

FLAVIA CRISTINA DE OLIVEIRA CURCIO

**Avaliação da implementação do processo de análises de risco em uma
indústria farmacêutica com base nas diretrizes do ICH-Q9**

São Paulo
(2015)

FLAVIA CRISTINA DE OLIVEIRA CURCIO

**Avaliação da implementação do processo de análises de risco em uma
indústria farmacêutica com base nas diretrizes do ICH-Q9**

Monografia apresentada à Escola Politécnica
da Universidade de São Paulo para obtenção
do título de Especialista em Gestão e
Engenharia da Qualidade

Orientador: Prof. Dr. Adherbal Caminada Netto

São Paulo
(2015)

FLAVIA CRISTINA DE OLIVEIRA CURCIO

**Avaliação da implementação do processo de análises de risco em uma
indústria farmacêutica com base nas diretrizes do ICH-Q9**

Monografia apresentada à Escola
Politécnica da Universidade de São Paulo
para obtenção do título de Especialista em
Gestão e Engenharia da Qualidade

Orientador: Prof. Dr. Adherbal Caminada
Netto

São Paulo
(2015)

CURCIO, F.C.O. Avaliação da implementação do processo de análises de risco em uma indústria farmacêutica com base nas diretrizes do ICH-Q9. São Paulo. 2015. 49 p. Escola Politécnica, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2015.

Dedico este trabalho aos meus queridos e amados pais, Dimas e Gislaene e ao meu marido Pedro Curcio.

Gostaria de agradecer a Deus por sempre permitir ver o lado bom de todos os desafios.

Aos meus amados pais, que me deram bons exemplos, força e amor para todas as situações a mim colocadas.

Aos Professores do curso de MBA – Gestão em Engenharia de Qualidade, pelas aulas e pela orientação valiosa que deram ao longo do curso.

Ao meu marido, que sempre tão paciente e companheiro, mostrou-se o melhor amigo em todos os momentos.

“Avança na tarefa que te foi confiada e não temas. Se a fé representa a nossa coroa de luz, o trabalho em favor de todos é a nossa benção de cada dia.”

Francisco Cândido Xavier

RESUMO

O presente trabalho trata da implementação do processo de gerenciamento de riscos associados à qualidade em uma indústria farmacêutica multinacional. O principal objetivo deste trabalho é descrever as etapas do processo de gerenciamento de riscos associados à qualidade dos processos na empresa, além de reforçar a importância do gerenciamento pela área de Garantia da Qualidade, através de monitoramento de ações de mitigação e melhoria. O trabalho apresenta a descrição de como a implementação do gerenciamento de riscos na indústria em questão foi embasado nas orientações e diretrizes do ICH-Q9.

Palavras-Chave: Análise de risco. Indústria farmacêutica. ICH-Q9.

ABSTRACT

This study deals with the implementation of the risk management process associated with quality in a multinational pharmaceutical company. The aim of this study is to describe the steps of the risk management process associated with the quality of the processes in the company, in addition to reinforcing the importance of managing by Quality Assurance area, through monitoring of mitigation and enhancement actions. The study presents a description of how the implementation of risk management in the industry was based on the orientation and ICH-Q9 guidelines.

Keywords: Risk analysis. Pharmaceutical industry. ICH-Q9.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	- Esquema do processo de gerenciamento de risco da qualidade.....	27
Figura 2	- Diagrama de <i>Ishikawa</i> – Causa e Efeito (Espinha de Peixe).....	34
Figura 3	- Processo de Análise de Causa-Raiz: Análise dos 5 porquês.....	35
Figura 4	- Tradução da Ilustração do <i>FMEA - Failure Mode and Effects Analysis</i>	36

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

BPF - Boas Práticas de Fabricação

CETESB - Companhia de Tecnologia de Saneamento Ambiental

CPO – *Country Pharma Organization* (Organização do grupo Pharma de medicamentos alocada no país em questão)

FDA U.S. - *Food and Drug Administration* (Órgão Governamental dos Estados Unidos regulamentador de Alimentos e Medicamentos)

FMECA - *Failure Mode Effectes and Critical Analysis* (Análise de Criticidade de Falhas e Efeitos)

FMEA - *Failure Mode Effects Analysis* (Análise do Tipo e Efeito de Falha)

FTA - *Fault Tree Analysis* (Análise da Árvore de Falhas)

GMP - *Good Manufacturing Practices*

HACCP - *Hazard Analysis and Critical Control Points* (Análise de Perigos e Pontos Críticos de Controle (APPCC))

HAZOP - *Hazard Operability Analysis* (Análise de Perigos Operacionais)

ICH - *Internacional Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use* (Conferência Internacional sobre Harmonização dos Requerimentos Técnicos para Registro de Medicamentos para Uso Humano)

INVIMA - Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – Agência Sanitária da Colômbia

PHA - *Preliminary Hazard Analysis* (Análise Preliminar de Perigos)

Q9 - *Quality Risk Management Guideline*

RDC - Resolução da Diretoria Colegiada

SINDUSFARMA - Sindicato das Industrias Farmacêuticas

VISA - Vigilância Sanitária

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	15
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	18
2.1. <i>Internacional Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) – Conferência Internacional sobre Harmonização dos Requerimentos Técnicos para Registro de Medicamentos para Uso Humano</i>	18
2.2. ICH Q9 - Gerenciamento de Risco à Qualidade.....	20
3. MATERIAL E MÉTODOS.....	23
3.1. A indústria farmacêutica.....	23
3.2. O processo de gestão de riscos associados à qualidade na organização farmacêutica.....	24
3.2.1. Iniciando o processo de gerenciamento de risco da qualidade.....	28
3.2.1.1. Identificação do risco.....	29
3.2.1.2. Verificação do risco.....	30
3.2.1.3. Avaliação do risco.....	30
3.2.1.4. Controle de risco.....	31
3.2.1.5. Aceitação dos riscos.....	32
3.2.1.6. Comunicação do risco.....	32
3.2.1.7. Revisão do risco.....	33
3.2.2. Ferramentas para gerenciamento de riscos.....	33
3.2.3. Monitoramento do Risco e ações associadas	38
3.3. Melhorias observadas na organização.....	39
4. DISCUSSÃO E CONCLUSÃO.....	42
5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	44

1. INTRODUÇÃO

Em todos os eventos da vida, podem ser observados diversos tipos de risco relacionados, além de suas probabilidades de ocorrência e, toda ação, planejada ou não, com maior ou menor disponibilidade de oportunidades, pode levar a um risco. Essa realidade é também observada nas empresas, e dependendo do negócio envolvido, o risco deve ser identificado, avaliado e controlado e, diante do cenário encontrado, serem avaliadas as possibilidades de mitigação ou aceitação do mesmo (Calixto, 2013).

Em função da heterogeneidade das indústrias farmacêuticas e devido a fatores humanos e sócio-políticos, há entendimento variável no que diz respeito a “segurança” e “risco” entre as empresas. Nem todas as áreas do setor farmacêutico possuem igualmente o compromisso de comunicar e gerenciar o risco, nem como a forma que isso deve ser feito. Como resultado, portanto, não havia o entendimento entre as indústrias e os órgãos reguladores sobre o que se pretendia obter como gerenciamento de risco (Edwards B, Olsen AK, Whalen MW, *et al*, 2007).

Segundo Carvalho (2009), desde a década de 1990, indústrias farmacêuticas realizam análises de risco em seus processos, porém através de experiências e do histórico obtido em outras áreas, observou-se que a implementação do processo de gerenciamento de riscos associados à qualidade não costumava fazer parte dos Sistemas de Qualidade nessas organizações. Com a criação do ICH - *The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use* (Conferência Internacional sobre Harmonização dos Requerimentos Técnicos para Registro de Medicamentos para Uso Humano) – e sua grande expansão pelo mundo, esta realidade está começando a ser mais visível nas organizações farmacêuticas. Através do ICH, os benefícios da harmonização internacional no desenvolvimento de medicamentos podem ser concretizados em todo o mundo através de sua missão de assegurar a qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos desenvolvidos.

Quanto à exigência regulatória no Brasil, a ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária), como Autoridade Regulatória Sanitária, estabelece através da RDC (Resolução da Diretoria Colegiada) nº 017, de 16 de abril de 2010, que seja realizado e haja procedimento definido para o gerenciamento de riscos nas indústrias farmacêuticas. Apesar de ainda não haver técnicas de gerenciamento dos

riscos claramente definidos pela Agência Reguladora, observa-se a tendência cada vez maior de aplicação dos conceitos necessários nas indústrias e em processos de fabricação, além do gerenciamento deste processo pela área da Garantia da Qualidade.

A área da Garantia da Qualidade é considerada como sendo uma conquista para que a produção dos fármacos e medicamentos atenda as necessidades e as expectativas dos seus pacientes. Porém, ela somente poderá ser atingida através do gerenciamento adequado das atividades de qualidade, as quais devem eliminar falhas e prevenir fatores contribuintes aos desvios de processo (Ferreira, 2004).

Neste contexto, a análise de risco tem sido, desde a implementação do ICH-Q9 – *Quality Risk Management* (Gerenciamento de Riscos da Qualidade) - uma importante ferramenta que norteia as indústrias farmacêuticas a tomarem decisões sobre determinação de riscos em seus processos internos e externos e que auxilia na implementação do gerenciamento de riscos associados à qualidade. O módulo Q9 do ICH estabelece princípios e exemplos de ferramentas de gestão de riscos de qualidade que podem ser aplicados a todos os aspectos de qualidade farmacêutica, incluindo desenvolvimento, fabricação, distribuição, além de inspeção e processos de submissão/ avaliação em todo ciclo de vida dos medicamentos e substâncias ativas, produtos biológicos e biotecnológicos, incluindo uso de materiais, solventes, excipientes, materiais de embalagem e rotulagem.

A abordagem efetiva desse gerenciamento e de forma tão abrangente em todas as etapas do ciclo de vida de um medicamento garante elevada qualidade do medicamento ao paciente, pois, através das orientações do ICH-Q9, a tarefa de gerenciar os riscos adquiriu embasamento científico e permitiu a avaliação do risco em todas as etapas e atividades de fabricação (Calixto, 2013). Dessa forma, além de qualidade, a segurança ao paciente também passou a ser priorizada e atendida, conforme estabelecem as grandes organizações mundiais reguladoras.

Diante deste cenário, a indústria farmacêutica na qual foi realizado este estudo, implementou em seus processos, ao final de 2012, a prática de gerenciar os riscos associados à qualidade, através de procedimentos referenciados pelo módulo do ICH-Q9. O procedimento, vigente ainda hoje na companhia, apresenta como responsabilidade da área de Garantia da Qualidade, o gerenciamento dos documentos gerados, o estudo dos riscos embasado em legislações e políticas internas e o monitoramento de ações de melhoria, para que os riscos e seus fatores

contribuintes possam ser controlados e mitigados por toda organização e de forma abrangente.

O objetivo deste trabalho é, portanto, apresentar os resultados da implementação do processo de gerenciamento de riscos associados à qualidade pela área da Garantia da Qualidade em uma indústria farmacêutica, com base no ICH-Q9. O desenvolvimento deste trabalho foi baseado na importância em gerenciar o risco e em monitorar ações de mitigação dos fatores contribuintes, além de tornar o processo robusto e controlado pela área responsável pela qualidade dos processos da organização.

Deste modo, o trabalho visa apresentar o novo procedimento interno, baseado nas diretrizes do ICH-Q9, que determina a avaliação de impacto GMP (*Good Manufacturing Practices*; Boas Práticas de Fabricação), impacto regulatório e impacto em *Compliance*, ou seja, em conformidade com o que é requerido pelas normas da empresa e legislações, além de comprovar as melhorias do processo na indústria farmacêutica em questão.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. *Internacional Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH)* – Conferência Internacional sobre Harmonização dos Requerimentos Técnicos para Registro de Medicamentos para Uso Humano

A Conferência Internacional sobre Harmonização dos Requerimentos Técnicos para o Registro de Medicamentos para Uso Humano (ICH) é único em reunir as autoridades reguladoras e indústrias farmacêuticas com o objetivo de discutir aspectos científicos e técnicos sobre o registro dos medicamentos. Desde a sua criação em 1990, o ICH evoluiu gradativamente, para responder ao crescimento global do desenvolvimento de medicamentos, de modo que os benefícios da harmonização internacional para uma melhor saúde global possa ser realizado em todo o mundo. A missão da ICH definida como sendo conseguir estabelecer a harmonização de diversas regulamentações em todo o mundo para garantir que aspectos necessários como segurança, eficácia e alta qualidade de medicamentos sejam desenvolvidos e registrados de forma eficiente em termos de recursos.

O ICH é considerado uma organização que reúne as autoridades regulamentadoras de medicamentos e das maiores indústrias farmacêuticas da Europa, Japão e Estados Unidos. As orientações providas pelo ICH representam orientações científicas que atendam aos requisitos técnicos para registros dos medicamentos dentro da União Europeia, Japão, Estados Unidos, Canadá e Suíça. Cada uma das Autoridades Regulatórias desses países e blocos econômicos implementa as diretrizes de acordo com suas exigências nacionais/ regionais. Portanto, pode-se afirmar que as Diretrizes do ICH não se destinam a serem orientações de forma abrangentes, as quais cobrem todos os aspectos de desenvolvimento de produto e registro. Elas destinam-se a serem utilizadas em combinação com os requisitos regionais e podem ser utilizadas pelas indústrias de forma a reduzir duplicidades regulamentares.

A harmonização da regulamentação oferece benefícios diretos para ambas, autoridades e indústrias farmacêuticas, com impacto benéfico para a proteção da saúde da população mundial, impactada pelo uso dos medicamentos. Dentre os principais benefícios, podem ser citadas a prevenção da duplicação de ensaios clínicos em seres humanos e a minimização de testes em animais, sem comprometimento da eficácia e segurança, o que permite que os processos de

avaliação regulatória para novos medicamentos sejam agilizados e o tempo e recursos de desenvolvimento de novos fármacos, reduzidos.

O ICH divide-se em quatro diferentes categorias que estão relacionadas a assuntos e áreas específicas para abordagem dos assuntos a serem harmonizados. Eles são nomeados por suas iniciais, que representam:

- Q (*Quality Guidelines* – Guias sobre Qualidade): Os assuntos de Qualidade estão divididos em 14 guias específicos os quais abordam e incluem aspectos fundamentais no desenvolvimento e monitoramento da qualidade dos medicamentos, com abordagem mais flexível à qualidade farmacêutica, baseada no gerenciamento de riscos às Boas Práticas de Fabricação (BPF).
- S (*Safety Guidelines* – Guias sobre Segurança): O ICH produziu 12 Guias que abrangem os testes toxicológicos pré-clínicos mais críticos que impactam no registro dos medicamentos. A harmonização, através do ICH minimizou a necessidade de repetição dos estudos clínicos e, em 1997, foram os guias que mais foram consultados, dentre os 4 existentes, o que sugere redução de fontes animais e de tempo de programas de desenvolvimento.
- E (*Efficacy Guidelines* – Guias sobre Eficácia): O trabalho relacionado com a Eficácia dos medicamentos está baseado com a segurança e o reporte de estudos clínicos. Pelo fato de os estudos clínicos apresentarem os aspectos mais complexos, dispendiosos e demorados de qualquer programa de desenvolvimento de fármacos, pode ser considerado o campo que apresenta impacto mais significativo com a implementação do ICH nas indústrias. Apresenta 11 guias específicos relacionados.
- M (*Multidisciplinary Guidelines* – Guias multidisciplinares): Estes guias estão relacionados com tópicos os quais não se adequam aos outros já indicados previamente e tratam de assuntos diversos que também devem ser harmonizados.

O desenvolvimento de fármacos e medicamentos é altamente custoso, apresenta atividades de alto risco e, conforme publicado em *Values & Benefits – The Value and Benefits of ICH to Industry* (2000), verificou-se a média de 13 anos e custo de 500 milhões de dólares para que um medicamento possa ser desenvolvido e lançado no mercado. Diante deste cenário, observa-se que todas as companhias encontram-se empenhadas em melhorar programas de desenvolvimento e melhoria da tríade *Tempo/ Recursos/ Qualidade* e acelerar o lançamento de produtos para o mercado.

Portanto, qualquer iniciativa que ofereça às indústrias farmacêuticas a oportunidade de racionalizar programas de desenvolvimento através da definição de uma qualidade padronizada, reduzir recursos eliminando duplicidades e fornecer às agências reguladoras práticas inovadoras, deve ser ativamente suportada e implementada em todas as empresas.

2.2. ICH Q9 - Gerenciamento de Risco à Qualidade

De acordo com o que é estabelecido através do *FDA U.S. Food and Drug Administration* (Órgão Governamental dos Estados Unidos regulamentador de Alimentos e Medicamentos), os princípios de Gerenciamento de Riscos são utilizados efetivamente nas áreas de negócios e governamentais, incluindo as áreas de finanças, seguros, segurança ocupacional, segurança pública, farmacovigilância e por agências que regulamentam essas companhias. Apesar de estes serem alguns exemplos do uso do Gerenciamento dos Riscos da Qualidade, atualmente nas indústrias farmacêuticas, eles podem ser considerados limitados e não representativos com relação à contribuição que o gerenciamento dos riscos possam oferecer às empresas de medicamentos. Além disso, a importância dos Sistemas da Qualidade tem sido reconhecida nas indústrias farmacêuticas e está se tornando evidente que o gerenciamento dos riscos associados à qualidade é um componente valioso na efetividade aos Sistemas da Qualidade.

O *FDA* entende que risco pode ser definido por ser a combinação de probabilidade de ocorrências do dano e a severidade que este dano possa causar. Porém, o alcance do entendimento comum para aplicação de gestão de risco entre as diversas partes interessadas é uma tarefa difícil, pois cada parte percebe diferentes danos potenciais, aplica uma probabilidade específica e atribui gravidades específicas, dependendo do seu critério e interesse. Porém, quando se fala em produtos farmacêuticos, apesar das variedades das partes interessadas, incluindo pacientes e médicos, além de governo e indústrias, a proteção ao paciente ao gerenciar os riscos associados à qualidade deve ser considerada de primordial importância.

De acordo com o *ICH Harmonised Tripartite Guideline – Quality Risk Management Q9, 4 Version* (Guia Harmonizado – Gerenciamento de Riscos da Qualidade, versão 4), a fabricação e o uso de produtos medicinais, incluindo seus componentes,

apresenta necessariamente diversos graus de risco. O risco à qualidade é somente um dos componentes do risco total. Por isso é importante que se compreenda que a qualidade do produto deve ser mantida ao longo de todo o ciclo de vida deste produto, de forma que seus atributos, essenciais à qualidade do medicamento, permaneça consistente com relação àqueles monitorados através dos estudos clínicos, antes de o produto ser liberado ao mercado e usado pelos pacientes. Conforme estabelece o ICH, através do guia Q9, o gerenciamento eficiente do risco garante segurança adicional à alta qualidade do medicamento para o paciente através de medidas proativas de identificação e controle de possíveis problemas de qualidade durante o desenvolvimento e a fabricação do produto. Adicionalmente, o gerenciamento de riscos associados à qualidade pode aprimorar a tomada de decisões quando problemas de qualidade acontecem durante o processo. A gestão eficaz de gerenciamento de riscos pode auxiliar nas decisões com maior qualidade e informações, pode garantir aos órgãos regulamentadores capacidade da empresa em lidar com riscos potenciais e, finalmente, pode afetar beneficamente a fiscalização regulatória de forma direta e extensiva.

Conforme descrito através do *European Commision: Public Health* (2014), o qual estabelece através do ICH-Q9 normas e regulamentações, deve-se estabelecer abordagem sistemática do gerenciamento de riscos relacionados à qualidade nas empresas farmacêuticas. Ele deve ser utilizado como documento base ou fonte complementar aos documentos e práticas, requerimentos, padrões e guias de qualidade existentes no ambiente regulatório e industrial.

Além disso, é recomendado que não sejam utilizados em todo o tempo o processo de gerenciamento formal do risco, através de ferramentas reconhecidas (como, por exemplo, FMEA - *Failure Mode Effects Analysis* (Análise do Tipo e Efeito de Falha), FTA - *Fault Tree Analysis* (Análise da Árvore de Falhas), Diagrama de Ishikawa, 6-Sigma, conforme explicadas a seguir) ou procedimentos internos e padronizados, ou seja, o uso de processos informais (como ferramentas empíricas e processos internos) pode ser considerado aceitável para o gerenciamento do risco, ou seja, o uso apropriado do gerenciamento do risco deve facilitar, mas não obrigar a indústria a cumprir com os requerimentos e também não substitui a comunicação apropriada entre indústria e órgãos regulamentadores.

Portanto, através do guia de Gerenciamento de Riscos associados à Qualidade, são fornecidos princípios e exemplos de ferramentas que podem ser aplicados em

diferentes aspectos da qualidade de produtos farmacêuticos. Os dois princípios de gerenciamento dos riscos, conforme estabelece o guia ICH-Q9 são baseados no fato de que a avaliação do risco associado à qualidade deve estar baseada no conhecimento científico, sempre priorizando a proteção ao paciente e, o nível de esforço, formalidade e documentação do gerenciamento do risco deve ser proporcional ao nível do risco.

3. MATERIAL E MÉTODOS

3.1. A indústria farmacêutica

A empresa farmacêutica na qual se baseia este estudo é uma das empresas líderes em pesquisa e desenvolvimento de produtos que melhoram, prolongam e salvam vidas através de seus medicamentos. Seus negócios estendem-se por diversas áreas das ciências da vida ligadas à saúde, desde a área farmacêutica, até saúde animal, passando por saúde ocular, medicamentos genéricos, entre outros.

No Brasil, a indústria possui 10 especialidades terapêuticas:

- Neurociências: composta por tratamentos para distúrbios do sistema nervoso central, como esquizofrenia, epilepsia, mal de Parkinson, mal de Alzheimer e transtorno de déficit de atenção.
- Gastroenterologia: medicamentos para a síndrome do intestino irritável, gastroduodenal, úlcera gástrica, doença do refluxo gastresofágico e gastrites.
- Linha respiratória e dermatologia: medicamentos para doenças pulmonares, incluindo produtos para tratamento de dermatite e infecções fúngicas, psoríase, feridas e herpes.
- Oncologia: com tratamentos inovadores, está focada na qualidade de vida dos pacientes com câncer. Fazem parte do portfólio, medicamentos para tratamento de leucemia mielóide crônica, câncer gastrointestinal, câncer de mama com metástase ou em fase avançada para mulheres pós-menopausa, etc.
- Transplantes e Imunologia: possui gama de medicamentos imunossupressores para prevenção da rejeição de órgãos entre outros produtos.
- Oftálmicos: medicamentos inovadores que auxiliam no tratamento de doenças como a degeneração macular relacionada à idade, inflamação ocular, alergias, etc.
- Genéricos.
- *OTC (Over the Counter)*: produtos para medicação realizada pelo próprio paciente, isentos de prescrição médica, com o objetivo de melhoria do bem estar do paciente.
- Saúde animal.

- Vacinas e Diagnósticos.

A empresa possui como partes interessadas para seu sistema de gestão, o grupo da indústria em si e seus acionistas, a força de trabalho, os clientes, os fornecedores, a sociedade (órgãos públicos como CETESB, Corpo de Bombeiros, Prefeitura, organizações não governamentais, associações de bairro, entre outros) e empresas que compartilham o mesmo condomínio em que está alocada.

3.2. O processo de gestão de riscos associados à qualidade na organização farmacêutica

O sistema de gerenciamento de qualidade global da organização farmacêutica do presente trabalho é, atualmente, baseado na combinação dos princípios do ICH e das normas de Boas Práticas de Fabricação, conforme regulamentações nacionais e internacionais. A área da Garantia da Qualidade da empresa é responsável por garantir que os produtos, equipamentos e materiais cumpram com os requisitos destinados a seu uso. Além disso, a área é, desde 2012, responsável pelo Gerenciamento dos Riscos da Qualidade, processo sistemático que objetiva analisar, controlar, comunicar e rever os riscos da qualidade de produtos ou processos farmacêuticos, conforme definido através das políticas internas da empresa.

Anterior ao ano de 2012, considerando o processo de Análise de Riscos existente na organização, não era possível determinar as responsabilidades para o gerenciamento do processo, as obrigações de cada departamento e, ainda monitorar quaisquer ações que reduzissem os riscos detectados.

Além disso, o processo de Análises de Riscos não era normativo e, portanto, não se tinha conhecimento de quais requisitos eram necessários cumprir e gerenciar para que o processo fosse monitorado.

Através de mudanças ocorridas nas políticas da empresa instituídas pela matriz global, obrigou-se todas as plantas do mundo a implementar o processo de gerenciamento de riscos associados à qualidade através do estabelecimento do monitoramento robusto do processo e suportado pela área da Garantia da Qualidade, com responsabilidades claramente definidas. Também se estabeleceu a necessidade de avaliar os riscos com embasamento regulatório, em *Compliance* e com impacto ao Negócio e à Qualidade. Esses pilares podem ser evidenciados

através do Anexo 1, formulário que passou a ser utilizado considerando os itens de avaliação obrigatórios.

Portanto, quando o procedimento foi implementado na planta do Brasil, o gerenciamento de riscos à Qualidade estabeleceu na organização um processo sistemático desenhado para coordenar, facilitar e melhorar as decisões relacionadas com o risco e seus fatores contribuintes, tomadas com base científica e suportadas pelas diretrizes atualizadas do ICH.

Atualmente, o gerenciamento dos riscos é realizado por um time de colaboradores que inclui todas as áreas as quais exerçam atividades relevantes a Boas Práticas e tenham interface com o Sistema de Qualidade da empresa, considerando as áreas da Produção, *Compliance*, Controle de Qualidade, Engenharia, Manutenção, Tecnologia da Informação e demais que se façam necessárias.

Os responsáveis pela análise de riscos e os demais envolvidos, através de equipes multidisciplinares, passaram a ter como responsabilidades a definição e implementação de medidas de controle dos riscos. As decisões, ações corretivas e preventivas, indicadores de desempenho e suas implementações passaram a ser documentadas, verificadas suas adequações e validadas para efetividade na redução do risco, sempre com supervisão da área da Garantia da Qualidade.

O Comitê de Qualidade da empresa, constituído pelos gestores das áreas de Controle de Qualidade e Sistemas de Qualidade e pela gerência da Garantia da Qualidade, passou a avaliar o *status* dos processos com impacto à qualidade da planta, considerando dentre todos estes processos, as avaliações de risco, as quais passarem, então, a ser gerenciadas e aprovadas pela área da Qualidade, oriundas de mudanças e situações críticas, sua eficácia e aplicação à planta.

Com a implementação do processo localmente, o mesmo passou a facilitar a melhoria contínua do desempenho do processo e da qualidade do produto durante seu ciclo de vida, fatores primordiais e estabelecidos através do ICH. Dessa forma, passou-se a considerar os dois princípios básicos do ICH-Q9 para o gerenciamento dos riscos da qualidade como necessários à manutenção do processo na companhia:

1. A avaliação do risco da qualidade sempre baseado em fundamentação científica e,
2. O nível dos esforços, formalidades e documentação determinado de acordo com o nível dos riscos observados na empresa.

Passou-se a reforçar o conceito de que o gerenciamento efetivo de riscos da qualidade visa produtos com qualidade superior, pois fornece formas de identificação e controle de questões potenciais para a qualidade durante o desenvolvimento e fabricação do mesmo. Durante a incorporação desse conceito, verificou-se que nem sempre era adequado desfazer-se de ferramentas reconhecidas para o gerenciamento de riscos formal, entretanto qualquer que seja a ferramenta utilizada, a mesma deveria ser devidamente documentada e justificada. Essas ferramentas as quais a organização passou a incorporar em seus processos serão descritas mais adiante neste trabalho.

O novo procedimento estabeleceu que o responsável pela análise de risco devesse ter a responsabilidade de identificar, verificar e avaliar os riscos conhecidos e/ ou previsíveis, estabelecer e acompanhar propostas e ações para reduzir e/ ou eliminar os mesmos dentro de critérios aceitáveis que podem potencialmente impactar na qualidade do produto/ processo e segurança do paciente.

A responsabilidade acrescida a esse novo processo foi a da área da Garantia da Qualidade e por pessoa designada pela gerência da Qualidade da organização, a qual é responsável por fornecer numeração adequada para a análise de risco e por suportar adequadamente de forma a garantir identificação, verificação, avaliação, ações corretivas, preventivas e acompanhamento das mesmas.

Diante dessas responsabilidades, passou-se a adotar o processo descrito através do diagrama a seguir (Figura 1):

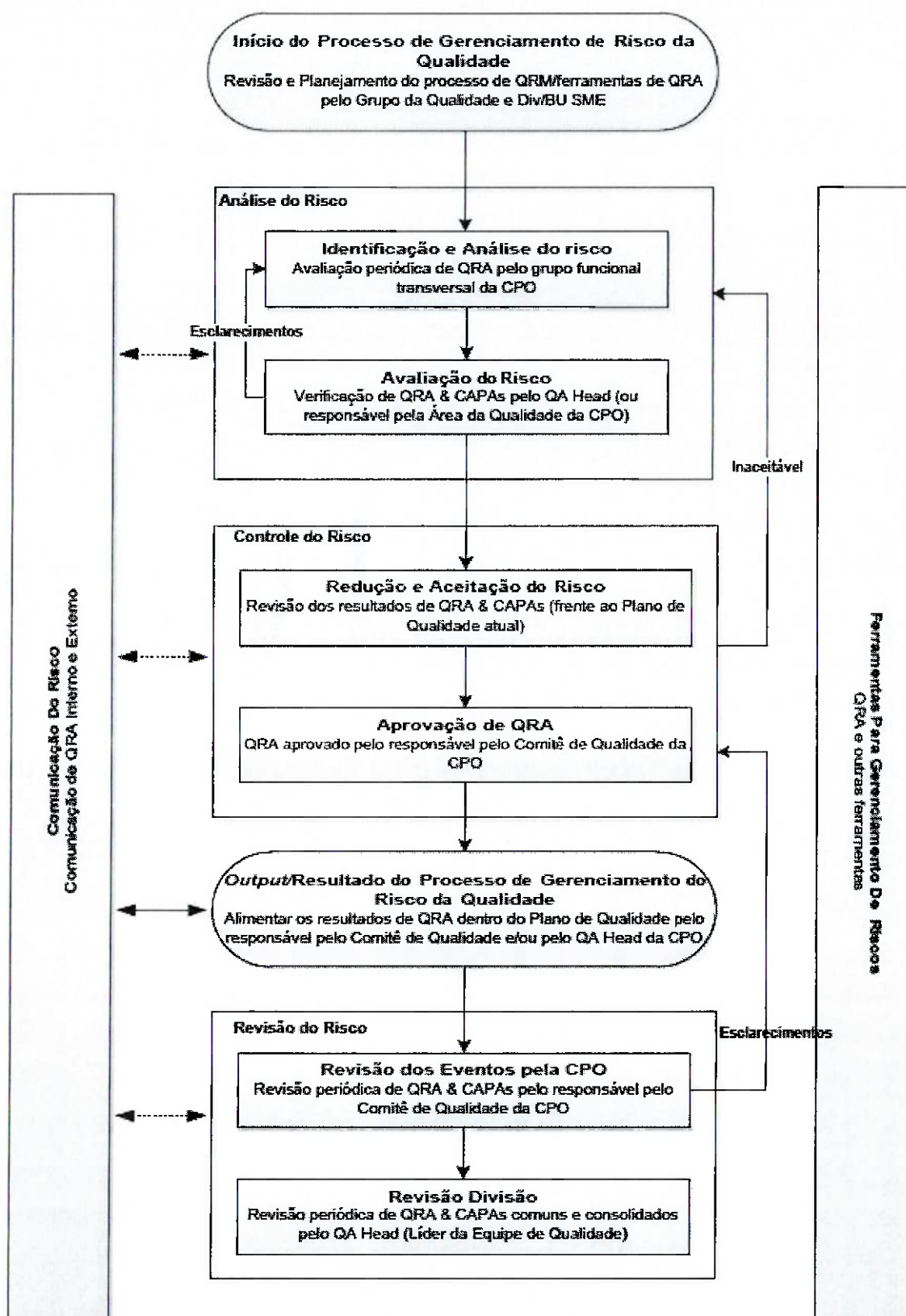


Figura 1 - Esquema do processo de gerenciamento de risco da qualidade

Fonte: ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE – Quality Risk Management Q9. Versão 4.,

A área da Garantia da Qualidade também passou a orientar os colaboradores através da informação a respeito de outros modelos que pudessem ser adotados, diferenciando a ênfase de cada quadro disposto no fluxograma. Assim, a definição do processo de forma robusta passou a ser compreendida de forma a considerar todos os elementos com nível de detalhamento compatível com o nível do risco em questão.

3.2.1. Iniciando o processo de gerenciamento de risco da qualidade

Através do gerenciamento de risco da qualidade, instituiu-se que o processo passasse a ser sistemático e que devesse coordenar, facilitar e melhorar as decisões relacionadas ao risco, sempre com embasamento técnico e científico. Além disso, todo gerenciamento de análise do risco passou a ser documentado, acompanhado da definição do problema ou risco em questão e do planejamento e de prazos.

Alguns passos passaram a ser sugeridos, através dos princípios do ICH-Q9 e transmitidos pela área da Garantia da Qualidade aos colaboradores para iniciar e planejar o processo de gerenciamento dos riscos, conforme ilustrado através da Figura 1 e descrito da seguinte forma:

- Definir o escopo e propósito do processo de gerenciamento de riscos da qualidade com o principal objetivo de tornar as discussões a respeito do risco multidisciplinar;
- Definir o problema e/ ou a questão do risco, identificando o potencial do risco e, assim, estabelecer sua criticidade para priorizações;
- Identificar um coordenador e/ ou líder que possa estabelecer responsabilidades acerca dos riscos específicos e monitorar suas ações necessárias;
- Especificar prazos e níveis adequados de decisão para o processo de gerenciamento e avaliação do risco;
- Definir uma ferramenta para o gerenciamento de risco da qualidade.

Depois de realizadas essas etapas, o responsável por elaborar a Análise de Risco deve utilizar o modelo disposto no procedimento (Anexo 1). Dessa forma, a

documentação também passou a cumprir com as Boas Práticas de Documentação implementada na empresa, de forma que todas as informações sejam rastreáveis, completas e suficientemente capazes de registrar o processo completamente, com aprovação dos envolvidos e responsáveis e registro de data.

Como forma de rastreabilidade e atendimento às Boas Práticas de Documentação, a área da Garantia da Qualidade informa ao responsável pela elaboração da Análise de Risco a numeração do documento, que deve obedecer ao seguinte critério:

AR_XXX_YYYY_VZZ, em que:

AR significa Análise de Risco.

XXX significa o sequencial numérico que identifica o risco.

YYYY significa Ano de elaboração do documento, em 4 dígitos.

ZZ significa Versão do documento, após revisões e aprovações.

O Anexo 1 passou a ser utilizado de forma a aprimorar a avaliação do risco, através da utilização de campos obrigatórios em que se faz a descrição detalhada do risco identificado, envolvendo procedimentos, legislações e responsabilidades. Além disso, os campos de seleção dos riscos regulatórios, riscos às Boas Práticas de Fabricação e Riscos para a Qualidade passaram a ser obrigatórios, considerando campos de conclusão sobre o impacto ao paciente e à empresa. Outros riscos também passaram a ser incluídos como, por exemplo, impactos financeiros e à saúde do colaborador e ao meio-ambiente. O plano de ação passou a ser obrigatório ao final da avaliação para que fosse possível avaliar correções e melhorias aos processos.

A análise de risco em si deve sempre incluir a identificação de riscos conhecidos e previsíveis em ambas as condições: normal e de falha e, a análise e avaliação dos riscos associados a um problema de processo/ produto, expostos a situações de perigo ou ainda a um potencial problema.

3.2.1.1. Identificação do risco

A etapa de identificação do risco consiste em usar sistematicamente informações que identifiquem os perigos relacionados ao risco em questão. Essas informações podem ser, por exemplo, dados históricos, análise de documentos, opiniões

apresentadas, reuniões de *Brainstorming* multidisciplinares, análise de desvios existentes e/ ou tendências, revisão de reclamações de mercado, etc. O responsável pela Análise de Risco deve realizar a avaliação de forma efetiva para garantir a robustez dos dados registrados à análise, pois são estes dados que determinam a qualidade do processo.

3.2.1.2. Verificação do risco

Na etapa de verificação do risco, todos os riscos da qualidade devem ser listados e as prioridades, estabelecidas, tomando o cuidado de se dar ênfase àqueles que podem gerar grande impacto na qualidade ou àqueles com grande probabilidade de se repetirem.

O que se estabeleceu na organização como necessário enfatizar, devido à criticidade foram as seguintes situações e condições:

- Alto potencial de impacto à qualidade do produto;
- Alto potencial de impacto no desempenho do processo;
- Alto potencial de impacto na segurança ao paciente;
- Alta probabilidade de repetição (reincidência), como por exemplo, em pontos fracos dos processos.

Como principal objetivo desta etapa, a causa-raiz deve ser identificada e o impacto na qualidade do produto, desempenho do processo e/ ou segurança do paciente devem ser analisados e documentados de forma abrangente e multidisciplinar, ou seja, avaliando todos os processos que possam ser impactados.

3.2.1.3. Avaliação do risco

A etapa de avaliação do risco é aquela em que o risco identificado é comparado e analisado, considerando critérios de risco definidos e usando escala qualitativa ou quantitativa (numericamente) para determinar a dimensão do risco. Além disso, deve-se levar em conta a força das evidências para avaliação de três perguntas fundamentais:

1. O que pode dar errado?
2. Qual a probabilidade de dar errado?
3. Quais as consequências se algo der errado?

O responsável pela análise de risco, após avaliação, deve classificar no formulário, o risco estimado como sendo alto, médio ou baixo, como forma de classificação qualitativa.

Destaca-se que uma das melhorias do processo de implementação do gerenciamento do risco na empresa em questão foi a de, quando a classificação do risco passou a ser *alto*, as ações corretivas e preventivas passaram a ser mandatórias para mitigar o impacto aos produtos, processos e procedimentos e, na maioria dos casos, classificadas como imediatas ou a serem cumpridas em curto prazo.

3.2.1.4. Controle do risco

O responsável pela análise de risco passou a incluir as decisões tomadas para reduzir e/ ou aceitar os riscos, baseando-se nos critérios gerais de aceitabilidade de riscos, e a documentá-los adequadamente no formulário.

Então, o controle do risco passou a visar a eliminação dos riscos ou, ao menos, reduzi-los a níveis aceitáveis, toda vez que o risco ultrapassar esses níveis. Ficou estabelecido que, para riscos ou situações de risco onde as medidas de controle não puderem inteiramente eliminá-los ou puderem somente reduzir o risco a níveis aceitáveis, que o nível de aceitação passasse a ser, obrigatoriamente, justificado e documentado.

Neste contexto, os esforços concentrados para o controle do risco devem ser proporcionais à significância do risco em questão e, neste momento, as seguintes questões passaram a ser consideradas importantes:

- O risco está acima de um nível aceitável?
- O que pode ser feito para reduzir ou eliminar o risco?
- Novos riscos estão sendo introduzidos devido ao controle do risco identificado?

Os responsáveis pela análise e demais envolvidos passaram a ter a obrigação de revisar e documentar as medidas de controle dos riscos, atentando-se para a possibilidade dos novos riscos ou situações de perigo, após implementação das mesmas.

Uma das melhorias implementadas na empresa foi a de transferir a responsabilidade pela análise de risco aos envolvidos na definição e na implementação dos controles

dos riscos propostos e a responsabilidade pelo gerenciamento e a de implementação das ações (CAPAs – *Corrective Actions and Preventive Actions* – Ações Corretivas e Ações Preventivas e indicadores de desempenho) à área da Garantia da Qualidade, com a devida documentação, verificação e validação para efetividade na redução do risco.

Após definição das medidas de controle dos riscos, o responsável pelo Gerenciamento das Análises de Risco da área de Sistemas da Qualidade endereça as medidas estabelecidas aos envolvidos através de um *software* validado globalmente. Assim, o *software*, fornecendo ferramentas de exportação de dados e notificando lembretes aos envolvidos, permite que o processo seja monitorado e concluído no prazo estabelecido através dos acordos entre as áreas nas primeiras etapas de Identificação e Verificação do Risco.

Algumas opções, consideradas como medidas de controle dos riscos passaram a ser consideradas na seguinte ordem:

1. Informação para segurança do paciente;
2. Medidas inerentes à segurança no *design* do processo ou produto;
3. Medidas de proteção do produto ou do processo produtivo.

3.2.1.5. Aceitação dos riscos

Para o processo de gerenciamento de riscos à qualidade, ficou estabelecido que toda decisão de se aceitar algum risco somente seria válida após se esgotarem todas as responsabilidades de se minimizar ou eliminar tal risco.

A decisão formal de aceitação do risco passou a ser conduzida juntamente com todos os envolvidos no processo e a gerência da Garantia da Qualidade passou a aprovar a aceitação do risco.

3.2.1.6. Comunicação do risco

O processo de gerenciamento dos riscos passou a ser compartilhado para todas as áreas, através de informações relevantes e envolvendo diversos setores da fábrica. Neste processo, diversos perfis de risco foram traçados, incluindo informações sobre natureza, probabilidade, gravidade, aceitabilidade, controle, tratamento, detecção ou quaisquer outros aspectos relacionados ao risco da qualidade.

Os resultados da análise de risco da qualidade e sua finalização passaram a ser apropriadamente comunicados e documentados em qualquer estágio do seu processo. Além disso, a gerência da Qualidade passou também a ser informada a cada aprovação e, caso aplicável e caso houvesse partes interessadas interna e externamente, essa comunicação também passou a ser realizada de forma adequada e atendendo às Boas Práticas de Documentação.

3.2.1.7. Revisão do risco

O processo de Gerenciamento de Risco, com a implementação do novo procedimento interno da empresa, passou a adotar um mecanismo para revisão e monitoramento dos eventos que pudessem trazer consigo determinados riscos para a Qualidade. Essa revisão deve sempre ter embasamento científico e apoiar-se em fatos, contando com métodos estatísticos, científicos ou quantitativos.

Os resultados e as saídas do Gerenciamento de Risco passaram a ser revisados periodicamente, conforme procedimento interno e, após quaisquer eventos que pudessem levar a mudanças dos processos (como, por exemplo, a ocorrência de um recolhimento do produto do mercado), os mesmos passaram a ser obrigatoriamente considerados como novos conhecimentos e novas experiências para avaliação e inserção de impacto aos riscos associados.

Esses resultados e saídas também passaram a alimentar o Plano de Qualidade, através do gerenciamento realizado pelo Comitê da Qualidade da empresa, como forma de gerenciar o processo no âmbito gerencial.

Uma vez iniciado o processo de Gerenciamento de Riscos associados à Qualidade, a revisão do risco passou a ser continuamente utilizada para eventos que pudessem impactar na decisão inicial do Gerenciamento de risco, se planejada ou também, quando não planejada, em frequência definida pela organização, conforme nível de risco.

3.2.2. Ferramentas para gerenciamento de riscos

A principal função das ferramentas para utilização no gerenciamento de riscos passou a ser de fornecimento de métodos para documentação, com transparência e, principalmente, reprodutibilidade, considerando cada passo do processo de

gerenciamento dos riscos da qualidade, baseado no conhecimento e domínio sobre os riscos.

As ferramentas sugeridas pela empresa e pelo procedimento em questão estavam baseadas naquelas consideradas mais utilizadas e de maior possibilidade de avaliação de todos os pontos impactados no processo, sendo:

- Diagramas espinha de peixe (Causa- e- Efeito – *Ishikawa*): Ferramenta gráfica proposta pelo engenheiro químico Kaoru Ishikawa em 1943, sendo aperfeiçoado nos anos seguintes. Representa diversas causas e sub-causas agrupadas por tipos ou categorias que podem estar relacionadas e consequências, ou seja, a problemas ou defeitos. Através do diagrama, permite-se estruturar hierarquicamente causas potenciais a problemas ou oportunidades de melhoria, bem como seus efeitos sobre qualidade dos produtos, serviços ou resultados. A forma como o diagrama é estruturado possibilita estrategicamente agrupar causas relacionadas, como aquelas relacionadas a equipamento, a pessoas/ colaboradores, métodos, meio-ambiente, por exemplo, e o agrupamento em suas sub-causas (Galeote, 2014), como ilustrado através da Figura 2.

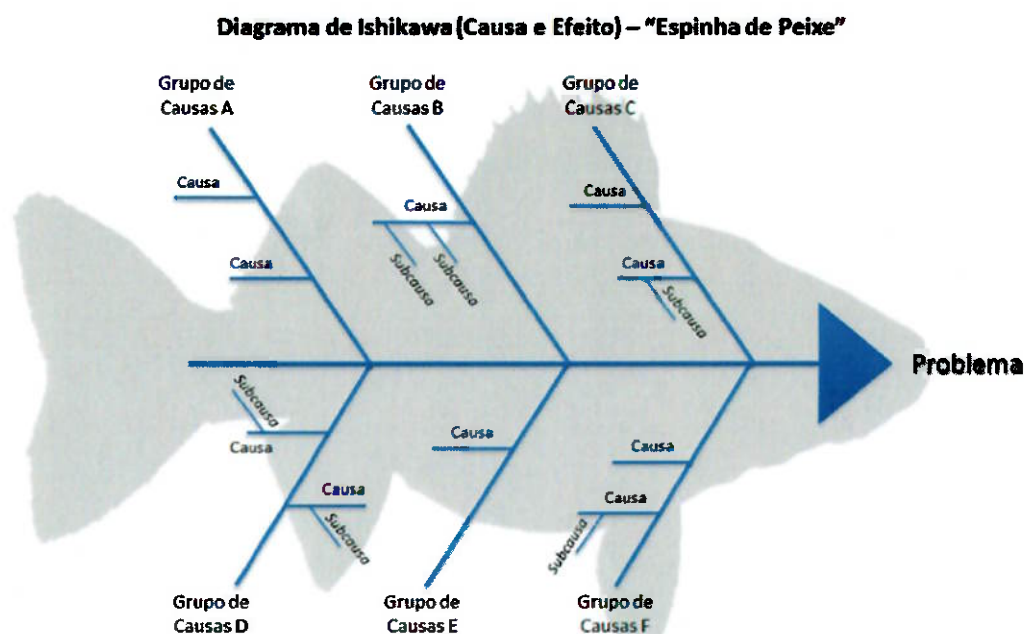


Figura 2 - Diagrama de Ishikawa – Causa e Efeito (Espinha de Peixe).
Fonte: Rodrigo Galeote, 2014

- 5 porquês (5 *Whys*): Outra técnica que auxilia na identificação das possíveis causas de um problema identificado, foi desenvolvida e utilizada pela Toyota,

na indústria automotiva, conforme metodologias de qualidade que evoluíram naquela época. Nesta técnica, o colaborador deve, ao identificar um problema, questionar “Por quê?” e, em seguida à resposta, perguntar novamente e sucessivamente, de forma que totalizem 5 vezes. O exercício pode ser feito até com mais de 5 porquês, de forma que sejam suficientes para se chegar na causa-raiz satisfatória (Paulsen, 2010). A Figura 3 ilustra essa técnica, de forma que todos os aspectos de Qualidade, Segurança, Identidade e Eficácia são avaliados até que o problema seja identificado claramente. A seguir, os 5 *Porquês* são utilizados como forma de desafiar as causas-raízes e os fatores contribuintes, até que possam ser definidas as causas principais e os controles possam ser estabelecidos.



Figura 3 – Processo de Análise de Causa-Raiz: Análise dos 5 porquês.

Fonte: Christian Paulsen, 2010.

- FMEA (*Failure Mode Effects Analysis* - Análise do Tipo e Efeito de Falha): É uma ferramenta que busca, em princípio, evitar que ocorram falhas no projeto do produto ou do processo por meio da análise das falhas potenciais e propostas de ações de melhoria. Este é o objetivo básico desta técnica, ou seja, detectar falhas antes que se produza um produto ou serviço. Pode-se dizer que, com sua utilização, diminuem-se as chances do produto ou processo falhar, ou seja, busca aumentar a confiabilidade. Essa ferramenta busca resposta para as seguintes questões: O que pode dar errado? Qual a probabilidade de dar errado? Qual a consequência se der errado? O que pode dar errado será detectado durante o processo ou apenas no produto final? (*Quality Risk Management* Q9, 2005). A figura 4 ilustra essa ferramenta, uma vez que, em etapas, deve-se atribuir um número à severidade, à probabilidade de ocorrência e de detecção. Como resultado do produto entre

os três fatores, obtém-se o Risco para priorizar a atuação nas causas-raízes encontradas como principais para ocorrência daquela falha encontrada.

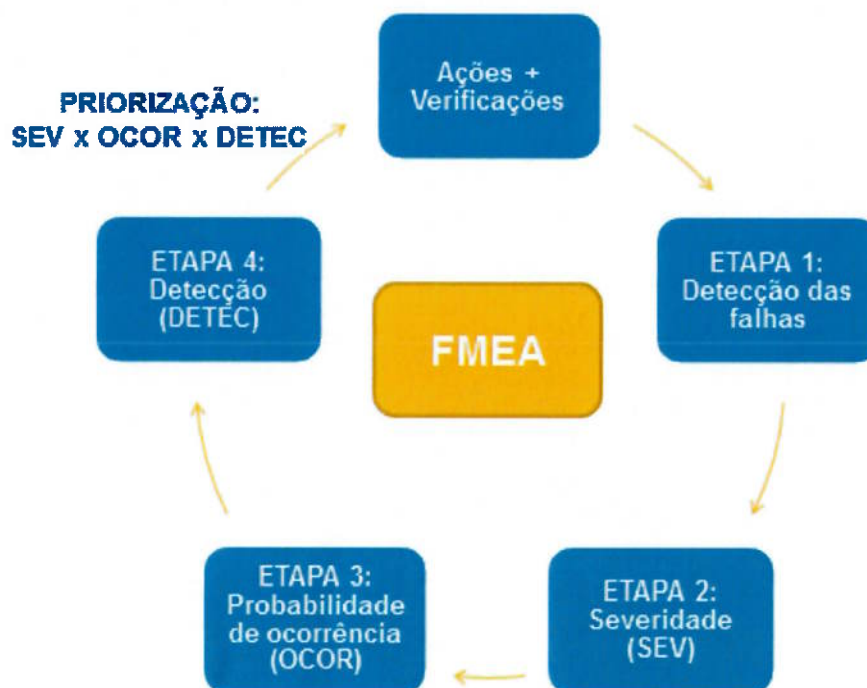


Figura 4 – Tradução da Ilustração do FMEA - *Failure Mode and Effects Analysis*

Fonte: Portal Indústria, 2013

- **FTA (*Fault Tree Analysis*) – Análise da Árvore de Falhas:** A árvore de falhas é considerada o método de análise de processos que permite a avaliação sistemática e padronizada de possíveis falhas, estabelecendo as consequências e orientada à adoção de medidas preventivas ou corretivas. Visa melhorar a confiabilidade de produtos e processos através da análise sistemática de possíveis falhas e suas consequências, orientando na adoção de medidas corretivas ou preventivas. O processo de construção da árvore tem início com a percepção ou previsão de uma falha, que a seguir é decomposto e detalhado até eventos mais simples, utilizando, para isso, diagramas. Sua estrutura, em formato de fluxograma, permite verificar as interações dos processos, oferecendo visão macro, a qual adicionada aos cálculos da probabilidade auxilia na tomada de decisão. O desenho da árvore de falhas parte de um evento de topo, que é a falha principal a ser analisada. Este defeito principal é desdobrado em demais falhas (eventos básicos) as quais, em conjunto ou individualmente, podem causar o evento de topo e consequentemente ocasionar a falha do sistema. Finalmente, mediante cálculos das probabilidades dos eventos que compõe o sistema, é possível

identificar as criticidades de cada evento básico (Batista B.D., Gomes G. K., Baltazar A. V., 2012).

- Mapeamento do processo – O mapeamento de processo é a representação de um processo de trabalho por meio de um diagrama contendo a sequência dos passos necessários à realização de determinada atividade. É a ordenação específica de atividades de trabalho no tempo e no espaço, com um começo, um fim, entradas e saídas claramente definidas.

Também foi estabelecido, de forma a orientar sobre conceitos e requisitos, o uso de ferramentas para gerenciamento dos riscos, dentre elas:

1. Metodologia *Lean*, Princípio 6-Sigma e Método Estatístico - Muito utilizadas para facilitar a identificação e o controle de parâmetros críticos da qualidade que afetam o processo e podem originar o conhecimento mais profundo do processo. Um dos objetivos reside no fato de garantir que as fontes de variação que afetam um processo sejam identificadas, explicadas e gerenciadas por controles adequados do processo, de forma que o produto encontre-se dentro das especificações desde o início (Fazer certo na primeira vez).
2. Processo Qualimétrico - Controla os processos de fabricação e dá suporte a atividades para se atingir padrões pré-determinados de qualidade. Existem 3 etapas básicas no processo qualimétrico:
 - a. Etapa 1a - Análise de risco alto nível (processos, produtos). O objetivo é priorizar esforços e identificar as principais questões ou riscos críticos da qualidade (relacionados a etapas do processo, aspectos do produto, condições ambientais, equipamentos, pessoal, variação de dados, alterações, desvios, reclamações de mercado, etc.). Ferramentas úteis nesse caso, seriam planilhas e tabelas de checagem, fluxogramas ou fluxos de processos.
 - b. Etapa 1b - Durante essa etapa, análise de risco da qualidade operacional do ponto ou risco mais crítico é levantada. O objetivo aqui é identificar parâmetros críticos da qualidade, atributos de etapas críticas do processo, equipamentos críticos, e condições humanas/ ambientais críticas. Ferramentas típicas aplicáveis: FMEA, HACCP (*Hazard Analysis and*

Critical Control Points (Análise de Perigos e Pontos Críticos de Controle (APPCC)), dependendo da área de aplicação.

- c. Etapa 2a - Nessa etapa os problemas por trás dos parâmetros críticos da qualidade devem ser identificados e minimizados. O objetivo é reduzir a criticidade, a variabilidade e a probabilidade de questões conhecidas, riscos e causas-raízes, desafiando a necessidade e resultados de controles de processo e equipamentos. As ferramentas mais utilizadas nessa etapa incluem análises estatísticas e de tendência, bem como ferramentas para pesquisa de causa-raiz (Árvore de Fatos, Mapeamento do Processo, Espinha de Peixe, etc).
- d. Etapa 2b - Essa etapa baseia-se na tendência e monitoramento dos parâmetros críticos da qualidade. O objetivo é estar preparado para controlar e monitorar parâmetros críticos da qualidade. Regularmente verifica a funcionalidade e desempenho dos controles de processo. Ferramentas tipicamente usadas são gráficos simples do Excel.
- e. Etapa 3 - Envolvimento de todos colaboradores e comunicação. O objetivo dessa etapa é assegurar que todos conhecem os pontos críticos de controle da qualidade e os parâmetros para controlá-los. As ferramentas utilizadas incluem quadros de aviso, pôsteres, e folders sobre “lições aprendidas”.

3.2.3. Monitoramento dos Riscos e ações associadas

Depois de finalizado o documento e aprovadas todas as propostas relacionadas ao risco identificado, a área da Garantia da Qualidade arquiva o processo eletronicamente, em pastas com acesso restrito e inclui as informações relacionadas em uma planilha validada.

Com o prazo determinado em procedimento, as ações propostas de melhoria, mitigação e acompanhamento são inseridas em um *software* validado globalmente. Neste sistema, o próprio documento é anexado, o responsável por concluir as ações é identificado, o prazo estabelecido e, então, o processo é acompanhado pela mesma área responsável pelo documento.

O monitoramento é, então, realizado semanalmente através de extração dos dados do sistema, em uma planilha e, por meio do monitoramento dos prazos, da

criticidade o risco e dos impactos em Boas Práticas de Fabricação, *Compliance* e no registro do medicamento impactado, são feitos gráficos e relatórios que permitam visualização da situação a que os riscos estão associados.

Esses documentos gerados são aprovados pela área da Garantia da Qualidade e são distribuídos para os gestores de cada área, além de apresentados nos Comitês de Qualidade.

3.3. Melhorias observadas na organização

Atualmente, considerando, desde o momento da implementação do processo de Gerenciamento de Riscos na indústria avaliada neste trabalho, conforme estabelecido nas diretrizes do ICH até os dias de hoje, pode-se considerar que o processo encontra-se plenamente consolidado.

Anteriormente à implementação do novo modelo de Riscos Associados à Qualidade, o processo era realizado sem envolvimento ativo da área da Garantia da Qualidade e, portanto, não era possível ter controle sobre as ocorrências, os indicadores e, o monitoramento não se mostrava presente. Assim, o cenário em que a empresa se encontrava era de ter um processo descentralizado e sem ferramentas capazes de prover melhorias aos Departamentos impactados pelos fatos ocorridos. A conclusão que se pode ter a respeito do processo anterior é de ser um processo falho, o qual se apresentava sempre como um dos que mais prejudicava a empresa frente às auditorias e avaliações regulatórias.

O gerenciamento dos riscos é realizado em todas as áreas da indústria, desde os processos realizados pelas áreas de Fabricação do produto e Controle de Qualidade – considerando avaliação dos desvios, em que o produto ainda se encontra dentro da fábrica, e avaliação das reclamações de mercado e possíveis recolhimentos do produto do mercado, em que o produto já foi liberado para o cliente – até nos processos documentais realizados pela Garantia da Qualidade. Dessa forma, pôde-se verificar e constatar que o procedimento e o processo, após terem sido apresentados às áreas, submetidos a treinamento dos colaboradores e exaustivamente a importância do processo ter sido reforçada como interesse tanto ao paciente quanto ao negócio, encontra-se de acordo com as normas e critérios estabelecidos nacional e internacionalmente.

A área da Garantia da Qualidade, totalmente responsável pelo gerenciamento e monitoramento do processo, apresenta evidências documentais de se comprovar que a implementação foi bem sucedida e que ela é monitorada de forma eficaz.

Os resultados que se podem expor deste processo estão diretamente relacionados com a elaboração de um documento, o qual exige que sejam incluídas informações descritivas do risco, áreas responsáveis pelo gerenciamento e propostas de ações de melhoria para mitigá-lo, além dos impactos em Boas Práticas de Fabricação, impacto regulatório e em *Compliance*.

Assim, a empresa farmacêutica passou a documentar, em etapas e com a utilização de ferramentas sugeridas pelo ICH-Q9, todos os riscos identificados pelos colaboradores, de forma que a rotina de melhoria dos processos acabou sendo juntamente implementada na organização. Com os treinamentos aos colaboradores de como identificar os riscos, o reporte à área de Garantia da Qualidade passou a ser direto, sem interferências, e os registros através do formulário, completo e com rastreabilidade de todos os fatos. Após os registros serem concluídos, todas as áreas impactadas envolvidas nas discussões e os planos de ações acordados e estabelecidos, as análises de riscos passaram a ser consideradas completas e conformes ao que o ICH-Q9 estabelece. Como resultado concreto da implementação do novo processo, diretamente relacionado ao negócio da empresa, as auditorias regulatórias e internas mostraram-se satisfatórias, sem apontamentos ou necessidades de adequações ao processo.

Através das informações registradas no documento, o monitoramento das ações e de indicadores passou a ser realizado pela área da Garantia da Qualidade para que o processo fosse utilizado como uma forma de avaliação dos processos internos da empresa e assim, iniciar discussões (através de *Brainstormings*) para futuras melhorias. Como resultado deste ciclo de monitoramento, o processo passou a ser centralizado pela área competente da empresa e os casos mais críticos, constantemente expostos nos Comitês de Qualidade – reuniões semanalmente realizadas com participação dos gestores da empresa.

Um dos exemplos para a utilização do novo processo de Riscos associados à Qualidade foi através da possibilidade de monitorar etapas críticas do gerenciamento de fornecedores contratados, em 2013. Através do novo formulário e da utilização do FMEA, verificou-se que alguns fornecedores apresentavam alto risco em continuar fornecendo produtos para a empresa farmacêutica sem que

auditorias fossem realizadas periodicamente. Dessa forma, foi elaborado o plano de ação envolvendo as áreas de Qualificação de Fornecedores, Auditorias de Qualidade e a área de Farmacotécnica para que os produtos fossem analisados e os processos das empresas Terceiras, inspecionados de acordo com a periodicidade estabelecida pela organização. Dessa forma, os processos das empresas contratadas foram avaliados, os planos de ação foram estabelecidos e cumpridos e a política considerada atendida. A conclusão da atuação dos responsáveis foi suficiente e capaz de mitigar qualquer desvio de processo e qualquer impacto à qualidade dos medicamentos fabricados.

Outro exemplo esteve relacionado com a utilização da ferramenta dos 5 porquês para que a causa-raiz de um desvio regulatório observado em 2014 fosse encontrado e eliminado. Através de reuniões e acordos entre os departamentos de Garantia de Qualidade e Assuntos Regulatórios, as avaliações de impacto em Boas Práticas de Fabricação e no registro do medicamento foram cautelosamente investigadas e, através de ações corretivas e preventivas, o processo foi reestabelecido para evitar recorrências e qualquer atuação de Agências Reguladoras na empresa. Uma das ações esteve relacionada com a revisão total das informações registradas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e as informações que estavam sendo liberadas através dos medicamentos comercializados aos pacientes, como por exemplo, prazo de validade e cuidados de conservação. Estes são considerados dados críticos, uma vez que determinam a qualidade e estabilidade dos medicamentos durante o uso e, por isso, devem estar conforme ao registrado pela ANVISA. Ao final do processo de avaliação de risco, os processos de cada departamento foram revistos e foram estabelecidas necessidades de atualização das informações e melhoria de comunicação entre as áreas.

Finalmente, observou-se que, diante das auditorias e inspeções realizadas por agências reguladoras (ANVISA, VISA, INVIMA), pelo Grupo de Auditorias da Qualidade Global da empresa e através das auto-inspeções anuais, todos os resultados associados, o reflexo e o impacto em todas as áreas foi satisfatório e benéfico com a implementação e manutenção do processo de gerenciamento de Riscos associados à Qualidade.

4. DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

Nas indústrias farmacêuticas, podem ser considerados inúmeros os riscos associados aos processos produtivos, dentre aqueles relacionados aos arquivamentos de documentação, ao registro de dados de análises, às divergências regulatórias, às contaminações cruzadas, à fabricação e ao processo de embalagem, dentre outros diversos que poderiam ser enumerados.

Pela necessidade em detectar os riscos, monitorá-los e, se possível, controlá-los e eliminá-los e por obrigatoriamente criar um processo robusto nas indústrias, que o ICH estabeleceu diretrizes internacionalmente reconhecidas para que a implementação desse processo fosse internacionalmente realizada.

O gerenciamento de riscos associados à qualidade, conforme Reddy *et al* (2015), por ser um processo sistemático para avaliação, controle, comunicação e revisão dos riscos de qualidade de um produto farmacêutico ao longo de seu ciclo de vida, deve facilitar a tomada de decisões e assegurar às autoridades reguladoras a habilidade de lidar com riscos potenciais.

Assim, a empresa avaliada no presente trabalho, em atendimento às normas internacionais e às políticas internas, implementou o processo de Gerenciamento de Riscos associados à Qualidade em 2012 e, centralizou seu gerenciamento e monitoramento à área da Garantia da Qualidade, a qual suporta outras áreas através da implementação de indicadores e de avaliação robusta do atendimento ao impacto regulatório, em *Compliance* e às Boas Práticas de Fabricação para cada risco detectado.

Portanto, pode-se concluir através do presente trabalho que a implementação do processo de Gerenciamento de Riscos associados à Qualidade, associado às normas do ICH, gerou melhorias à empresa, de forma que, atualmente, há o atendimento às normas já citadas ao longo do trabalho e resultados satisfatórios em auditorias que são periodicamente realizadas para avaliação dos processos de Qualidade.

Conforme publicado por Moretto e Calixto (2012), mesmo ano de implementação do processo na indústria, o uso do Gerenciamento do Risco, até então subutilizado, tornou-se mais sólido com a publicação do ICH-Q9, o qual propôs a reorganização do sistema de qualidade, tornando a avaliação do risco em todas as etapas e

atividades da manufatura do produto farmacêutico, componente importante na manutenção da qualidade ao longo de todo ciclo de vida.

Dessa forma, pode-se considerar que, a proteção ao paciente e a conformidade às normas reguladoras estão sendo atingidas através dos processos gerenciados pela Qualidade e da forma como estes impactam as áreas críticas de produção, análise e gerenciamento de medicamentos.

Finalmente, como considerações a serem avaliadas para trabalhos futuros, pode-se considerar o gerenciamento dos riscos associado aos impactos que a *recorrência* dos mesmos apresenta à qualidade dos medicamentos. Como sugestão para continuidade do trabalho e, inclusive, proteção aos processos internos e ao paciente, é necessário que as avaliações de riscos sejam realizadas, mas que também sejam considerados, através de indicadores de desempenho e de Qualidade, a recorrência dos riscos e, dessa forma, também sejam avaliadas, discutidas e tratadas. Assim, nos futuros trabalhos, o processo não seria considerado concluído somente a partir das avaliações de impacto e ações de mitigação para riscos identificados, mas o *conjunto dos riscos* com mesmas causas-raízes para que o processo de Avaliação de Riscos não se torne somente uma justificativa com evidências de conhecimento por parte da companhia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BATISTA B. D., GOMES G. K., BALTAZAR A.V.; **A árvore de falhas (FTA) como ferramenta para o alcance da excelência no processo de fornecimento de água quente por aquecedores solares.** XXXII Encontro Nacional de Engenharia de Produção. Desenvolvimento Sustentável e Responsabilidade Social: As contribuições da Engenharia da Produção, 2012. Disponível em <http://www.abepro.org.br/biblioteca/ENEGEP2012_TN_STO_158_924_19585.pdf>. Acesso em 03 de maio de 2015.

CALIXTO, J. **Gerenciamento de Riscos na indústria farmacêutica.** Disponível em <<http://boaspraticasnet.com.br/?p=3234>>. Acesso em: 17 de dezembro de 2014.

CARVALHO, A., **Consolidação de conceitos no gerenciamento de riscos.** Disponível em <http://www.sbccc.com.br/revistas_pdf/ed39/39-Consolid_Gerenciamento.pdf>. Acesso em 06 de janeiro de 2015.

EDWARDS B., OLSEN A.K., WHALEN M.W., *et al.* **Guiding Principles of Safety as a Basis for Developing a Pharmaceutical Safety Culture.** Current Drug Safety 2007; vol. 2: p.135-9.

European Commision: Public Health. Disponível em <http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/index_en.htm>. Acesso em 05 de outubro de 2014.

FDA U.S. Food and Drug Administration. Disponível em <<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/ucm073511.pdf>>. Acesso em 08 de outubro de 2014.

FERREIRA, H.P.; **Sistema de gestão de qualidade: estudo de caso farmanguinhos,** Rio de Janeiro: FIOCRUZ, 2004. P.24-26.

ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE – Quality Risk Management Q9. Versão 4. 9 de novembro de 2005. Disponível em <http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q9/Step4/Q9_Guideline.pdf> Acesso em 08 de outubro de 2014.

GALEOTE R., **Diagrama de Ishikawa – Causa e Efeito (Espinha de Peixe).** Disponível em <<https://universoprojeto.wordpress.com/2014/01/28/diagrama-de-ishikawa-causa-e-efeito-espinha-de-peixe/>>. Acesso em 03 de maio de 2015.

Ministério da Saúde - **AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA** Adota a seguinte Resolução da Diretoria Colegiada: Resolução n. 017, de 16 de abril de 2010. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos.

MORETTO L., CALIXTO J.; **Estrutura de um novo sistema da qualidade para a indústria farmacêutica.** SINDUSFARMA, São Paulo; 2012. Disponível em <<http://ictq.com.br/portal/colunas-materias/analise-e-gerenciamento-de-risco-na-industria-de-medicamentos>>. Acesso em 03 de maio de 2015.

PAULSEN C. **7 Steps to 5 Why.** Disponível em <<https://christianpaulsen62.wordpress.com/2010/10/19/7-steps-to-5-why/>>. Acesso em 03 de maio de 2015.

Portal Indústria - O que é FMEA? Disponível em <<http://www.industriahoje.com.br/fmea>>. Acesso em 03 de maio de 2015.

REDDY V.V., GUPTA N. V., RAGHUNANDAN H. V., KASHYAP U. N.; **Quality Risk Management in Pharmaceutical Industry: A Review.** Pharmaceutical Quality Assurance, Department of Pharmaceutics, JSS College of Pharmacy, JSS University. **Int. Journal of PharmTech Research.** 2014. Disponível em < [http://sphinxesai.com/2014/phvolpt3/1/\(908-914\)Jul-Aug14.pdf](http://sphinxesai.com/2014/phvolpt3/1/(908-914)Jul-Aug14.pdf) >. Acesso em 03 de maio de 2015.

Values & Benefits – The Value and Benefits of ICH to Industry. *International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use.* Janeiro, 2000. Disponível em:<http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/News_room/C_Publications/The_Value_Benefits_of_ICH_to_Industry_January_2000.pdf>. Acesso em 02 de maio de 2015.

ANEXO 1 – Modelo do Relatório de Análise de Risco

Formulário de Análise de Risco

AR_XXX_YYY_VZZ

Assunto:		Substitui:	
Elaborado por:			
Área:		Data:	
Assinaturas			
Autor:			
Função do Autor:			
Avaliador:			
Função do Avaliador:			
Avaliador:			
Função do Avaliador:			
Avaliador:			
Função do Avaliador:			
Avaliador:			
Função do Avaliador:			
Aprovador:			
Função do Aprovador:			
Aprovador:			
Função do Aprovador:			
Aprovador:			
Função do Aprovador:			
Aprovador:			
Função do Aprovador:			
Aprovador:			
Controle de Alterações:			
Versão	Descrição		

Formulário de Análise de Risco**AR_XXX_YYY_VZZ****1-Proposta da Análise de Risco (Identificação do Risco)****1.1- Descrição Detalhada:****2-Análise dos Riscos****2.1 Risco Regulatório (registro)****2.1.1 Verificar se aplicável:**

- ☐ MBR – *Master Batch Record*
- ☐ DMF – *Drug Master File*
- ☐ Avaliação de DRA
- ☐ avaliação do Reg-CMC

2.1.2 Descrição:**2.1.3 Conclusão:****2.2 Risco de Compliance/GMP****2.2.1 Verificar se aplicável:**

- ☐ Leis, normas, legislações Brasileiras
- ☐ Leis, normas, legislações Internacionais
- ☐ Exigências de SOP's
- ☐ Exigências do Manual da Qualidade
- ☐ Impactos para a Validação
- ☐ Impactos para a Qualificação (Equipamentos/Utilidades/Fornecedores)
- ☐ Necessidade de Controle de Mudanças (via AQWA, SISNet, etc)

2.2.2 Descrição:**2.2.3 Conclusão:****2.3 Risco para a Qualidade****2.3.1 Verificar se aplicável:**

- ☐ Impacto para QRA (*Quality Risk Analysis*)
- ☐ Impacto para a Revisão Anual de Produto (APR/PQR)
- ☐ Histórico de resultados analíticos
- ☐ Performance do processo
- ☐ Próximas etapas de fabricação

Formulário de Análise de Risco

AR_XXX_YYY_VZZ

- ☐ Métodos analíticos locais e resultados afetados (testes e especificações)
☐ Métodos analíticos do cliente e resultados afetados (testes e especificações)
☐ Impactos para a qualidade do *Drug Product* - DP (físico-químico e microbiológico)
☐ Impactos para a qualidade do *Finished Product* - FP (físico-químico e microbiológico)

2.3.2 Descrição:

2.3.3 Conclusão:

2.4 Outros Riscos avaliados (Quando aplicável):

2.4.1 Verificar, se aplicável:

- ☐ Impactos financeiros (CAR, Mini-Car, *Write-off*, etc)
☐ Necessidade de CAR ou Mini-CAR
☐ Impactos do/para o HSE
☐ Impactos da/para a Engenharia (URS, Automation, *Change Request*, etc.)

3-Conclusões Finais

Descrição qualitativa da variação do risco:

Risco Crítico: ☐Não Crítico: ☐☐ Alto (High - H) - Observação: No caso de risco alto, sempre devem ser tomadas medidas de mitigação.☐ Médio (Medium - M)☐ Baixo (Low - L)

Justificativa:

4-Ações

Ação (descrever o número do record AQWA)

Responsável (responsável pela ação)

5-Avaliação/Encerramento da Análise de Risco pela Garantia da Qualidade

Responsável:

Formulário de Análise de Risco**AR_XXX_YYY_VZZ**

Função:

6-Comunicação para os Departamentos interessados e/ou externos (exemplos: Autoridades Regulatórias, clientes, etc), se necessário (conforme item 4.4.4 do SOP GMP 119 e PSG 053):

Área:		Comunicado em:	
Responsável da Área:		Comunicado em:	
Área:		Comunicado em:	
Responsável da Área:		Comunicado em:	
Área:		Comunicado em:	
Responsável da Área:		Comunicado em:	