analistas de P&D (um de documentação técnica, um de desenvolvimento analítico e outro de suporte/*troubleshooting*), dois analistas da GQ (um analista de validação e outro de BPF/liberação de produto), um supervisor de Produção e um analista de AR. Após elaboração, a avaliação dos riscos envolvidos no reprocessamento do produto foi revisada e consensada pelos responsáveis de cada área citada.

A equipe objetivou avaliar a viabilidade de reprocessamento de um lote de xarope que apresentou desvio no aspecto. O desvio foi constatado pela presença de partículas escuras no líquido, presente em uma amostra de controle, após o término da fase de manipulação. Uma investigação a cerca do desvio foi

conduzida e dentre as causas potenciais, a causa raiz foi definida. Tratava-se de uma filtração incorreta, ocasionada por falha humana. As partículas escuras também foram avaliadas, concluindo que se tratava de sacarose, uma das matérias-primas presentes no produto. Os demais atributos de qualidade do produto não foram impactados.

Após a conclusão da investigação do desvio e definição das ações preventivas e corretivas, entre elas a avaliação da viabilidade de reprocessamento do lote, a equipe multidisciplinar iniciou o trabalho. No Quadro 9 é possível visualizar o formulário FMEA elaborado para avaliação do risco do reprocessamento do xarope na fase de manipulação.

Quadro 9 - Formulário FMEA para avaliação de risco no reprocessamento de um xarope.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Item do processo	Etapa do processo	Modo potencial de falha	Efeito potencial de falha	Severidade	Causa potencial de falha	Ocorrência	Controle atual	Deteção	NPR	Aceitação do risco	Ações de melhoria / mitigação do risco
01	Borbulhe nitrogênio durante todo o processo de manipulação.	Ausência de nitrogênio.	Impacto na estabilidade do produto.	7	Não acionamento da válvula de liberação do nitrogênio pelo operador (falha humana).	3	Registro de execução das etapas, com duplo <i>check</i> , na Instrução de Trabalho, pelo operador que está realizando a etapa; Conferência do preenchimento da Instrução de Trabalho pelas áreas de Produção e GQ.	4	84	Aceitável	N/A
02	Transfira a solução do tanque de estocagem para o reator de manipulação.	Transferência incorreta do produto.	Perda do produto.	3	Falha nas conexões de transferência (falha do processo).	3	O vazamento do produto poderá ser percebido pelos operadores; Cálculo do rendimento ao final da etapa.	4	36	Aceitável	N/A
03	Agite o produto pelo tempo e frequência especificada na Instrução de Trabalho.	Tempo e frequência de agitação aplicada diferente do especificado na Instrução de Trabalho.	Homogeneização ineficiente do produto.	7	Não realização do controle dos parâmetros especificados na Instrução de Trabalho, pelo operador (falha humana); Parâmetro real diferente do indicado no equipamento ou impossibilidade de ajuste dos parâmetros (falha do equipamento).	3	Registro de execução das etapas, com duplo <i>check</i> , na Instrução de Trabalho, pelo operador que está realizando a etapa; Conferência do preenchimento da Instrução de Trabalho pelas áreas de Produção e GQ; Análise físico-química do produto.	3	63	Aceitável	N/A
04	Desligue a agitação.	Frequência de agitação aplicada diferente do especificado na Instrução de Trabalho.	Interferência na realização do controle em processo.	7	Não realização do controle dos parâmetros especificados na Instrução de Trabalho, pelo operador (falha humana); Parâmetro real diferente do indicado no equipamento ou impossibilidade de ajuste dos parâmetros (falha do equipamento).	3	Registro de execução das etapas, com duplo <i>check</i> , na Instrução de Trabalho, pelo operador que está realizando a etapa; Conferência do preenchimento da Instrução de Trabalho pelas áreas de Produção e GQ; Análise físico-química do produto.	3	63	Aceitável	N/A
05	Retire uma amostra do reator de manipulação e verifique o pH e densidade.	Verificação incorreta ou não realização dos testes de pH e densidade.	Características físico-químicas fora dos valores especificados para o produto.	7	Valor real diferente do indicado no instrumento de medição ou impossibilidade de verificação (falhado equipamento); Não realização do controle em processo especificado na Instrução de Trabalho, pelo operador (falha humana);	3	Verificação diária da calibração dos instrumentos de medição; Análise físico-química do produto; Registro de execução das etapas, com duplo <i>check</i> , na Instrução de Trabalho, pelo operador que está realizando a etapa; Conferência do preenchimento da Instrução de Trabalho pelas áreas de Produção e GQ.	2	42	Aceitável	N/A
06	Filtre a solução do reator de manipulação através de elemento filtrante, transferindo para o tanque de estocagem.	Filtração e transferência incorreta do produto.	Impacto no atributo de qualidade Descrição; Perda do produto.	5	Não realização do controle dos parâmetros especificados na Instrução de Trabalho, pelo operador (falha humana); Falha nas conexões de transferência (falha do processo).	5	Registro de execução das etapas, com duplo <i>check</i> , na Instrução de Trabalho, pelo operador que está realizando a etapa; Conferência do preenchimento da Instrução de Trabalho pelas áreas de Produção e GQ; Análise físico-química do produto; Cálculo do rendimento ao final da etapa.07	3	75	Aceitável	N/A

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Item do processo	Etapa do processo	Modo potencial de falha	Efeito potencial de falha	Severidade	Causa potencial de falha	Ocorrência	Controle atual	Deteção	NPR	Aceitação do risco	Ações de melhoria / mitigação do risco
07	Após transferência, lacrar o tanque de estocagem e identificar o produto.	Identificação incorreta.	Perda da rastreabilidade e impacto no desempenho do processo.	7	Não realização da etapa especificada na Instrução de Trabalho, pelo operador (falha humana);	3	Registro de execução das etapas, com duplo <i>check</i> , na Instrução de Trabalho, pelo operador que está realizando a etapa; Conferência do preenchimento da Instrução de Trabalho pelas áreas de Produção e GQ; Análise físico-química do produto; Conferência da identificação do produto nas próximas etapas.	3	63	Aceitável	N/A

Fonte: O autor (2021).

A atribuição dos valores de severidade, ocorrência e detecção, foram realizadas junto a equipe multidisciplinar, conforme os dados descritos nos Quadros 2, 3 e 4. A aceitação do risco e ações de mitigação foi realizada conforme especificações descritas no Quadro 5.

Foi possível identificar que os modos potenciais de falha estão relacionados principalmente com os equipamentos produtivos, sejam instrumentos de medicação ou reatores de manipulação. As causas potenciais de falhas também mostraram relação com a funcionalidade dos equipamentos produtivos, mas principalmente com o operador responsável pela execução das etapas do processo.

Em acordo com o racional estabelecido no referencial teórico para a ferramenta FMEA, verificou-se que ações adicionais para mitigação dos riscos envolvidos no reprocessamento do produto não foram necessárias. O controle atual, já praticado pela empresa, mostrou ser eficiente para detectar as possíveis falhas do processo e controlar o risco à qualidade do produto.

6. CONCLUSÃO

O trabalho proposto apresentou uma análise das causas potenciais de desvios na qualidade de produtos durante a fabricação pelas indústrias farmacêuticas brasileiras e utilizou uma abordagem de avaliação de riscos envolvidos no reprocessamento de produtos rejeitados por controle de qualidade.

Por meio da pesquisa documental e análise através da ferramenta Diagrama 6M, foi possível identificar as causas potenciais de desvios na qualidade de produtos que, embora sejam multifatoriais, se relacionam de maneira próxima com falhas de equipamento e falha humana. Os resultados também reforçaram a importância da condução de estudos de validação para assegurar a consistência dos processos de fabricação de produtos nas indústrias farmacêuticas brasileiras.

A ferramenta FMEA, que é capaz de fazer uma avaliação qualitativa e quantitativa do risco à qualidade do produto, pôde facilmente absorver a estratégia de gerenciamento de risco à qualidade. Por meio do NPR é possível priorizar qual risco deve receber maior atenção e requer mais esforço no desenvolvimento de estratégias de controle. Futuramente, no lugar das etapas, os parâmetros do processo podem ser avaliados individualmente, e a revisão dos riscos pode compor o formulário FMEA para dar continuidade a avaliação das ações de mitigação de risco quando um risco é, inicialmente, classificado como inaceitável.

Dessa forma, a utilização da ferramenta da qualidade Diagrama 6M, para análise das causas que provocam desvio de qualidade em produtos, permitiu conhecer as causas potenciais das irregularidades encontradas em produtos e notificadas à ANVISA. A utilização da ferramenta FMEA foi um elemento fundamental para avaliação dos riscos à qualidade do produto que foi reprocessado, viabilizando este, a partir do conhecimento científico e do processo, que em conformidade com as diretrizes das agências reguladoras garante a qualidade, segurança e eficácia do produto ao paciente.

7. REFERÊNCIAS

ANVISA. Consultas. **Empresas e fiscalização de produtos: Produtos irregulares**. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/dossie/>>. Acesso em: 25 de agosto de 2021.

ANVISA. **RDC N° 301**: Dispõe sobre as Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. Brasília: Diário Oficial da União, 2019. 70 p.

ASCENÇÃO, Thuane Souza Ferreira de. **Aplicação das ferramentas da qualidade na avaliação de desvios na indústria farmacêutica**. 2019. 60 f. TCC (Graduação) - Curso de Tecnologia Industrial Farmacêutica, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2019.

ASQ. ASQ Quality Press. Quality Resources: **FAILURE MODE AND EFFECTS ANALYSIS (FMEA)**. LEARN ABOUT QUALITY. Disponível em <https://asq.org/quality-resources/fmea>. Acesso em 13 set. 2021.

AULTON, Michael E. **Delineamento de formas farmacêuticas**. Artmed, 2008.

BARDIN, Christophe et al. **Guidelines for the practical stability studies of anticancer drugs: a European consensus conference**. In: Annales pharmaceutiques francaises. Elsevier Masson, 2011. p. 221-231.

CAON, Suhelen; FEIDEN, Ilda Rosa; DOS SANTOS, Marlise Araújo. **Desvios de qualidade de medicamentos em ambiente hospitalar: identificação e avaliação das ocorrências**. Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde, v. 3, n. 1, 2012.

CARVALHO, José Luís Adrião. **Reengenharia de processos na indústria farmacêutica**. 2010. 231 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Engenharia e Gestão Industrial, Universidade Nova de Lisboa, Lisboa, 2010.

DANIEL, Érika Albina; MURBACK, Fábio Guilherme Ronzelli. **Levantamento bibliográfico do uso das ferramentas da qualidade**. Gestão & Conhecimento, v. 8, p. 1-43, 2014.

DENYER, Stephen P.; BAIRD, Rosamund M. (Ed.). **Guide to microbiological control in pharmaceuticals and medical devices**. CRC press, 2006.

FRANK, T. et al. **Quality risk management principles and industry case studies**. Pharm Qual Res Inst Manuf Technol Comm. p. 1-9, 2008.

GIOCONDO, Francisco I. César; FRANCISCO, I. **Ferramentas básicas da Qualidade**. Instrumentos para gerenciamento de processo e melhoria contínua. São Paulo: Biblioteca24horas, 2011.

GOMES, R. D. P., Pimentel, V. P., Cardoso, M. L., & Pieroni, J. P. (2014). **O novo cenário de concorrência na indústria farmacêutica brasileira**. BNDES Setorial 39, p. 97-134

INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION (ICH). **Q7: Good manufacturing practice guide for active pharmaceutical ingredients**. 2000.

INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION (ICH). **Q9: Quality risk management**. 2005.

LOMBARDO, Márcia; ESERIAN, Jaqueline Kalleian. **A análise da qualidade de medicamentos e o papel do laboratório oficial no contexto da saúde pública**. Revista de Administração em Saúde, v. 17, n. 67, 2017.

MARQUES, José Carlos et al. **Ferramentas da qualidade**. Universidade da Madeira, 2012.

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. 105 f. Tese (Doutorado) - Curso de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, Brasília, 2018.

O'DONNELL, Kevin et al. **Quality risk management: putting GMP controls first**. PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology, v. 66, n. 3, p. 243-261, 2012.

RITO, P.; STERSI, M. A. **Gestão de riscos à qualidade: manual prático para uso da ferramenta FMEA em processos farmacêuticos**. FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ–FIOCRUZ Inst Tecnol em fármacos-FARMANGUINHOS, v. 39, 2019.

SANTOS, Maria Clara Bottino Gonçalves; PINHO, Marcelo. **Estratégias tecnológicas em transformação: um estudo da indústria farmacêutica brasileira**. Gestão & Produção, v. 19, p. 405-418, 2012.

SHEARER, Gretchen L. **Contaminant identification in pharmaceutical products**. MICROSCOPE-LONDON THEN CHICAGO-, v. 51, n. 1, p. 3-10, 2003.

SILVA, PRISCILA LIMA; CORNÉLIO, RITA AZEVEDO COUTO; DE ARAÚJO, AÍLSON DA LUZ ANDRÉ. Farmacovigilância: conhecimento e ação dos profissionais frente a desvios de qualidade de medicamentos. **Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde**, v. 5, n. 1, 2014

Sindicato da Indústria de Produtos Farmacêuticos do Rio Grande do Sul - SINDIFAR. **Não conformidades mais comuns em inspeções de Boas Práticas de Fabricação de medicamentos realizadas pelas Visas**. Disponível em http://www.sindifar.org.br/wp-content/uploads/2015/12/_files_NaoConformidadesRINacional.pdf. Acesso em 10 abr. 2021.

Stamatis, D. H. (2003). **Failure Mode and Effect Analysis: FMEA from Theory to Execution**. (2nd ed.). Milwaukee: American Quality Press.

TAGLIARI, Patrícia Oliveira Pereira et al. ANVISA. Perguntas & Respostas. Assunto: **Diretrizes sobre Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos Consulta Pública nº 653, de 24 de maio de 2019**. Disponível em <http://antigo.Anvisa.gov.br/documents/10181/5389382/Perguntas+e+Respostas.+Atualizado+em+24-06-2019.pdf/11348901-8f7e-4c51-8f88-169d580c336f?version=1.0>. Acesso em 11 set. 2021.

TASKFORCE, PDA Paradigm Change in Manufacturing Operations. **Technical Report No. 60. Process Validation: A Lifecycle Approach**. PDA journal of pharmaceutical science and technology, 2013.

VOGLER, Marcelo et al. **As boas práticas de fabricação de medicamentos e suas determinantes**. Vigilância Sanitária em Debate: Sociedade, Ciência & Tecnologia, v. 5, n. 2, p. 34-41, 2017.