



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO  
CAMPUS UFRJ-MACAÉ  
Professor Aloísio Teixeira



**GESTÃO DE NÃO CONFORMIDADES EM EMPRESAS FARMACÊUTICAS:  
ESTUDO DE CASO DE UM LABORATÓRIO OFICIAL DO ESTADO DO RIO DE  
JANEIRO**

LUIZ FELIPE DA SILVA ALVES

Macaé-RJ  
Abril/2020

Luiz Felipe da Silva Alves

**GESTÃO DE NÃO CONFORMIDADES EM EMPRESAS FARMACÊUTICAS:  
ESTUDO DE CASO EM UM LABORATÓRIO OFICIAL DO ESTADO DO RIO DE  
JANEIRO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Farmácia da Universidade Federal do Rio de Janeiro – *Campus Macaé* como um dos requisitos para obtenção do título de farmacêutico.

Orientador: Prof. Dr. Vítor Todeschini

Coorientador: Farmacêutica Isadora de Castro Calaça

Macaé-RJ  
Abril/2020

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a Deus e a minha família primeiramente, e cito o nome dos meus pais, Washington e Débora, que foram fundamentais nesta trajetória, fornecendo apoio, amor, carinho e bons conselhos, então essa conquista também é mérito deles.

Agradeço também ao meu irmão Lucas, que acompanhou toda esta jornada de perto e sempre esteve ao meu lado, me apoiando, ouvindo e disposto a ajudar. Aos meus grandes amigos Jordan e Rafael, que compartilharam comigo alegrias, tristezas, risos e lágrimas durante estes 5 anos, deixo aqui a minha imensa gratidão por ter compartilhado esses anos ao lado de vocês. Agradeço a toda equipe da Garantia da qualidade do IVB, em especial a Isadora que sugeriu este trabalho e acabou se tornando minha Coorientadora.

Ao Meu Orientador Vitor, por ter topado esse desafio, e ter se dedicado, fornecendo todo o suporte necessário para confecção deste trabalho, sempre com conselhos e feedbacks precisos, também agradeço aos componentes da banca, professores Thiago e Marina, que aceitaram o meu convite e enriqueceram ainda mais este trabalho.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Hierarquia de documentos do SGQ.....	17
<b>Figura 2.</b> Fluxo de etapas de um sistema de ação corretiva e de ação preventiva ..	22
<b>Figura 3.</b> Imagens do IVB em Niterói-RJ .....	31
<b>Figura 4.</b> Configuração estrutural da RDC 17/2010 e RDC 301/2019 .....	34
<b>Figura 5.</b> Fluxograma do processo de obtenção do Concentrado de Imunoglobulinas Heterólogas realizado no IVB.....	42
<b>Figura 6.</b> Organograma do IVB.....	44
<b>Figura 7.</b> Pirâmide documental referentes à gestão de NC .....	45
<b>Figura 8.</b> Fluxograma do RNC .....	47
<b>Figura 9.</b> Fluxograma de classificação de NC .....	48
<b>Figura 10.</b> Ocorrência de NC nos meses analisados .....	51
<b>Figura 11.</b> Percentual de NC nos meses analisados.....	51
<b>Figura 12.</b> Gráfico de Pareto demonstrando a frequência das NC no período analisado .....	52
<b>Figura 13.</b> Diagrama de Ishikawa aplicado a NC A .....	54
<b>Figura 14.</b> Ações Propostas até setembro de 2019.....	58
<b>Figura 15.</b> Evolução da ocorrência de NC A durante os meses de estudo .....	60

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1.</b> Laboratórios Farmacêuticos Oficiais do Brasil.....	15
<b>Tabela 2.</b> Registro de NC no período de julho a dezembro de 2019 .....	50
<b>Tabela 3.</b> Ocorrência de NC .....	52

## LISTA DE QUADROS

<b>Quadro 1.</b> Indicadores ou ações que permitem a análise de NC .....	20
<b>Quadro 2.</b> IN inseridas no marco regulatório .....	35
<b>Quadro 3.</b> Comparação entre as definições relacionadas à gestão de NC .....	35
<b>Quadro 4.</b> Considerações relacionadas à gestão de NC nos capítulos que compõe o título II (gerenciamento da qualidade na indústria de medicamentos: filosofia e elementos essenciais) da RDC 17/2010 .....	37
<b>Quadro 5.</b> Considerações relacionadas à gestão de NC nos capítulos que compõe a RDC 301/2019 .....	39
<b>Quadro 6.</b> Plano de ação para a correção das NC A (Sistema de água industrial). 56	
<b>Quadro 7.</b> Plano de ação para a prevenção das NC A (Sistema de água industrial) 57	
<b>Quadro 8.</b> Comparação entre as definições relacionadas à gestão de NC .....	61

## LISTA DE ABREVIações

<b>ANVISA</b>	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
<b>BPF</b>	Boas práticas de Fabricação
<b>CAPA</b>	<i>Corrective Action and Preventive Action</i>
<b>CBPF</b>	Certificado de Boas Práticas de Fabricação
<b>GQ</b>	Garantia da Qualidade
<b>GRQ</b>	Gerenciamento de Riscos da Qualidade
<b>IN</b>	Instrução Normativa
<b>ISO</b>	<i>International Organization for Standardization</i>
<b>IVB</b>	Instituto Vital Brazil
<b>MQ</b>	Manual da Qualidade
<b>NC</b>	Não Conformidade
<b>NC A</b>	Não Conformidade A
<b>NG</b>	Norma Geral
<b>OMS</b>	Organização Mundial de Saúde
<b>PDP/s</b>	Parcerias de Desenvolvimento Produtivo
<b>P&amp;D</b>	Pesquisa e Desenvolvimento
<b>PIC/s</b>	<i>Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme</i>
<b>POP</b>	Procedimento Operacional Padrão
<b>RDC</b>	Resolução da diretoria Colegiada
<b>RNC</b>	Relatório de não conformidade
<b>SGQ</b>	Sistema de Gestão da Qualidade
<b>SQF</b>	Sistema de Qualidade Farmacêutica
<b>SUS</b>	Sistema único de Saúde

## SUMÁRIO

1.	<b>INTRODUÇÃO</b>	11
2.	<b>FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA</b>	13
2.1.	Setor Industrial Farmacêutico	13
2.2.	Setor industrial Farmacêutico no Brasil	14
2.3.	Laboratórios Farmacêuticos oficiais	15
2.4.	Gestão da qualidade em empresas farmacêuticas	16
2.5.	Legislações e normas da qualidade	17
2.5.1	Familia Iso 9000	18
2.5.2	Boas práticas de fabricação	18
2.6.	Gestão de Não Conformidades	19
2.7.	Sistema de ação corretiva e de ação preventiva	21
2.8.	Ferramentas da qualidade	23
2.8.1	Ferramentas de Identificação de NC	24
2.8.2	Ferramentas de Priorização de NC	26
2.8.3	Ferramentas de Tratamento de NC	27
3.	<b>JUSTIFICATIVA</b>	29
4.	<b>OBJETIVOS</b>	30
4.1.	Objetivo Geral	30
4.2.	Objetivos específicos	30
5.	<b>METODOLOGIA</b>	31
5.1.	Comparação entre legislações de Boas Práticas de Fabricação	31
5.2.	Estudo de caso	31
6.	<b>RESULTADOS</b>	33
6.1.	Comparação entre legislações de Boas Práticas de Fabricação	33
6.2.	Estudo de caso	41
6.2.1	Caracterização da Instituição	41
6.2.2	Produção de Soros Hiperimunes	42
6.2.3	Gestão da qualidade no IVB	44
6.2.4	Gestão de não conformidades no IVB	45
6.2.5	Estudo de não conformidades no IVB	49
6.2.6	Atualização de procedimentos envolvendo não conformidades no IVB	60



7.	<b>CONCLUSÕES</b> .....	63
8.	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	64
	<b>ANEXO 1</b> .....	69

## RESUMO

As Boas Práticas de Fabricação (BPF) de medicamentos determinam os requisitos mínimos para que os produtos sejam consistentemente produzidos e controlados, com padrões de qualidade apropriados para o uso pretendido e requerido pelo registro sanitário. Segundo essa legislação, a empresa deve possuir um Sistema de Gestão da Qualidade (SGQ) para garantir que os processos e produtos atendam às exigências das autoridades sanitárias. Dentro dos requisitos fundamentais em um SGQ está a gestão de não conformidades. Este trabalho tem como objetivo a realização de um estudo de caso envolvendo o sistema de gestão de não conformidades em um laboratório oficial do estado do Rio de Janeiro, assim como apresentar e discutir o arcabouço legislativo e normativo envolvendo a gestão de não conformidades em empresas farmacêuticas. O trabalho foi desenvolvido através de uma busca das legislações de BPF recentemente revogada (RDC nº 17 de 16 de abril de 2010) e a atualmente vigente (RDC nº 301 de 21 de agosto de 2019) e uma análise comparativa relacionada à gestão de não conformidades. Foi desenvolvido, também, um estudo de caso envolvendo o estudo das não conformidades ocorridas na empresa que são gerenciadas pelo setor de Garantia da qualidade. O estudo foi feito com base na avaliação de documentos e registros disponibilizados pela empresa no período de 02 de Julho de 2019 a 02 de dezembro de 2019, sendo avaliadas as frequências, criticidades e características das não conformidades, bem como o uso de ferramentas da qualidade para identificar as causas prováveis e propor soluções para os desvios de qualidade. A gestão de não conformidades são requisitos fundamentais das BPF. Através da análise comparativa entre as legislações de BPF, foi possível discutir as semelhanças e diferenças, como também inferir sobre as alterações no que diz respeito à gestão de risco. Na empresa objeto de estudo, a gestão de não conformidades é realizada, tendo como diretriz uma norma geral interna com codificação própria. Esta norma possui como objetivo estabelecer procedimento para investigação, ação corretiva e ação preventiva de análises, material de embalagem, matéria-prima, produtos ou processos que apresentam afastamento dos parâmetros de qualidade estabelecidos. Baseado nos registros das não conformidades ocorridas na empresa nos últimos 6 meses foi realizado um levantamento das mesmas utilizando os registros de não conformidades feitos pelos colaboradores numa planilha eletrônica. Foram detectadas ao todo 26 não conformidades, sendo que deste total, 17 eram decorrentes de resultados insatisfatórios no sistema de água industrial, o que representa 65% do total de desvios ocorridos durante o período de estudo. A partir do uso da ferramenta da qualidade denominada de “Diagrama de Causa e efeito” foi possível identificar as possíveis causas-raiz relacionadas a este volume de não conformidades, possibilitando a criação de um plano de ação envolvendo ações corretivas e preventivas com auxílio da ferramenta 5W2H, definindo-se os setores responsáveis e também as datas para implementação das ações. Com as ações implementadas foi possível observar a redução significativa dos eventos não conformes, comprovando o sucesso da dinâmica no estudo de caso das NC ocorridas na empresa.

**Palavras-chave:** Boas Práticas de Fabricação; Gestão da Qualidade; Não conformidade; Ferramentas da Qualidade; 5W2H.

## 1. INTRODUÇÃO

Os laboratórios farmacêuticos oficiais do Brasil desempenham a missão de prover insumos estratégicos e produtos indispensáveis à saúde da população brasileira, incluindo-se, entre outros, a produção de vacinas e soros anti-peçonhentos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019).

Entre os laboratórios farmacêuticos oficiais presente no país, inclui-se o Instituto Vital Brazil (IVB). Fundado em 1919, pelo médico sanitário e cientista Vital Brazil Mineiro da Campanha na cidade de Niterói-RJ, o IVB nasceu com o desafio de desenvolver produtos para uso veterinário, desempenhar serviços antirrábicos, e ainda, realizar exames voltados para a saúde pública do Estado do Rio de Janeiro (IVB, 2019).

Atualmente o IVB é um dos 4 laboratórios oficiais brasileiros responsáveis pela produção de soros Hiperimunes contra o veneno de animais peçonhentos e que são distribuídos pelo Ministério da Saúde por todo território nacional. Os demais laboratórios que também desempenham tal função são o Instituto Butantan (IB) em São Paulo, a Fundação Ezequiel Dias (Funed) em Minas Gerais e o Centro de Produção e de Pesquisa de Imunobiológicos (CPPI) do Paraná (IVB, 2019).

O IVB, assim como todas as indústrias farmacêuticas, deve atender o disposto na Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 301, de 21 de agosto de 2019 que dispõe sobre as diretrizes gerais de Boas Práticas de Fabricação (BPF) de medicamentos. Essa legislação foi atualizada recentemente pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) com o objetivo de alinhar suas diretrizes com a dos guias adotados pelo *Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme* (PIC/s) - Esquema de Cooperação de Inspeção Farmacêutica (PIC/s, 2020).

As PIC/s envolvem um acordo cooperativo informal e não vinculativo entre autoridades reguladoras no campo das BPF para uso humano ou veterinário. Segundo a página oficial da organização, 53 países adotam os guias PIC/s atualmente (PIC/s, 2020). Vale mencionar, ainda, que essa atualização legislativa se fez necessária devido as constantes revisões de guias internacionalmente aceitos, tornando os medicamentos brasileiros mais competitivos nacional e internacionalmente (ANVISA, 2019).

A qualidade dos medicamentos é requisito imprescindível para a satisfação das necessidades de uma sociedade. Para tal, as indústrias farmacêuticas devem possuir um Sistema de Gestão da Qualidade (SGQ) implementado, incorporando os requisitos das BPF e também o Gerenciamento de Riscos da Qualidade (GRQ) (BRASIL, 2019).

A GRQ pode fornecer uma abordagem proativa para identificar, avaliar cientificamente e controlar os potenciais riscos para qualidade. É uma abordagem que atua como facilitadora na melhoria contínua do desempenho dos processos conferindo qualidade ao longo do ciclo de vida do produto (ICH, 2008). Porém, mesmo com um GRQ inserido ao sistema da qualidade, qualquer processo está sujeito a falhas que podem gerar consequências ao produto final. Vale destacar, que essas falhas ou não conformidades (NC) podem ser definidas como o não atendimento de um requisito preestabelecido e podem estar relacionadas a procedimentos, normas, legislações, instalações, equipamentos, sistemas, processos, produtos, fornecedores, materiais, serviços, métodos, entre outros (ABNT, 2015).

Segundo a BPF um SGQ abrangente e bem implementado garante funcionalidade e efetividade na gestão das NC e investigações de desvios. Assim que houver a detecção da NC, esta deve ser documentada e sua causa raiz identificada para que sejam tomadas as ações corretivas e/ou ações preventivas adequadas em resposta às investigações, evitando reincidências (BRASIL, 2019).

Nesse contexto, este trabalho possui como finalidade a realização de um estudo de caso envolvendo o sistema de gestão de não conformidades em um laboratório oficial do estado do Rio de Janeiro, assim como apresentar e discutir o arcabouço legislativo e normativo envolvendo a gestão de NC em empresas farmacêuticas. Por essas razões, entende-se que este estudo poderá contribuir para o domínio tecnológico e científico, bem como pode servir de modelo estratégico para o aprimoramento da área de garantia da qualidade nas indústrias farmacêuticas, podendo servir como fonte de consulta para estimular e orientar novas iniciativas relacionadas ao tema.

## **2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA**

### **2.1. Setor Industrial Farmacêutico**

As indústrias farmacêuticas tem como finalidade principal a produção de medicamentos para uso humano e uso veterinário. Essas empresas podem ser privadas ou públicas, nacionais e estrangeiras, e abrangem diversas linhas produtivas incluindo produtos alopáticos (genéricos, similares ou fitoterápicos), homeopáticos, de origem biológica e/ou biotecnológica, entre outros (FILHO & CAPANEMA 2004; IEDI, 2016).

Baseada no dinamismo e apoiada na inovação, a indústria movimenta ativamente a economia, possuindo grande aporte de investimento em pesquisa e desenvolvimento (P&D) (AKKARI, 2016). Mundialmente o setor farmacêutico é composto por milhares de empresas, estando a maioria concentrada nos Estados Unidos, Europa e Japão (PIMENTEL, 2014). De acordo com dados de 2017, o mercado farmacêutico mundial alcançou US\$ 1,1 trilhão, sendo os estados Unidos o primeiro país no ranking mundial do mercado farmacêutico, seguido de China, Japão e Alemanha (SINDUSFARMA, 2017)

É válido salientar que as posições cada vez mais elevadas que as indústrias farmacêuticas alcançaram nos últimos anos se deve ao fato das grandes fusões ocorridas no ramo a partir do final do século XX, através do investimento das grandes empresas na compra de menores tornando-se, assim, gigantes do mercado. Dessa forma, o setor farmacêutico vem sendo caracterizado cada vez mais como sendo oligopolizado e com alta competitividade entre as empresas (DUARTE, 2015). Com o aumento dessa competitividade entre as empresas farmacêuticas, o desenvolvimento da gestão da qualidade se torna um fator de melhoria na concorrência e permanência das empresas no setor, sendo cada vez maior a exigência de produtos com qualidade. Dessa forma, a gestão da qualidade se tornou uma necessidade nas indústrias, garantindo a confiabilidade dos produtos junto ao mercado consumidor.

Com o intuito de assegurar a qualidade dos produtos fabricados, as BPF de medicamentos foram elaboradas e são periodicamente atualizadas pelos órgãos fiscais mundiais e de cada país. De uma forma compulsória as BPF devem ser

cumpridas e servem para auxiliar no aperfeiçoamento das principais atividades de impacto na consistência da qualidade do produto (BRASIL, 2019).

## **2.2. Setor industrial Farmacêutico no Brasil**

O surgimento da indústria farmacêutica nacional está de forma considerável ligada ao Estado, que no princípio século XX criou os primeiros Laboratórios Oficiais Nacionais com a finalidade de produzir soros, vacinas e outros medicamentos.

A criação destes laboratórios possibilitou a realização do tratamento de questões de saúde pública assim como a promoção de práticas sanitárias de prevenção e de combate a doenças negligenciadas, como malária e febre amarela (DUARTE, 2015).

A partir do final do século XX houve um grande investimento na parte de P&D das indústrias do país, e também a implementação de regulações sanitárias através da criação da ANVISA em 1999 e também a aprovação da lei dos genéricos. Tais medidas permitiram uma maior concorrência com os mercados farmacêuticos mundiais (BRASIL, 1999a; BRASIL 1999b).

Conforme dados do Interfarma de 2018, o mercado farmacêutico brasileiro chegou ao seu auge nos últimos dez anos, obtendo um crescimento médio acima de dois dígitos. Em 2017 este mercado movimentou R\$ 56,80 bilhões, com um crescimento, em reais, de 11,73% em relação ao mesmo período do ano anterior, o representando, aproximadamente, 2% do mercado mundial, sendo o 8º país em faturamento no ranking das vinte principais economias.

É importante salientar que dependendo da fonte os dados numéricos de empresas farmacêuticas, tendem a ser um tanto divergentes. De acordo com o SINDUSFARMA (2018) o setor farmacêutico conta atualmente com 241 indústrias. Porém, o Conselho Federal de Farmácia informa que em 2018 o número de indústrias registradas foi de 450. É importante destacar que dentre as nacionais, 21 são estatais.

### 2.3. Laboratórios farmacêuticos oficiais

Laboratórios oficiais são laboratórios públicos que efetuam a produção de medicamentos, com a finalidade de atender às necessidades do Sistema Único de Saúde (SUS), além de grande participação na área de pesquisa e inovação. Atualmente o Brasil conta com 21 laboratórios oficiais, sendo responsáveis pela produção de 30% dos medicamentos utilizados no SUS (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019). A **tabela 1** apresenta esses laboratórios e suas localizações.

**Tabela 1.** Laboratórios Farmacêuticos Oficiais do Brasil.

LABORATÓRIOS OFICIAIS	LOCALIDADE
Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos (BIOMANGUINHOS)	Rio de Janeiro
Instituto de Tecnologias em Fármacos (FARMANGUINHOS)	Rio de Janeiro
Laboratório Químico Farmacêutico da Aeronáutica (LAQFA)	Rio de Janeiro
Laboratório Químico Farmacêutico do Exército (LQFEX)	Rio de Janeiro
Laboratório Farmacêutico da Marinha (LFM)	Rio de Janeiro
Instituto Vital Brazil (IVB)	Niterói
Fundação Ezequiel Dias (FUNED)	Belo Horizonte
Fundação para o Remédio Popular (FURP)	Guarulhos
Indústria Química do Estado de Goiás (IQUEGO)	Goiânia
Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco (LAFEPE)	Recife
Laboratório Farmacêutico do RGS (LAFERGS)	Porto Alegre
Laboratório de Ensino, Pesquisa e Extensão em Medicamentos e Cosméticos / Unidade de Produção de Medicamentos (LEPEMC/UPM)	Maringá
Laboratório Industrial Farmacêutico de Alagoas S.A. (LIFAL)	Maceió
Laboratório Industrial Farmacêutico do Estado da Paraíba (LIFESA)	João Pessoa
Laboratório de Produção de Medicamentos (LPM)	Londrina
Laboratório de Tecnologia Farmacêutica (LTF)	João Pessoa
Núcleo de Pesquisa em Alimentos e Medicamentos (NUPLAM)	Natal
Fundação Universidade do Amazonas (FUAM)	Amazonas
Núcleo de Tecnologia Farmacêutica (NTF)	Teresina
Empresa Brasileira de Hemoderivados e Biotecnologia (HEMOBRAS)	Brasília

Fonte: Adaptado de Ministério da Saúde (2019).

Esses laboratórios são fundamentais para a população, pois neles ocorrem a produção de medicamentos que não são produzidos por laboratórios particulares como soros hiperimunes, vacinas produzidas para doenças negligenciadas (p.ex. malária, esquistossomose, doença de chagas, tuberculose), que hoje atingem principalmente os países subdesenvolvidos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019).

Cabe ressaltar que muitos desses laboratórios atuam em Parcerias de Desenvolvimento Produtivo (PDP/s) junto a empresas privadas, especialmente na pesquisa e produção de medicamentos estratégicos para o Ministério da Saúde. O objetivo principal das PDP/s é fomentar o desenvolvimento nacional para reduzir os custos de aquisição dos medicamentos e produtos para saúde que atualmente são importados ou que representam um alto custo para o SUS. As parcerias são realizadas entre duas ou mais instituições públicas ou entre instituições públicas e empresas privadas, buscando promover a produção pública nacional. As PDP/s são regulamentadas pelo decreto nº 10.001 de 3 de setembro de 2019 (ANVISA, 2019).

#### **2.4. Gestão da qualidade em empresas farmacêuticas**

Gestão da qualidade é um sistema organizacional baseado na participação de todos seus membros e organizado de forma que todos os procedimentos e atividades são fundamentados em um objetivo comum, que é a busca pela excelência em qualidade e satisfação do cliente. A implantação de um sistema de gestão da qualidade (SGQ) por parte das organizações se torna imprescindível para que seja proporcionada a melhoria contínua de processos e seja garantida a segurança, qualidade e eficácia dos produtos produzidos (SILVA, 2017).

Um SGQ traz diversos benefícios às organizações, dos quais se destacam: aumento da eficiência operacional, maior conformidade de produtos e serviços a partir da redução de falhas e diminuição da variabilidade nos processos, atendimento dos requisitos do cliente com aumento de sua satisfação, diminuição de custos com retrabalhos e perdas, aumento das vantagens competitivas e melhoria da imagem da empresa (OLIVEIRA et al., 2011).

A implantação de um SGQ requer planejamento, além de todo um aparato de preparação de documentação, treinamento de colaboradores e planos de auditorias internas com base em parâmetros estabelecidos. Após a implementação ainda há a



necessidade de manutenção e melhoria contínua de processos, buscando que tudo possa ser monitorado e controlado por todo o pessoal da empresa (FRAGA, 2012).

Diversos são os elementos que compõe o SGQ, com destaque para a política da qualidade, o sistema de qualidade e os documentos da qualidade que usualmente são divididos em níveis hierárquicos conforme **Figura 1** (NORONHA e MAGALHÃES, 2006).



**Figura 1** – Hierarquia de documentos do SGQ. Fonte: Autor.

O manual da qualidade (MQ) tem a finalidade de dispor a estratégia do SGQ, as diretrizes e estratégias de acordo com os requisitos da norma em uso. Neste nível está descrito o que a empresa se propõe a fazer para assegurar a qualidade de seus produtos e serviços para si e para seus clientes. Os procedimentos operacionais padrão (POP), por sua vez, descrevem e detalham atividades específicas dos processos, descrevendo qual será a tática utilizada para manter a reprodutibilidade dos processos operacionais, ou seja, como a empresa se organiza para fazer. Já os formulários são documentos onde serão registradas as atividades conforme definidas no MQ e POP, garantindo a rastreabilidade das ações.

## **2.5. Legislações e normas da qualidade**

A escolha do modelo do SGQ, assim como a normativa, legislação ou a combinação que será seguida são fundamentais e dependem das características da organização e dos objetivos da mesma (GROCHAU, 2017). Diversas são as

legislações e normas envolvendo gestão da qualidade, podendo o seu uso ser voluntário e/ou compulsório por parte da organização.

### **2.5.1. Família ISO 9000**

Um dos grupos de normas mais difundidos mundialmente envolvendo qualidade é a da ISO (*International Organization for Standardization*), em especial a família de normas ISO 9000. Esse conjunto de documentos faz parte de um grupo de normas técnicas internacionalmente reconhecidas e que estabelecem um modelo de gestão da qualidade para organizações em geral, tendo aplicação a campos distintos como materiais, produtos, processos e serviços (ABNT, 2015).

Esta família de normas estabelece requisitos que auxiliam a melhoria dos processos internos, a maior capacitação dos colaboradores, o monitoramento do ambiente de trabalho, a verificação da satisfação dos clientes, colaboradores e fornecedores, num processo contínuo de melhoria do sistema de gestão da qualidade (ABNT, 2015).

A adoção das normas ISO é vantajosa para as organizações uma vez que lhes conferem maior organização, produtividade e credibilidade, elementos facilmente identificáveis pelos clientes aumentando a sua competitividade nos mercados nacional e internacional, porém é importante salientar que, no caso de empresas farmacêuticas, uma certificação pela ISO não substitui as certificações das autoridades sanitárias. Destaca-se ainda, que essas certificações só são concedidas após implantação do SGQ e confirmação através de auditorias externas independentes (OLIVEIRA et al., 2011).

### **2.5.2. Boas Práticas de Fabricação**

Boas Práticas de Fabricação (BPF) é a parte do Gerenciamento da Qualidade que assegura que os produtos são consistentemente produzidos e controlados, de acordo com os padrões de qualidade apropriados para o uso pretendido e requerido pelo registro sanitário, autorização para uso em ensaio clínico ou especificações do produto (BRASIL, 2019).

A implantação das BPF numa empresa é uma exigência legal, e deve ser tratada como um objetivo estratégico, que busca oferecer um produto que satisfaça a necessidade do consumidor e esteja em conformidade com os padrões sanitários exigidos. Para que uma empresa seja reconhecida pelas Boas práticas é necessária a emissão de um certificado de Boas práticas de fabricação (CBPF). Porém, para ser certificada a empresa necessita se adequar às determinações sanitárias no que diz respeito às suas instalações, organização gerencial e de qualidade, assim como em processos produtivos e de controle.

As BPF abrangem um conjunto de medidas que devem ser adotadas por todas as indústrias farmacêuticas, independente da categoria regulatória dos produtos, a fim de garantir a qualidade sanitária e a conformidade dos produtos com os regulamentos técnicos (BRASIL, 2019).

A legislação vigente que dispõe sobre as diretrizes gerais de BPF de medicamentos é a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº de 301, de 21 de agosto de 2019. Essa regulamentação foi recentemente publicada no Diário Oficial da União, juntamente com mais 14 instruções normativas, revogando a RDC nº 17 de abril de 2010 (BRASIL, 2010).

Conforme já mencionado anteriormente, essa atualização legislativa tem com o objetivo de alinhar a regulamentação das BPF com a dos guias adotados pelo Esquema de Cooperação de Inspeção Farmacêutica - *Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme* (PIC/s), tornando os medicamentos brasileiros mais competitivos nacional e internacionalmente.

As PIC/s envolvem um acordo cooperativo informal e não vinculativo entre autoridades reguladoras no campo BPF para uso humano ou veterinário e, segundo a página oficial da organização, 53 países já adotam os guias PIC/s atualmente, incluído os Estados Unidos, Canada, Japão e países europeus (PIC/s, 2020).

## **2.6. Gestão de Não Conformidades**

Independente das normas ou legislações envolvidas, as indústrias farmacêuticas devem possuir um SGQ implementado, incorporando os requisitos das BPF e também o Gerenciamento de Riscos da Qualidade (GRQ) (BRASIL, 2019). Neste contexto,

diversos são os elementos que devem compor o SGQ, incluindo-se um sistema de gerenciamento de não conformidades (NC).

As NC podem ser definidas como o não atendimento de um requisito pré-estabelecido (ABNT, 2015). O gerenciamento de NC é uma das atribuições do SGQ e um dos requisitos das BPF/s e normas da qualidade. As NC podem ocorrer em toda a empresa, seja nas áreas técnicas, administrativas, predial, recursos humanos, sendo imprescindível a implementação de ações que permitam sua detecção e análise (OLIMPIO, 2011). O **Quadro 1** apresenta algumas atividades que permitem a detecção de NC

**Quadro 1-** Indicadores ou ações do SGQ que permitem a detecção e análise de NC

Auditorias internas
Auditorias externas de agências regulatórias e clientes
Monitoramento se sistema de utilidades (água, gases, sistema de tratamento de ar), monitoramento ambiental (microbiológico, contagem de partículas, pragas);
Resultados analíticos fora da especificação durante a análise de produtos de rotina e estabilidade (controle de qualidade, controle de processos)
Tendência de resultados inesperados na revisão periódica de produtos;
Desvios do processo e/ou procedimentos em relação ao estabelecido;
Reclamações/recolhimento de produtos;
Outros eventos não rotineiros que coloquem em risco a qualidade do produto (manutenção de máquinas e equipamentos, entre outros);
Qualificações de equipamentos e sistemas;
Validações de processos e métodos analíticos.

Fonte: Adaptado de MORETTO, 2011.

Uma das ações fundamentais do sistema de gestão das NC é a classificação destas. As empresas podem usar terminologias diferentes dependendo do documento norteador ou referência utilizada, sendo usual a utilização de NC críticas, NC não críticas e NC toleráveis, ou NC maior, NC menor e NC crítica, etc.

De forma geral, as NC críticas são aquelas que apresentam risco potencial à qualidade ou rastreabilidade do produto, implicando em danos aos usuários e/ou à imagem da empresa, e obriga a uma ação corretiva imediata (MORETTO, 2011). As

NC maiores são aquelas que comprometem algum princípio das BPF, não implicando, porém em danos aos usuários e/ou a imagem da empresa, e obriga a uma ação corretiva imediata. As NC menores, por sua vez, não comprometem a qualidade e a rastreabilidade do produto ou princípios das BPF, porém o material/serviço/rotina não está de acordo com o especificado e necessita de ação corretiva (MORETTO, 2011).

De qualquer forma, após a detecção e registro da NC, a empresa deve executar ações corretivas para eliminar as suas causas, evitar a sua repetição, sendo fundamental a realização da análise crítica do processo para proposição de ações preventivas (ABNT, 2015).

Conceitualmente, ação corretiva são as medidas adotadas para tratar e eliminar a causa raiz de um desvio ou NC já ocorrida. Na sua essência, a ação corretiva remete a uma contenção reativa. Já as ações preventivas tratam-se de medidas adotadas para evitar que um desvio ou NC venha a ocorrer. Na sua essência, a ação preventiva remete à mitigação proativa de riscos. Em última instância, a ação preventiva busca eliminar a causa de um potencial desvio ou NC (BRASIL, 2019).

Os setores que fazem interface com a área em que ocorreu a NC devem participar da concepção e execução das ações corretivas e preventivas. Quando investigações de desvios forem inconclusivas, ou seja, quando a causa raiz não for determinada deve-se considerar a identificação da causa raiz mais provável e abordá-la. Após a aprovação da execução das ações corretivas e preventivas, devem ser definidos prazos para a conclusão das melhorias necessárias, e as pessoas ou departamentos responsáveis nominalmente identificados. As razões para atrasos ou para adoção de períodos de tempo excessivamente longos na implantação de melhorias necessárias devem ser documentadas (BRASIL, 2019).

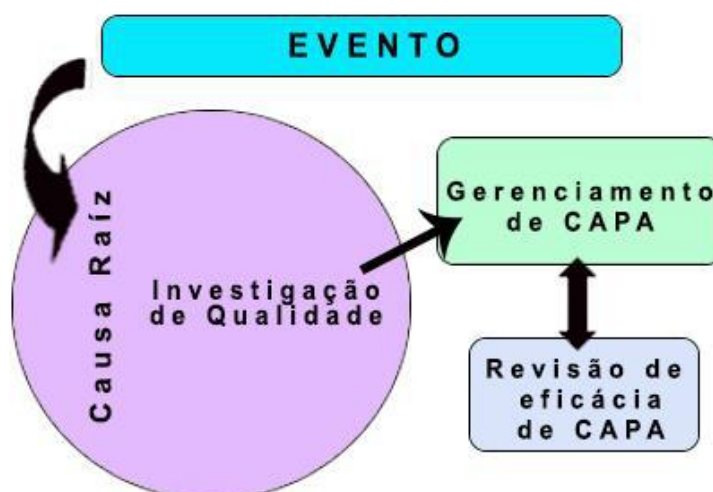
Posteriormente a implantação das ações corretivas ou preventivas adotadas existe a necessidade da realização de análises para assegurar as suas efetividades. Essa atividade deve ser claramente definida em procedimentos e os registros devem ser documentados (MORETTO, 2011).

## **2.7. Sistema de ação corretiva e de ação preventiva**

A proposição de ações corretivas e preventivas é o resultado das investigações para determinação da causa raiz da NC. Um programa eficaz de realização dessas

ações reduz significativamente a recorrência desses eventos, resultando em uma maior eficiência do processo produtivo (BRASIL, 2019).

O sistema de ação corretiva e de ação preventiva – *Corrective and Preventive Action* (CAPA) está inserido entre os elementos de um SGQ. O CAPA é uma metodologia de controle de ações adotada para eliminar a fonte de uma não conformidade detectada ou para cessar a causa de uma potencial NC, visando a melhoria nos processos de uma organização. Segundo a RDC 301/2019, ação corretiva remete a uma contenção reativa podem ser medidas adotadas para tratar e eliminar a causa raiz de desvio ou NC já ocorrida, já uma ação preventiva remete à mitigação proativa de riscos, uma vez que tratam-se de medidas adotadas para se evitar que um desvio ou NC venha a ocorrer (BRASIL, 2019). **A Figura 2** apresenta um fluxo de trabalho envolvendo um sistema CAPA.



**Figura 2** – Fluxo de etapas de um sistema CAPA. Fonte: Autor.

Como pode ser observado, uma vez a NC sendo detectada pelo SGQ, é fundamental o estabelecimento de procedimentos para identificação de sua causa-raiz e, posteriormente, a criação de ações corretivas/preventivas.

A implantação de um sistema CAPA permite que o processo de gerenciamento de NC possua uma abordagem estruturada para que a investigação da determinação da causa-raiz da NC seja determinada. Diversas empresas fazem uso de ferramentas da qualidade para tal. Essas metodologias resultam em melhorias em produtos e em processos e amplia a compreensão dos mesmos (ICH, 2008).

Vale ressaltar que, além de CAPA, o SGQ também pode possuir um sistema de gestão de mudanças, de monitoramento de desempenho de processo e da qualidade do produto (BRASIL, 2019). Um sistema CAPA conduzido de maneira consistente e eficaz pela empresa possui o poder de auxiliar na promoção da melhoria contínua do SGQ. A eficácia das ações promovidas deve ser monitorada e avaliada de acordo com os princípios do gerenciamento de riscos da qualidade, podendo fazer uso de ferramentas de gestão em todo o processo (BRASIL, 2019).

## **2.8. Ferramentas da qualidade**

As ferramentas da qualidade são metodologias de gestão aplicadas na solução de problemas, apresentando possíveis planos de ações, tendo seu emprego utilizado em variadas empresas. Essas ferramentas são utilizadas para fornecer suporte ao desenvolvimento da qualidade ou então como forma de apoio para uma análise de um determinado problema ou desvio nos processos ou produtos de uma empresa (MIGUEL, 2006).

Essas metodologias são extremamente úteis quando aplicadas para identificação das causas raízes de NC assim como para a solução das mesmas, a aplicação das ferramentas de identificação da causa dos problemas exige que haja um debate entre as partes interessadas e que a decisão se fundamente em resultados da análise dos registros de informação relevante proveniente de estudo, reuniões técnicas, inquéritos e entrevistas, entre outros (MATA-LIMA, 2007).

Diversas são as ferramentas da qualidade citadas na literatura, possuindo diferentes aplicabilidades e podendo ser inclusive utilizadas de forma conjunta. Há ferramentas mais aplicadas para monitorar a ocorrência de NC, há aquelas aplicadas à determinação da causa-raiz de uma NC, aquelas usadas na priorização de tratamento de uma NC, outras com seu uso principal no tratamento e criação de planos de ação, etc. A seguir são apresentadas algumas ferramentas da qualidade e suas potenciais aplicações.

### 2.8.1. Ferramentas de Identificação de NC

- **Folha de verificação**

A folha de verificação é uma ferramenta utilizada com a finalidade de receber informações que demonstrem a frequência de determinados eventos. Aparantemente é uma ferramenta da qualidade muito prática e fácil de se aplicar, porém deve ser bem projetada, para coletar as informações corretas (RODRIGUES, 2014). Durante a coleta de dados surgirão basicamente dois tipos de dados:

1. Aqueles que podem ser quantificados – Variáveis quantitativas;
2. Aqueles que não podem ser quantificados – Variáveis qualitativas;

Com isso a equipe deve definir: os objetivos, os dados que devem se levantados, a amostra, o tipo de registro, a periodicidade das anotações e quem será o coletor. A folha de verificação deve ser elaborada e deve haver um treinamento prévio do coletor para então ser realizada a coleta de dados, construção da planilha e apresentação dos resultados a equipe (AGUIAR, 2006).

- **Diagrama causa efeito**

O diagrama de causa e efeito, também conhecido como diagrama de Ishikawa ou diagrama de espinha de peixe, é uma ferramenta de representação das possíveis causas que levam a um determinado efeito (JUNIOR et.al, 2008). As causas são agrupadas por categorias e semelhanças previamente estabelecidas, ou percebidas durante o processo de classificação. A grande vantagem dessa ferramenta é que se pode atuar de modo mais específico e direcionado no detalhamento das causas possíveis, mesmo que número de causas encontradas pode ser bastante extenso (JUNIOR et al., 2008). A ferramenta pressupõe a divisão das possíveis NC em 6 categorias ou famílias de causas e denominados de 6Ms: máquinas, meio ambiente, medidas, materiais, métodos e mão- de-obra, conforme definido a seguir (GIL, 2007):

1. **Método:** A forma como o processo analisado está descrito, a organização das informações e do trabalho. Forma como o procedimento está descrito método de fabricação, método de análise, etc.



2. **Material:** Característica dos insumos necessários para a realização do processo.
3. **Mão de obra:** Fatores relacionados aos colaboradores envolvidos no processo.
4. **Máquina:** Todos os equipamentos e sistemas utilizados para a realização do trabalho.
5. **Medida:** De que forma o resultado é medido, a supervisão do comportamento do processo.
6. **Meio ambiente:** Fatores envolvidos com o meio ambiente em si ou com as condições de trabalho, as quais os colaboradores estão submetidos.

O diagrama de Causa e Efeito atua como um guia para a identificação das causas principais de determinado problema, podendo ser utilizado na indústria farmacêutica para a análise de desvios. A aplicação do diagrama deve envolver as pessoas envolvidas no desvio, sendo fundamental a definição de qual é o desvio, onde e como ele ocorreu, para que sejam aplicadas as medidas corretivas a fim de diminuir as ocorrências (GAWDZIŃSKA, 2011).

- ***Método dos 5 porquês***

Essa ferramenta consiste numa técnica simples e efetiva para ajudar a entender as razões (ou causas) do aparecimento de problemas. A técnica tem início com o estabelecimento do problema e a pergunta "por que o problema ocorreu?". Uma vez que as primeiras causas da ocorrência do problema tenham sido identificadas, a pergunta é feita novamente "Por que essas causas ocorreram?" E assim sucessivamente. Esse procedimento é repetido por 5 vezes, até que as causas raízes do problema analisado sejam identificadas (SASDELLI, 2012). Os "Cinco Porquês" são sustentados por diferentes níveis de fundamentação, de acordo com o nível do problema e também deve envolver uma equipe de pessoas com conhecimento na área afetada pela NC e com conhecimento de gestão da qualidade (SASDELLI, 2012).

- ***Brainstorming***

Técnica realizada através de uma reunião multidisciplinar, onde cada colaborador presente propõe ideias de forma espontânea, para contribuir na resolução de um problema em determinado produto ou processo. Nesta etapa, a finalidade principal é

coletar o maior número possível de pontos relatados que possam ter contribuído para que houvesse um determinado desvio. Portanto é importante analisar as contribuições recebidas sem que estas sejam suprimidas ou criticadas, sendo aceito fatos, opiniões, dados ou suposições (MARIANI, 2005). Com isto é possível apontar causas de problemas de difícil identificação e direcionar a solução de problemas que não são aparentes (SOCCOL, 2011).

Por se tratar de uma metodologia de simples aplicação, é importante considerar que não seja tomado um tempo muito grande durante as rodadas de geração de ideias, é fundamental que as reuniões sejam de curta duração e que não se prendam a paradigmas estabelecidos, abordando diversas possibilidades que possam contribuir para a formação de uma NC (SOCCOL, 2011).

### **2.8.2. Ferramentas de Priorização de NC**

- ***Diagrama de Pareto***

O diagrama de Pareto foi desenvolvido por um economista italiano conhecido como Vilfredo Pareto e tem como finalidade demonstrar gráfica e estatisticamente e em ordem decrescente as causas mais significativas de determinada falha, mostrada através de um gráfico de barras verticais (GAWDZINSKA, 2011).

Esta ferramenta possibilita uma clara organização da frequência de uma determinada falha. Os dados utilizados na construção de um diagrama de Pareto podem ser provenientes de uma folha de verificação, por exemplo, sendo então organizados em um gráfico em colunas. Dessa forma, podem ser visualizadas as NC na ordem de maior priorização para a menor, comparada a uma curva traçada, que mostra a porcentagem acumulada de cada dado (SAINI, 2014).

- ***Matriz G.U.T.***

A matriz G.U.T é uma ferramenta da qualidade aplicada pelas empresas com o intuito de priorizar os problemas que devem ser estudados, assim como efetuar a análise da prioridade que determinadas atividades devem ser realizadas e desenvolvidas. Diversas questões podem ser abordadas através da aplicação desta ferramenta, como solução de problemas, estratégias, desenvolvimento de projetos e

tomadas de decisões. A sigla GUT foi definida para resumir as palavras Gravidade, Urgência e Tendência (PERIARD, 2011).

A aplicação da ferramenta considera a atribuição de pontuações sobre a Gravidade, Urgência e Tendência de uma NC e então determinação de um índice de priorização através da multiplicação desses indicadores. O grande benefício para empresa que implementar o uso desta ferramenta da qualidade é que ela propicia ao gestor uma avaliação quantitativa dos problemas da empresa podendo assim priorizar as ações corretivas e preventivas (PERIARD, 2011).

### **2.8.3. Ferramentas de Tratamento de NC**

- ***5W2H***

Este método consiste em um plano de ação organizado e simples, que encaminha a solução dos problemas, ordenando de forma prática a tomada de ações e identificando os principais elementos a serem abordados (SILVEIRA et al., 2016).

Seu nome é proveniente das iniciais das 7 palavras inglesas usadas em seu conteúdo: What (o que?), Why (por que?), Where (onde?), Who (quem?), When (quando?), How (como?) e How Much (quanto custa?). O 5W2H busca responder com clareza cada uma dessas perguntas. Essa ferramenta é aplicada quando existe a necessidade de analisar partes do processo produtivo buscando a identificação de falhas. O uso dessa ferramenta é bastante importante nas organizações, pois auxilia na realização de planos e projetos, direcionando na execução de tarefas de forma clara e objetiva (SILVEIRA et al., 2016).

- ***Ciclo PDCA***

PDCA é um método que possui como finalidade, controlar e propor resultados eficazes e confiáveis dentro de uma determinada organização. Trata se de uma ferramenta eficiente que apresenta uma grande melhoria no processo, pois padroniza as informações do controle da qualidade, evita erros lógicos nas análises, e torna as informações mais fáceis de entender (AGOSTINETTO, 2006). A metodologia do PDCA efetua a resolução das determinadas falhas por etapas fazendo com que as mesmas se repitam de forma cíclica. O PDCA é um método de controle que é

composto por quatro etapas, nos quais reproduzem o resultado esperado de um processo (DEMING,1990). As etapas do PDCA são:

1. Planejar (Plan): Definição de objetivos ou metas e as estratégias para alcançá-los.
2. Executar (DO): Por o planejamento em prática, observando e medindo cada etapa a fim de coletar dados para a verificação do processo.
3. Checar (Check): Analisar os dados gerados pelo processo a fim de verificar se está adequado ao resultado pretendido. Caso não esteja, verificam-se os desvios e propõem-se mudanças.
4. Agir (Act): efetivar as mudanças propostas na etapa anterior, voltando à primeira etapa e corrigindo o método ou as metas no planejamento (JUNIOR et al, 2008).

### **3. JUSTIFICATIVA**

A partir da leitura da fundamentação teórica é possível identificar a importância do SGQ no contexto das indústrias farmacêuticas, e como é fundamental dentro de um SGQ a inserção de um sistema de gestão de NC, que cumpra de forma compulsória as BPF estabelecidas pela ANVISA.

Com a atualização da BPF é de extrema importância que uma análise comparativa referente a gestão de NC, seja realizada entre as legislações de BPF. O presente trabalho além de efetuar essa comparação, também possui como objetivo a realização de um estudo de caso no sistema de gestão de NC em um laboratório oficial do estado do Rio de Janeiro, com intuito de compreender a funcionalidade desse sistema através de uma análise documental verificando a aplicabilidade, conformidade com as BPF e inserção desses documentos no contexto organizacional da empresa. A partir desta análise serão selecionadas as ferramentas da qualidade que deverão ser aplicadas as NC registradas na empresa num período de 6 meses.

## **4. OBJETIVOS**

### **4.1. Objetivo Geral**

O presente trabalho tem como objetivo geral estudar o arcabouço legislativo e normativo envolvendo a gestão da qualidade em empresas farmacêuticas, bem como efetuar um estudo de caso no sistema de gestão de não conformidade em um laboratório oficial do estado do Rio de Janeiro.

### **4.2. Objetivos específicos**

- Apresentar e discutir o arcabouço legislativo e normativo envolvendo a gestão de não conformidades em empresas farmacêuticas;
- Realizar uma análise comparativa envolvendo a gestão de não conformidades nas legislações atual e revogada de Boas Práticas de Fabricação;
- Realizar um estudo de caso envolvendo o sistema de gestão de não conformidades em um laboratório oficial do estado do Rio de Janeiro;
- Descrever as etapas e documentação envolvidas na elaboração de um relatório de NC em laboratório Oficial do estado do Rio de Janeiro;
- Aplicar ferramentas da qualidade na gestão de não conformidades envolvendo a empresa objeto de estudo.

## 5. METODOLOGIA

### 5.1. Comparação entre legislações de Boas Práticas de Fabricação

Foi feita uma pesquisa iniciada no mês de setembro de 2019, das legislações de Boas Práticas de Legislação (BPF) de medicamentos vigente (RDC n° 301 de 2019) e a revogada (RDC n° 17 de 2010) junto à plataforma oficial da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Em seguida, procedeu-se um estudo comparativo das mesmas, avaliando-se todos os itens referentes à gestão de não conformidades (NC). Este procedimento objetivou verificar as inclusões, exclusões de conceitos e/ou reformulações na estrutura das seções da norma atualizada. Posteriormente, foi confeccionada uma tabela de modo a resumir todos os itens analisados.

### 5.2. Estudo de caso

O presente estudo foi conduzido no Instituto Vital Brazil (IVB), mais especificamente no setor de Garantia da Qualidade (GQ) da empresa. A **Figura 3** demonstra a localização do Instituto Vital Brazil (Rua maestro José Botelho, 64 - Vital Brazil, Niterói,RJ).



**Figura 3.** Imagens do IVB em Niterói-RJ. FONTE: Google imagens.

A metodologia empregada envolveu o estudo do sistema de Gestão de NC da empresa, assim como a avaliação das NC registradas pelo sistema durante o período

de 02 de julho de 2019 até 02 de dezembro de 2019, totalizando 6 meses de atividades. O estudo do sistema de gestão de NC foi realizado através da análise dos documentos relacionados às NC, sua aplicabilidade, inserção no contexto organizacional e conformidade com as BPF. Paralelamente foi realizado um estudo das NC registradas pelos colaboradores durante o período determinado, utilizando-se os registros e documentos disponibilizados pela empresa.

Além disso, a classificação das NC também foi realizada, aplicando-se diferentes ferramentas da qualidade na determinação das causas-raiz, assim como na priorização de tratamentos e ações corretivas e preventivas. Cabe ressaltar que essas ações foram conduzidas tendo como diretriz o procedimento interno da empresa (NG 005) e seguindo as etapas do Relatório de Não conformidade (RNC). Destaca-se, ainda, que os dados obtidos foram relatados e analisados através de recursos estatísticos, como médias, porcentagens, tabelas e gráficos, sendo utilizada para isto o Microsoft Office Excel 2010.



## 6. RESULTADOS

A implantação e manutenção de um Sistema de Gestão da Qualidade (SGQ) baseados nas Boas Práticas de Fabricação (BPF) por partes das indústrias farmacêuticas são imprescindíveis para a garantia da qualidade dos produtos a serem disponibilizados para a população. Neste contexto, o presente trabalho objetivou estudar as legislações envolvendo as BPF de medicamentos, bem como efetuar um estudo de caso envolvendo o sistema de gestão de Não Conformidades (NC) em um Laboratório Oficial do Estado do Rio de Janeiro.

### 6.1. Comparação entre legislações de Boas Práticas de Fabricação

Conforme mencionado anteriormente, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) atualizou a legislação de BPF (RDC 301/2019) e disponibilizou 14 Instruções normativas sobre o tema, estabelecendo um novo marco regulatório na área de medicamentos no Brasil.

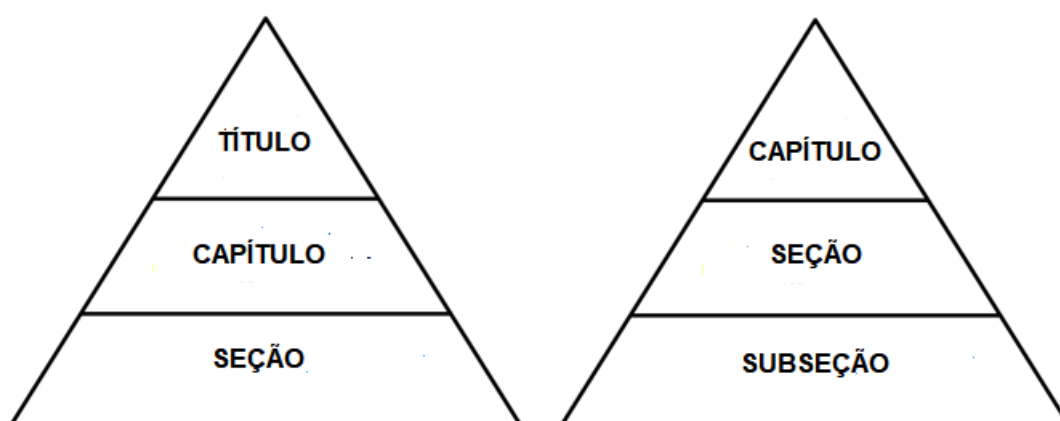
A implementação das novas regras permitiu a filiação Brasileira ao Esquema de Cooperação em Inspeção Farmacêutica (*Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme – PIC/s*), direcionando as diretrizes para padrões internacionais de referência. Essa atualização permitirá o incremento ao acesso seguro da população a medicamentos, aprimorando a regulação de medicamentos no Brasil e permitindo que as exportações Brasileiras sejam ampliadas e cheguem aos maiores mercados farmacêuticos do mundo, tornando o país mais competitivo.

O estudo comparativo entre as legislações de BPF objetivou avaliar os itens referentes à gestão de NC, verificando as possíveis diferenças conceituais e estruturais. Uma das diferenças conceituais introduzidas na RDC 301/2019 é a adoção do conceito de Sistema da Qualidade Farmacêutico (SQF) incorporando as BPF, além disso, no contexto do SQF foram inseridas as exigências para o gerenciamento de risco, devendo ser considerado durante todo o ciclo de vida do produto, processo e afins.

Com a gestão de risco sendo bem ressaltada, o novo marco regulatório determina que a gestão de NC deverá ter ferramentas e mecanismos muito bem esclarecidos. Além disso, as ações preventivas e corretivas deverão ser propostas

sempre com base na relação risco-benefício para o processo e sempre muito bem documentado.

Além da inclusão dessas diretrizes, houve uma mudança na configuração estrutural do documento. Conforme observado na **Figura 4**, a RDC 17/2010 era organizada em títulos, capítulos e seções, enquanto que a RDC 301/2019 está disposta em capítulos, seções e subseções, possuindo ao todo 11 capítulos, com o número de seções variando entre estes.



**Figura 4.** Configuração estrutural da RDC 17/2010 e RDC 301/2019. Fonte: Autor

É importante salientar que a RDC 17/2010 possuía o Título II (gerenciamento da qualidade na indústria de medicamentos: filosofia e elementos essenciais) como sendo fundamental para todas as empresas farmacêuticas, independentemente da categoria regulatória do seu portfólio. Nesta legislação há os Títulos III, IV, V, VI, VII, e VIII que tratam especificamente de requisitos para produtos estéreis, biológicos, fitoterápicos, Validação, Sistemas de informação computadorizados e água para uso farmacêutico. A RDC 301/2019, por sua vez, tem seus requisitos devendo ser cumpridos por todas as empresas compulsoriamente, sendo os requisitos para cada categoria de produtos dispostas nas IN (instruções normativas) IN Nº 35/19, IN Nº 36/19, IN Nº 39/19, IN Nº 43/19 e IN Nº 47/19, respectivamente. O **quadro 2** apresenta todas as IN inseridas no marco regulatório.

**Quadro 2: IN inseridas no marco regulatório.**

<b>Atualização do marco regulatório em boas práticas de fabricação de medicamentos</b>	
RDC 301/2019	Diretrizes gerais de boas práticas de fabricação de medicamentos
IN 35/2019	Diretrizes complementares a medicamentos estéreis
IN 36/2019	Diretrizes complementares a insumos e medicamentos Biológicos
IN 37/2019	Diretrizes complementares a Medicamentos radiofármacos
IN 38/19	Diretrizes complementares a gases substâncias ativas e medicinais
IN 39/19	Diretrizes complementares a Medicamentos fitoterápicos
IN 40/2019	Diretrizes complementares a amostragem de matérias-primas e materiais embalagem utilizados na fabricação de medicamentos.
IN 41/2019	Diretrizes complementares a medicamentos líquidos, cremes e pomadas
IN 42/2019	Diretrizes complementares a Medicamentos Aerossóis Pressurizados Dosimetrados para Inalação.
IN 43/2019	Diretrizes complementares a Sistemas computadorizados utilizados na fabricação de Medicamentos.
IN 44/2019	Diretrizes complementares a Radiação Ionizante na fabricação de Medicamentos.
IN 45/2019	Diretrizes complementares a Medicamentos Experimentais.
IN 46/2019	Diretrizes complementares a Medicamentos Hemoderivados.
IN 47/2019	Diretrizes complementares a atividades de qualificação e validação.
IN 48/2019	Diretrizes Complementares a amostras de referência e de retenção.

Fonte: Autor (Baseado nas IN da RDC 301/2019)

Um estudo comparativo envolvendo as definições presentes nas legislações também foi conduzido. **O Quadro 3** foi confeccionado a fim de verificar as mudanças conceituais relacionados à gestão de NC entre a RDC 17/2010 e RDC 301/2019.

**Quadro 3: Comparação entre as definições relacionadas à gestão de NC.**

<b>RDC 17/2010</b>	<b>RDC 301/2019</b>
<b>DEFINIÇÕES</b>	
<b>Ação corretiva (Art. 5º I)</b> - Ação adotada para eliminar a causa de uma não conformidade detectada ou outra situação indesejável;	<b>Ação corretiva (Art. 3º II)</b> - Medidas adotadas para tratar e eliminar a causa raiz de desvio ou não conformidade já ocorrida. Na sua essência, a ação corretiva remete a uma contenção reativa;
<b>Ação Preventiva (Art. 5º II)</b> - Ação adotada para eliminar a causa de uma potencial não conformidade ou outra potencial situação indesejável;	<b>Ação Preventiva (Art. 3º III)</b> - Medidas adotadas para se evitar que um desvio ou não conformidade venha a ocorrer. Na sua essência, a ação preventiva remete à mitigação proativa de riscos. Em última instância, a ação preventiva busca eliminar a causa de um potencial desvio ou não conformidade;
<b>Desvio (Art. XVIII)</b> - Afastamento dos parâmetros de qualidade estabelecidos para um produto ou processo;	<b>Desvio de qualidade (Art. 3º XVI)</b> - Não cumprimento de requisitos determinados pelo sistema de gestão da qualidade farmacêutica ou necessários para a manutenção da qualidade, segurança e eficácia dos produtos;
	<b>Limite de ação (Art.3º XXVI)</b> - Critério estabelecido, exigindo acompanhamento imediato e ação corretiva se excedido;

**Quadro 3:** Continuação.

	<b>Limite de alerta (Art.3º XXVII)</b> - Critérios estabelecidos que dão o alerta antecipado do desvio potencial de condições normais que não são necessariamente motivos para uma ação corretiva definitiva, mas que requerem ações de acompanhamento;
	<b>Não conformidade (Art. 3º XXXII)</b> - O não atendimento de um requisito preestabelecido. Tais requisitos poder variar entre fatores externos e internos. Como exemplos de uma lista não exaustiva, as não conformidades podem relacionar-se com: procedimentos, normas, legislações, instalações, equipamentos, sistemas, processos, produtos, fornecedores, materiais, serviços, métodos etc;
	<b>Sistema de Ação Corretiva e Ação Preventiva (Art. 3º LII)</b> - Processo de trabalho, na qual podem ser utilizadas diversas ferramentas tanto de gestão qualidade quanto do gerenciamento de risco, que se aplica à identificação; à avaliação e à investigação de eventos (desvios, não conformidades, etc.) passados; se aplica à definição do plano de ação; se aplica à implementação das ações definidas no plano de ação e, por último, se aplica à verificação da efetividade das ações (corretivas e preventivas) implementadas, ou para cessar a causa raiz de eventos passados (desvios, não conformidades, etc.), evitando-se reincidências, ou para prevenir a ocorrência de eventos futuros (desvios, não conformidades, etc.). Dito de outra forma, um Sistema de CAPA refere-se a um componente do sistema da qualidade que, conduzido de maneira consistente e eficaz pela empresa, tem o poder de auxiliar na promoção da melhoria contínua do sistema da qualidade farmacêutica;

Fonte: Autor (Baseado nas RDC 17/2010 e RDC 301/2019)

Como pode ser observado, a RDC 301/2019 traz alguns conceitos que não estavam presentes na RDC 17/2010, entre eles a definição de “Não conformidade” e de “sistema de ação corretiva e preventiva (CAPA)”. A introdução destes conceitos foi uma evolução legislativa, especialmente pela nova RDC ser altamente direcionada ao gerenciamento de riscos da qualidade como parte integrante do (SQF). Destaca-se que a implementação do sistema CAPA é resultante da investigação de reclamações, desvios e valores não conformes, rejeições de produtos, entre outros, sendo fundamental para resultar em melhorias em produtos e processos e ampliar a compreensão do produto e do processo.

Os termos “ação preventiva” e “ação corretiva” estão presentes em ambas RDCs, enquanto que o termo “desvio da qualidade” na RDC 17/2010 é chamado

somente de “Desvio”. Como pode ser observado no **Quadro 3**, a RDC 301/2019 também traz a definição dos termos “limite de ação” e “limite de alerta”, os quais fazem parte do gerenciamento de riscos sendo fundamentais o estabelecimento desses limites segundo especificação no monitoramento ambiental de áreas limpas nas indústrias, por exemplo.

O **Quadro 4** apresenta as considerações relacionadas à gestão de NC nos capítulos que compõe o Título II (gerenciamento da qualidade na indústria de medicamentos: filosofia e elementos essenciais) da RDC 17/2010. Já o **Quadro 5** apresenta algumas considerações relacionadas à gestão de NC nos capítulos que compõe a RDC 301/2019.

**Quadro 4:** Considerações relacionadas à gestão de NC nos capítulos que compõe o título II (gerenciamento da qualidade na indústria de medicamentos: filosofia e elementos essenciais) da RDC 17/2010.

<b>TÍTULOS</b>	<b>CONSIDERAÇÕES</b>
I – Garantia da qualidade	<b>(Art.11–X)</b> Assegura que os desvios sejam relatados, investigados e registrados;
II – Boas práticas de fabricação para medicamentos	<b>(Art.13§3º-X)</b> As reclamações sobre produtos comercializados devem ser examinadas, registradas e as causas dos desvios da qualidade, investigadas e documentadas. Devem ser tomadas medidas com relação aos produtos com desvio da qualidade e adotadas as providências no sentido de prevenir reincidências;
III – Sanitização e higiene	*
IV – Qualificação e validação	*
V – Reclamações	<b>(Art. 26. )</b> Todas as reclamações e demais informações referentes a produtos com possíveis desvios da qualidade devem ser cuidadosamente investigadas e registradas de acordo com procedimentos escritos; <b>(Art. 28.)</b> Deve haver procedimentos escritos que descrevam as ações a serem adotadas em caso de reclamação relacionada a possíveis desvios de qualidade de um produto, incluindo a necessidade de realizar um possível recolhimento; <b>(Art. 30.)</b> Qualquer reclamação referente a desvio da qualidade deve ser registrada, conter os detalhes originais fornecidos pelo reclamante e ser completamente investigada; <b>(Art. 31.)</b> Se for detectado um desvio da qualidade em algum lote do produto, ou se houver suspeita de desvio em determinado lote, deve ser levada em consideração a possibilidade de que outros lotes apresentem o mesmo problema e, portanto, esses devem ser verificados; <b>(Art. 34.)</b> As autoridades sanitárias competentes devem ser informadas pelo fabricante ou detentor do registro quando for detectado qualquer desvio significativo de qualidade no processo de fabricação, deterioração de produto, roubo de carga ou quando estiver sendo investigado qualquer outro problema que tenha impacto na qualidade do produto;

Quadro 4: Continuação.

VI – Recolhimento de produtos	<p><b>(Art. 35.)</b> Deve haver um sistema que retire imediata e efetivamente do mercado os produtos que apresentem desvios da qualidade ou que estejam sob suspeita, de acordo com legislação sanitária específica vigente;</p> <p><b>(Art. 39.)</b> Todas as autoridades sanitárias competentes dos países para os quais o produto tenha sido enviado, devem ser imediatamente informadas sobre qualquer intenção de recolhimento de produto que apresente ou esteja sob suspeita de desvio da qualidade.;</p>
VII – Contrato de produção e/ou análise	*
VIII – Auto-inspeção e auditorias de qualidade	<p><b>(Art. 61)</b> § 1º O programa de auto-inspeção deve ser planejado para detectar qualquer desvio na implementação das BPF e para recomendar as ações corretivas necessárias;</p> <p>§ 4º Todas as recomendações de ações corretivas devem ser implementadas;</p> <p><b>(Art. 65.)</b> Deve ser elaborado um relatório após o término de uma auto-inspeção, que deve incluir:</p> <p>III - ações corretivas recomendadas;</p> <p><b>(Art. 66)</b> Parágrafo único. A administração da empresa deve avaliar tanto os relatórios de auto-inspeção como as ações corretivas recomendadas, se necessárias;</p>
IX – Pessoal	<p><b>(Art. 71.)</b> Parágrafo único. As responsabilidades atribuídas a qualquer funcionário não devem ser tão extensas a ponto de apresentar riscos à qualidade do produto;</p> <p><b>(Art. 73.)</b> Todo o pessoal deve conhecer os princípios das BPF e receber treinamento inicial e contínuo, incluindo instruções de higiene, de acordo com as necessidades;</p> <p><b>(Art. 77.)</b> Os responsáveis pela Produção, Controle e Garantia da Qualidade devem exercer em conjunto, determinadas atividades relativas à qualidade, tais como;</p> <p>XII - inspeção, investigação e amostragem, de modo a monitorar fatores que possam afetar a qualidade do produto.</p> <p><b>(Art. 80.)</b> O responsável pela Garantia da Qualidade detém as seguintes responsabilidades:</p> <p>V - coordenar as atividades relacionadas à investigação de desvios e adoção de medidas preventivas e corretivas;</p> <p>VIII - coordenar e participar do programa de auto-inspeções e auditorias;</p> <p>IX - assegurar a execução de um programa contínuo de treinamento</p>
X – Treinamento	*
XI – Higiene pessoal	*
XII – Instalações	<p><b>(Art. 103.)</b> O projeto deve minimizar o risco de erros e possibilitar a limpeza e manutenção, de modo a evitar a contaminação cruzada, o acúmulo de poeira e sujeira ou qualquer efeito adverso que possa afetar a qualidade dos produtos.</p>
XIII – Equipamentos	<p><b>(Art. 140.)</b> Os equipamentos devem ser instalados de forma a minimizar qualquer risco de erro ou contaminação.</p>
XIV – Materiais	*
XV – Documentação	<p><b>(Art. 197)</b> § 2º A documentação tem a finalidade de garantir que a pessoa designada tenha todas as informações necessárias para decidir acerca da liberação de determinado lote de medicamento para venda, possibilitar um rastreamento que permita a investigação da história de qualquer lote sob suspeita de desvio da qualidade e</p>

	assegurar a disponibilidade dos dados necessários para validação, revisão e análise estatística.
XVI – Boas práticas de produção	<b>(Art. 247.)</b> Qualquer desvio das instruções ou dos procedimentos deve ser evitado. Parágrafo único. Caso ocorram, os desvios devem ser autorizados e aprovados por escrito por pessoa designada pela Garantia da Qualidade, com a participação do Controle de Qualidade, quando aplicável. <b>(Art. 265.)</b> Qualquer desvio significativo do rendimento esperado deve ser investigado e registrado.
XVII – Boas práticas de controle de qualidade	<b>(Art. 283 IV)</b> - devem ser feitos registros (manual ou por meio eletrônico) demonstrando que todos os procedimentos de amostragem, inspeção e testes foram de fato realizados e que quaisquer desvios foram devidamente registrados e investigados;

Fonte: Autor (Baseado nas RDC 17/2010)

\*Não foram encontradas considerações relevantes em relação a gestão de NC

**Quadro 5:** Considerações relacionadas à gestão de NC nos capítulos que compõe a RDC 301/2019.

CAPÍTULOS	CONSIDERAÇÕES
I – Das disposições iniciais	*
II – Do sistema da qualidade farmacêutica	<p><b>(Art. 7º § 1º)</b> O projeto do sistema deve incorporar princípios apropriados do gerenciamento de risco, incluindo o uso de ferramentas apropriadas.</p> <p><b>(Art. 8º IX)</b> – os resultados do monitoramento de produtos e processos sejam levados em consideração na liberação do lote, na investigação de desvios e com o objetivo de tomar ações preventivas para evitar desvios potenciais que possam ocorrer no futuro;</p> <p>XIV – um nível apropriado de análise da causa raiz seja aplicado durante a investigação de desvios, suspeitas de defeitos no produto e outros problemas:</p> <p>a) o nível apropriado pode ser determinado pelo estabelecimento por meio da aplicação dos princípios de Gerenciamento de Risco na Qualidade;</p> <p>b) nos casos em que a(s) verdadeira(s) causa(s) raiz(es) do problema não puder(em) ser determinada(s), deve-se considerar a identificação da(s) causa(s) raiz(es) mais provável(eis) e abordá-la(s);</p> <p>c) quando se suspeitar ou identificar erro humano como causa, isso deve ser justificado, tendo-se o cuidado de garantir que erros ou problemas de processo, de procedimento ou de sistema não tenham sido negligenciados, se for o caso;</p> <p>d) ações corretivas e/ou ações preventivas (CAPAs) apropriadas devem ser identificadas e implementadas em resposta às investigações. A eficácia dessas ações deve ser monitorada e avaliada, de acordo com os princípios do Gerenciamento de Riscos da Qualidade.</p> <p><b>(Art. 12.)</b> VII – quaisquer desvios significativos devem ser integralmente registrados e investigados com o objetivo de determinar a causa raiz e implementar as ações corretivas e preventivas apropriadas;</p>

Quadro 5: Continuação.

III – Do pessoal	*
IV – Das instalações e equipamentos	<p><b>(Art. 71.)</b> § 2º Os princípios do Gerenciamento de Riscos da Qualidade devem ser utilizados para avaliar e controlar os riscos. § 3º Dependendo do nível de risco, pode ser necessário dedicar instalações e equipamentos para operações de fabricação e/ou embalagem de forma a controlar o risco apresentado por alguns medicamentos.</p> <p>§ 4º Instalações dedicadas são necessárias para fabricação, quando: § 4º Instalações dedicadas são necessárias para fabricação, quando:</p>
V – Da documentação	<p><b>(Art. 147.)</b> Deve haver políticas, procedimentos, protocolos, relatórios e registros de ações tomadas ou conclusões alcançadas, quando apropriado, para os seguintes exemplos:</p> <p>XII – investigações sobre desvios e não conformidades;</p>
VI – Da produção	<b>(Art. 198.)</b> Qualquer desvio significativo do rendimento esperado deve ser registrado e investigado.
VII – Do controle de qualidade	*
VIII - Atividades terceirizadas	*
IX - Das reclamações e recolhimento do produto	<p><b>(Art. 318.)</b> Deve haver um sistema e procedimentos apropriados para registrar, avaliar, investigar e revisar reclamações, incluindo possíveis desvios de qualidade; e, se necessário, para recolhimento dos medicamentos destinados a uso humano, incluindo os experimentais, de forma efetiva e imediata, da rede de distribuição.</p> <p><b>(Art. 319.)</b> Os princípios de Gerenciamento de Risco da Qualidade devem ser aplicados à investigação e avaliação de desvios de qualidade, e ao processo de tomada de decisão para ações corretivas, preventivas e outras ações de redução de riscos em relação ao produto.</p> <p><b>(Art. 323.)</b> Devem ser disponibilizados pessoal treinado e recursos suficientes para o manuseio, avaliação, investigação e revisão de reclamações e desvios de qualidade, visando implementar quaisquer ações de redução de riscos.</p> <p><b>(Art. 327 )</b>Todas as reclamações devem ser documentadas e avaliadas visando a identificação se representam um possível desvio de qualidade ou outro problema.</p> <p><b>(Art. 338.)</b> A análise da causa raiz deve ser aplicada durante a investigação de desvios de qualidade.</p> <p><b>(Art. 331.)</b> IX - identificação da(s) potencial(ais) causa(s) raiz(es) do desvio de qualidade;</p> <p>X - necessidade de Ações Corretivas e Preventivas (CAPAs) apropriadas a serem identificadas e implementadas para a questão, bem como para a avaliação da eficácia dessas CAPAs.</p> <p>Parágrafo único. Nos casos em que a(s) causa(s) raiz(es) verdadeira(s) do desvio de qualidade não puder(em) ser determinada(s), deve-se considerar a possibilidade de identificar a(s) causa(s) raiz(es) mais provável(is) e abordá-la(s).</p>
X - Autoinspeção	*
XI - Das disposições finais	*

Fonte: Autor (Baseado nas RDC 301/2019)

\*Não foram encontradas considerações relevantes em relação a gestão de NC



A partir das considerações apresentadas nos Quadros 4 e 5, é possível verificar diferenças nas legislações, principalmente no Capítulo II da RDC 301/19 que dispõe sobre o SQF e que engloba diversos assuntos dispostos no Título II da RDC 17/2010. Como já destacado anteriormente, a atualização da norma introduz o termo Sistema da qualidade farmacêutica (SQF) como um sinônimo de SGQ, sendo esse sistema robusto e abrangente, não sendo mais usadas de forma deliberada o termo sistema de garantia da qualidade. Além disso, a RDC 301/19 aborda de maneira explícita o sistema CAPA, tornando mais visível a análise de causa raiz, além de abordar conceitos e princípios de gerenciamento de riscos da qualidade.

## **6.2. Estudo de caso**

### **6.2.1. Caracterização da instituição**

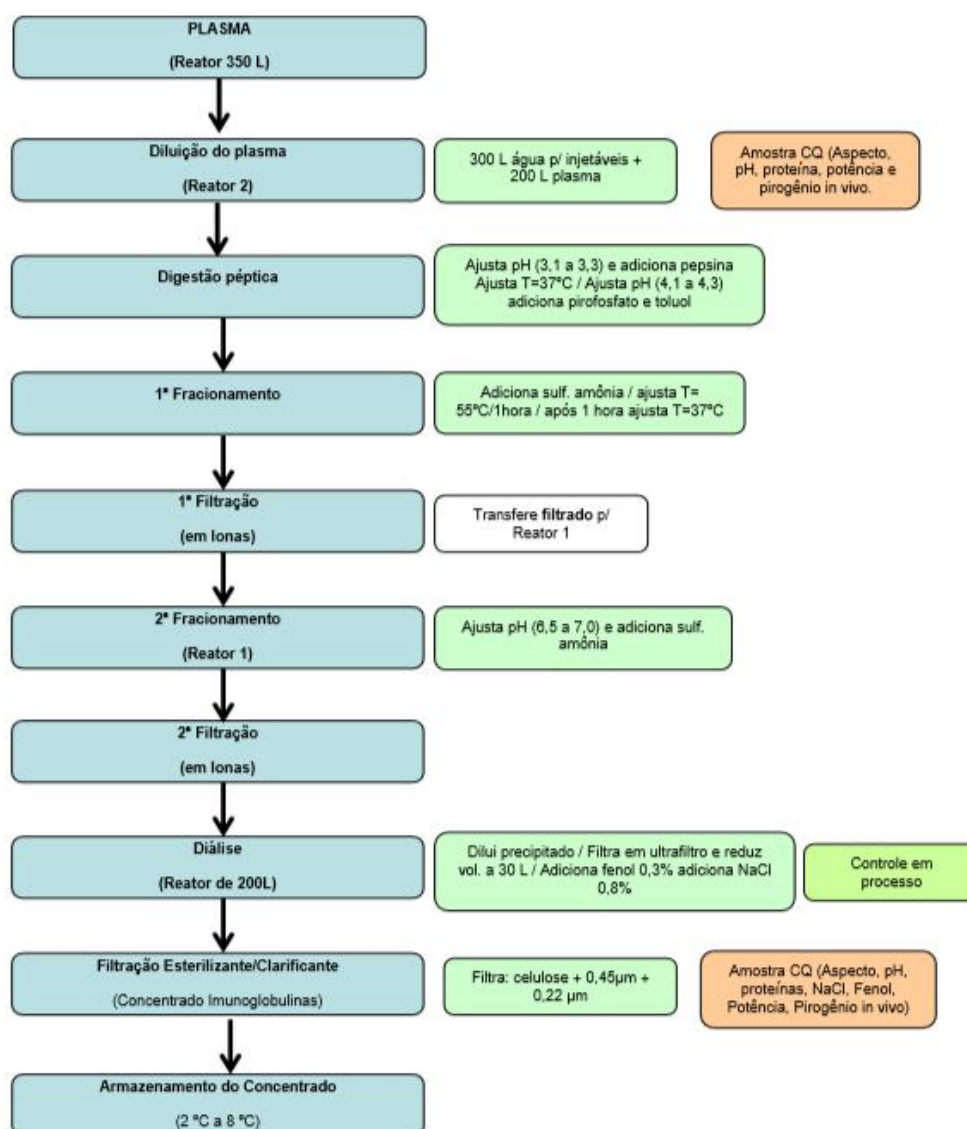
O Instituto Vital Brazil (IVB) é um dos laboratórios oficiais existentes no Brasil e que atende a todo o setor público com a produção de soros e medicamentos de uso humano. No laboratório são realizados estudos e pesquisas no campo farmacêutico, biológico, econômico e social, além de serviços que vão dos diagnósticos laboratoriais e epidemiológicos a programas de controle de doenças que ameaçam a saúde pública do estado do Rio de Janeiro (SILVA, 2013).

O IVB é responsável pela produção dos soros hiperimunes antiofídico (utilizado contra o veneno de jararacas), anticrotálico (contra o veneno de cascavéis), antiofídico-crotálico (contra o veneno de jararacas e cascavéis), antiofídico-laquéutico (contra o veneno de jararacas e surucucus), antiescorpiônico (contra o veneno de escorpião amarelo), antirrábico (contra raiva) e antitetânico (contra tétano), sendo ainda o único produtor do soro antilatrofídico (contra o veneno da aranha viúva negra). Além da fabricação de soros hiperimunes, o Instituto produz, através de Parcerias de Desenvolvimento Produtivo (PDPs), medicamentos estratégicos para o Ministério da Saúde, para o tratamento do Mal de Alzheimer e oncológicos, como o Hemitartarato de Rivastigmina e Mesilato de Imatinibe (IVB, 2019).

## 6.2.2. Produção de Soros hiperimunes

Os soros hiperimunes são medicamentos de origem biológica, constituídos por imunoglobulinas heterólogas purificadas, capazes de neutralizar seus antígenos específicos. Por fazer uso de material biológico e envolver inúmeras etapas, seu processo produtivo caracteriza-se por apresentar alta complexidade (SILVA, 2008).

Além disso, por se tratar de produtos estéreis, a preparação dos mesmos deve ser realizada em área limpa, a fim de atender às BPF, regulamentadas pela RDC 301/2019 e, especificamente as IN 35/2019 de biológicos e IN 36/2019 de estéreis. Tais exigências endossam a complexidade envolvida ao longo de todo o processo de produção, conforme apresentado na **Figura 5**.



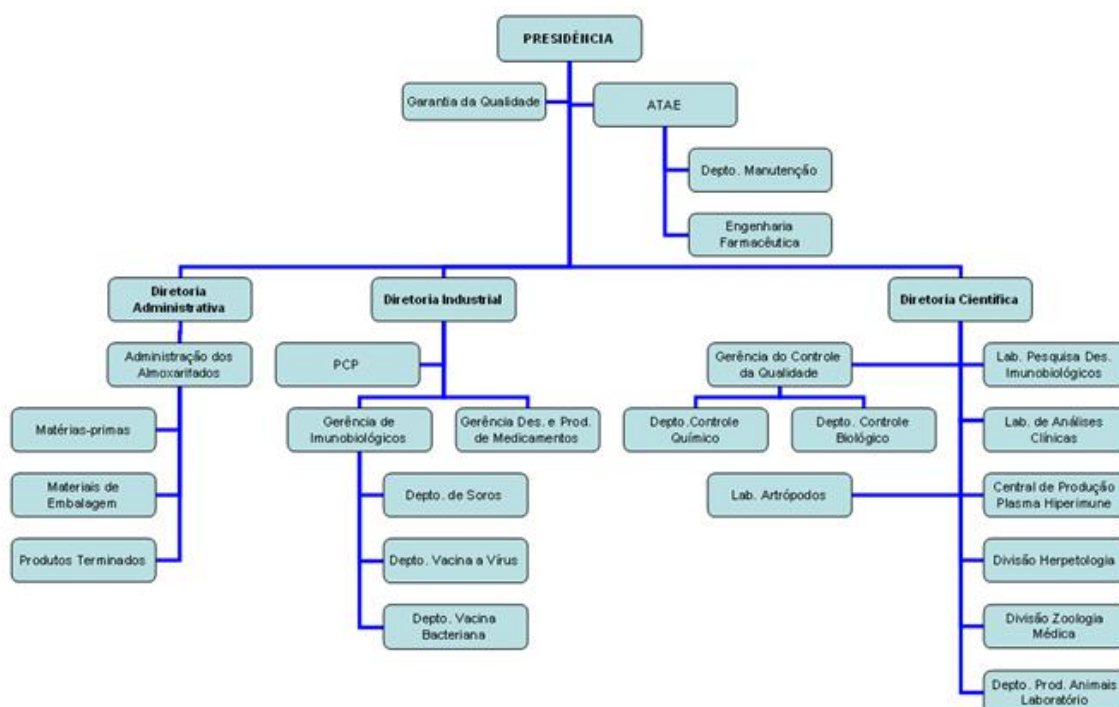
**Figura 5:** Fluxograma do processo de obtenção do Concentrado de Imunoglobulinas Heterólogas realizado no IVB. Fonte: Norma Geral IVB.

Conforme pode ser observado no fluxograma, a produção dos soros hiperimunes tem início com a diluição do plasma proveniente do animal soroprodutor. Com o intuito de purificar o material, procede-se uma etapa de digestão enzimática pela pepsina, a qual é capaz de clivar as moléculas de Imunoglobulina G em dois fragmentos conhecidos como fragmento cristalizável e fragmento de ligação ao antígeno, sendo o último o responsável pelo efeito neutralizante do soro hiperimune. As próximas etapas consistem em dois fracionamentos realizados por meio da técnica de precipitação salina utilizando sulfato de amônio. O primeiro fracionamento possui o objetivo de retirar as proteínas inespecíficas do plasma e o segundo, os fragmentos cristalizáveis. Para retirada do sulfato de amônio procede-se uma fase de diálise seguida de uma filtração esterilizante, a fim de garantir a esterilidade do produto final (DOS SANTOS, 2005).

Portanto, são várias etapas críticas na obtenção de um medicamento com qualidade, segurança e eficácia, sendo de fundamental importância a adoção de procedimentos e condutas em concordância com os requisitos sanitários e determinações do SGQ.

### 6.2.3. Gestão da qualidade no IVB

Atualmente o IVB possui colaboradores distribuídos entre três diretorias (administrativa, industrial e científica). Conforme observado no organograma apresentado na **Figura 6**.



**Figura 6** – Organograma do IVB. Fonte: Norma Geral IVB.  
Siglas: ATAEE – Arquitetura e Engenharia; PCP – Planejamento e Controle de Produção.

O setor de Garantia da Qualidade (GQ) ocupa um lugar de destaque, tendo responsabilidades sobre a implantação e manutenção do SGQ, possuindo participação desde a seleção do fornecedor dos insumos farmacêuticos e materiais de embalagem, passando por todas as etapas do processo de fabricação até a liberação final do produto para o mercado. A GQ atua visando garantir que os produtos de uma indústria de medicamentos estejam dentro dos padrões de qualidade exigidos para que possam ser utilizados no consumo da população e, para isso, deve cumprir com todas as normas técnicas, as legislações vigentes, os guias internacionais de qualidade etc (ROCHA e GALENDE, 2014).

Entre as principais atividades desenvolvidas pelo setor pode se destacar a gestão de NC, investigação de desvios e adoção de medidas preventivas e corretivas

junto às áreas envolvidas e também a atualização e gerenciamento documental relacionado com o SGQ.

#### 6.2.4. Gestão de não conformidades no IVB

A gestão de NC no IVB é realizada tendo com diretriz a Norma Geral (NG) interna de codificação “NG005”, que possui como objetivo estabelecer procedimento para investigação, ação corretiva e ação preventiva de análises, material de embalagem, matéria-prima, produtos ou processos que apresentam afastamento dos parâmetros de qualidade estabelecidos, possuindo aplicação em todas as áreas envolvidas com o SGQ.

A NG005 deve ser consultada e aplicada quando for verificado qualquer NC que afete direta ou indiretamente a qualidade do produto e em qualquer fase do processo, seja na produção, sistema de água, no monitoramento ambiental, no acondicionamento, nos controles de qualidade (físico-químico, microbiológico e biológico), etc.

Além da NG005, que aponta as diretrizes relacionadas à gestão de NC, existem outros documentos internos utilizados nesse contexto e que estão apresentados na pirâmide documental a seguir (**Figura 7**).



**Figura 7:** Pirâmide documental referentes à gestão de NC no IVB. Fonte: Autor

O relatório de NC (RNC) é um documento aplicado a todos os setores da empresa onde são realizados os registros das investigações dos desvios, identificação da causa-raiz e aplicação de medidas preventivas e corretivas, sendo conduzido para cada NC estudada. O RNC é dividido em 4 etapas conforme a seguir

- *Identificação da NC*

Nesta etapa devem ser inseridas: A origem da NC (representando a circunstância em que a mesma fora apresentada), a abrangência (listando os setores e documentações envolvidas), o histórico (informações a respeito da reincidência da NC), evidências objetivas (material de apoio a existências ou veracidade da NC), ações imediatas (ações adotadas no instante em que ocorreu a NC) e o impacto (campo destinado à análise do impacto da NC em lotes, produtos, áreas, colaboradores, equipamentos e insumos afetados).

- *Análise de Causa*

Nesta etapa devem ser analisadas as possíveis causas, buscando a determinação da causa raiz através da utilização de ferramentas da qualidade tais como o Diagrama Causa-efeito ou o método dos 5 porquês. Neste campo devem ser informados a data da análise e os setores e responsáveis envolvidos.

- *Análise Final*

Nesta etapa devem ser compiladas as informações levantadas em reunião e obtidas através das ferramentas da qualidade para determinação da causa raiz. Além disso, deve ser descrita a classificação da NC, as ações corretivas propostas em reunião para eliminação da causa raiz da NC e um plano de ações preventivas. Em ambos os casos devem ser informados prazos previstos e data de realização, bem como os responsáveis e suas respectivas áreas envolvidas.

- *Conclusão da NC*

Nesta etapa deve selecionar a data de conclusão das ações realizadas, bem como os setores e responsáveis envolvidos. Devem ser incluídas, também, a análise da eficácia das ações realizadas, definindo-se datas e responsabilidades, bem como as observações finais após conclusão do RNC.

Esse documento deve ser preenchido durante a gestão de cada NC aberta e segue um fluxo de ações apresentados na **Figura 8**.

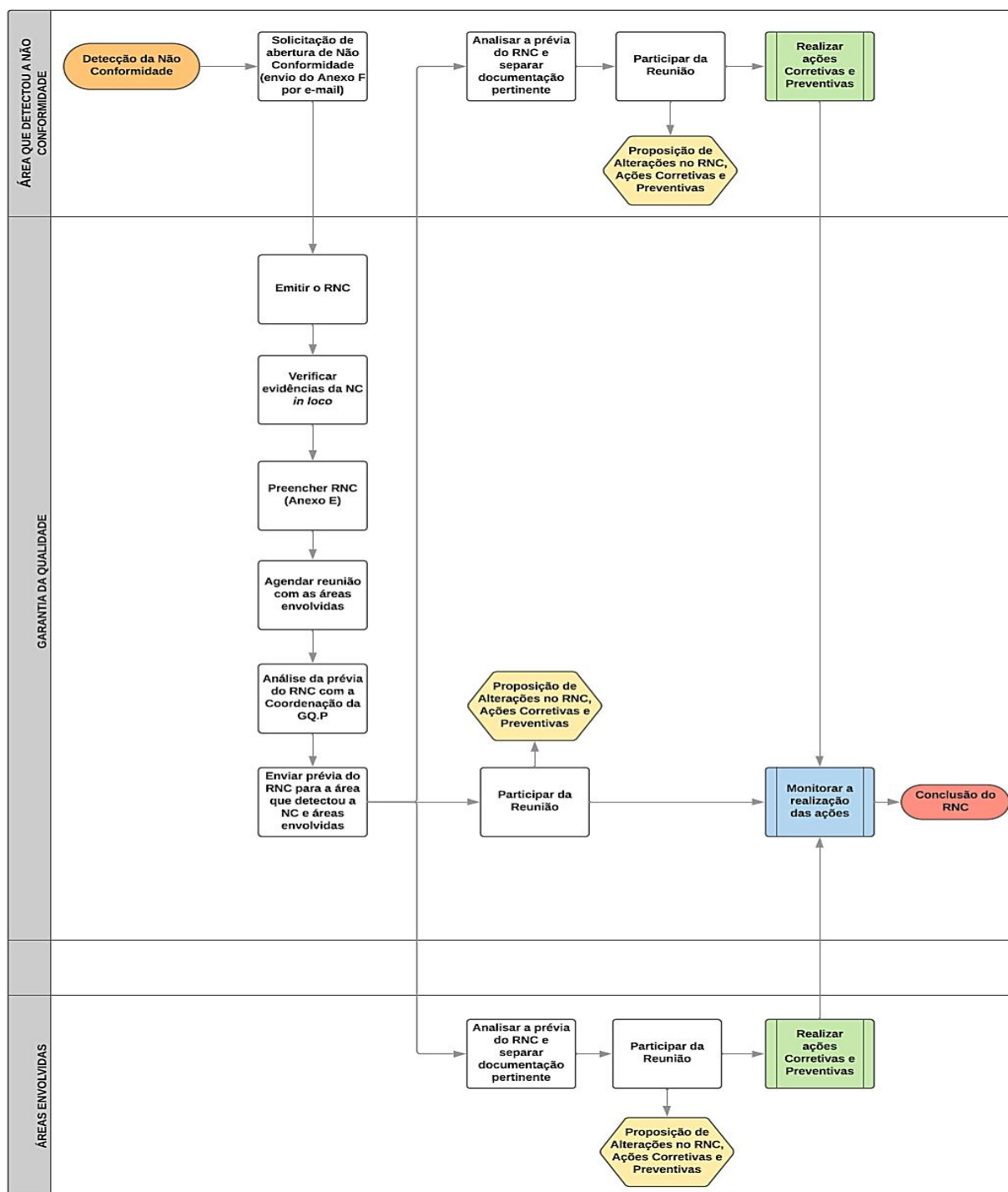
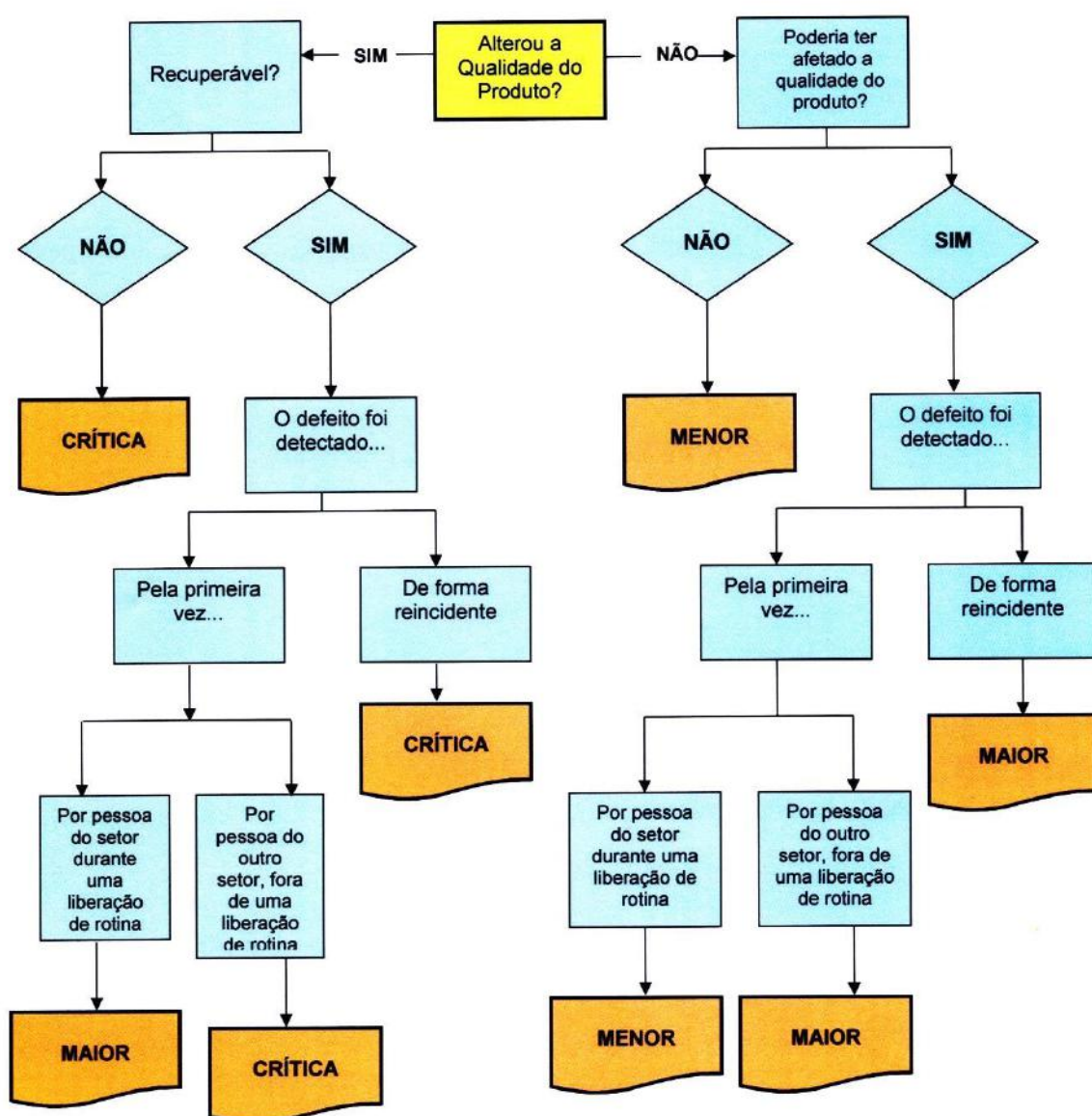


Figura 8: Fluxograma do RNC. Fonte: Norma Geral de não conformidade IVB

Conforme apresentado no fluxograma, primeiramente o responsável pela área que detectou a NC deve preencher o formulário de solicitação de abertura de NC (**ANEXO 1**) e então enviar ao setor de GQ. Este procedimento deve ser conduzido em até 24 horas após a detecção do evento. Um colaborador da GQ é então designado para realizar a abertura do RNC do evento e inserção deste na planilha eletrônica denominada de “Controle de andamento de RNC”, registrando as informações

pertinentes, como a data que ocorreu o evento, setor responsável, categoria, gravidade e descrição da NC. Além disso, o responsável pela abertura da RNC deve realizar a verificação *in loco* da NC, a qual deve ser agendada previamente com a área da NC. Nesta verificação serão colhidas evidências fotográficas, documentais e também realização de testes, quando aplicável, e então inseridas no relatório.

Outra conduta preconizada envolve a determinação da gravidade da NC, esta deve ser realizada de acordo com o fluxograma de classificação de NC apresentado na **Figura 9**.



**Figura 9:** Fluxograma de classificação de NC. Fonte: Norma Geral de não conformidade IVB.

É importante destacar que a implementação de ações de tratamento pode ser diferente dependendo da classificação da NC. Na empresa objeto do estudo, as NC



críticas são aquelas que apresentam risco potencial à qualidade ou rastreabilidade do produto, implicando em danos aos usuários e/ou à imagem da empresa, e obriga a uma ação corretiva imediata. As NC maiores são aquelas que comprometem algum princípio das BPF, não implicando em danos aos usuários e/ou a imagem da empresa, e obriga a uma ação corretiva imediata. As NC menores, por sua vez, não comprometem a qualidade e a rastreabilidade do produto ou princípios das BPF, porém o material/serviço/rotina não está de acordo com o especificado e necessita de ação corretiva.

Vale ressaltar, ainda, que todas as áreas envolvidas devem participar da gestão da NC, atuando na proposição de alterações no RNC, assim como a aplicação de ações corretivas e preventivas. Cabe à GQ monitorar essas ações, garantindo que o RNC seja concluído e tenha rastreabilidade.

É importante destacar que toda a documentação referente a gestão de NC na empresa, bem como os fluxos e tomadas de decisões apresentados, já são implementados na rotina de funcionamento da empresa, o presente trabalho buscou compreendê-los, e efetuar a aplicação destes documentos na realização do estudo nas NC registradas pelos colaboradores, e através de uma dinâmica de aplicação de ferramentas da qualidade identificar alguma possibilidade de melhoria, ou implementação de ferramentas da qualidade no sistema de gestão de NC da empresa.

#### **6.2.5. Estudo de não conformidades no IVB**

Conforme já mencionado, o estudo de NC no IVB foi realizado através da análise documental e dos registros envolvendo as NC na planilha eletrônica denominada de “Controle de andamento de RNC” realizados pelos colaboradores contemplando um período de 02 de julho de 2019 a 02 de dezembro de 2019. Esta atividade objetivou identificar os tipos de NC, a frequência, o número de ocorrências e as etapas do processo em que estas ocorreram.

E através destes dados verificar a NC mais significativa nesse período, e aplicar nesta, as ferramentas da qualidade para identificação das causas raízes e posteriormente efetuar o tratamento dessas causas. **A Tabela 2** ilustra, com base nos dados coletados, a ocorrência das NC no período estabelecido.

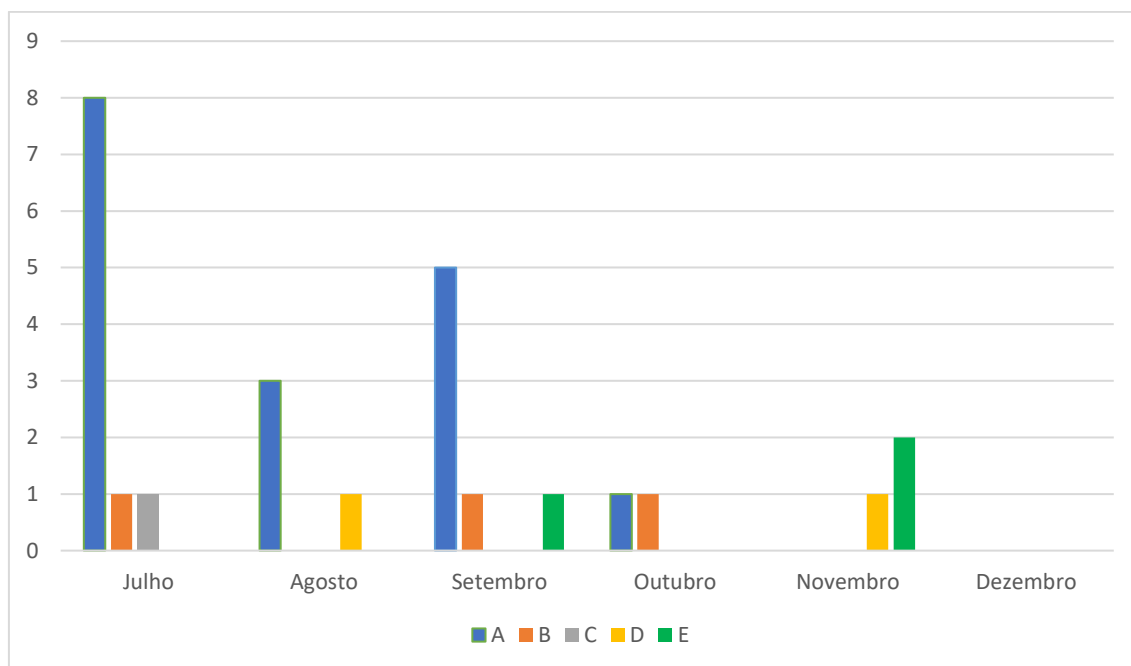
**TABELA 2.** Registro de NC no período de julho a dezembro de 2019.

NC	Jul/19	Ago/19	Set/19	Out/15	Nov/15	Dez/19	Total	%
A	8	3	5	1	0	0	17	65%
B	1	0	1	1	0	0	3	12%
C	1	0	0	0	0	0	1	3%
D	0	1	0	0	1	0	2	8%
E	0	0	1	0	2	0	3	12%
Total	10	3	7	1	3	0	26	100%

(A) Sistema de água Industrial, (B) Água fazenda, (C) Monitoramento Ambiental, (D) Matéria Prima, (E) Farmacovigilância

Foi documentado pelo sistema de gestão um total de 26 NC no período de estudo. As principais NC encontradas estavam relacionadas com o sistema de água industrial, sendo responsável por 17 casos, o que corresponde há 65% do total das NC. Como pode ser visualizado, as demais NC registradas estão em número bastante inferior, sendo 3 eventos relacionados à farmacovigilância e 3 eventos relacionados a água na Fazenda Vital Brazil, cada uma correspondendo a aproximadamente 12% do total de NC. Além destes também foram observados relatos de NC de Matéria Prima representando 8%, assim como problemas de monitoramento Ambiental com 4%.

Foi observado, também, que os meses de julho e setembro foram os meses de maior ocorrência das NC, apresentando 38% e 27% eventos, respectivamente. Outro dado importante envolvendo as NC no sistema de água industrial, mostra que esta é uma constante no decorrer dos meses analisados, não apresentando ocorrências apenas nos meses de novembro e dezembro (**Figuras 10 e 11**).



**Figura 10:** Ocorrência de NC nos meses analisados. (A) Sistema de água Industrial, (B) Água fazenda, (C) Monitoramento Ambiental, (D) Matéria Prima, (E) Farmacovigilância



**Figura 11:** Percentual de NC nos meses analisados.

Com base nos resultados nas NC detectadas e registradas pelo sistema de gestão, procedeu-se uma análise através da priorização do estudo da NC com maior frequência e impacto, e também a investigação de sua causa-raiz e ações de tratamento.

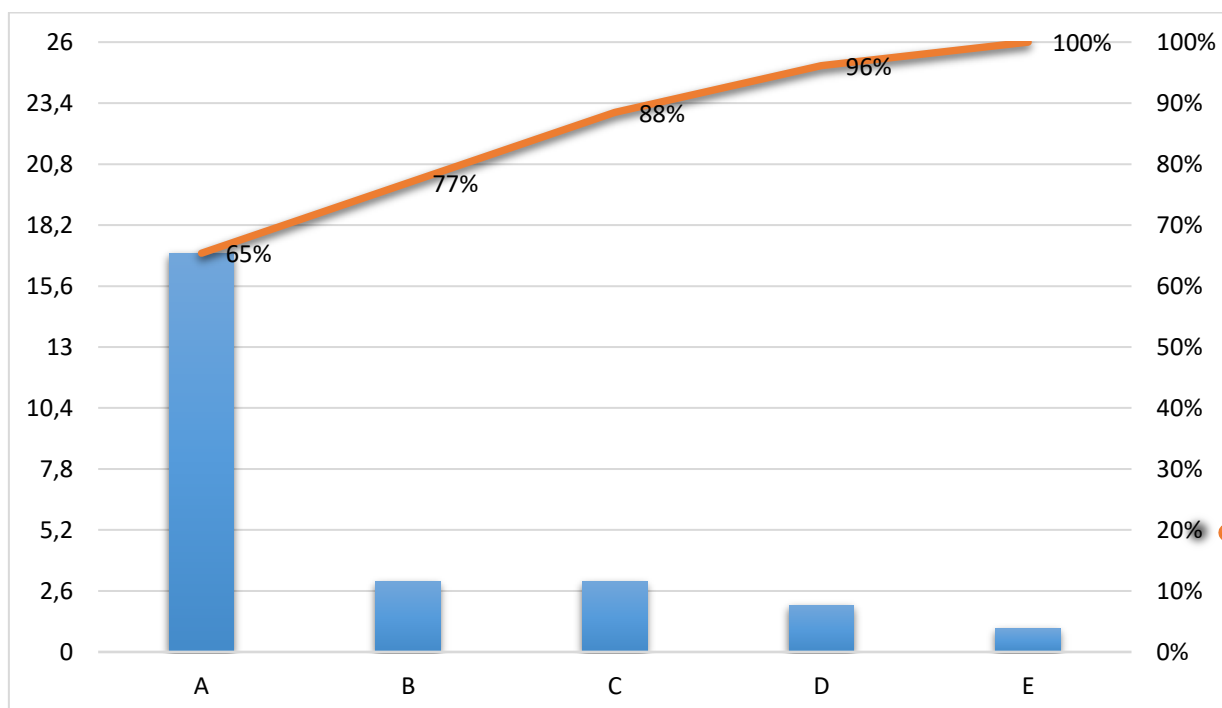
- **Priorização de investigação**

Uma vez conhecidas as ocorrências das NC, estas foram categorizadas de forma decrescente, calculando-se o seu percentual total e o acumulado (**Tabela 3**). Estes dados permitiram a confecção do Diagrama de Pareto (**Figura 12**), uma ferramenta da qualidade que permite determinar quais NC devem ser priorizadas para tomada de ações corretivas e quais planos de ação devem ser traçados de forma imediata.

**TABELA 3.** Ocorrência de NC

NC	Frequência	Porcentagem	Acumulado
A	17	65%	65%
B	3	12%	77%
C	3	12%	88%
D	2	8%	96%
E	1	4%	100%
Total	26	100%	-

(A) Sistema de água Industrial, (B) Água fazenda, (C) Monitoramento Ambiental, (D) Matéria Prima, (E) Farmacovigilância



**Figura 12:** Gráfico de Pareto demonstrando a frequência das NC no período analisado. (A) Sistema de água Industrial, (B) Água fazenda, (C) Monitoramento Ambiental, (D) Matéria Prima, (E) Farmacovigilância

De acordo com o observado na **Figura 12**, as NC do grupo A (Sistema de água industrial) tem participação efetiva no total de falhas que ocorrem no processo de produção dos soros hiperimunes. Assim, seriam reduzidas 65% dos desvios evidenciados pela empresa caso priorizadas as medidas corretivas e preventivas para estas NC.

É importante relatar que a empresa possui ao todo 27 pontos de distribuição que compõem o sistema de água industrial, sendo 15 pontos de água para injetáveis, 8 de água purificada e 4 de água potável. Além disso, as amostras coletadas nestes pontos sofrem análises periódicas tanto pelo departamento de controle microbiológico quanto pelo departamento de controle químico. Nesse contexto, foi possível observar que as NC do grupo A (NC A) mais recorrentes envolvem resultados fora de especificação nas análises das amostras de água retiradas dos pontos de distribuição presentes no sistema de água industrial da empresa, mais especificamente devido à contaminação microbiológica proveniente de contaminação bacteriana.

- ***Identificação da causa-raiz***

Sabendo disso, o passo seguinte foi a busca pela causa-raiz destas NC através do uso de ferramentas da qualidade. Juntamente com a ferramenta de Brainstorming, o diagrama causa-efeito foi aplicado em reunião multidisciplinar realizada no dia 27/08/2019, com o objetivo de efetivar uma investigação da causa raiz das NC A ocorridas nos meses de julho e agosto. A **Figura 13** apresenta a ferramenta aplicada à análise da NC A.

Cabe ressaltar que para cada NC detectada é aberto um RNC e, de acordo com a sua classificação, será determinada a ação a ser tomada pelo setor onde foi ocorrido o evento. Além disso, a investigação e busca pela causa raiz da NC foi realizada em reunião entre as equipes envolvidas com as NC A, incluindo-se os responsáveis pelo sistema de água de industrial, equipe da garantia da qualidade e os departamentos de controle de qualidade. Este último é o setor responsável pelas coletas das amostras de água a partir de um procedimento interno, análise e envio dos resultados fora de especificação para os demais setores através de boletins de análise com identificação microbiológica.

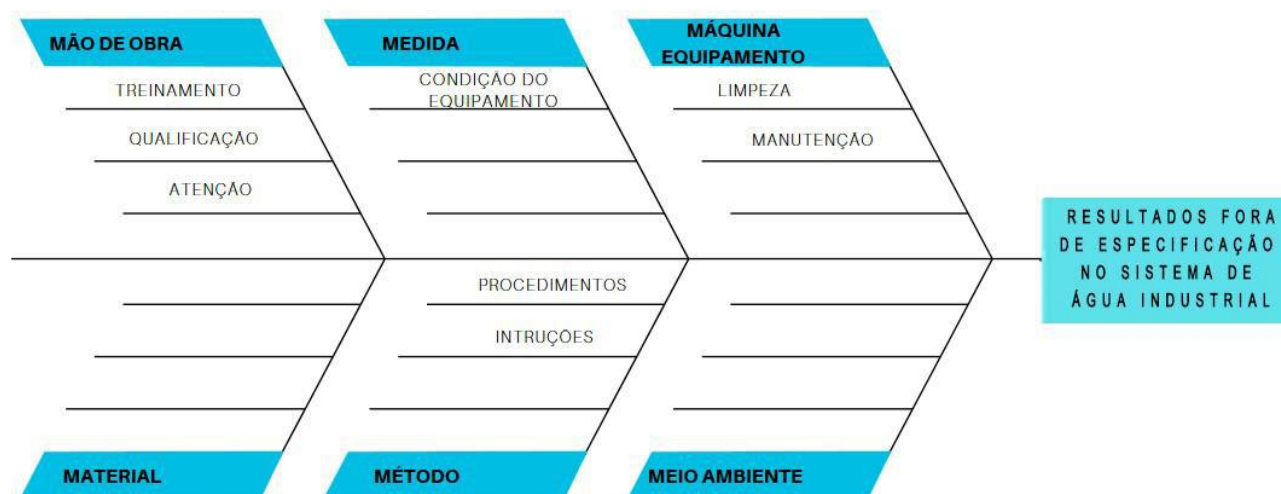


Figura 13: Diagrama de Ishikawa aplicado a NC A.

Como pode ser observado, a ferramenta foi utilizada, através da categorização das possíveis causas do problema relacionados com mão de obra, medida, equipamento e método utilizados. Cabe mencionar que neste caso específico as categorias meio ambiente e material não foram aplicáveis pois durante a reunião nenhuma causa possível relacionada a estas categorias foi levantada.

Causas relacionadas à mão de obra podem ser explicadas devido à falta de treinamento periódico dos colaboradores, além de não existirem informações a respeito do desempenho dos mesmos. Na categoria medida pode se citar as condições do equipamento que até a data desta investigação não possuía *nobreak*. Tal situação representa um problema devido aos frequentes episódios de falta de energia. Pois, o gerador necessita de aproximadamente 3 minutos para completo acionamento, este intervalo de tempo é suficiente para que o sistema seja desligado, como o acionamento do sistema só é possível ser realizado de forma manual, quando a falta de energia elétrica acontece fora horário de expediente, o sistema só é religado no início do expediente seguinte, podendo passar por longos períodos sem o acionamento, podendo assim representar um fator crítico para o crescimento de microrganismos.

Em relação ao equipamento, a ausência de manutenção preventiva do sistema também foi levantada como possível causa raiz das NC, além do método de coleta nos pontos de amostragens, o procedimento interno determina para a coleta

um tempo curto de drenagem dos pontos no momento da amostragem, é necessário que o tempo de escoamento seja aumentado a fim de diminuir o risco de contaminação nos pontos de amostragem. A partir do levantamento destas possibilidades de causa raiz, é possível definir o estabelecimento de um plano de ação para o tratamento das mesmas.

- ***Tratamento das NC***

Considerando o fluxograma de classificação de NC apresentado na **Figura 9**, as NC A (Sistema de água Industrial) foram definidas como maiores, especialmente devido a serem eventos reincidentes. Assim, as ações imediatas estabelecidas pela área onde o evento ocorreu foram as trocas de válvulas nos pontos de amostragem que apresentaram resultados fora de especificação. Além das ações imediatas, Como determinado no procedimento interno da empresa, ações corretivas e preventivas também foram estabelecidas, ação corretiva visando à eliminação ou o controle das causas que originaram a NC ou outra situação indesejável, e ação Preventiva buscando à eliminação ou controle de situações futuras de riscos, e de eventos que possam causar NC. Tais medidas foram definidas em reunião entre os gestores das áreas responsáveis pela NC juntamente com a garantia da qualidade, onde foi estabelecido um plano de ação para a execução das ações:

- ***Ações Corretivas***

A finalidade de uma ação corretiva é eliminar um problema detectado, podendo ser determinado um conjunto de ações caso necessário, com o objetivo de obter melhoria em processos. No presente estudo, foram definidas 3 ações corretivas pelas equipes da garantia da qualidade, departamento de controle da qualidade e responsáveis pelo sistema de água industrial, conforme pode ser observado no **Quadro 6** que foi elaborado considerando a Ferramenta 5W2H:

**Quadro 6** –Plano de ação para a correção das NC A (Sistema de água industrial)

5W					2H	
O que? (what)	Porquê? (why)	Onde? (where)	Quem? (who)	Quando (when)	Como? (how)	Custo? (how much)
Instalação de Nobreak	Sistema necessita de acionamento manual após falta de luz para retornar às atividades quando a energia é reestabelecida.	Sistema de água Industrial	Responsável pelo sistema de água industrial	09/2019	Processo de compras	-
Elaboração de termo de referência	Para que seja feita a contratação de serviços de manutenção corretiva e preventiva	Garantia da qualidade	Responsável pela Garantia da qualidade	09/2019	Elaboração do Documento realizada pela Garantia da qualidade	-
Contratação de serviço	O Sistema não possui manutenção corretiva periódica.	Garantia da qualidade	Responsável pela Garantia da qualidade	10/2019	Contração de serviços através do termo de referência elaborado	-

Como pode ser observado, as 3 ações foram elencadas em ordem de prioridade, tendo sido definidas as responsabilidades e datas que elas devem ser implementadas, das 3 ações 2 foram colocadas em prática no início do mês de Setembro, uma semana após a reunião multidisciplinar ocorrida no final do mês de Agosto, com a contratação de serviços de manutenção ocorrendo somente no mês de Outubro. Cabe mencionar que, por se tratar de dados sigilosos da instituição, o presente trabalho não teve acesso aos custos das ações implementadas.

- **Ações Preventivas**

São medidas que visam à eliminação ou então o controle de situações futuras de riscos e de eventos que possam causar NC de acordo com a probabilidade e ocorrência detectadas durante a investigação da causa raiz. Juntamente as ações corretivas, foram determinadas na reunião também as ações preventivas a serem integradas no plano de ação, são elas as seguintes:



**Quadro 7** –Plano de ação para a prevenção das NC A (Sistema de água industrial)

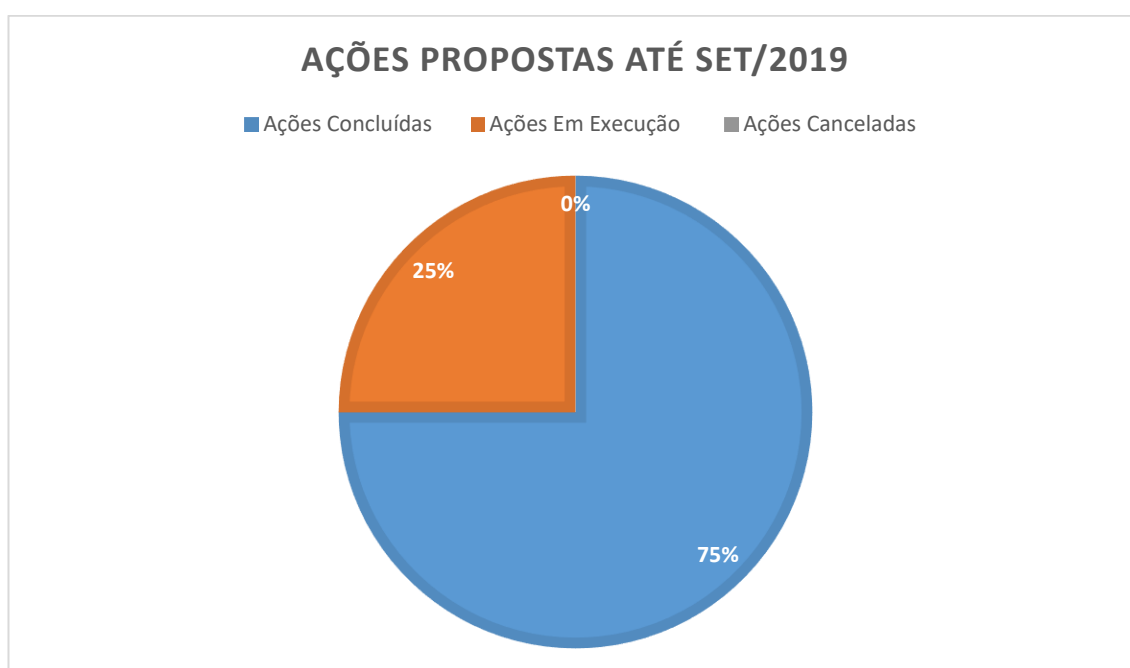
5W					2H	
O que? (what)	Porquê? (why)	Onde? (where)	Quem? (who)	Quand o (when)	Como? (how)	Custo ? (how much)
Estabelecer Plano de Treinamento Anual, definindo a periodicidade dos treinamentos aos colaboradores envolvidos.	Não há treinamento periódico dos colaboradores envolvidos nas coletas.	Garantia da qualidade	Responsável pela Garantia da qualidade	09/2019	Estabelecimento de plano de treinamento periódico	-
Realizar a coleta para análise de água antes do início das atividades de produção nos dias em que o ponto de será utilizado	Evitar possível contaminação do ponto de uso com a manipulação.	Departamento de controle da qualidade	Responsável pelo Departamento de controle da qualidade	09/2019	Coleta das amostras de água pelo departamento de controle da qualidade	-
Acompanhar as coletas de água, a fim de verificar possíveis melhorias na amostragem e dificuldades dos colaboradores	Propor melhorias no procedimento de amostragem.	Garantia da qualidade	Responsável pela Garantia da qualidade	09/2019	Acompanhamento de coleta e revisão de procedimento	-
Revisão dos procedimentos de coleta de água	Propor melhorias no procedimento de amostragem.	Garantia da qualidade	Responsável pela Garantia da qualidade	09/2019	Revisão de procedimento pela garantia da qualidade	-
Contratação de serviço de Manutenção Preventiva periódica do Sistema	O Sistema não possui Manutenção Preventiva periódica.	Sistema de água Industrial	Responsável pelo Sistema de água Industrial	10/2019	Contratação de serviços	-

Como pode ser observado no **Quadro 7** das 5 ações preventivas sugeridas no plano de ação 4 delas foram colocadas em prática no mês setembro, sendo que a contratação de serviços de manutenção preventiva só pôde ser efetivada no mês de outubro, As ações foram implementadas através de um movimento conjunto entre os

setores envolvidos nas NC A (Sistema de água industrial). Vale ressaltar ainda, que assim como em relação as medidas corretivas o presente trabalho também não teve acesso ao custo das medidas preventivas.

- **Análise da eficácia**

Após a elaboração do plano de ação é necessário avaliar as medidas propostas, tanto em relação a implementação como em relação a eficácia das mesmas no tratamento das NC. A **Figura 14** mostra um panorama das ações até o mês de setembro.



**Figura 14:** Ações Propostas até Setembro de 2019.

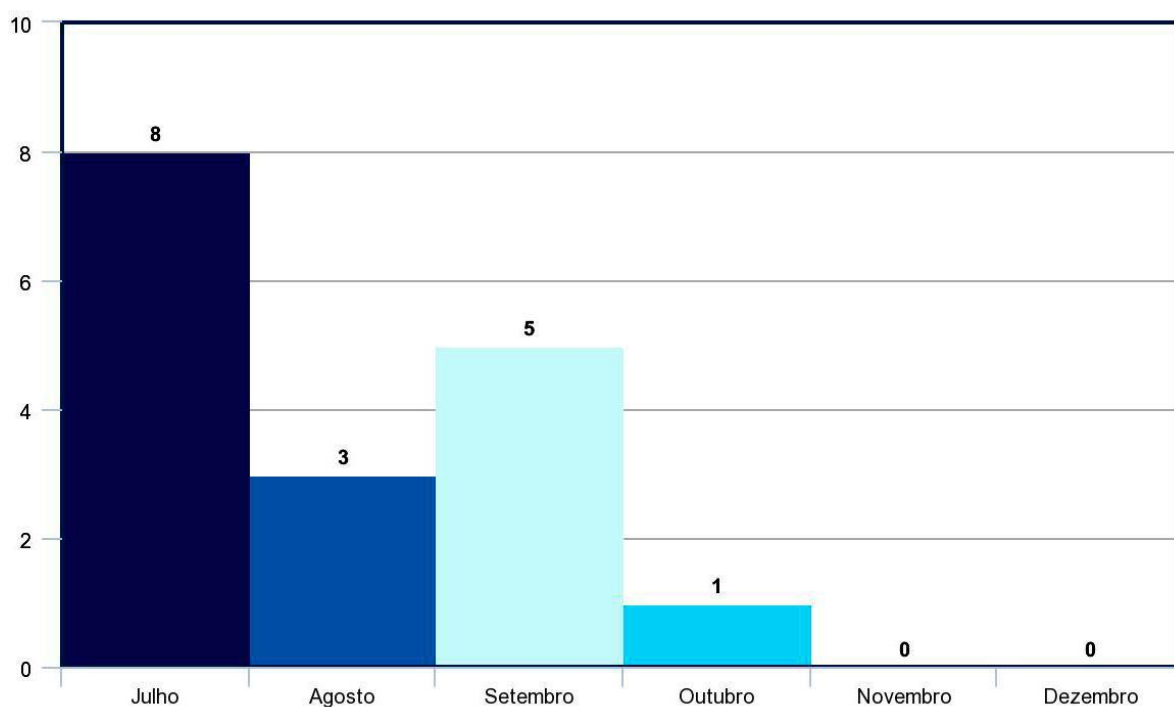
Como pode ser observado, 75% das ações propostas no plano de ação já haviam sido implementadas até o mês de setembro. Dentre as 8 ações dispostas nos itens (I-VII), apenas as ações de serviço de contratação de manutenção corretiva e preventiva necessitaram de mais tempo para serem implementadas, devido a necessidade da elaboração de um termo de referência para que os serviços sejam contratados e efetivados na rotina de funcionamento da empresa. Sendo assim tais ações só puderam ser inseridas no mês seguinte.

- I. Instalação de Nobreak no Sistema de Água Industrial
- II. Elaboração de Termo de Referência para contratação de serviço de Manutenção do Sistema
- III. Contratação de serviço de Manutenção Preventiva/ Corretiva periódica do Sistema
- IV. Contratação de serviço imediato para Manutenção Corretiva.
- V. Estabelecer Plano de Treinamento Anual, definindo a periodicidade dos treinamentos aos colaboradores envolvidos
- VI. Realizar a coleta para análise de água antes do início das atividades de produção nos dias em que o ponto de será utilizado
- VII. Acompanhar as coletas de água, a fim de verificar possíveis melhorias na amostragem e dificuldades dos colaboradores
- VIII. Revisão dos procedimentos de coleta de água

É fundamental ressaltar que no mês de outubro, 100% das ações foram efetivamente aplicadas. Tais ações tiveram participação fundamental na diminuição do número de eventos não conformes relacionados as NC A (Sistema de água industrial).

Na prática, as medidas para combater as NC A (Sistema de água industrial) foram aplicadas após a reunião da equipe de gestores realizada no final do mês de agosto. Ressalta-se que até este mês haviam totalizados 11 casos desta NC (oito eventos em julho e três eventos em agosto). Durante o mês de setembro, onde as ações corretivas e preventivas ainda estavam em fase de implementação, foram documentadas outras cinco NC. Esta situação pode ser explicada devido a fase de adaptação dos colaboradores que estavam sendo requalificados para realização da coleta de água nos pontos de amostragem e também sendo adaptados a atualização do procedimento.

A partir do mês de outubro já com todas as ações propostas implantadas, houve somente um relato referente as NC A. Pode-se observar, contudo, que nos dois meses posteriores não foram registradas NC A. A **Figura 15** mostra a evolução das ocorrências das NC A durante o período de estudo, tornando nítida a queda dos eventos após a implantação dos CAPAs.



**Figura 15:** Evolução das ocorrências de NC A (Sistema de água industrial).

Sendo assim, pode-se concluir que a investigação realizada através do uso dos procedimentos definidos pela empresa objeto de estudo e das ferramentas da qualidade, permitiram detectar as principais NC, priorizar o estudo das NC, definir as possíveis causas do problema e estabelecer as ações as corretivas e preventivas.

Como foi demonstrado, houve a diminuição da ocorrência das NC A (Sistema de água industrial) no período de estudo, sendo que nos dois meses finais já com as ações propostas implementadas não houveram ocorrências. Estes resultados reforçam a importância do emprego destas ferramentas na gestão da qualidade em indústrias farmacêuticas, aumentando ainda mais a sua capacidade de garantir a segurança, eficácia e qualidade de produtos, processos e serviços.

#### **6.2.6. Atualização de procedimentos envolvendo não conformidades no IVB**

Uma perspectiva importante e que está ligada ao presente trabalho envolve a atualização dos procedimentos para gestão de NC da empresa. Neste sentido, foi realizada uma comparação (Quadro 8) entre as legislações de BPF, mais especificamente nos conceitos relacionadas as etapas do RNC já em funcionamento da empresa.

**Quadro 8:** Comparação entre as legislações levando em consideração as etapas do RNC

RDC 17/2010	RDC 301/2019
<b>IDENTIFICAÇÃO DA NÃO CONFORMIDADE</b>	
<b>Art. 11.</b> X - Os desvios sejam relatados, investigados e registrados;	VII - quaisquer desvios significativos devem ser integralmente registrados e investigados com o objetivo de determinar a causa raiz e implementar as ações corretivas e preventivas apropriadas; <b>Art. 7º</b> § 1º O projeto do sistema deve incorporar princípios apropriados do gerenciamento de risco, incluindo o uso de ferramentas apropriadas.
<b>ANÁLISE DE CAUSA</b>	
<b>Art. 26.;</b> Parágrafo único. Devem ser adotadas as ações preventivas e corretivas, quando o desvio de qualidade for comprovado.	<b>Art. 8º</b> XIV - um nível apropriado de análise da causa raiz seja aplicado durante a investigação de desvios, suspeitas de defeitos no produto e outros problemas: b) nos casos em que a(s) verdadeira(s) causa(s) raiz(es) do problema não puder(em) ser determinada(s), deve-se considerar a identificação da(s) causa(s) raiz(es) mais provável(eis) e abordá-la(s); d) ações corretivas e/ou ações preventivas (CAPAs) apropriadas devem ser identificadas e implementadas em resposta às investigações. A eficácia dessas ações deve ser monitorada e avaliada, de acordo com os princípios do Gerenciamento de Riscos da Qualidade.
<b>ANÁLISE FINAL</b>	
<b>Art. 30.</b> Qualquer reclamação referente a desvio da qualidade deve ser registrada, conter os detalhes originais fornecidos pelo reclamante e ser completamente investigada. Parágrafo único. A pessoa designada pela Garantia da Qualidade deve ser envolvida na investigação do desvio em questão.	<b>Art. 17.</b> IV - Revisão de todos os desvios significativos ou não-conformidades, suas investigações relacionadas e a efetividade das ações corretivas e preventivas resultantes;
<b>CONCLUSÃO DA NÃO CONFORMIDADE</b>	
<b>Art. 82</b> § 2º Deve haver registro da investigação, que deve conter a conclusão e as ações de acompanhamento necessárias.	<b>Art. 336.</b> As decisões tomadas durante e após as investigações sobre desvios de qualidade devem refletir o nível de risco apresentado pelo desvio, bem como a gravidade de qualquer não conformidade encontrada em relação ao registro, às especificações do produto ou às Boas Práticas de Fabricação. §3º Todas as decisões e medidas tomadas como resultado de um desvio de qualidade devem ser documentadas

Conforme apresentado no **Quadro 8**, pode-se inferir que as etapas contidas no RNC estão convergentes com a legislação vigente. Entretanto, mesmo esses procedimentos mostrando-se adequados e com funcionalidade, a publicação das novas BPF por parte da ANVISA e os diferentes conceitos empregados tornam importante o ajuste dos POPs e etapas do RNC.

Buscando atestar a aplicabilidade e validação dos procedimentos, sugere-se o trabalho conjunto do setor de garantia da qualidade e setores que apresentaram eventos não conformes na atualização documental. Além disso, treinamentos relacionados à gestão de NC e aplicação de ferramentas da qualidade também podem ser uma estratégia importante para a melhoria contínua.

## 7. CONCLUSÕES

A gestão de qualidade tem como missão a busca pela melhoria de processos e serviços. Para que uma política de melhoria contínua seja implantada é fundamental que as empresas farmacêuticas tenham um sistema de gestão de não conformidades (NC) atuante. Assim, o presente trabalho teve como objetivo estudar o arcabouço legislativo envolvendo a gestão da qualidade em empresas farmacêuticas e efetuar um estudo de gestão de NC em um laboratório oficial.

Conduziu-se um estudo comparativo nas legislações de BPF (RDC 301/2019) atualizada recentemente e (RDC 17/2010). Neste, além de diferenças na estrutura dos documentos, verificou-se o incremento de conceitos relativos a gestão de riscos como as definições dos termos “Não conformidade” e “sistema de ação corretiva e preventiva (CAPA)”. A mudança mais marcante é a introdução de conceito de Sistema da Qualidade Farmacêutico (SQF) substituindo o conceito de sistema de garantia da qualidade, sendo um sistema robusto e abrangente incorporando as BPF e também os princípios de gerenciamento de riscos da qualidade.

Além disso, realizou-se um estudo envolvendo o sistema de gestão de NC em um laboratório oficial produtor de medicamentos. Seguindo o que determina os procedimentos internos, foi feito um estudo de caso envolvendo as NC ocorridas na empresa entre os meses de Julho e Dezembro de 2019, sendo aplicadas ferramentas da qualidade de priorização, identificação e tratamento das NC identificadas.

Através do estudo foi verificado que entre as 26 NC ocorridas na empresa durante o período de estudo, 17 estavam relacionadas a resultados fora de especificação nas amostras provenientes do sistema de água industrial, o que representa 65% dos eventos ocorridos. Adicionalmente, as causas raízes dos eventos não conformes foram estudadas, possibilitando a criação um plano de ação de ações corretivas e preventivas com auxílio da ferramenta 5W2H, definindo-se os setores responsáveis e também as datas para implementação das ações.

Com a implantação das ações foi possível observar a redução significativa dos eventos não conformes, comprovando o sucesso da dinâmica no estudo de caso das NC ocorridas na empresa. Tais resultados contribuem na importância da implantação de um sistema de gestão de NC em indústrias farmacêuticas, garantido a segurança, eficácia e qualidade de produtos, processos e serviços.

## 8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABNT. ABNT/NBR ISO 9001/2000: **Sistemas de Gestão da Qualidade**. Rio de Janeiro, 2015.

AGUIAR, Silvio. **Integração das Ferramentas da Qualidade ao PDCA e ao Programa Seis Sigma. Vol 1**. Ed Nova Lima: INDG Tecnologia e Serviço LTDA. P 234 2006.

AGOSTINETTO, J. S. - **Sistematização do processo de desenvolvimento de produtos, melhoria contínua e desempenho: o caso de uma empresa de autopeças. Tese de Mestrado**, USP. São Carlos, 2006.

AKKARI, Alessandra Cristina Santos et al. **Inovação tecnológica na indústria farmacêutica: diferenças entre a Europa, os EUA e os países farmaemergentes**. *Gest. Prod.* [online]. 2016, vol.23, n.2, pp.365-380. Epub June 14, 2016.

ANVISA. 2019. **Medicamentos**. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/noticias> Acesso em 10 de dezembro de 2019.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução nº 17, de 16 de abril de 2010. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 2010.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução nº 301, de 21 de Agosto de 2019. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 2019.

BRASIL, Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999. Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 1999.



BRASIL. Lei nº 9.787, de 10 de fevereiro de 1999. Altera a Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, que dispõe sobre a vigilância sanitária, estabelece o medicamento genérico, dispõe sobre a utilização de nomes genéricos em produtos farmacêuticos e dá outras providências. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 1999.

FILHO, L.X.L.; CAPANEMA, P.L.P. A Cadeia Farmacêutica e a Política Industrial: Uma Proposta de Inserção do BNDES. **BNDES Setorial**, Rio de Janeiro, n. 19, p. 2348,2004.

DEMING, William Edward. **Qualidade: a revolução da administração**. Rio de Janeiro: Marques-Saraiva, 1990.

DOS SANTOS, R.M.M, 2005 **Contribuição da FUNED para a produção de soros antivenenos e antitóxicos no Brasil**. REV. MIN. SAÚDE PÚBL., A.5 , N.6 , P.13-19 – JAN./JUN.2005.

DUARTE, A.C.; RESENDE, C.C.; MURAHOVSKI, D. VASCONSELOS, F.P.J. **Análise da Indústria Farmacêutica – Perspectivas e Desafios**. Brasília: Núcleo de Estudos e Pesquisas/CONLEG/Senado, outubro/2015 (Texto para Discussão nº 183). Disponível em: [www.senado.leg.br/estudos](http://www.senado.leg.br/estudos). Acesso em 21 de fevereiro de 2019.

FRAGA, H. C. D. J. R. et al. Evaluation of the implementation of a quality system in a basic research laboratory: viability and impacts. **Einstein. Gestão e Economia em Saúde**. v. 10, n. 4, p. 491-497, São Paulo, 2012.

GAWDZIŃSKA, K. **Application of the Pareto chart and Ishikawa diagram for the identification of major defects in metal composite castings**. 2011. Archives of Foundry Engineering, Vol. 11, p 23 – 28. 2011.

GIL, E.S. **Controle Físico-Químico de Qualidade de Medicamentos**, 2ª ed. Pharmabooks, 485p. 2007

GROCHAU, I. H.; CATEN, C. S. T. ; FORTE, M. M. C. **Current American landscape in laboratory accreditation according to ISO/IEC 17025. Accreditation and Quality Assurance**, Heidelberg, Germany, v. 22, n. 2, p. 57-62, 2017

ICH. International conference on harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use. ICH – **Q10 Sistema de qualidade farmacêutica procedures: 2008.**

IEDI (2016) Instituto de Estudos para o Desenvolvimento Industrial. **Panorama mundial e brasileiro do setor farmacêutico.** Disponível em: [https://iedi.org.br/media/site/artigos/20161229\\_setorfarmaceutico.pdf](https://iedi.org.br/media/site/artigos/20161229_setorfarmaceutico.pdf) Acesso em 22 de dezembro de 2019.

IVB, INSTITUTO VITAL BRASIL; **Soros produzidos.** Disponível em: [http://www.vitalbrazil.rj.gov.br/soros\\_produzidos.html](http://www.vitalbrazil.rj.gov.br/soros_produzidos.html) Acesso em 03 de dezembro de 2019.

JUNIOR, M.I. et al. **Gestão da Qualidade. 9a Edição**, Rio de Janeiro: Editora FVG, 197p, 2008.

NORONHA, J.L; MAGALHÃES, J.G. **Sistema de gestão da qualidade para laboratório de metrologia de acordo com a NBR ISO/IEC 17025: 2005.** XXVI ENEGEP, outubro/2006, Fortaleza/CE, 2006.

MARIANI, C.A. **Método PDCA e Ferramentas da Qualidade no Gerenciamento de Processos Industriais: Um Estudo de Caso.** Revista de Administração e Inovação, São Paulo, Páginas 110-126, v.2, n.2, 2005.

MATA-LIMA, H. **Aplicação de Ferramentas da Gestão da Qualidade e Ambiente na Resolução de Problemas. Apontamentos da Disciplina de Sustentabilidade e Impactes Ambientais.** Universidade da Madeira (Portugal), 2007.

MIGUEL, P.A.C. **Qualidade: enfoques e ferramentas..** 1 ed. São Paulo: Artliber, 2006.

MINISTERIO DA SAÚDE. 2019. **Laboratórios Oficiais**. Disponível em: <http://www.saude.gov.br/assistencia-farmaceutica/laboratorios-oficiais>. Acesso em 07 de dezembro de 2019.

MORETO L.D; CALIXTO J. **Boas Práticas de Fabricação – Guia de Autoinspeção na Indústria Farmacêutica**. São Paulo: Editora Sindusfarma: 2011.

OLIMPIO, J. **Módulo de Registro e Controle de Não Conformidades segundo a Norma ISO 9001:2008**. Dissertação (Mestrado), Universidade Regional de Blumenau, Blumenau, 58p, 2011.

OLIVEIRA, et.al. **Um estudo sobre a utilização de sistemas, programas e ferramentas da qualidade em empresas do interior de São Paulo Produção**, v. 21, n. 4, p. 708-723, out./dez. 2011.

PERIARD, Gustavo. **Matriz Gut - Guia Completo** 2011. Disponível: Acesso em 20/01/2020.

PIMENTEL, V.P.; GOMES, R.P.; MITIDIERI, T.L; FRANÇA, F.; PIERONI, J.P. POSSARLE, Roberto. **Ferramentas de qualidade**. São Paulo: SENAI, 2014. 256 p.

*Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme*. 2020. **Introduction**. Disponível em: <https://www.picscheme.org/en/about> Acesso em 08 de Janeiro de 2020.

ROCHA, T. G.; GALENDE, S. B. **A importância do controle de qualidade na indústria farmacêutica**. Revista UNINGÁ Review. V.20 n.2 pp. 97-103(Out – Dez 2014).

RODRIGUES, M. V. **Ações para a qualidade: Gestão Estratégica. 5ª ed.** Rio de Janeiro: Elsevier. 365 P. 2014.

SAINI, P. S. V. **Pharmacy Education: TQM**. 2014. International Journal of Pharmacy and Life Sciences, Vol. 5, No. 4, p 3440-3451, 2014.

SASDELLI, M. **Utilização de ferramentas da qualidade para a geração de inovação em processo: Um case de análise de perda em uma indústria de embalagens cartonadas.** 2012. 55f. Trabalho de Monografia (Especialização em Gestão Industrial: Conhecimento e Inovação)- Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Ponta Grossa, 2012.

SILVA, Avanilton Marinho da and MELO, Renata Maciel de. **Uma abordagem multicritério para a seleção de serviços de consultoria e certificação de Sistemas de Gestão da Qualidade.** *Gest. Prod.* [online]. 2018, vol.25, n.1, pp.160-174. Epub Sep 28, 2017.

SILVA, Filipe Soares Quirino. **AVALIAÇÃO DA PUREZA DE SOROS ANTIOFÍDICOS BRASILEIROS E DESENVOLVIMENTO DE NOVA METODOLOGIA PARA ESSA FINALIDADE.** Tese. Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde. Fiocruz. Rio de Janeiro, 2008.

SINDFUSFARMA (2017). **Relatório Anual Sindusfarma.** Disponível em: <http://sindusfarma.org.br/arquivos/RAA2017-baixa.pdf>. Acesso em 03 de Março de 2020.

SINDFUSFARMA (2018). **Perfil da indústria farmacêutica.** Disponível em: <http://sindusfarma.org.br/arquivos/Perfil-IF2018.pdf>. Acesso em 03 de Março de 2020.

SILVA, G.A.B. **A divulgação da ciência no Instituto Vital Brazil: um olhar histórico (1919-1950) e atual (2010-2012).** 52 pag. Casa de Oswaldo Cruz, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2013.

SILVEIRA, H. E.; MARTELLI, R; OLIVEIRA, V. V. **A implantação da ferramenta 5W2H como auxiliar no controle da gestão da empresa agropecuária São José.** **Revista de Administração do Sul do Pará**, v. 3, n. 2, pp 68-80, 2016.

SOCCOL, A. P. **O custo da não-qualidade: um estudo de caso em uma empresa do ramo automobilístico.** *Revista CEPPG Goiás*, nº.25, p. 130 – 146, 2011

**ANEXO 1 - Solicitação de abertura de Não Conformidade**

	<b>GARANTIA DA QUALIDADE (GQ.P)</b>
<b>Solicitação de Abertura de Não Conformidade</b>	
<b>Data da Identificação:</b>	<b>Solicitante:</b>
<b>Setor Solicitante:</b>	
<b>DESCRIÇÃO DA NÃO CONFORMIDADE</b>	
<i>Descrever de forma detalhada o desvio observado e informar em caso de Resultado Fora da Especificação. Relacionar a Não Conformidade com o produto em curso, quando aplicável.</i>	
<b>OBSERVAÇÕES</b>	
<i>Descrever as ações corretivas imediatas e o responsável pelas ações.</i>	