



CATÓLICA

ESCOLA SUPERIOR DE BIOTECNOLOGIA

PORTO

GESTÃO DA QUALIDADE NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

por

Bárbara Cláudia Campos Rainho

dezembro de 2022



CATÓLICA

ESCOLA SUPERIOR DE BIOTECNOLOGIA

PORTO

GESTÃO DA QUALIDADE NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

Relatório de estágio apresentado à Escola Superior de Biotecnologia da
Universidade Católica Portuguesa para obtenção do grau de Mestre em Engenharia
Biomédica.

por

Bárbara Cláudia Campos Rainho

Orientadores (Empresa): Dr. Fernando Martins

Tutor (Universidade): Professor Doutor João Paulo Ferreira

dezembro de 2022

Dedicatória

Dedico esta dissertação aos meus pais, que me inculcaram a importância da busca incessante pelo conhecimento e pela evolução e inovação, sendo eles os maiores e melhores orientadores da minha vida.

“If I have been able to see further, it is only because I stood on the shoulders of giants.”

Isaac Newton

“It is not enough to do your best; you must know what to do, and then do your best”.

W. Edwards Deming

“Failure is the seed of success”

Kaoru Ishikawa

Resumo

A indústria farmacêutica é um dos setores de atividade mais regulados pelas autoridades competentes. A aplicação de um Sistema de Gestão da Qualidade (SGQ) nesta vertente, exige que todos os processos e colaboradores envolvidos no fabrico dos produtos, não se desviem dos padrões normativos da qualidade e dos requisitos legais impostos, para uma produção segura.

Este tipo de indústria rege-se por Normas de gestão (ex. ISO), por Legislação própria (ex: Eudralex) e orientações científicas e da qualidade (ICH; FDA; EMA; OMS). No caso da Legislação, as Boas Práticas de Fabrico destacam-se pois são o sistema de referência para garantir que os produtos farmacêuticos são fabricados de acordo com rigorosos padrões internos da qualidade, que garantem a sua segurança e eficácia.

O objetivo desta dissertação é clarificar e explicar as etapas para a implementação de um Sistema de Gestão da Qualidade, com base na Norma ISO 9001 e nas Boas Práticas de Fabrico descritas na Eudralex, assim como, entender melhor o que é o controlo da qualidade e todos os fatores que envolvem o fabrico de um produto farmacêutico.

A Implementação de um Sistema de Gestão da Qualidade com base nas Normas ISO 9001, na regulamentação Eudralex e orientações ICH, tem um impacto muito positivo pois verifica-se que existe uma contribuição não apenas na melhoria da qualidade e gestão das organizações, mas também noutras vertentes relacionadas como a eficiência e a segurança.

Desta forma, o caso de estudo desta dissertação para aprendizagem da implementação deste tipo de sistemas, é a empresa Stematters S.A. É demonstrada a aplicação deste tipo de processo em todo o seu rigor e a sua aplicabilidade a todas as etapas de fabrico de um produto farmacêutico, onde também se faz uma análise do Sistema de Gestão e Controlo de Qualidade da empresa e se apontam oportunidades de melhoria caso estas existam.

Palavras-Chave: ISO: 9001; Eudralex; GMP; Stematters, SA.

Abstract

The pharmaceutical industry is one of the most regulated sectors of activity, the application of a quality management system in this area requires that all processes and employees involved in the manufacture of products do not deviate from the normative standards of quality and the legal requirements imposed, for a safe production.

This type of industry is governed by management standards (ISO); specific legislation (ex: Eudralex) and scientific and quality guidelines (ICH; FDA; EMA and WHO). In the case of legislation, Good Manufacturing Practices stand out as they are the reference system to ensure that pharmaceutical products are manufactured in accordance with strict internal quality standards that guarantee its safety and efficacy.

The objective of this dissertation is to clarify and explain the steps for the implementation of a Quality Management System, based on the ISO 9001 Standard and the Good Manufacturing Practices described in Eudralex, as well as to better understand what quality control is and all factors involved in manufacturing a pharmaceutical product.

The Implementation of a Quality Management System based on the norms ISO 9001, on the regulation Eudralex and guidelines ICH has a very positive impact as it appears that there is a contribution not only in improving the quality and management of organizations, but also in other related fields, such as efficiency and safety.

In this way, the case study of this dissertation, for learning the implementation of this type of systems, is the company Stemmaters S.A, and in which it is demonstrated the application of this process in all its thoroughness and applicability to all stages of a pharmaceutical product manufacture, where an analysis of the company's management and quality control system is also carried out and where opportunities for improvement are pointed out, if any.

Keywords: ISO: 9001; Eudralex; GMP; Stemmaters, SA.

Agradecimentos

A realização desta dissertação de mestrado teve a contribuição de várias pessoas importantes e por isso quero exprimir os meus agradecimentos, pois sem a ajuda e apoio destas seria difícil redigir este trabalho.

À empresa Stematters, SA agradeço por me terem recebido de forma atenciosa e prestável, fazendo-me sentir parte da equipa de trabalho durante o meu estágio.

Agradeço especialmente ao Dr. Fernando e ao DR. Luís pela paciência, ajuda e conhecimento partilhado e pela amizade que se formou neste trajeto.

Agradeço também aos colaboradores da empresa que me acompanharam, sendo a equipa formada por pessoas atenciosas, compreensíveis, responsáveis e competentes.

Ao Professor Doutor João Paulo Ferreira, pela disponibilidade, orientação e conselhos para a melhoria deste trabalho.

Aos meus pais pelas oportunidades de vida que me deram e pela paciência, sabedoria e apoio que me dão todos os dias.

E por fim à Universidade Católica do Porto por me ter aberto oportunidades e experiências incríveis nestes últimos anos.

Índice

Dedicatória	v
Resumo	vii
Abstract	ix
Agradecimentos	xi
Lista de figuras	xvii
Lista de tabelas	xviii
Lista de abreviaturas	xx
Lista de símbolos	xxii
1. Introdução	24
1.1. Enquadramento	24
1.2. Motivação	25
1.3. Objetivos e descrição sumária da dissertação	26
2. Revisão bibliográfica	27
2.1. Qualidade	27
2.1.1. Conceitos da qualidade	27
2.1.2. Contextualização e evolução histórica da qualidade	27
2.2. Sistema de Gestão da Qualidade (SGQ)	29
2.3. Importância da Normatização e da Normalização	30
2.4. Organizações Regulamentares e de Normatização Nacionais e Internacionais	31
2.4.1. Instituto Português da Qualidade (IPQ)	31
2.4.2. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (INFARMED)	32
2.4.3. Comissão Europeia (CE).....	33
2.4.4. <i>International Standardization Organization (ISO)</i>	35
2.4.5. <i>International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH)</i>	38
2.4.6. <i>World Health Organization (WHO)</i>	42
2.5. Acreditação	44
2.5.1. “European Accreditation (EA)”	44
2.5.2. Instituto Português de Acreditação (IPAC).....	45
2.6. Auditorias	46
2.6.1. Os princípios de uma auditoria	47
2.6.2. Tipos de auditoria	47
2.6.3. Processo de auditoria	48
2.6.4. Avaliação da conformidade	49

2.6.5.	Não conformidades	49
3.	Apresentação da empresa - Stemmatters, SA.....	51
3.1.	Stemmatters, SA.....	51
4.	Sistema de Gestão da Qualidade (SGQ)	53
4.1.	Gestão do sistema documental	53
4.1.1.	Sistema de gestão documental na Stemmatters (STM).....	53
4.2.	Formações.....	56
4.2.1.	Procedimento de formações na STM.....	58
4.3.	Análise de Risco	59
4.3.1.	Análise dos Efeitos do Modo de Falha (AEMF)	60
4.3.2.	Processo de gestão de risco	60
4.3.3.	Análise de risco na STM.....	61
4.4.	Equipamentos.....	64
4.4.1.	Manutenção e gestão dos equipamentos na STM.....	65
4.5.	Infraestruturas.....	70
4.5.1.	Infraestruturas da STM	71
4.6.	Logística	72
4.6.1.	Sistema de gestão da logística na STM.....	73
4.7.	Produção e Controlo de Qualidade	80
4.7.1.	Produção na STM.....	81
4.7.2.	Controlo de Qualidade na STM.....	83
4.8.	Monitorização ambiental.....	84
4.8.1.	Programa de monitorização ambiental na STM	85
4.9.	Auditorias.....	91
4.9.1.	Processos de auditorias da STM.....	91
5.	Conclusão e trabalho futuro.....	102
6.	Anexos.....	103
	Anexo I – Contextualização e evolução histórica da qualidade	104
	Anexo II – Eras da qualidade.....	109
	Anexo III – Abordagens dos autores destacados.....	110
	Walter Andrew Shewhart	111
	William Edwards Deming	111
	Joseph Moses Juran	113
	Philip Bayard Crosby.....	114
	Armand V. Feigenbaum	115

Kaoru Ishikawa.....	115
Anexo IV – As sete ferramentas da qualidade	117
Análise de <i>Pareto</i>	118
Diagrama de <i>Ishikawa</i> , Diagrama de Causa e Efeito ou Diagrama Espinha de Peixe	119
Histograma.....	120
Fluxograma	121
Gráfico de Dispersão	121
Gráficos de Controlo ou Cartas de Controlo.....	122
Folhas de Controlo.....	123
Anexo V – Normas.....	125
Normas vs. Legislação.....	125
Importância das Normas	125
Organizações com o papel de elaboração das Normas.....	126
Anexo VI – INFARMED	129
Organização governamental da INFARMED.....	129
Anexo VII – EMA	130
Organização governamental da EMA	130
Anexo VIII – ISO	132
Organização governamental da ISO.....	132
Membros e Parceiros	133
Financiamento da ISO	134
Anexo IX – ICH	135
Implementação das orientações do “ <i>International Council for Harmonisation</i> ” (<i>ICH</i>)	135
Procedimento formal ICH (“ <i>Formal ICH Procedure</i> ”).....	135
Procedimento de Perguntas e Respostas (“ <i>Questions & Answers Procedure</i> ”)	136
Procedimento de revisão (“ <i>Revision Procedure</i> ”).....	137
Procedimento de Manutenção (“ <i>Maintenance Procedure</i> ”).....	137
Anexo X – <i>World Health Organization (WHO)</i>.....	138
Etapas para formulação das orientações da <i>World Health Organization (WHO)</i>	139
Seleção do tópico.....	139
Síntese de evidencias.....	139
Formulação de recomendações	140
Consulta e revisão por partes	141

Implementação e avaliação	141
Revisão	141
Atualização.....	142
Anexo XI– Princípios de uma auditoria	143
Integridade	143
Apresentação justa	143
Cuidado profissional.....	143
Confidencialidade.....	143
Independência.....	144
Abordagem baseada em evidências.....	144
Abordagem baseada em risco	144
Anexo XII – Gestão documental	145
Anexo XIII – Análise de Riscos.....	146
Análise dos Efeitos dos Modos de Falhas (AEMF)	147
Modos de falhas.....	147
Possíveis causas/mecanismos de falha	147
Efeitos da falha	147
Severidade	147
Ocorrência.....	148
Detetabilidade	149
Número de prioridade de risco (NPR).....	150
Anexo XIV – Auditoria STM	152
Anexo XV – Controlo de Qualidade na STM (protocolos e definições).....	154
Aparência	154
pH.....	154
Osmolalidade	155
Proteína total.....	156
Endotoxinas	157
Micoplasma	162
Esterilidade	163
Anexo XVI – Declaração STM.....	166
7. Bibliografia	167

Lista de figuras

Figura 2.1 – Estrutura Portuguesa de Normalização adaptado de (Almacinha, n.d.)	32
Figura 2.2 – Seis etapas de revisão das Normas ISO, adaptado de (LEAD, n.d.).....	36
Figura 2.3 – Organização governamental do ICH, adaptado de (ICH, n.d.)	40
Figura 2.4 – Fluxo do processo para a gestão de um programa de auditoria, adaptado de (ISO, 2018)	49
Figura 3.1 – Localização da STM. O endereço da empresa é Stematters, Biotecnologia e Medicina Regenerativa, SA, Parque de Ciência e Tecnologia Avepark, Zona Industrial da Gandra, 4805-017 Barco, Portugal, Telefone: +351-253165230.	51
Figura 4.1 – Níveis da estrutura documental da Stematters (STM).....	54
Figura 4.2 – Análise dos Efeitos do Modos de Falhas (Martins Pedrosa, 2014) (Tayara, 2008) (Alsaidalani & Elmadhoun, 2022)	60
Figura 4.3 – Visão geral de um processo típico de gestão de risco de qualidade (EMA/CHMP/ICH, 2006)	61
Figura 4.4 – Fluxograma do funcionamento de gestão de um equipamento após a sua instalação.	66
Figura 4.5 – Etapas de qualificação do equipamento.....	67
Figura 4.6 – Rotulagem dos equipamentos em que a) o equipamento está calibrado verificado e avaliado b) vencimento da data de calibração verificação e avaliação c) não sujeito a calibração, verificação e avaliação. ...	68
Figura 4.7 – Rotulagem dos equipamentos em que esta indica que o equipamento está fora de serviço.	69
Figura 4.8 – Produção de hPL.....	81
Figura 4.9 – Receção de HPUs.	82
Figura 4.10 - Exemplo de um diagrama de causa-efeito.	96
Figura 6.1 – Ciclo do PDCA e as suas características (British Library, n.d.).....	112
Figura 6.2 – Processo para o uso das 7 Ferramentas da Qualidade. O ponto 1 enfatiza as análises das maiores causas encontradas com o diagrama de Pareto e o ponto 2 enfatiza o processo de melhoria contínua. Adaptado de (Neyestani, 2017).	117
Figura 6.3 – Exemplo de um Diagrama de Pareto adaptado de (Creately, 2021; Neyestani, 2017).....	119
Figura 6.4 – Exemplo de um Diagrama Espinha-de-Peixe, adaptado de (Creately, 2021; Neyestani, 2017).....	120
Figura 6.5 – Exemplo de um Histograma, adaptado de (Creately, 2021; Neyestani, 2017).	120
Figura 6.6 – Exemplo de um Fluxograma, adaptado de (Creately, 2021; Neyestani, 2017).....	121
Figura 6.7 – Exemplo de um Gráfico de Dispersão, adaptado de (Creately, 2021; Neyestani, 2017).....	122
Figura 6.8 – Exemplo de um Gráfico de Controlo adaptado de (ASQ, n.d.a.)	123
Figura 6.9 – Esquema da organização governamental da ISO, adaptado de (ISO, n.d.b.)	133
Figura 6.10 – Montagem para a realização do teste de aparência, em que (a) – painel preto; b) fonte de luz; c) painel branco; d) base branca	154

Lista de tabelas

Tabela 4.1 – Aceitabilidade de risco.	64
Tabela 4.2 – Especificações dos resultados dos testes de Controlo de Qualidade do produto.	83
Tabela 4.3 – Graus de esterilização das áreas.	85
Tabela 4.4 – Número máximo permitido de partículas por m ³ igual ou superior ao tamanho tabulado.	87
Tabela 4.5 – Condições de incubação.	89
Tabela 4.6 – Limites recomendados para a contaminação microbiana (valores médios).	89
Tabela 6.1 – Eras da qualidade, adaptado de (Martinelli, 2009).	109
Tabela 6.2 – Mestres da qualidade e aspetos principais das suas abordagens.	110
Tabela 6.3 – Características da “Trilogia da qualidade” adaptado de (Bachega & Rodrigues, 2015).	114
Tabela 6.4 – Exemplo de uma Folha de Controlo, adaptado de (Creately, 2021; Neyestani, 2017).	124
Tabela 6.5 – Documentação necessária numa empresa Farmacêutica (Chaudhari, Yadav, Verma, & Singh, 2014).	145
Tabela 6.6 – Hierarquia das medidas de controlo.	146
Tabela 6.7 – Critérios de avaliação da severidade retirada de (Martins Pedrosa, 2014) como exemplo.	148
Tabela 6.8 – Critérios de avaliação da ocorrência retirada de (Martins Pedrosa, 2014) como exemplo.	149
Tabela 6.9 – Critérios de avaliação da ocorrência retirada de (Martins Pedrosa, 2014) como exemplo.	150
Tabela 6.10 – Classificação do risco perante o número de prioridade de risco (Alsaidalani & Elmadhoun, 2022) como exemplo.	151
Tabela 6.11 – Classes de “Recolhas”.	152
Tabela 6.12 – Dados para a preparação das soluções.	159
Tabela 6.13 – Dados para a preparação das soluções.	160
Tabela 6.14 – Dados para a preparação das soluções.	161

Lista de abreviaturas

AFNOR	Association Française de Normalization (Associação Francesa de Normalização);
aNP	Anteprojetos de Norma;
ANSI	American National Standards Institute (Instituto Nacional Americano de Standards);
APQ	Associação Portuguesa para a Qualidade;
ASQC	American Society for Quality Control (Sociedade Americana para o Controlo de Qualidade);
BSI	British Standards Institute (Instituto Britânico de Standards);
CASCO	Committee on Conformity Assessment (Comissão de Avaliação da Conformidade);
CCQ	Círculos de Controlo de Qualidade;
CE	Comissão Europeia;
CEN	Comité Européen de Normalização;
CEO	Chief Executive Officer (Diretor Executivo);
CEP	Controlo Estatístico do Processo;
cfus	Unidades Formadoras de Colónias;
CoA	Certificate of Analysis (Certificado de análise);
COPOLCO	Committee on Consumer Policy (Comissão de Política de Consumidores);
CPAG	Commercial Policy Advisory Group (Grupo Consultivo de Política Comercial);
CSC/FIN	Council Standing Committee on Finance (Comissão Permanente do Conselho de Finanças);
CSC/NOM	Council Standing Committee for Review of Nominations (Comissão Permanente do Conselho para Revisão das Nomeações);
CSC/OVE	Council Standing Committee on Oversight (Comissão Permanente do Conselho de Supervisão);
CSC/SP	Council Standing Committee on Strategy and Policy (Comissão Permanente do Conselho de Estratégia e Política);
CT	Comissões Técnicas Portuguesas de Normalização;
CWQC	Company Wide Quality Control (Controlo de Qualidade da Empresa);
DEVCO	Committee on developing country matters (Comissão dos Assuntos dos Países em Desenvolvimento);
EMA	European Medicines Agency (Agência Europeia de Medicamentos);
EN	European Norms (Normas Europeias);
FDA	Food and Drug Administration (Agência de Administração de Alimentos e Medicamentos);
FEFO	Frist expired First Out (Primeiro expirado Primeiro Fora);
FMEA	Failure Mode Effects Analysis (Análise dos efeitos do modo de falhas);
GMP/BPF	Good Manufacturing practice / Boas Práticas de Fabrico;
ICH	International Council for Harmonization (Conselho Internacional de Harmonização);
IEC	International Electrotechnical Commission (Comissão Eletrónica Internacional);

IFPMA	International Federation of Pharmaceutical (Federação Internacional de Farmacêuticos);
INFARMED	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (Portuguesa);
ISA	International Federation of the National Standardizing Associations (Federação Internacional das Associações de Normalização Nacional);
ISO	International Standardization Organization (Organização Internacional de Normalização);
ITSAG	Information Technology Strategy Advisory Group (Grupo Consultivo de Estratégia de Tecnologias de Informação);
ITU	International Telecommunication Union (União Internacional de Telecomunicações);
JUSE	Union of Japanese Scientists and Engineers (União de Cientistas e Engenheiros Japoneses);
LMN	Laboratório Nacional de Metrologia;
MHLW	Ministry of Health Labour and Welfare of Japan (Ministério da Saúde Trabalho e Bem-Estar do Japão);
MSDS	Material Safety Data Sheets (Fichas de Segurança de materiais);
NP	Normas Portuguesas;
ONN	Organismo Nacional de Normalização;
ONS	Organismos com funções de Normalização Setorial;
OOS	Out of specification (Resultados Fora das Especificações);
PCA	Philip Crosby Associates;
PDCA	Plan-Do-Check-Action (Planear-Fazer-Verificar-Ação);
PDSA	Plan-Do-Study-Action (Planear-Fazer-Estudar-Ação);
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (Agência Farmacêutica e de dispositivos médicos);
prNP	Projetos de Norma;
SDA	Meio de <i>Ágar Sabouraud Dextrose</i> ;
SGQ	Sistema de Gestão da Qualidade;
STM	Stemmatters, SA;
TC	Technical committees (Comités técnicos);
TMB	Technical Management Board (Concelho de Administração Técnica);
TNTC	Too numbers to count (demasiados numeros para contar);
TQC	Total Quality Control (Controlo Total da Qualidade);
TSA	Meio de ágar tripticase de soja;
WHO	World Health Organization (Organização Mundial da Saúde);
WSC	World Standards Cooperation (Cooperação para Normas Mundiais);

Lista de símbolos

CE Conformidade de um produto;

1. Introdução

Este capítulo está dividido em três partes: o enquadramento do tema, a motivação para a realização desta dissertação, os principais objetivos e a estrutura do presente relatório.

1.1. Enquadramento

No ano de 2022, após uma pandemia e com a atual guerra na Ucrânia, as alterações constantes e diárias que todo o mundo sofre, exige de todos os países um esforço económico e social acrescido. Consequentemente, empresas no mundo são afetadas com estas mudanças, sendo muito importante beneficiar dos progressos e da segurança de qualquer produto em alteração aprendendo, analisando e registando cada nova alteração (Vilar, 2013).

Para se conseguirem adaptar às alterações as empresas têm vindo a implementar um conjunto de Regulamentações, consoante o país em questão, e Normas Nacionais, Europeias e Internacionais, que visam fornecer orientação, segurança e clareza para uma estabilidade, no meio do caos, contribuindo para uma melhoria do desempenho dos sectores na procura da eficácia dos seus processos internos e do produto final (Figueira, 2009; Vilar, 2013).

Os conceitos norma e regulamentação são muitas vezes confundidos, sendo classificados com o mesmo significado, no entanto são conceitos que estão relacionados, mas que têm um significado diferente (Dias, 2009). As Normas são documentos estabelecidos por consenso e aprovados por um organismo reconhecido que fornecem, para uso comum e repetido, regras, orientações ou características para atividades ou resultados, que visam a obtenção de um grau ideal de ordenação num dado contexto (Dias, 2009). As Regulamentações são exigências impostas pelos governos que especificam características do produto, processo ou serviço, inclusive as cláusulas administrativas aplicáveis com as quais a conformidade é obrigatória (Dias, 2009).

A implementação de um Sistema de Gestão da Qualidade segundo estas Normas implica o cumprimento de vários requisitos, especifica desde as responsabilidades que competem à administração, passando pela regulamentação de processos de aquisição e execução de serviços, até a garantia dos produtos aos clientes, no entanto estes variam conforme a especialidade analisada (Figueira, 2009; Vilar, 2013).

Nos últimos tempos tem sido crescente o cuidado das empresas em procurar diversos fatores de mudança e evolução através da implementação de Sistemas de Gestão, tendo como objetivo a garantia de que as empresas têm a capacidade de cumprir as exigências estabelecidas pelos seus clientes, adotando Normas de Boas Práticas de Fabrico, sendo motivação para os colaboradores e para a sociedade e todas as partes interessadas, cumprindo sempre com os requisitos impostos (Figueira, 2009; Vilar, 2013).

Em alguns mercados, as diferenças, tanto nos serviços como nos produtos, são tão impercetíveis que levam à ideia de um mercado comodista (Mauro & Chaves, 2014). Assim a qualidade no atendimento ou na produção é um forte fator de diferenciação das empresas, gerando maior

competitividade das mesmas no seu mercado de atuação. Em diversas situações, certificações específicas são exigidas às empresas para exportarem, participarem em congressos com órgãos públicos e proverem produtos e serviços para clientes específicos (Mauro & Chaves, 2014).

Um serviço tem qualidade se vai de encontro ou se supera expectativas (Nogueira & Gonçalves Junior, n.d.). Está-se constantemente a incentivar a procura de uma melhor qualidade no trabalho, no entanto, nem sempre partimos de uma definição clara do que é a qualidade (Nogueira & Gonçalves Junior, n.d.).

O termo qualidade é abrangente (Nogueira & Gonçalves Junior, n.d.). Este conceito tem sido aprimorado com o passar dos anos devido a uma competição cada vez mais assente entre as empresas (Nogueira & Gonçalves Junior, n.d.). Pode-se observar que as necessidades são variáveis e a capacidade de adaptação torna-se cada vez mais necessária para acompanhar o que é requerido (Nogueira & Gonçalves Junior, n.d.). Segundo a “International Standardization Organization” (NP EN ISO 9000:2015), organização não governamental independente, que desenvolve ferramentas de Normalização para ajudar empresas nas mais diversas áreas para a criação de um Sistema de Gestão da Qualidade, o termo qualidade é definido como “o grau em que um conjunto de características inerentes atende aos requisitos” sendo que, a palavra “qualidade” pode ser usada com adjetivos como mau, bom ou excelente e “Inerente” significa existir em algo, especialmente como uma característica permanente (ISO, 2015a). Ou seja, segundo a ISO, a qualidade é o grau de satisfação de requisitos dados por um conjunto de características intrínsecas (ISO, 2015a). Ao nível farmacêutico, a qualidade é um valor absoluto – ou existe ou não existe – e é a medida em que um produto ou serviço cumpre com os requisitos exigidos tendo em conta o fim a que se destina.

O conceito qualidade, Normatização e a regulamentação são a base para a garantia da qualidade de produtos farmacêuticos. A Indústria Farmacêutica utiliza várias Normas e Regulamentações no suporte do fabrico dum produto. As Normas ajudam a criar e manter um sistema de gestão capaz de executar todas as exigências Regulamentares, garantindo a focalização na qualidade, eficácia e segurança (Martins Gafaniz, 2011). Normalmente são aplicadas neste tipo de indústria Normas de Sistemas de Gestão pertencentes à “International Standardization Organization” (ISO), sendo também possível encontrar algumas orientações no “International Council for Harmonization” (ICH). Quanto às Regulamentações impostas, estas diferem de país para país, sendo que na União Europeia são aplicadas as orientações descritas na Farmacopeia Europeia e na Eudralex Volume 4 (Martins Gafaniz, 2011).

1.2. Motivação

Este estágio foi apresentado como sugestão pela Escola Superior de Biotecnologia da Universidade Católica do Porto, sendo o tema sugerido pela empresa Stematters, Biotecnologia e Medicina Regenerativa, SA (STM).

A motivação para abordar este tema “Gestão da qualidade na Indústria Farmacêutica” foi maioritariamente pelo entusiasmo de adquirir conhecimentos sobre Sistemas de Gestão da Qualidade, sobre os regulamentos gerais aplicados à área da indústria farmacêutica, mais

especificamente no âmbito de medicamentos experimentais e terapias celulares; sobre Boas Práticas de Fabrico (BPF), sobre conhecimentos normativos específicos relevantes nos domínios de produção e Controlo de Qualidade de medicamentos experimentais e ainda pela experiência de estagiar na empresa *STM*.

1.3. Objetivos e descrição sumária da dissertação

O objetivo deste estágio foi entender como se deve adotar um sistema de gestão de qualidade, quais os seus componentes e em que é que esse sistema influencia o desempenho de uma empresa. Para isso inicialmente foi necessário entender diversos princípios tais como:

- ✓ o conceito da qualidade;
- ✓ a importância da Normatização e da Normalização;
- ✓ o envolvimento da Comissão Europeia (CE) na “*European Medicines Agency*” (*EMA*) e na Autoridade Nacional (Portuguesa) do Medicamento e Produtos de Saúde (*INFARMED*) como instituições de regulamentação e controlo.
- ✓ a Eudralex como Legislação Europeia para garantir a qualidade na indústria farmacêutica;
- ✓ o que é a “*International Standardization Organization*” (*ISO*) e que influência esta tem na garantia da qualidade;
- ✓ outras instituições como “*International Council for Harmonisation*” (*ICH*) e a “*World Health Organization*” (*WHO*) e o seu papel perante outros países no mundo;
- ✓ e, por fim, o que é a acreditação e as auditorias e qual o papel destas nos Sistemas de Gestão de Qualidade;

Após o entendimento destes parâmetros foi possível então entender a dinâmica da empresa *STM* e como é que estas Normas e Regulamentações se aplicam na empresa no processo de controlo do fabrico dos produtos sendo a qualidade mantida, assegurando assim os objetivos de seus stakeholders (clientes, a empresa, seus funcionários e o meio envolvente).

2. Revisão bibliográfica

2.1. Qualidade

2.1.1. Conceitos da qualidade

A percepção de cada indivíduo leva a que o conceito da qualidade seja subjetivo, sendo que existem também diversos fatores que influenciam diretamente a sua definição, como por exemplo: a cultura, o tipo de produto ou serviço prestado, as necessidades e as expectativas (Figueiredo, 2015).

Segundo a “Associação Portuguesa para a Qualidade (APQ)” a qualidade é definida como “*a totalidade das características de um produto ou serviço que determinam a sua aptidão para satisfazer uma dada necessidade*” (Figueiredo, 2015).

Para a “*Association Française de Normalisation (AFNOR)*”, em português Associação Francesa de Normalização, a qualidade é descrita como a “*aptidão para satisfazer as necessidades dos utentes*” (Figueiredo, 2015).

O “*American National Standards Institute*” (ANSI) e a “*American Society for Quality Control*” (ASQC) definem qualidade como sendo “*o conjunto de características de um produto ou serviço que lhes permite satisfazer necessidades expressas ou implícitas*” (Figueiredo, 2015).

Segundo “*International Standardization Organization*” (NP EN ISO 9001:2015), a definição correta da qualidade é: “*qualidade é o grau de satisfação de requisitos dado por um conjunto de características intrínsecas, grau em que um conjunto de características inerentes de um objeto atende aos requisitos*” (ISO, 2015b).

O conceito de qualidade nem sempre é universal, como se pode verificar pelas afirmações anteriores, este tem evoluído ao longo dos anos e vários têm sido os autores e empresas a propor definições, cada um deles refletindo sobre perspectivas e abordagens diferentes a um conceito também dinâmico (Figueiredo, 2015). A multiplicidade de interpretações é o resultado de uma sociedade em constante evolução, que procura adaptar o conceito de qualidade, com origem na indústria, às especificidades de outros setores (Figueiredo, 2015). Por este motivo a qualidade é muitas vezes adjetivada de boa, má ou muito boa, definindo assim o grau de satisfação do cliente (Vilar, 2013). Esta satisfação será tanto maior quanto maior for o número de elementos diferenciadores intrínsecos ao produto adquirido, que corresponda ou ultrapasse as expectativas do cliente (Vilar, 2013).

2.1.2. Contextualização e evolução histórica da qualidade

Durante a evolução da qualidade pontos importantes destacaram-se, sendo que, as eras da qualidade, os precursores e as suas abordagens são os conteúdos essenciais da sua existência. No entanto para um melhor entendimento deste subcapítulo, no **Anexo I** está presente a história detalhada da qualidade até aos dias de hoje.

2.1.2.1. Eras da qualidade

Apesar da complexidade do tema e das marcações temporais entre as principais tendências, a evolução do assunto converge a um cenário de ampla complementaridade, entre os modelos predominantes de cada época (Martinelli, 2009).

Destaca-se que a evolução da qualidade aconteceu de modo que os conceitos, métodos e técnicas de cada fase não deixassem de ser utilizados nas eras subsequentes (Bachega & Rodrigues, 2015). Na realidade, as diferentes abordagens acabaram incorporadas aos métodos emergentes com o intuito de melhorar continuamente a gestão das empresas (Bachega & Rodrigues, 2015).

Uma abordagem interessante para a inter-relação entre as épocas é proposta por *Garvin*. Este classifica a evolução da qualidade em quatro eras: inspeção, controlo estatístico da qualidade; garantia da qualidade e sistema de “*Total Quality Control*” (Martinelli, 2009). No **Anexo II** está apresentada a **tabela 6.1** com as diferentes eras assim como as características que foram diferindo ao longo dos tempos.

2.1.2.2. Abordagens da qualidade

Ao longo de todos estes anos, foram abordados e desenvolvidos diversos conceitos de qualidade, dos quais se destacaram autores de referência com ideias inovadoras e teorias sobre a qualidade sendo a importância da gestão da qualidade nas empresas, a sua luta constante (Martinelli, 2009; Vilar, 2013). A **tabela 6.2** apresentada em **Anexo III** resume os ilustres mestres da qualidade e os aspetos principais dos seus métodos, sendo ainda possível verificar as suas abordagens com detalhe (Martinelli, 2009; Vilar, 2013).

2.1.2.3. As 7 Ferramentas da Qualidade

O autor responsável pelas 7 Ferramentas da Qualidade foi *Kaoru Ishikawa*, que em 1968, ao publicar um livro intitulado “*Gemba no QC Shuho*”, gerou uma preocupação em gerir a qualidade através resolução de problemas e melhorias de processos, técnicas e práticas para empresas japonesas (Magalhães, n.d.; Neyestani, 2017).

As ferramentas da qualidade são descritas como técnicas que podem ser utilizadas com a finalidade de definir, mensurar, analisar e propor soluções para problemas que eventualmente são encontrados e interferem no bom desempenho dos processos de trabalho (Magalhães, n.d.; Neyestani, 2017).

As ferramentas da qualidade são (Magalhães, n.d.; Neyestani, 2017):

- ✓ Análise de *Pareto*;
- ✓ Diagrama de Causa e Efeito, Diagrama Espinha de Peixe ou Diagrama de *Ishikawa*;
- ✓ Histograma;
- ✓ Fluxograma;
- ✓ Gráfico de dispersão;

- ✓ Gráficos de Controlo;
- ✓ Folhas de Controlo.

Estas 7 Ferramentas da Qualidade fazem parte de um grupo de métodos estatísticos elementares, que devem ser do conhecimento de todas as pessoas envolvidas com a empresa, do gerente aos colaboradores, e, por isso, devem fazer parte dos programas básicos de formações das empresas (Magalhães, n.d.; Neyestani, 2017).

Devidamente aplicadas, as sete ferramentas poderão levar as empresas a (Magalhães, n.d.; Neyestani, 2017):

- ✓ elevar os níveis de qualidade por meio da solução eficaz de problemas;
- ✓ diminuir os custos, com produtos e processos mais uniformes;
- ✓ executar projetos melhores;
- ✓ melhorar a cooperação em todos os níveis da empresa;
- ✓ identificar problemas existentes nos processos, fornecedores e produtos;
- ✓ identificar causas raízes dos problemas e solucioná-los de forma eficaz;

É necessário saber para que serve cada ferramenta e como aplicá-la, pois, somente assim será possível obter bons resultados (Magalhães, n.d.; Neyestani, 2017). No **Anexo IV** está a explicação detalhada de cada ferramenta assim como a **figura 6.2** que se refere a um processo para o uso das 7 Ferramentas da Qualidade.

2.2. Sistema de Gestão da Qualidade (SGQ)

A adoção de um Sistema de Gestão da Qualidade (SGQ) é uma decisão estratégica de uma empresa que pode ajudar a melhorar o seu desempenho global e proporcionar uma base sólida para iniciativas de desenvolvimento sustentável (ISO, 2015a).

Um SQG é definido como sendo um conjunto de elementos inter-relacionados de uma empresa, para o estabelecimento de políticas e objetivos, atingindo a finalidade dos processos (ISO, 2015a).

Os elementos incluídos neste tipo de sistema são (Vilar, 2013):

- ✓ política da qualidade;
- ✓ objetivos da qualidade;
- ✓ controlo da qualidade;
- ✓ garantia da qualidade;
- ✓ melhoria da qualidade;

De acordo com estas definições, a qualidade e o SGQ são o “motor” de uma empresa no caminho para o sucesso e reconhecimento no mercado comercial (Vilar, 2013).

Um SGQ inclui atividades que permitem às empresas identificar os seus objetivos e determinar os processos e recursos requeridos para atingir os resultados desejados, gere os processos e recursos que são necessários para proporcionar valor e obter resultados para as partes interessadas (ISO, 2015a). Permite ainda à gestão de topo otimizar a utilização dos recursos, tendo em consideração as consequências a longo e a curto prazo das suas decisões, proporciona os meios para identificar as

ações para tratar das consequências, desejadas ou não desejadas, do fornecimento de produtos e serviços (ISO, 2015a).

Para um SGQ funcionar em pleno numa empresa, devem ser identificados os seguintes pontos (Vilar, 2013):

- ✓ a determinação dos processos da empresa e as suas interações (mapa de processos);
- ✓ a definição do sistema documental.

Sendo assim, o SGQ baseia-se numa abordagem por processos pelo que, ao serem identificados, facilmente se separa os relevantes e os não relevantes para a empresa, orientando energias para áreas fundamentais de funcionamento (Vilar, 2013). Por outro lado, o sistema documental define as políticas, as metodologias, os documentos a utilizar, ou seja, as regras da organização evidenciando a conformidade da empresa (Vilar, 2013).

Nota: A conformidade é a satisfação com um ou mais requisitos, ou seja, é a satisfação com necessidades ou expectativas expressas que geralmente estão implícitas ou são obrigatórias.

2.3. Importância da Normatização e da Normalização

A competitividade cada vez mais incitada, somada às exigências crescentes dos mercados globalizados e das necessidades da sociedade, requer a adoção de novos métodos de gestão da produção e das empresas, que dependem da capacidade de incorporação de novas tecnologias de produtos e de processos, especialmente na atividade produtiva (IPQ, 2017).

A Normatização e a Normalização são muitas vezes associadas ao mesmo conceito, no entanto estes diferem, sendo que a Normatização é o ato de criar Normas enquanto a Normalização é o processo de aplicação das Normas, com o intuito de facilitar qualquer atividade na empresa (Marcondes De Rezende, 2005).

Assim sendo a implementação da Normalização torna-se importante nas empresas, pois acaba por ser um novo processo que traz benefícios como o/a (IPQ, n.d.a.):

- ✓ aumento da competitividade;
- ✓ compatibilidade e a capacidade de comunicação transparente;
- ✓ controlo sobre a variedade e a utilização eficiente dos materiais, energia e recursos humanos;
- ✓ economia de matérias-primas e dos tempos de produção, reduzindo os desperdícios;
- ✓ eliminação das barreiras ao comércio;
- ✓ facilidade de entrada em novos mercados;
- ✓ proteção dos consumidores e dos interesses da comunidade;
- ✓ redução do grau de incerteza do mercado;
- ✓ reflexo da investigação, desenvolvimento e inovação;
- ✓ segurança, saúde, proteção da vida e do ambiente;
- ✓ simplificação da grande variedade de produtos e procedimentos na vida quotidiana.

Também e não menos importante é necessário entender os princípios da Normalização sendo estes (IPQ, 2017):

- ✓ **Voluntariedade** – implica a cooperação voluntária de todos os representantes;
- ✓ **Transparência** – todas as partes interessadas devem ter disponibilizadas, a qualquer tempo, as informações relativas ao controlo, atividade e decisões sobre o processo de desenvolvimento de Normas técnicas;
- ✓ **Representatividade** – determina a consideração e representação de todas as partes interessadas;
- ✓ **Paridade** – equilíbrio das diferentes opiniões no processo de elaboração das Normas;
- ✓ **Simplificação** – processo de Normalização deve ter regras e procedimentos simples e acessíveis que garantem coerência, rapidez e a qualidade no desenvolvimento e implementação das Normas;
- ✓ **Consenso** – obriga a uma busca permanente de acordos coletivos nas decisões, isto é, na aceitação geral ou na ausência de firme oposição de um número significativo de partes interessadas quanto ao essencial de uma dada matéria.

Assim sendo Normalização busca a definição, a unificação e a simplificação, de forma racional, quer dos produtos acabados através do estabelecimento de documentos chamados Normas (IPQ, 2017). No **Anexo V** está apresentado um pequeno resumo do que são as Normas e qual o papel destas na Normalização, assim como que tipo de Normas existem e a sua influência na sociedade.

2.4. Organizações Regulamentares e de Normatização Nacionais e Internacionais

Neste subcapítulo serão abordadas algumas Organizações Regulamentares e de Normatização focadas em Sistemas de Gestão da Qualidade relacionadas com a área da saúde e com relevo para a atividade da *STM*.

2.4.1. Instituto Português da Qualidade (IPQ)

O Instituto Português da Qualidade, (IPQ), é um instituto público que, nos termos da lei orgânica aprovada pelo Decreto-Lei n.º 71/2012, de 21 de março, alterado pelo Decreto-Lei n.º 80/2014, de 15 de maio, tem por missão a coordenação do Sistema Português da Qualidade (SPQ) e de outros sistemas de qualificação regulamentar que lhe forem conferidos por lei, a promoção e a coordenação de atividades que visem contribuir para demonstrar a credibilidade da ação dos agentes económicos, bem como o desenvolvimento das atividades necessárias à sua função de Organismo Nacional de Normalização (ONN) e de Laboratório Nacional de Metrologia (LNM) (IPQ, n.d.b.).

Enquanto Organismo Nacional de Normalização (ONN), cabe ao IPQ coordenar diretamente ou com a colaboração de Organismos com funções de Normalização Setorial (ONS) por ele reconhecidos, a atividade normativa nacional (IPQ, n.d.b.). As Normas Portuguesas (NP) são, regra geral, elaboradas por Comissões Técnicas Portuguesas de Normalização (CT), nas quais participam especialistas representando todas as partes interessadas (ver **figura 2.1**) (Almacinha, 2018).

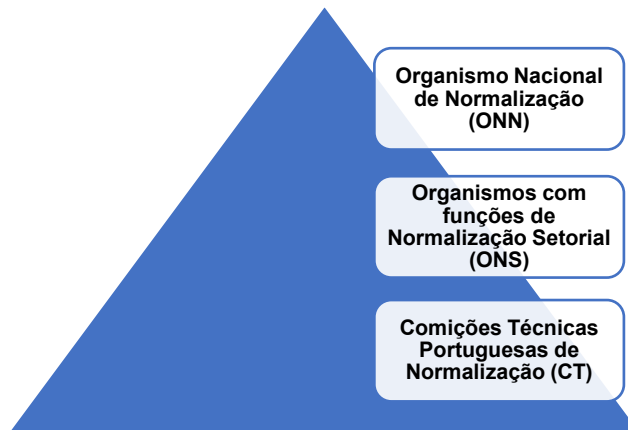


Figura 2.1 – Estrutura Portuguesa de Normalização adaptado de (Almacinha, n.d.).

O IPQ reconhece entidades públicas e privadas ou mistas como ONS, em domínios específicos, proporcionando às CT's o apoio necessário ao seu regular funcionamento. As Normas Portuguesas (NP) podem ser elaboradas diretamente pelas CT's ou resultar da adoção de Normas Regionais ou Internacionais, com a elaboração das respetivas versões portuguesas (NP EN, NP EN ISO ou NP ISO) (Almacinha, 2018).

Atualmente, a elaboração direta de Normas Portuguesas (NP), no seio das CT's, apenas se justifica em domínios de interesse exclusivamente nacional (Almacinha, 2018). Neste âmbito, cada CT começa por elaborar Anteprojetos da Norma (aNP) que, depois de aprovados pelo organismo que coordena essa CT, são transformados em Projetos da Norma (prNP) e sujeitos a inquérito público (Almacinha, 2018). Terminado o prazo de inquérito e caso os comentários recebidos não obriguem a submeter um prNP a novo inquérito, o documento é enviado ao ONN para aprovação e homologação (Almacinha, 2018).

Por outro lado, enquanto membro da União Europeia, Portugal deve adotar as Normas Europeias (EN), elaboradas no contexto do Comité Europeu de Normalização (CEN), as CTs dos respetivos domínios deverão preparar versões portuguesas desses documentos que serão editadas como Normas Portuguesas (NP EN e NP EN ISO) (Almacinha, 2018).

Finalmente, as Normas sobre assuntos de interesse mundial, elaboradas sob a direção da ISO, que não tenham sido objeto de acompanhamento no seio do CEN, deverão ser, após preparação e aprovação das respetivas versões portuguesas pelas CTs dos correspondentes domínios específicos, adotadas como Normas Portuguesas (NP EN ISO), pela ONN (Almacinha, 2018).

2.4.2. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (INFARMED)

A Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (INFARMED), é a representante de Portugal no Concelho Administrativo da *European Medicines Agency (EMA)* (INFARMED, 2012).

O INFARMED, sediado em Lisboa, é um instituto público de regime especial, nos termos da lei, integrado na administração indireta do Estado dotado de autonomia administrativa, financeira e de património próprio (INFARMED, 2012). Tem como missão regular e supervisionar os setores dos

medicamentos de uso humano e dos produtos de saúde, segundo os mais elevados padrões de proteção da saúde pública, e garantir os sucessos dos profissionais da saúde e dos cidadãos a medicamentos e produtos de saúde de qualidade, eficaz e seguros (INFARMED, 2012).

No **Anexo VI** está apresentado um pequeno resumo de como a IFAMED apresenta a sua organização governamental.

2.4.3. Comissão Europeia (CE)

A Comissão Europeia (CE) foi criada nos anos cinquenta ao abrigo dos tratados fundadores da União Europeia (UE) (União Europeia, 2007). É um ramo executivo com direito de iniciativa no domínio Legislativo e independente dos governos Nacionais. Tem por missão representar e defender os interesses da UE no seu conjunto (União Europeia, 2007).

A CE possui 27 membros, um por cada Estado Membro, sendo de que de cinco em cinco anos o mandato é alterado (União Europeia, 2007). Esta equipa é designada para gerir a instituição e tomar as decisões da sua competência (União Europeia, 2007). Os membros da Comissão são conhecidos por comissários e desempenham cargos políticos nos países representantes, no entanto são obrigados a zelar pelos interesses da União Europeia (UE) no seu conjunto e a não receber instruções dos governos Nacionais (União Europeia, 2007).

Seis meses antes das eleições para o Parlamento Europeu, é nomeada uma nova Comissão. O procedimento é o seguinte (União Europeia, 2007) :

- ✓ os governos Nacionais membros da CE designam por comum acordo o novo presidente da CE;
- ✓ o presidente da CE eleito é, seguidamente, aprovado pelo Parlamento;
- ✓ o presidente da CE seleciona, consultando os governos dos Estados Membros, os restantes membros da Comissão;
- ✓ o novo Parlamento realiza audições com cada comissário designado e dá o seu parecer sobre a composição de toda a equipa. Uma vez aprovada, a nova Comissão pode assumir oficialmente as suas funções.

A Comissão Europeia (CE) está sediada em Bruxelas (Bélgica), no entanto, a Comissão tem também serviços em Luxemburgo, representações em todos os países da UE e delegações em muitas capitais de todo o mundo (União Europeia, 2007).

As quatro funções principais da Comissão Europeia (CE) são (União Europeia, 2007):

- ✓ apresentar propostas Legislativas ao Parlamento e ao Conselho;
- ✓ gerir, executar as políticas e o orçamento da UE;
- ✓ garantir o cumprimento da Legislação da UE (em conjunto com o Tribunal de Justiça);
- ✓ representar a UE a nível Internacional, incumbindo-lhe, por exemplo, negociar acordos entre a UE e países terceiros.

2.4.3.1. European Medicines Agency (EMA)

As agências não são instituições da União Europeia (UE), são organismos criados por atos Legislativos específicos da UE para realizarem uma determinada missão (EMA, n.d.; INFARMED, 2010).

No caso da Agência Europeia de medicamentos (AEM), mais conhecida por *European Medicines Agency (EMA)*, esta foi criada em 1995, com o intuito de informar a Comissão Europeia (CE) da avaliação científica, supervisão e monitorização da segurança dos medicamentos na UE (EMA, n.d.; INFARMED, 2010).

Os princípios e regras de atuação da EMA são, nomeadamente (EMA, n.d.; INFARMED, 2010):

- ✓ o compromisso com a Saúde Pública e Animal;
- ✓ fornecer recomendações independentes baseadas na evidência científica, apoiada numa tecnologia de vanguarda e na experiência acumulada;
- ✓ incentivar a investigação e a inovação de modo a estimular o desenvolvimento de melhores medicamentos;
- ✓ valorizar o contributo dos diferentes parceiros;
- ✓ assumir a melhoria contínua dos procedimentos internos e serviços prestados tendo a qualidade como princípio;
- ✓ reconhecer os valores éticos, tanto profissionais como pessoais;
- ✓ comunicar de forma transparente e clara com todos os seus públicos (externos e internos);
- ✓ promover o bem-estar, motivação e crescimento profissional de todos os seus colaboradores.

No **Anexo VII** encontra-se apresentado o sistema organizacional da EMA.

2.4.3.2. EudraLex

A *EudraLex* é o conjunto de regulamentos que regem os medicamentos na União Europeia (UE). A Comissão Europeia (CE), após consulta com *European Medicines Agency (EMA)*, os Estados-Membros e as partes envolvidas, formula e publica esta Legislação (Comissão Europeia, n.d.).

A *EudraLex* é composta por 10 volumes, sendo que (Comissão Europeia, n.d.):

- ✓ Em relação aos medicamentos para uso humano:
 - **Volume 1** – Legislação Farmacêutica para Medicamentos de uso Humano (*“Pharmaceutical legislation for medicinal products for human use”*);
 - **Volume 2** – Legislação Farmacêutica para Notificação dos Requerentes e Orientações Regulamentares Relativas a Medicamentos para uso Humano (*“Pharmaceutical legislation on notice to applicants and regulatory guidelines for medicinal products for human use”*);
 - **Volume 2A** – Procedimentos de Autorização de Introdução no Mercado (*“Procedures for marketing authorisation”*);

- **Volume 2B** – Apresentação e Conteúdo do Dossiê de Candidatura (*“Presentation and content of the dossier”*);
- **Volume 2C** – Orientações Regulamentares (*“Regulatory Guidelines”*);
- **Volume 3** – Orientações Científicas para Produtos Medicinais para uso Humano (*“Scientific guidelines for medicinal products for human use”*);
- ✓ Relativo a Medicamentos para uso humano e medicamentos experimentais:
 - **Volume 10** – Orientações para Ensaios Clínicos (*“Clinical trials guidelines”*);
- ✓ Em relação aos medicamentos veterinários:
 - **Volume 5** – Legislação Farmacêutica para Medicamentos para uso Veterinário (*“Pharmaceutical legislation for medicinal products for veterinary use”*);
 - **Volume 6** – Notificação aos Requerentes e Orientações Regulamentares Relativas a Medicamentos de Uso Veterinário (*“Notice to applicants and regulatory guidelines for medicinal products for veterinary use”*);
 - **Volume 7** – Orientações Científicas para o uso de Medicamentos para uso Veterinário (*“Scientific guidelines for medicinal products for veterinary use”*);
 - **Volume 8** – Orientações de Limites Máximos de Resíduos (*“Maximum residue limits guidelines” (MRLs)*);
- ✓ Relativamente aos medicamentos para uso humano e veterinário:
 - **Volume 4** – Orientações de Boas Práticas de Fabrico (*“Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines”*);
 - **Volume 9** – Orientações de Farmacovigilância (*“Pharmacovigilance guidelines”*);

2.4.4. International Standardization Organization (ISO)

Como já referido no **Anexo I**, na década de 80, a Organização Internacional de Normalização, em inglês, “International Organization for Standardization (ISO)” (nome ISO é derivado da palavra grega “isos”, que significa igual), criou uma norma de carácter voluntário que tinha por objetivo tornar-se um modelo de sistema de garantia da qualidade (LEAD, 2017; Martinelli, 2009). O sistema difundiu-se rapidamente, através da série ISO 9000, e tornou-se a maior referência em padronização e garantia de qualidade do mundo corporativo atual (LEAD, 2017; Martinelli, 2009).

No entanto, a organização começou em 1926 como a Federação Internacional das Associações Nacionais de Padronização (ISA), e o seu objetivo era criar padrões no campo da engenharia mecânica, mas foi-se disseminando durante a Segunda Guerra Mundial (LEAD, 2017; Martinelli, 2009).

Em 1946, em Londres, 65 delegados de 25 países reuniram-se para discutir o futuro da Normalização Internacional (LEAD, 2017; Martinelli, 2009). Em 1947, a “*International Organization for Standardization (ISO)*” passou a existir oficialmente, com 67 comités técnicos (grupos de especialistas com foco num assunto específico) (LEAD, 2017; Martinelli, 2009).

Atualmente, a “*International Organization for Standardization (ISO)*” é uma organização não governamental independente, composta por membros de órgãos Nacionais de Normalização de 167

países (LEAD, 2017; Martinelli, 2009). Os membros desta organização desempenham um papel vital na forma como operam, reunindo -se uma vez por ano numa Assembleia Geral em que decidem os objetivos estratégicos da organização (ISO, n.d.b.).

Relativamente á informação sobre a organização, os membros, e o financiamento da ISO, esta encontra-se no **Anexo VIII**.

2.4.4.1. Os seis passos de revisão das Normas ISO

As Normas ISO são acordadas internacionalmente sobre recursos como terminologia, compatibilidade, saúde, segurança e meio ambiente ajudando as empresas a comprar e vender mercadorias internacionalmente (LEAD, n.d.) . É importante salientar que estas Normas tem um ciclo de vida, em que de cinco em cinco anos, são sujeitas a processos de revisão, onde é possível examinar se as mudanças tecnológicas, sociais ou científicas afetaram em alguma situação as Normas (LEAD, n.d.) . Consoante esta análise depois é possível determinar se é necessário mantê-las, atualizá-las ou declará-las obsoletas (LEAD, n.d.) .

Estas revisões são realizadas por comités técnicos, em inglês “*technical committees*” (TC) pertencentes ao “*International Organization for Standardization (ISO)*” (LEAD, n.d.). O processo de revisão é dividido em etapas e é gerenciado pelo respetivo TC. A **figura 2.2** é um esquema dos seis passos que são realizados, na revisão das Normas (LEAD, n.d.) .

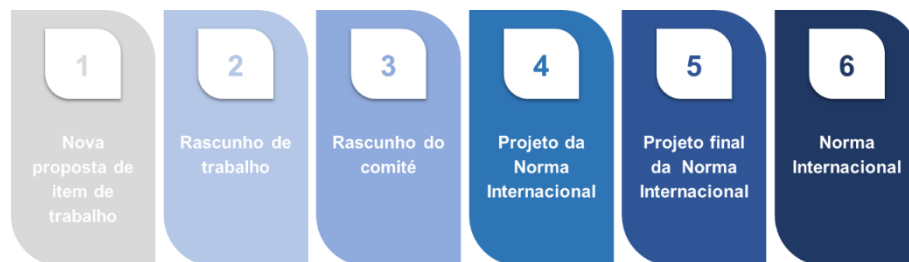


Figura 2.2 – Seis etapas de revisão das Normas ISO, adaptado de (LEAD, n.d.).

Como é possível observar na imagem as etapas de revisão das Normas ISO são seis em que, no primeiro passo referente à Nova proposta de Item de Trabalho, *em inglês* “*New Work Item Proposal*” (NWIP), o padrão Internacional existente é verificado para determinar se algo necessita de ser adicionado ou alterado. Estas adições ou alterações são submetidas aos comités técnicos “*technical committees*” (TC) para aprovação (LEAD, n.d.).

No segundo passo, passa-se a ter um rascunho de trabalho, em inglês “*Working Draft*” (WD) (LEAD, n.d.). Nesta etapa o comité cria um grupo de trabalho para preparar o rascunho da versão revista do padrão que integra todos os NWIP são aceites (LEAD, n.d.). Os Subcomités Especiais (em inglês “*Special subcommittees*” (SCs) são encarregues das diferentes secções do documento e especialistas no assunto são consultados conforme necessário (LEAD, n.d.). O grupo de trabalho elabora versões sucessivas do WD até aceitação de um rascunho (“*draft*”) final (LEAD, n.d.). O WD é então enviado ao comité técnico (LEAD, n.d.).

Na terceira etapa o WD torna-se o rascunho do comité (“*Committee Draft*” (CD)) (LEAD, n.d.). Os membros do TC comentam e votam em CDs sucessivos até se chegar a um consenso sobre o conteúdo técnico (LEAD, n.d.). Até esse passo o rascunho ainda não foi visto por ninguém fora do grupo de trabalho, dos especialistas consultados ou do TC (LEAD, n.d.).

Na quarta etapa o documento passa a ter como designação Projeto da Norma Internacional (“*Draft International Standard (DIS)*”), em que no final da etapa do CD, o documento é aprovado para registo como DIS, e é então submetido à Secretaria Central da ISO (LEAD, n.d.). É distribuído a todos os membros da ISO, que têm três meses para votar e comentar sobre ele (LEAD, n.d.). O TC e os SCs levam em consideração todos os comentários dos membros da ISO (LEAD, n.d.). O DIS é revisto e reenviado para votação (LEAD, n.d.). Embora não seja obrigatório, é muito comum que o comité dê um passo adicional de aprovação (5ª etapa) (LEAD, n.d.). Este é frequente no caso das principais Normas, como ISO 9000 e 14000 (LEAD, n.d.).

A quinta etapa, Projeto final da Norma Internacional ou “*Final Draft International Standard (FDIS)*”, passa por ser uma aprovação extra, o FDIS é submetido à secretaria central da ISO pelo comité e é distribuído a todos os membros da ISO por um período de votação de dois meses (LEAD, n.d.).

Por fim é finalizada a Norma Internacional, “International Standard” que uma vez aprovado o FDIS, o conteúdo técnico não pode ser modificado (LEAD, n.d.). O documento final é submetido para publicação, este passa por um processo de revisão para correções editoriais e depois é publicado como padrão Internacional (LEAD, n.d.).

2.4.4.2. Família das Normas ISO 9000

As Normas ISO de maior ênfase são as referentes ao Sistema de Gestão (ISO, n.d.b.). Os referenciais normativos da família das Normas ISO 9000 representam a unanimidade mundial acerca de boas práticas de gestão, e têm por objetivo garantir o fornecimento de produtos que satisfaçam os requisitos dos clientes, prevenindo problemas e dando ênfase à melhoria contínua (ISO, n.d.b.).

A família ISO 9000 inclui atualmente quatro Normas centrais e um número significativo de Normas de suporte (relatórios técnicos e documentos orientadores) (ISO, n.d.b.). As quatro Normas principais são (Coelho, 2015):

- ✓ **NP EN ISO 9000:2015:** “Sistemas de Gestão da Qualidade. Fundamentos e vocabulário” - Descreve os princípios fundamentais dos Sistemas de Gestão da Qualidade que são objeto das Normas da família ISO 9000 e define os termos relacionados;
- ✓ **NP EN ISO 9001:2015:** “Sistemas de Gestão da Qualidade. Requisitos” - especifica os requisitos de um SGQ a utilizar sempre que uma organização tem necessidade de demonstrar a sua capacidade para fornecer produtos/serviços que satisfaçam tanto os requisitos dos clientes como dos regulamentos aplicáveis e tenham em vista o aumento da satisfação dos clientes;
- ✓ **NP EN ISO 9004:2018:** “Sistemas de Gestão da Qualidade. Qualidade de uma organização - Orientação para alcançar o sucesso sustentado.” - fornece linhas de orientação que consideram tanto a eficácia como a eficiência de um Sistema de Gestão da

Qualidade. O objetivo desta norma é a melhoria do desempenho da organização e a satisfação dos seus clientes e das outras partes interessadas;

- ✓ **EN ISO 19011:2018:** “*Guidelines for Auditing Management Systems*”, em português Orientações para auditorias de Sistemas de Gestão - Dá orientação para a execução de auditorias a Sistemas de Gestão da Qualidade.

Para além destas existem diversas ISO, dependendo do mercado alvo e do tipo de produção das empresas (Coelho, 2015). Consoante a atividade, as ISO podem tornar-se mais específicas como, por exemplo, a ISO 13485 que identifica os requisitos de Sistemas de Gestão da Qualidade para Dispositivos Médicos (Coelho, 2015). Regra geral as Normas específicas têm uma origem e mecânica funcional baseada nas Normas gerais como é o caso da relação entre ISO 9001 e ISO 13485 ou ISO 14001 (ambiente) (Coelho, 2015).

É importante ressaltar que a norma não define exatamente o sistema de qualidade a ser aplicado pelas organizações, apenas descreve as condições a serem usadas para construir o sistema (Coelho, 2015). Além disso, a certificação não é um requisito da norma e a própria ISO não realiza auditoria e certificação (Coelho, 2015). Esses serviços são executados independentemente da ISO por outros organismos de certificação (Coelho, 2015).

Ano após ano, o número de sistemas de qualidade baseados nesta norma continua a crescer em todo o mundo e já existem mais de 1 milhão de organizações que foram auditadas e certificadas por organismos de certificação independentes (Coelho, 2015). Certamente, atualmente, a certificação ISO 9001 não pode ser considerada simplesmente como um “modismo” de gestão (Coelho, 2015).

2.4.5. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH)

O Conselho Internacional para Harmonização de Requisitos Técnicos para Produtos Farmacêuticos para Uso Humano, em inglês “International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH)” é um conselho que reúne as autoridades reguladoras e a indústria farmacêutica para discutir aspetos científicos e técnicos de produtos farmacêuticos e desenvolver orientações para Harmonização dos requisitos exigidos para a colocação de medicamentos no mercado dos países aderentes. (ICH, n.d.).

O nascimento do ICH ocorreu numa reunião em abril de 1990, organizada pela Federação Europeia das Indústrias e Associações Farmacêuticas”, em inglês “*European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations*” (EFPIA) em Bruxelas (ICH, n.d.). Os representantes das agências reguladoras e associações industriais da Europa, Japão e Estados Unidos reuniram-se, principalmente, para planear uma conferência Internacional e para discutir as implicações mais amplas e os termos de referência do ICH (ICH, n.d.).

Na primeira reunião do Comité Diretivo do ICH (“*ICH Steering Committee*”) foram acordados os termos de referência e foi decidido que os tópicos selecionados para Harmonização seriam divididos em segurança, qualidade e eficácia para refletir os três critérios que são a base para aprovar e autorizar novos medicamentos (ICH, n.d.).

Desde então o processo do ICH evoluiu gradualmente (ICH, n.d.). O ICH viu um progresso significativo no desenvolvimento das orientações sobre tópicos de segurança, qualidade e eficácia, mas também no desenvolvimento realizado em trabalhos de vários tópicos multidisciplinares importantes, que incluíram o Dicionário Médico para Atividades Regulatórias “*Medical Dictionary for Regulatory Activities*” (*MedDRA*) e o Documento Técnico Comum e (“*Common Technical Document*” (*CTD*)) (ICH, n.d.).

Atualmente a atenção do ICH está voltada para o alargamento dos benefícios da Harmonização para além das regiões fundadoras do ICH (ICH, n.d.). Um passo significativo foi dado em 2015, que viu o ICH passar por uma série de mudanças organizacionais (ICH, n.d.). Essas mudanças constituíram uma série de reformas, incluindo (ICH, n.d.):

- ✓ aumentar o alcance Internacional;
- ✓ mudar a estrutura governamental do ICH;
- ✓ divulgar mais informações sobre os processos de ICH para um número maior de partes interessadas;
- ✓ e estabelecer o ICH como uma entidade legal para fornecer uma estrutura operacional mais estável.

A Harmonização regulatória oferece muitos benefícios diretos tanto para as autoridades reguladoras quanto para a indústria farmacêutica, com impacto benéfico para a proteção da saúde pública (ICH, n.d.). Os principais benefícios incluem (ICH, n.d.) :

- ✓ evitar a duplicação de ensaios clínicos em humanos e minimizar o uso de testes em animais sem comprometer a segurança e a eficácia;
- ✓ agilizar o processo de avaliação regulamentar para pedidos de novos medicamentos;
- ✓ e reduzir os tempos de desenvolvimento e recursos para o desenvolvimento de medicamentos.

Levar esta mensagem vital às partes interessadas e ao público em geral de maneira acessível e compreensível é importante para o ICH, e serve como um mecanismo para construir confiança (ICH, n.d.).

2.4.5.1. Organização governamental do ICH

O ICH é composto por uma Secretária-geral, uma Assembleia, um Comité de Gestão, por um Comité de Gestão da MedDRA, um conjunto de Coordenadores, por Grupos de trabalho de orientações ICH e por auditores (ICH, n.d.) . Cada um destes setores tem papéis importantes a desempenhar nesta instituição. A **figura 2.3** retrata um esquema de como estes setores se interagem (ICH, n.d.).

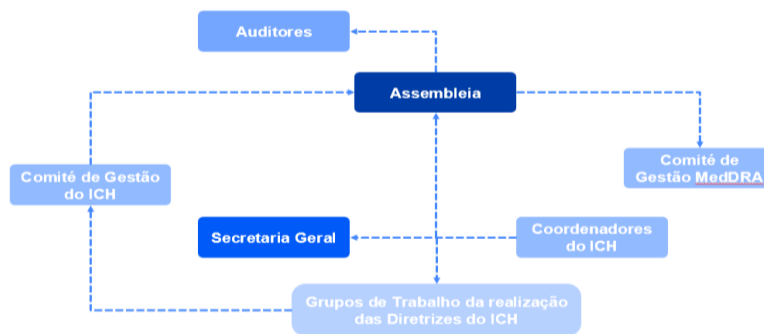


Figura 2.3 – Organização governamental do ICH, adaptado de (ICH, n.d.).

A Assembleia do ICH é composta por todos os membros e observadores da instituição, reúne-se semestralmente e adota decisões particulares sobre assuntos como os estatutos, admissão de novos membros e observadores e a adoção das orientações ICH (ICH, n.d.).

A Secretaria-Geral do ICH é responsável pela gestão quotidiana, coordenando as atividades e prestando apoio à Assembleia, ao Comitê de Gestão do ICH e aos seus Grupos de Trabalho (ICH, n.d.). A Secretaria do ICH também presta apoio ao Comitê de Gestão do ICH MedDRA (ICH, n.d.). A Secretaria está localizada em Genebra, Suíça (ICH, n.d.).

Relativamente ao Comitê de Gestão do ICH (*“ICH Management Committee” (MC)*), é possível referir tem funções como o supervisionamento dos aspetos operacionais do ICH em nome de todos os Membros, incluindo assuntos administrativos e financeiros e supervisão dos Grupos de Trabalho (*“Working Groups (WGs)”*) e é responsável por apresentar recomendações ou propostas à Assembleia na preparação das discussões da Assembleia (ICH, n.d.).

Os coordenadores do ICH atuam como principal ponto de contato com a Secretaria-Geral do ICH (ICH, n.d.). Eles garantem a distribuição adequada dos documentos para as pessoas apropriadas e são responsáveis pelo acompanhamento das ações dentro dos prazos atribuídos (ICH, n.d.). Eles também auxiliam na comunicação entre o Comitê de Gestão do ICH, a Assembleia e os Grupos de Trabalho do ICH, conforme necessário (ICH, n.d.).

Os WGs são estabelecidos para cada tópico selecionado para a Harmonização (ICH, n.d.). Existem vários tipos de WGs no ICH (ICH, n.d.):

- ✓ **Grupo de Trabalho de Especialistas (*“Expert Working Group” (EWG)*)**: é encarregue de desenvolver uma orientação Harmonizada que atenda aos objetivos do Documento Conceitual e do Plano de Negócios;
- ✓ **Grupo de Trabalho de Implementação (*“Implementation Working Group” (IWG)*)**: tem a tarefa de desenvolver perguntas e respostas para facilitar a implementação das orientações existentes;
- ✓ **Grupo de trabalho informal (*“Informal Working Group”*)**: é formado antes de qualquer atividade oficial de Harmonização do ICH com os objetivos de desenvolver/finalizar um Documento Conceitual, bem como desenvolver um Plano de Negócios;
- ✓ **Grupo de Discussão (*“Discussion Group”*)**: é um grupo estabelecido para discutir considerações ou pontos de vista científicos específicos, por exemplo, vinculados a um Documento de Reflexão do ICH.

Os membros e observadores do ICH nomeiam especialistas para participar dos WGs de acordo com os procedimentos aplicáveis nas Regras de Procedimento da Assembleia e nos Procedimentos Operacionais Padrão do EWG/IWG (ICH, n.d.). Um Relator de um dos Membros é designado pela Assembleia para conduzir as discussões científicas do WGs (ICH, n.d.). O Comité Gestor supervisiona continuamente o trabalho dos WGs, enquanto a Assembleia recebe relatórios sobre o andamento de cada WGs por ocasião de suas reuniões presenciais semestrais (ICH, n.d.).

Relativamente ao Comité de Gestão MedDRA (*“MedDRA Management Committee” (MC)*), este é responsável pela direção do MedDRA, um dicionário padronizado do ICH de terminologia médica (ICH, n.d.). O MedDRA MC é elaborado pela Europa (Comissão Europeia (CE); *“European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations” (EFPIA)*), Japão (*“Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan” (MHLW); “Pharmaceuticals and Medical Devices Agency” (PMDA); “Japan Pharmaceutical Manufacturers Association” (JPMA)*), Estados Unidos (*“Food and Drug Administration (FDA)”*); *“Pharmaceutical Research and Manufacturers of America” (PhRMA)*, Reino Unido (*“Medicines & Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA)”*); Canadá e Organização Mundial de Saúde OMS (como observador) (ICH, n.d.).

Os auditores são nomeados pela Assembleia, isto é a Assembleia nomeia uma empresa de auditoria como Auditor. Os Auditores são nomeados por um período de dois anos, podendo ser reconduzidos e a sua responsabilidade é auditar as demonstrações financeiras da Associação na conclusão de cada ano fiscal (ICH, n.d.). Eles devem garantir que a contabilidade da Associação esteja em conformidade com a lei suíça e os princípios contabilísticos geralmente aceites (ICH, n.d.).

2.4.5.2. Membros e observadores

Até o momento, ICH é composto por membros (membros fundadores reguladores, membros reguladores, membros permanentes reguladores, membros fundadores da indústria e membros da indústria) e observadores (observadores permanentes, autoridades administrativas ou Legislativas, iniciativas de Harmonização regional, organizações da indústria farmacêutica e organizações Internacionais reguladas) (ICH, n.d.). Contabilizados existem 19 membros e os 35 observadores (ICH, n.d.).

2.4.5.3. Documentos ICH

Em geral, o ICH publica os documentos imediatamente após a ocorrência de um evento, embora em casos específicos isso possa não ser possível (ICH, n.d.).

No ICH, certos documentos devem passar por um processo de revisão para garantir clareza e precisão antes de serem libertados para publicação (ICH, n.d.). Devido ao fato de que o ICH adota uma abordagem de consenso para a maioria de suas atividades, os membros do ICH podem ter a oportunidade de alterar ou adicionar informações aos documentos (ICH, n.d.). Assim que todos os Membros estiverem satisfeitos, as informações podem seguir para publicação (ICH, n.d.).

2.4.5.3.1. Implementação das orientações ICH

As atividades de Harmonização do ICH dividem-se em 4 categorias (ICH, n.d.):

- ✓ procedimento formal ICH (“*Formal ICH Procedure*”);
- ✓ procedimento de perguntas e respostas (“*Questions & Answers Procedure*”);
- ✓ procedimento de revisão (“*Revision Procedure*”);
- ✓ procedimento de manutenção (“*Maintenance Procedure*”), dependendo da atividade a ser realizada.

No **Anexo IX** encontra-se toda a informação de como estas 4 categorias são implementadas. Cada atividade de Harmonização é iniciada por um documento conceptual que é um breve resumo da proposta. Dependendo da categoria da atividade de Harmonização, também pode ser necessário um plano de negócios.

2.4.5.4. Financiamento

A Associação ICH é financiada por quotas anuais, cabendo à Assembleia da ICH aprovar o orçamento anual da Associação e o valor das quotas, bem como outros meios financeiros a serem angariados para o próximo ano fiscal (ICH, n.d.) . .

A aprovação do orçamento anual pela Assembleia do ICH é baseada em rascunhos preparados pelo Comité de Gestão do ICH. A Comissão de Gestão é responsável por apresentar à Assembleia recomendações sobre questões financeiras, bem como propostas de quotas e meios financeiros a angariar (ICH, n.d.) .O planeamento orçamentário plurianual serve para promover a estabilidade nas taxas de adesão e garantir os fundos necessários para apoiar as operações do ICH, que incluem a administração de um Secretariado permanente do ICH e a realização de reuniões semestrais dos órgãos dirigentes do ICH e grupos de trabalho técnicos (ICH, n.d.) .

2.4.6. World Health Organization (WHO)

A Organização Mundial de Saúde (OMS), conhecida por “*World Health Organization*” (*WHO*), fundada em 1948, é a agência das Nações Unidas que conecta países, parceiros e pessoas para promover a saúde, manter o mundo seguro e servir aos vulneráveis (WHO, n.d.). Lidera os esforços globais para expandir a cobertura universal de saúde, dirigindo e coordenando respostas mundiais às emergências de saúde (WHO, n.d.). Sediada em Genebra na Suíça, desempenha um papel essencial na melhoria dos sistemas de saúde locais e na coordenação da resposta global às ameaças à saúde (WHO, n.d.) .

2.4.6.1. Organização governamental da WHO

A WHO é liderada pelo Diretor Geral, que é nomeado pela Assembleia da Saúde, este é o principal responsável técnico e administrativo da WHO (WHO, n.d.).

A Assembleia Mundial da Saúde é o órgão decisório da WHO. Ela conta com a participação de delegações de todos os Estados Membros da WHO e concentra-se numa agenda de saúde específica preparada pelo Conselho Executivo (WHO, n.d.). As principais funções da Assembleia Mundial da Saúde são determinar as políticas da Organização, nomear o Diretor-Geral, supervisionar as políticas financeiras e revisar e aprovar o orçamento-programa proposto (WHO, n.d.).

A Diretoria Executiva ou Conselho Executivo é composto por 34 membros tecnicamente qualificados, eleitos para mandatos de três anos (WHO, n.d.). A reunião anual do Conselho Executivo é realizada em janeiro, na qual os membros concordam com a agenda da Assembleia Mundial da Saúde e as resoluções a serem consideradas pela Assembleia da Saúde (WHO, n.d.). Uma segunda reunião mais curta ocorre em maio, como acompanhamento da Assembleia da Saúde (WHO, n.d.). As principais funções do Conselho Executivo são implementar as decisões e políticas da Assembleia da Saúde, aconselhar e facilitar o seu trabalho em geral (WHO, n.d.).

A WHO possui como constituição princípios como (WHO, n.d.) :

- ✓ a saúde é um estado de completo bem-estar físico, mental e social e não apenas a ausência de doença ou enfermidade;
- ✓ o mais alto padrão possível de saúde é um dos direitos fundamentais de todo ser humano, sem distinção de raça, religião, crença política, condição económica ou social;
- ✓ a saúde de todos os povos é fundamental para a obtenção da paz e da segurança e depende da mais plena cooperação dos indivíduos e dos Estados Membros;
- ✓ a conquista de qualquer estado na promoção e proteção da saúde é de valor para todos;
- ✓ o desenvolvimento desigual em diferentes países na promoção da saúde e controlo de doenças, especialmente doenças transmissíveis, é um perigo comum;
- ✓ O desenvolvimento saudável da criança é de fundamental importância; a capacidade de viver Harmoniosamente em um ambiente total em mudança é essencial para tal desenvolvimento;
- ✓ A extensão a todos os povos dos benefícios dos conhecimentos médicos, psicológicos e afins é essencial para a plena realização da saúde;
- ✓ A opinião informada e a cooperação ativa por parte do público são da maior importância para a melhoria da saúde das pessoas;
- ✓ Os governos têm uma responsabilidade pela saúde de seus povos que só pode ser cumprida mediante a provisão de medidas sanitárias e sociais adequadas.

A Constituição foi adotada pela Conferência Internacional de Saúde realizada em Nova York de 19 de junho a 22 de julho de 1946, onde foi assinada a 22 de julho de 1946 pelos representantes de 61 Estados Membros e entrou em vigor em 7 de abril de 1948 (WHO, n.d.).

No **Anexo X** estão apresentados 3 subcapítulos que se relacionam a apresentação dos membros, com as orientações da WHO e como estas são realizadas e sobre o financiamento desta organização.

2.5. Acreditação

A acreditação consiste na avaliação e reconhecimento da capacidade técnica de entidades para efetuar atividades específicas de avaliação da conformidade (por exemplo: ensaios, calibrações, certificações e inspeções) (IPAC, n.d.) .

A atividade de acreditação está sujeita a Legislação comunitária que obriga a um funcionamento Harmonizado, verificado através de um sistema de avaliação (IPAC, n.d.). Em consequência, cada Estado-Membro da União Europeia (UE) designou um único organismo nacional de acreditação, tendo em Portugal essa missão sido atribuída ao IPAC, conforme disposto no Decreto-lei n.º 23/2011, de 11 de fevereiro (IPAC, n.d.).

2.5.1. “European Accreditation (EA)”

A Acreditação Europeia (“*European Accreditation (EA)*”), ou seja, a cooperação Europeia para a acreditação, é uma associação sem fins lucrativos, registada na Holanda (EA, n.d.). É formalmente nomeada pela Comissão Europeia no Regulamento (CE) n.º 765/2008 para desenvolver e manter um acordo multilateral de reconhecimento mútuo (“*multilateral agreement of mutual recognition*” (*EA MLA*)), baseado numa infraestrutura de acreditação Harmonizada (EA, n.d.).

O EA MLA existe para facilitar o comércio justo, garantir a qualidade dos produtos e serviços e reduzir as barreiras técnicas ao comércio (EA, n.d.). Tem atualmente 49 membros sendo estes os, Organismos Nacionais de Acreditação (“*National Accreditation Bodies*” (*NAB*)), que são oficialmente reconhecidos pelos governos Nacionais para avaliar e verificar – de acordo com os padrões Internacionais – as organizações que realizam atividades de avaliação de conformidade, como certificação, verificação, inspeção, teste e calibração (EA, n.d.).

Consumidores, empresas e reguladores de todo o mundo buscam ter confiança nos bens e serviços que compram e usam (EA, n.d.). Como consequência, tem havido um crescimento nas Normas Nacionais e Internacionais especificadas para produtos, processos e serviços (EA, n.d.). Quando aplicados corretamente, eles podem tornar a vida mais segura, saudável e fácil para todos e podem permitir a comunicação e o comércio, ao mesmo tempo em que permitem que os recursos sejam usados com mais eficiência (EA, n.d.).

As organizações que verificam a conformidade com os padrões devem ter competência técnica e integridade para realizar esses serviços de avaliação (EA, n.d.). A EA avalia os seus membros do (*NAB*), onde estes posteriormente avaliam os órgãos de certificação e inspeção, testes, laboratórios médicos e de calibração, bem como órgãos de validação e verificação em cada país (EA, n.d.).

Se um Organismo de Avaliação da Conformidade for credenciado por um dos Membros da rede EA, os seus clientes podem ter confiança na competência, independência e imparcialidade do seu trabalho de avaliação de conformidades (EA, n.d.).

O Regulamento (CE) n.º 765/2008 e as Normas da série ISO/IEC 17000 fornecem o conjunto de regras a serem utilizadas pela EA e pelos seus Organismos Nacionais de Acreditação (EA, n.d.).

2.5.2. Instituto Português de Acreditação (IPAC)

Como já foi referido anteriormente, o organismo nacional de acreditação em Portugal é o Instituto Português de Acreditação (IPAC) (IPAC, n.d.; IPAC, 2019).

O IPAC é membro da infraestrutura Europeia de acreditação, a Acreditação Europeia (“*European Accreditation*” (EA)), bem como das estruturas mundiais de acreditação, a Cooperação Internacional de Acreditação de Laboratórios (“*International Laboratory Accreditation Cooperation*” (ILAC)) e o Fórum Internacional de Acreditação (“*International Accreditation Forum*” (IAF)) (IPAC, n.d.; IPAC, 2019).

Tem por missão prestar serviços de acreditação, reconhecendo a competência técnica dos organismos de avaliação da conformidade (OAC) atuantes no mercado (IPAC, n.d.; IPAC, 2019). O IPAC atua assim como um regulador técnico dos OAC, nomeadamente laboratórios de ensaio e calibração, clínicos, organismos de inspeção, organismos de certificação e verificadores (IPAC, n.d.; IPAC, 2019).

Para executar as suas tarefas de avaliação, o IPAC seleciona, treina e qualifica um conjunto de avaliadores e peritos, que estão vinculados aos deveres de segredo profissional, imparcialidade e independência (IPAC, n.d.; IPAC, 2019).

O sistema nacional de acreditação gerido pelo IPAC consiste no conjunto de regras e procedimentos usados para o reconhecimento da competência técnica de entidades para efetuarem atividades de avaliação da conformidade especificadas (IPAC, n.d.; IPAC, 2019). Dado que o sistema nacional de acreditação gerido pelo IPAC se baseia em Normas de funcionamento e de acreditação adotadas internacionalmente, é possível a participação em Acordos de Reconhecimento Mútuo entre organismos de acreditação (IPAC, n.d.; IPAC, 2019). Para tal, o IPAC é sujeito ao sistema de avaliações pelos pares da EA e divulga publicamente o resultado dessas avaliações - a avaliação da EA serve para efeitos do IAF e ILAC (IPAC, n.d.; IPAC, 2019).

O sistema nacional de acreditação é aberto a qualquer entidade, independentemente da sua dimensão, atividade ou eventual associação com outros grupos ou instituições, de ter natureza pública ou privada, com ou sem fins lucrativos, desde que cumpra os critérios de acreditação correspondentes (IPAC, n.d.; IPAC, 2019). O IPAC, como organismo nacional de acreditação, exerce preferencialmente a sua atividade no território da República Portuguesa (IPAC, n.d.; IPAC, 2019). Contudo, pode acreditar entidades estabelecidas em países estrangeiros, nos termos previstos pelo Regulamento (CE) n.º 765/2008 (IPAC, n.d.; IPAC, 2019). Para os casos em que não esteja legalmente impedido de atuar, o IPAC tem como política não oferecer serviços de acreditação de uma forma competitiva com o organismo de acreditação local (caso exista), articulando com este a melhor forma de atuação, tendo em conta as eventuais disposições estabelecidas pela EA, ILAC ou IAF (IPAC, n.d.; IPAC, 2019).

O processo de acreditação pelo IPAC passa por uma fase de candidatura, seguida de uma fase de avaliação e de uma fase de decisão (IPAC, n.d.; IPAC, 2019). Após a concessão da acreditação, o processo prossegue com a fase de manutenção da acreditação, a qual inclui ações de acompanhamento e renovação (IPAC, n.d.; IPAC, 2019). Considera-se como ciclo de acreditação o

período durante o qual todo o âmbito acreditado é demonstrado de forma representativa - assim, a avaliação de concessão corresponde a um ciclo próprio e à parte, pelo que o 1º ciclo de acreditação se inicia após a decisão de concessão e finda na decisão de renovação; o 2º ciclo inicia-se após essa decisão de renovação e finda na decisão de renovação seguinte; e assim por diante (IPAC, n.d.; IPAC, 2019).

Após uma entidade ser acreditada ela é identificada a partir de um Certificado de Acreditação, emitido pelo IPAC, com um Anexo Técnico que descreve as atividades acreditadas (as quais podem ou não coincidir com todas as atividades que a entidade realiza) – o IPAC não reconhece qualquer atividade realizada fora do âmbito do Anexo Técnico, pois não efetua qualquer avaliação da mesma (IPAC, n.d.; IPAC, 2019). Cada Certificado de Acreditação tem um número de registo inequívoco (Xnnnn), que é repetido no correspondente símbolo de acreditação (IPAC, n.d.; IPAC, 2019). Dado a acreditação ser específica (e não generalista como a certificação do sistema de gestão) para dar mais confiança no desempenho específico de cada atividade, o Anexo Técnico descreve individualmente quais os ensaios, calibrações, exames, certificações, inspeções e verificações abrangidas (IPAC, n.d.; IPAC, 2019). Exemplos de entidades certificadas pelo IPAC são “*Technischer Überwachungsverein*” (TUV), “*Société Générale de Surveillance*” (SGS) e “*Associação Portuguesa de Certificação*” (APCER) (IPAC, n.d.; IPAC, 2019).

O IPAC é dirigido por um Conselho Diretivo e possui uma organização simplificada em que os serviços de apoio, nomeadamente serviços financeiros, de informática, de recursos humanos e logísticos, são subcontratados externamente (IPAC, n.d.; IPAC, 2019).

Para o desenvolvimento das suas atividades de acreditação o IPAC possui diversas comissões técnicas em que interatua com as partes interessadas e recorre a uma bolsa de avaliadores e peritos externos (IPAC, n.d.; IPAC, 2019). Possui ainda uma Comissão Consultiva representativa das várias partes interessadas na atividade de acreditação e que supervisiona a imparcialidade da sua atuação, bem como providencia orientação estratégica (IPAC, n.d.; IPAC, 2019).

2.6. Auditorias

A auditoria é um processo sistemático, independente e documentado para obter evidências de dados que suportam a existência dos requisitos/critérios declarados pelas empresas, onde estes são avaliados objetivamente para determinar até que ponto esses critérios são executados (ISO, 2018). Na prática, existe uma equipa auditora que vai observar as práticas da empresa para determinar em que medida estão a cumprir com os requisitos de determinados referenciais (DQA, n.d.). Estes referenciais podem ser Normas ISO ou requisitos legais (incluindo estatutários ou Regulamentares) que as empresas se propuseram ou que, por motivos contratuais ou regulatórios, foram obrigadas a implementar (DQA, n.d.).

2.6.1. Os princípios de uma auditoria

Os sete princípios base para ajudar uma auditoria a ser uma ferramenta eficaz e confiável são (ISO, 2018) :

1. integridade;
2. apresentação justa;
3. cuidado profissional;
4. confidencialidade;
5. independência;
6. abordagem baseada em evidências;
7. abordagem baseada no risco;

No **Anexo VIII** está apresentado com mais detalhe o que cada princípio representa na execução de uma auditoria.

2.6.2. Tipos de auditoria

Existem três tipos de auditorias (AQS, n.d.b.; ISO, 2018):

- ✓ **1ª Parte:** é realizada dentro de uma organização para medir os seus pontos fortes e fracos em relação aos seus próprios procedimentos ou métodos e/ou em relação aos padrões externos adotados (voluntário) ou impostos (obrigatório) pela organização. Uma auditoria de primeira parte é uma auditoria interna conduzida por auditores que são empregues pela organização que está a ser auditada.
- ✓ **2ª parte:** é uma auditoria externa realizada num fornecedor por um cliente ou por uma organização contratada em nome de um cliente. Um contrato está em vigor e os bens ou serviços serão vendidos. As auditorias de segunda parte estão sujeitas às regras do direito contratual, pois fornecem orientação contratual do cliente para o fornecedor. As auditorias de segunda parte tendem a ser mais formais do que as auditorias de primeira parte porque os resultados da auditoria podem influenciar as decisões de compra do cliente.
- ✓ **Auditoria de terceiros:** é realizada por uma organização de auditoria independente do relacionamento cliente-fornecedor e está livre de qualquer conflito de interesse. A independência da organização de auditoria é um componente-chave de uma auditoria de terceiros. As auditorias de terceiros podem resultar em certificação, registo, reconhecimento, prêmio, aprovação de licença, citação, multa ou penalidade emitida pela organização terceirizada ou por uma parte interessada, isto é, são auditorias de certificação/acreditação e auditorias estatutárias, regulatórias e similares.

Dependendo do tipo de auditoria esta pode ser realizada no local ou remotamente, que é o caso das auditorias de 1ª ou 2ª Parte (AQS, n.d.b.; ISO, 2018). No entanto, qualquer certificação ou auditoria de vigilância deve ser conduzida por um registrator no local (AQS, n.d.b.; ISO, 2018).

2.6.3. Processo de auditoria

Uma auditoria pode passar por quatro fases (AQS, n.d.b.) :

- 1. Planeamento e preparação da auditoria:** A preparação da auditoria consiste em planear tudo o que é feito antecipadamente pelas partes interessadas, como o auditor, o cliente e o gestor do programa de auditoria, para garantir que a auditoria atenda ao objetivo do cliente. Esta etapa de uma auditoria começa com a decisão de conduzir a auditoria e termina quando a auditoria em si começa.
- 2. Execução de auditoria:** A fase de execução de uma auditoria é frequentemente chamada de trabalho de campo. É a parte de recolha evidências da auditoria e abrange o período desde a chegada ao local da auditoria até a reunião de saída. Consiste em várias atividades, incluindo gerenciamento de auditoria no local, a reunião com o auditado, a compreensão do processo e dos controlos do sistema, a verificação como é que esses controlos funcionam, a comunicação entre os membros da equipa e a comunicação com o auditado.
- 3. Relatório de auditoria:** O objetivo do relatório de auditoria é comunicar os resultados da investigação. O relatório deve fornecer evidências corretas e claros que serão eficazes com o auxílio da gerência em questões organizacionais importantes. O processo de auditoria pode terminar quando o relatório for emitido pelo auditor líder ou após a conclusão das ações de acompanhamento.
- 4. Acompanhamento e encerramento da auditoria:** De acordo com a ISO 19011, cláusula 6.6, "*A auditoria é concluída quando todas as atividades de auditoria planeadas tiverem sido realizadas, ou de outra forma acordadas com o cliente da auditoria*". A cláusula 6.7 da ISO 19011 afirma ainda que a verificação das ações de acompanhamento pode fazer parte de uma auditoria subsequente.

A **figura 2.4** representa o fluxo do processo para a gestão de um programa de auditoria.

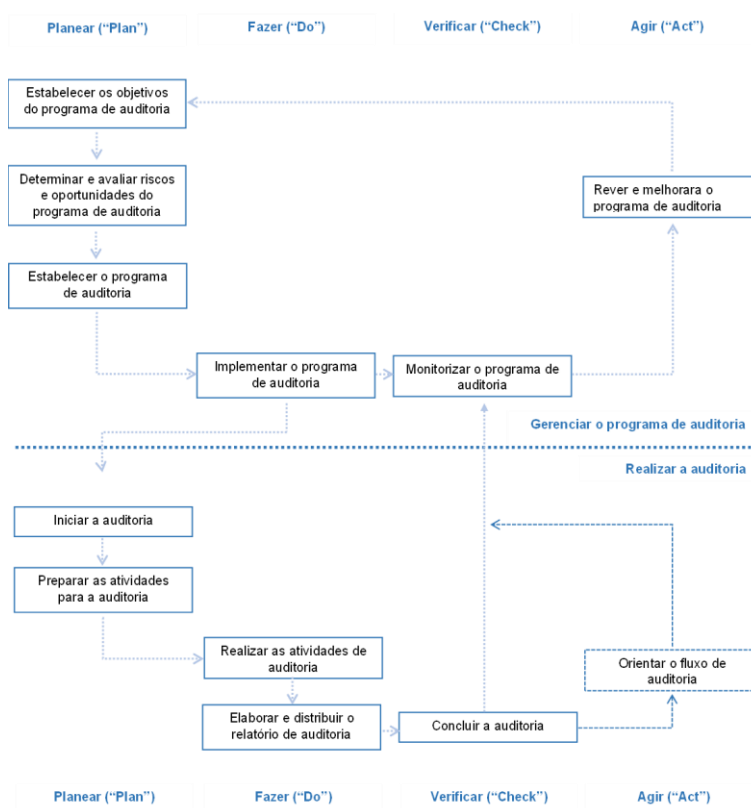


Figura 2.4 – Fluxo do processo para a gestão de um programa de auditoria, adaptado de (ISO, 2018) .

2.6.4. Avaliação da conformidade

A Avaliação da Conformidade envolve um conjunto de processos que mostram o produto, serviço ou sistema atende aos requisitos de uma norma (ISO, n.d.a.). Passar pelo processo de Avaliação da Conformidade tem uma série de benefícios (ISO, n.d.a.):

- ✓ fornece aos consumidores e outras partes interessadas uma confiança adicional;
- ✓ dá às empresas uma vantagem competitiva;
- ✓ ajuda os reguladores a garantir que as condições de saúde, segurança ou ambientais sejam atendidas.

As principais formas de Avaliação da Conformidade são (ISO, n.d.a.):

- ✓ **Teste:** é a determinação de uma ou mais características de um objeto ou produto e geralmente é realizado por um laboratório.
- ✓ **Certificação:** é o fornecimento, por um organismo independente, da garantia por escrito (um certificado) de que o produto, serviço ou sistema em questão atende a requisitos específicos. A certificação também é conhecida como avaliação de conformidade de terceiros.
- ✓ **Inspeção:** descreve a verificação regular de um produto para garantir que ele atenda aos critérios especificados.

2.6.5. Não conformidades

Uma não conformidade é definida como o incumprimento de um requisito pré-definido aplicável aos produtos, processos, serviços e equipamentos (ISO, 2018).

As não conformidades podem ser (ISO, 2018):

- ✓ não conformidades identificadas nos resultados de uma auditoria, inspeção e avaliações de gestão ou terceiros;
- ✓ não conformidades detetadas nos serviços/materiais prestados por prestadores externos;
- ✓ não conformidades em produtos ou processos no âmbito da atividade das empresas;
- ✓ reclamações recebidas.

Quando ocorre uma não conformidade as empresas devem reagir aplicando medidas para controlar, corrigir o problema e lidar com as consequências (ISO, 2018). Devem ainda avaliar as necessidades de ações para eliminar as causas das não conformidades de modo a evitar possíveis repetições, isto é, devem aplicar Ações Corretivas e Ações Preventivas (“Corrective Actions and Preventive Actions” (CAPA)) sendo que (ISO, 2018):

- ✓ **Ações Corretivas:** são concebidas para eliminar a causa de não conformidades detetadas;
- ✓ **Ações Preventivas:** são destinadas a eliminar causas de potenciais não conformidade.

As empresas devem ainda rever a eficácia de quaisquer ações corretivas e preventivas empreendidas, atualizar os riscos e as oportunidades determinadas durante o planeamento e efetuar alterações no Sistema de Gestão da Qualidade se necessário (ISO, 2018).

As empresas devem ainda reter as informações bem documentadas como evidência tanto das não conformidades como de quaisquer ações subsequentes assim como dos resultados de qualquer ação corretiva ou preventiva (ISO, 2018).

No caso de reclamações dos clientes, as empresas devem abordá-las como uma indicação de falha nos sistemas de qualidade (ISO, 2018). Por conseguinte, todas as queixas devem ser analisadas implementando medidas corretivas para evitar a reincidência das mesmas (ISO, 2018).

3. Apresentação da empresa - Stematters, SA

3.1. Stematters, SA

A empresa Stematters, SA, é uma “Contract Development and Manufacturing Organization” (CDMO) que opera no domínio da medicina regenerativa, abordando as necessidades de clientes envolvidos em fases de desenvolvimento pré-clínico e clínico de medicamentos.

A empresa foi criada em 2007 como uma empresa spin-off do “3B's (*Biomaterials, Biodegradables and Biomimetics*) Research Group” (Universidade do Minho, Portugal).

Desde a sua criação, a investigação e o desenvolvimento tem-se centrado na abordagem de novas terapêuticas para a regeneração de tecidos. O foco da STM tem gerado experiência substancial no que diz respeito à extração, modificação e desenvolvimento de aplicações de polímeros naturais, bem como ao isolamento e processamento de células humanas com especial ênfase nas células estaminais hematopoiéticas e mesenquimais.

Em 2019, a Stematters incrementou a sua oferta com a prestação de serviços de desenvolvimento e fabrico de produtos biofarmacêuticos e Produtos de Medicamentos de Terapia Avançada (“*Advanced Therapy Medicinal Products*” (ATMPs)). Este negócio é estrategicamente complementado pela atividade interna de Investigação, Desenvolvimento & Inovação, em inglês “*Research Development Innovation (RDI)*” centrado no desenvolvimento e comercialização de novos dispositivos médicos e produtos combinados baseados em plataformas de biomateriais próprias licenciáveis ou vendidos a parceiros estratégicos. Além disso, o RDI interno gerou uma plataforma diferenciada de desenvolvimento de produtos que está atualmente a ser explorada para a formulação de múltiplos produtos de uso final, tais como dispositivos e produtos combinados, com potencial para ser usado em múltiplas indicações clínicas.

As instalações do Stematters têm uma área bruta total de 873 m², localizada no Parque Tecnológico Avepark (Vila das Taipas, entre as cidades de Braga e Guimarães, Portugal). A [figura 3.1](#) representa a sua localização assim como as instalações onde esta se situa.

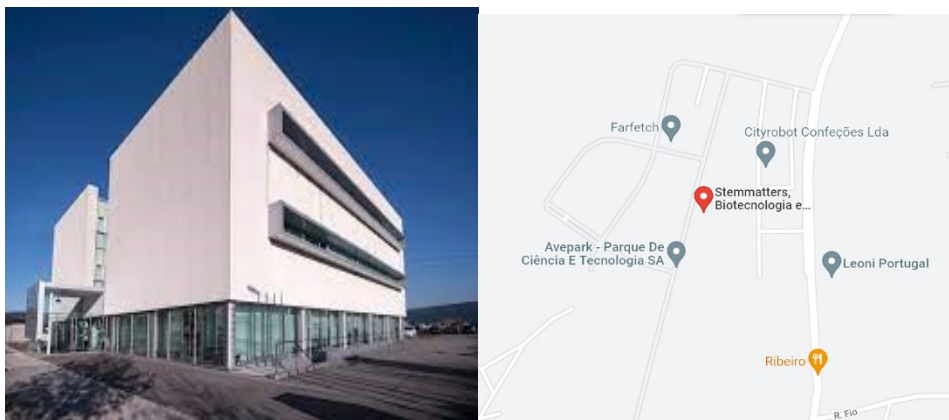


Figura 3.1 – Localização da STM. O endereço da empresa é Stematters, Biotecnologia e Medicina Regenerativa, SA, Parque de Ciência e Tecnologia Avepark, Zona Industrial da Gandra, 4805-017 Barco, Portugal, Telefone: +351-253165230.

A Stematters implementou e mantém a sua atividade e seu Sistema de Gestão com base em algumas Normas e regulamentos, a destacar:

- ✓ NP EN ISO 9001:2015 – Sistemas de Gestão da Qualidade – Requisitos;
- ✓ NP EN 19011:2018 – “Guidelines for Auditing Management Systems”.
- ✓ EN ISO 14644:2015 – Cleanrooms and associated controlled Environments.
- ✓ EN ISO 10648:1997 – Containment enclosures.
- ✓ EMA – Guideline on process validation for finished Products.
- ✓ EudraLex – Volume 4 – “EU Good manufacturing practice (EU GMP)” – Guidelines, and Annex 1 (Manufacture of sterile Medicinal Products); Annex 15 (Qualification and Validation); Annex 13 (Investigational Medicinal Products).
- ✓ Farmacopeia Europeia 10ª Edição.
- ✓ WHO TRS/93 – Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations
- ✓ Decreto-Lei nº 176/2006 – O estatuto jurídico do medicamento;
- ✓ Decreto-Lei nº 178/2006 – Regime Geral da Gestão de Resíduos;
- ✓ Decreto-Lei nº 7/2009 – Código do trabalho;

Ao longo do próximo capítulo muitos destes documentos vão ser referidos dada a sua integração no Sistema de Gestão atualmente implementado e mantido pela Stematters.

4. Sistema de Gestão da Qualidade (SGQ)

4.1. Gestão do sistema documental

A gestão do sistema documental de uma empresa é parte integrante e basilar de um Sistema de Gestão da Qualidade sendo também um elemento-chave das Boas Práticas de Fabrico (BPF) (Comissão Europeia, 2017).

O seu funcionamento tem um grande impacto nas atividades executadas em qualquer empresa (Comissão Europeia, 2017). É a gestão documental que estabelece, controla, monitoriza e regista todas as atividades e informações que possam impactar de forma direta ou indireta na qualidade dos produtos fabricados (Comissão Europeia, 2017).

Sendo a base da comunicação de regras e modo de operação da empresa, o sistema documental tem de se manter atualizado e tem de ser de fácil acesso a todas as partes interessadas (Comissão Europeia, 2017).

Existem dois tipos principais de documentação relevantes para o sistema (documental) de garantia de qualidade: instruções (direções e requisitos) e registos/relatórios (Chaudhari, Yadav, Verma, & Singh, 2014). As boas práticas de gestão documental devem ser aplicadas aos diferentes tipos de documentos. A **tabela 6.5** apresentada no **Anexo XII** representa os tipos de documentos que se espera encontrar numa empresa com BPF.

Segundo a Eudralex (Vol.4) as empresas devem implementar medidas de forma a garantir a integridade dos dados protegendo o sistema de perdas ou danos acidentais e ainda contra adulterações ou manipulações não autorizadas dos documentos (Comissão Europeia, 2017).

É ainda preciso referir que os documentos devem ser aprovados, assinados e datados por pessoas autorizadas, sendo que devem ser tomadas medidas para garantir que as versões atuais são os documentos que estão a ser utilizados por todos (Chaudhari, Yadav, Verma, & Singh, 2014).

Quando diferentes etapas de fabrico são realizadas em diferentes locais sob a responsabilidade de diferentes setores, é aceitável manter arquivos separados, limitados a informações relevantes para as atividades nos respetivos locais (Comissão Europeia, 2017).

Neste subcapítulo irá ser demonstrado como um sistema de gestão documental, estruturado nos requisitos da qualidade (ISO 9001 e Eudralex, vol. 4) é aplicado, sendo o caso de estudo a empresa STM.

4.1.1. Sistema de gestão documental na Stematters (STM)

A Stematters (STM) apresenta uma gestão documental organizada e de fácil compreensão para todos os seus colaboradores. Embora ainda seja formalizada em documentação física, algumas medidas de melhoria têm sido implementadas como, por exemplo, a utilização de uma plataforma digital de consulta do sistema documental e a aplicação “Trello” para uma melhor comunicação de planos de ação em vigor a todos os colaboradores da empresa.

4.1.1.1. Estrutura da documentação e códigos de identificação

A estrutura de documentação na Stematters (STM) é composta por um sistema de quatro níveis, representado na **figura 4.1**.



Figura 4.1 – Níveis da estrutura documental da Stematters (STM).

Os documentos estruturados são ainda organizados em grupos de acordo com o departamento que os cria ou aprova. Cada documento terá um identificador único (referência, REF) e uma numeração sequencial (001,002,003, ...) garantindo a unicidade, inequívoca, de cada documento.

4.1.1.2. Responsabilidade

Todos os colaboradores da empresa são responsáveis por identificar insuficiências nos documentos e notificar o responsável do departamento em causa. As lacunas que exijam alterações documentais devem ser corrigidas o mais rapidamente possível passando essa revisão por um autor, um revisor e por uma aprovação feita pelo(s) responsável(is) pelo departamento e/ou pelo processo em causa.

O departamento responsável assegurará que todos os documentos (com exceção dos formulários e de documentos de comunicação e de marketing) sejam revistos pelo menos de dois em dois anos e que todos os trabalhadores tenham formação adequada.

O responsável pela garantia de qualidade é encarregue por atribuir um código de identificação ao documento, enviar o documento aprovado para o repositório digital apropriado, emitir e controlar cópias impressas de documentos aprovados, a pedido do departamento responsável e, por fim, manter atualizada a lista de todos os documentos controlados existentes no sistema documental.

Todos os colaboradores são obrigados a conhecer estes procedimentos de forma que se cumpra os requisitos normativos (ISO e BPF) mas também legais (por exemplo, as leis do trabalho).

4.1.1.3. Documentos controlados

Todos os documentos do sistema de gestão criados internamente são controlados pelo número de identificação da revisão, data efetiva e data de validade. Qualquer documento com identificação ou

data de revisão que não corresponda à versão atual é considerado inválido ou obsoleto e deve ser entregue aos responsáveis da garantia de qualidade.

O original (cópia principal) de qualquer documento é uma cópia em papel assinada e arquivada pelo responsável garantia da qualidade.

Apenas o responsável da garantia da qualidade e o diretor do sistema de gestão podem imprimir cópias de documentos que não estão disponíveis na base de dados para download, mediante pedido do departamento responsável. As cópias controladas impressas de documentos são identificadas como “Cópia Controlada”, assinadas e datadas pelo departamento da garantia da qualidade, ou pelo diretor do sistema de gestão. Qualquer cópia sem este tipo de informação deve ser entregue a esses responsáveis para investigação, sendo posteriormente destruídas.

Para efeitos de fabrico na Stematters (STM), as instruções documentadas são disponibilizadas para cada campanha de fabrico sendo que, nesses casos, são identificadas para esse fim. A cópia deve ser assinada e datada pelo responsável da garantia da qualidade ou pelo diretor do sistema de gestão. Após a utilização, a cópia impressa deve ficar anexada aos registos de fabrico correspondentes ao lote em que foi usada para fins de rastreabilidade.

4.1.1.4. Criação e revisão de um documento

Para a criação de um novo documento, o autor original (nomeado pelo departamento responsável) deve pedir ao responsável da garantia de qualidade uma nova referência de identificação, enviando um e-mail e informando-o sobre a criação do documento, a unidade do negócio a que se destina, o departamento responsável pela sua criação e o tipo do documento. O responsável da garantia da qualidade atribui então uma referência única de identificação ao documento e informa o autor por e-mail.

Para a revisão de um documento, o autor da revisão solicita ao departamento da garantia da qualidade a versão em utilização por e-mail. Esse documento é então enviado sem identificação de revisão e sem data efetiva e de validade e é assim revisto.

Todos os documentos devem ser claros e concisos, devendo ser escritos por uma pessoa competente e experiente para o fazer. Em regra, a escrita/revisão do documento é realizada pela pessoa que realiza o procedimento regularmente.

Ao criar ou rever um documento, deve considerar-se se a alteração proposta afeta outras partes do documento ou outro(s) documento(s) no sistema documental. A avaliação risco das alterações deve ser comunicada por e-mail ao(s) departamento(s) responsável(is) com e ao departamento da garantia da qualidade.

4.1.1.5. Aprovação e emissão

Para a aprovação do documento, o responsável do departamento escolhe pelo menos uma pessoa do pessoal para rever a versão do documento em criação ou revisão. Salvo exceções ocasionais, um documento nunca deve ter a mesma pessoa como autor e aprovador.

Após a revisão da proposta do documento, o autor submeterá a versão final para aprovação ao responsável do departamento em questão. Com base nas informações fornecidas pelo autor/revisor, o responsável deve avaliar o potencial impacto adicional em outros documentos do sistema de gestão.

Após aprovação, o autor submeterá ao responsável da garantia da qualidade a versão digital do documento e indicará os nomes do revisor e do responsável pela aprovação do documento. No caso dos formulários, o autor deve também indicar as seguintes informações: i) Como arquivar o registo, quando esse for preenchido (papel e/ou formato eletrónico); ii) Quem arquiva; iii) Onde; e iv) Por quanto tempo.

O responsável pela garantia da qualidade imprime então a "cópia principal" para as assinaturas pelas pessoas responsáveis pela nova versão do documento e arquiva. A primeira versão de qualquer documento é identificada como "Rev 00".

Para a emissão e após a recolha das assinaturas datadas na cópia principal do documento, o departamento da garantia da qualidade deve:

- ✓ criar a versão eletrónica do novo documento;
- ✓ se for o caso, tornar o documento da revisão anterior "Obsoleto";
- ✓ fazer o upload do documento aprovado para o local apropriado, de forma que todos os colaboradores tenham acesso;
- ✓ informar, por e-mail ou por formulário próprio, todo o pessoal relacionado com o documento de que já está atualizado;
- ✓ arquivar a versão em papel com as assinaturas (a cópia principal) e, se for o caso, mover o documento da revisão anterior para o arquivo de documentos obsoletos;
- ✓ atualizar a lista de documentos controlados.
- ✓ recolher, destruir e substituir todas as cópias controladas antigas impressas do mesmo documento, se aplicável.

Caso seja necessária a cópia controlada impressa do documento atualizado, o departamento da garantia da qualidade emitirá a nova cópia e registará onde será armazenado (ou a quem foi entregue).

Nota: Todas as informações recolhidas para a estruturação deste capítulo foram baseadas no documento do sistema documental da empresa com a referência *QU/PR-002 – "Management of controlled documents and records"*, Rev:15 e data de expiração: 31. janeiro. 2024. A declaração emitida pela empresa no **Anexo XV** comprova que a empresa reviu toda a dissertação sendo que a informação incluída neste capítulo tem como referência essa declaração, como comprovativo.

4.2. Formações

Para um bom funcionamento de uma empresa deve de existir pessoal qualificado para realizar todas as tarefas pelas quais o fabricante é responsável (Chaudhari, Yadav, Verma, & Singh, 2014).

As responsabilidades individuais devem ser claramente definidas, compreendidas e registadas pelas pessoas envolvidas (Chaudhari, Yadav, Verma, & Singh, 2014).

No caso de uma empresa com “Good manufacturing practice” (GMP), em português Boas Práticas de Fabrico (BPF), os colaboradores devem estar cientes dos seus princípios e receber formação adequada inicial e continua incluindo também instruções de higiene relevantes para as suas necessidades (Chaudhari, Yadav, Verma, & Singh, 2014). É importante ainda referir que a formação de cada colaborador vai depender do setor da empresa em que este se insere (Chaudhari, Yadav, Verma, & Singh, 2014).

Assim sendo segundo o Código do Trabalho, Lei nº 7/2009 os objetivos da formação profissional são (Diário da Republica, 2022):

- ✓ conceder a um colaborador que ingresse no mercado de trabalho sem a formação em questão, uma qualificação inicial;
- ✓ atribuir e assegurar uma formação contínua dos trabalhadores da empresa;
- ✓ proporcionar a qualificação profissional de um trabalhador em risco de desemprego;
- ✓ possibilitar a reabilitação profissional de um trabalhador com deficiência, em particular daquele cuja incapacidade resulta de um acidente de trabalho;
- ✓ providenciar a integração socioprofissional de um trabalhador pertencente a grupo com particulares dificuldades de inserção.

A formação continua também é um fator importante numa empresa pois deve coincidir com a atividade prestada pelo trabalhador sendo que a área da formação é escolhida pelo trabalhador, devendo ter correspondência com a atividade prestada (Diário da Republica, 2022).

Ainda no âmbito da formação contínua, o empregador deve: promover o desenvolvimento e a adequação da qualificação do trabalhador, tendo em vista melhorar a sua empregabilidade e aumentar a produtividade e a competitividade da empresa; providenciar a cada trabalhador o direito individual à formação, através de um número mínimo anual de horas de formação, mediante ações desenvolvidas na empresa ou a concessão de tempo para frequência de formação por iniciativa do trabalhador; organizar a formação na empresa, estruturando planos de formação anuais ou plurianuais e, relativamente a estes, assegurar o direito a informação e consulta dos trabalhadores e dos seus representantes; reconhecer e valorizar a qualificação adquirida pelo trabalho (Diário da Republica, 2022).

O trabalhador tem direito, em cada ano, a um número mínimo de quarenta horas de formação contínua ou, sendo contratado a termo por período igual ou superior a três meses, a um número mínimo de horas proporcional à duração do contrato nesse ano (Diário da Republica, 2022).

Os colaboradores são o fator mais importante na garantia da qualidade, isto vale para todos os níveis de uma organização (do presidente da empresa, ao diretor administrativo até ao funcionário júnior) (Chaudhari, Yadav, Verma, & Singh, 2014). Pode ser possível que um pessoal dedicado, bem formado e de alta qualidade compense a falta ou deficiência nos outros elementos (Chaudhari, Yadav, Verma, & Singh, 2014). Nada, nem mesmo os melhores equipamentos, instalações, materiais ou procedimentos pode compensar o risco de qualidade representado por funcionários de baixo padrão, insuficientemente formado ou não motivados (Chaudhari, Yadav, Verma, & Singh, 2014).

Funcionários auto-responsáveis e motivados produzem melhor, mais produtos e com maior garantia da qualidade desses bens, do que funcionários pouco motivados (Chaudhari, Yadav, Verma, & Singh, 2014). Por outro lado, no contexto especial do fabrico de medicamentos, funcionários mal motivados podem representar um perigo para si mesmos, para o público e para os lucros da empresa (Chaudhari, Yadav, Verma, & Singh, 2014).

Neste subcapítulo irá ser demonstrado como um procedimento de formação, estruturado nos requisitos da qualidade (ISO 9001 e Eudralex, vol. 4) é aplicado, sendo o caso de estudo a empresa STM.

4.2.1. Procedimento de formações na STM

O procedimento de formação destina-se a garantir que os colaboradores da Stematters (STM) dispõem dos conhecimentos, competências e comportamentos adequados para cumprir os seus objetivos comerciais e operacionais a curto e longo prazo. Estabelece as etapas de gestão da formação em termos de identificação, planeamento, implementação, registo e avaliação da eficácia da formação.

Este procedimento aplica-se ao pessoal interno. No entanto, sempre que necessário, a formação pode ser dada a colaboradores externos. Este é o caso possível de pessoal externo que executa operações relevantes de dentro e para a empresa.

Todo o pessoal deve ser dotado de formação inicial geral e formação contínua adequada às respetivas tarefas. A reavaliação das necessidades de formação do pessoal deve também ser efetuada aquando da mudança de posição no âmbito da empresa. A formação inicial geral consiste nos cursos de formação "Regras de Saúde e Segurança" e "Sistema de Gestão da Qualidade da Stematters". As necessidades de formação obrigatória dependem da posição de emprego.

De dois em dois anos, o curso do "Sistema de Gestão da Qualidade da Stematters" é renovado. Os cursos envolventes no amplo contexto ético, jurídico e regulamentar, na "Utilização das Instalações GMP", nas "Regras de Saúde e Segurança" e no "Tratamento de Não Conformidades no Sistema de Gestão da Stematters" devem ser fornecidos a todos os colaboradores. Além disso, os cursos "Manipulação e Eliminação de Resíduos: Biológicos, Químicos e Vidros (para utilizadores de Laboratório e GMP)", "Programa de limpeza e desinfeção laboratorial" (para utilizadores de laboratório) e "Limpeza e Desinfeção de áreas controladas" (para utilizadores de BPF) também devem ser fornecidos pelo menos uma vez de dois em dois anos.

Todos os anos serão fornecidos cursos da atualização das orientações da BPF para os membros do pessoal qualificados para operar nas instalações da BPF.

O pessoal que executa um determinado procedimento técnico/prático deve ter tido toda a formação aplicável nesse procedimento e equipamento conexo, e demonstrado competência.

O nível de formação é determinado pelas qualificações educativas, experiência, complexidade dos procedimentos e conhecimento dos procedimentos realizados.

É necessária uma formação específica no que respeita às atividades de fabrico, em que a qualificação do operador é um requisito.

Os operadores são treinados para realizar o controlo de produção e qualidade dos produtos de acordo com os procedimentos documentados e aprovados. Quando um novo projeto de fabrico é implementado, os operadores são treinados e qualificados para os processos específicos. Se estiverem em causa operações assépticas, os operadores são qualificados durante a execução de validação e viabilidade assépticas.

Nota: Todas as informações recolhidas para a estruturação deste capítulo foram baseadas no documento do sistema documental da empresa com a referência *HR/PR-001 – “Training procedure”*, Rev:10 e data de expiração: 25. novembro. 2023. A declaração emitida pela empresa no **Anexo XV** comprova que a empresa reviu toda a dissertação sendo que a informação incluída neste capítulo tem como referência essa declaração, como comprovativo.

4.3. Análise de Risco

O risco geralmente é classificado como a combinação da probabilidade de ocorrência de danos, no entanto alcançar um entendimento comum é difícil pois a aplicação da análise de risco entre diversas partes interessadas pode gerar controvérsia, estas podem perceber diferentes perigos potências e atribuir diferentes probabilidades a cada perigo (EMA/CHMP/ICH, 2006).

Os princípios de uma análise de risco são usados em muitas áreas do governo e das empresas, como finanças, seguros, segurança ocupacional, saúde pública, farmacovigilância e reguladores nesses setores (EMA/CHMP/ICH, 2006). No caso da Indústria Farmacêutica, é fundamental considerar a proteção dos pacientes gerindo os riscos da qualidade (EMA/CHMP/ICH, 2006).

O processo de gestão de riscos consiste em três etapas (Alsaidalani & Elmadhoun, 2022) (Q9, 2005). Na primeira etapa, é elaborada uma avaliação de potenciais riscos relacionados ao processo-alvo para que os riscos sejam identificados (Alsaidalani & Elmadhoun, 2022) (Q9, 2005). Os possíveis danos dos riscos podem ser medidos, seja qualitativamente, quantitativamente ou simultaneamente (Alsaidalani & Elmadhoun, 2022) (Q9, 2005). Depois é feito um controlo dos riscos onde nesta etapa uma decisão é tomada podendo ser a decisão de reduzir ou aceitar os riscos (Alsaidalani & Elmadhoun, 2022) (Q9, 2005). Após este último passo será realizada uma verificação se a ação tomada foi bem-sucedida ou afetou negativamente o resultado geral, sendo este passo caracterizado pela revisão do risco (Alsaidalani & Elmadhoun, 2022) (Q9, 2005). Os riscos devem ser comunicados a todas as partes interessadas, de acordo com o “ICH Harmonised Tripartite Guideline Q9 – Quality Risk Management” (ICHQ9), ao longo de todas as etapas do processo de análise dos riscos (Alsaidalani & Elmadhoun, 2022) (Q9, 2005).

Um fator importante para uma análise de risco qualificada são as ferramentas e métodos da análise de risco pois estas ajudam a identificar o risco e minimizar ou limitar o seu efeito correspondente (Alsaidalani & Elmadhoun, 2022) (Q9, 2005). Uma das ferramentas comumente utilizada para avaliar falhas de processos e seu impacto no produto é o “Failure Mode Effects Analysis” (FMEA), em português Análise dos Efeitos do Modo de Falha (AEMF), pois ajuda a esclarecer falhas significativas e o impacto que elas causam (Alsaidalani & Elmadhoun, 2022) (Q9, 2005).

4.3.1. Análise dos Efeitos do Modo de Falha (AEMF)

A “Failure Mode Effects Analysis” (FMEA), em português Análise dos Efeitos do Modos de Falhas (AEMF) é uma ferramenta de gestão de risco que consiste em estruturar um grupo de pessoas competentes para detetar possíveis falhas e avaliar os efeitos das mesmas conseguindo também determinar ações a serem tomadas que possam eliminar ou reduzir a probabilidade de as falhas ocorrerem (Martins Pedrosa, 2014) (Tayara, 2008) (Alsaidalani & Elmadhoun, 2022) (Q9, 2005).

Esta ferramenta pode ser aplicada a equipamentos, instalações e análise de operações de fabricação (Martins Pedrosa, 2014) (Tayara, 2008) (Alsaidalani & Elmadhoun, 2022) (Q9, 2005).. Identifica elementos/operações que tornam vulnerável o sistema e depende muito do entendimento do produto e do processo (Martins Pedrosa, 2014) (Tayara, 2008) (Alsaidalani & Elmadhoun, 2022) (Q9, 2005).

4.3.1.1. Modo de realização de uma Análise dos Efeitos dos Modos de Falhas (AEMF)

Para realizar um AEMF é necessário ter em consideração que esta consiste basicamente em identificar e dispor todos os possíveis Modos de Falhas numa uma tabela que facilitará a sua interpretação (Martins Pedrosa, 2014) (Tayara, 2008) (Alsaidalani & Elmadhoun, 2022). Após estes tiverem sido classificados e dispostos na tabela, deverão ser analisados e classificados em relação à 3 aspetos: severidade, detetabilidade e probabilidade (Martins Pedrosa, 2014) (Tayara, 2008) (Alsaidalani & Elmadhoun, 2022). Pela multiplicação desses 3 índices, resulta do valor do número de prioridade de risco RPN em que este indica os riscos que devem ter tratamento ou alteração e os pontos em que não existe risco (Martins Pedrosa, 2014) (Tayara, 2008) (Alsaidalani & Elmadhoun, 2022). A **figura 4.2** é um esquema do modo de realização desta análise (Martins Pedrosa, 2014) (Tayara, 2008) (Alsaidalani & Elmadhoun, 2022). Em **Anexo XIII** é apresentado um pequeno resumo mais detalhado de alguns conceitos importantes.

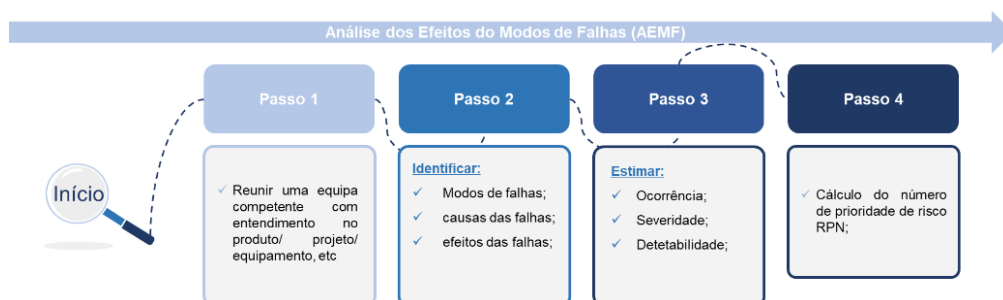


Figura 4.2 – Análise dos Efeitos dos Modos de Falhas (Martins Pedrosa, 2014) (Tayara, 2008) (Alsaidalani & Elmadhoun, 2022)

4.3.2. Processo de gestão de risco

A gestão de riscos de qualidade é um processo sistemático para a avaliação, controlo, comunicação e revisão dos riscos para a qualidade de um produto segurança ocupacional, saúde

pública, farmacovigilância e reguladores nesses setores (EMA/CHMP/ICH, 2006). Na **figura 4.3** é demonstrado um exemplo de um processo de análise de risco.

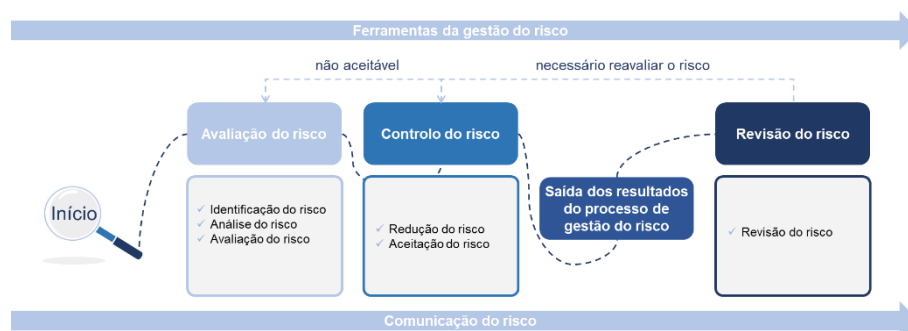


Figura 4.3 – Visão geral de um processo típico de gestão de risco de qualidade (EMA/CHMP/ICH, 2006)

4.3.3. Análise de risco na STM

O processo de análise de risco na Stematters é aplicado separadamente a cada operação específica. É importante para a empresa distinguir e assegurar os diferentes tipos de medidas de segurança como proteção do produto (qualidade do produto em todo o ciclo de vida do produto) e a proteção geral dos seres humanos e do ambiente.

Ao nível dos aspetos da qualidade do produto é importante para a empresa a qualidade do produto final entregue. O impacto do risco de qualidade pode ser avaliado de acordo com os danos causados, com as questões de conformidade e autorizações de fabrico concedidas pelas autoridades competentes. Relativamente à segurança é importante a avaliação dos potenciais danos para o pessoal que processa amostras biológicas e opera o equipamento (danos ao pessoal – lesões temporárias ou permanentes, morte) e/ou o impacto no ambiente causado por avarias (danos a pessoas que vivem fora da fábrica).

A empresa mantém um arquivo da gestão dos riscos, em que este possui um conjunto de registos e outros documentos. Este registo contém provas de plano de gestão de risco; análise de risco; avaliação de risco; controlos de risco (implementação e verificação das medidas de controlo de riscos), a avaliação da aceitabilidade de eventuais riscos residuais, o relatório de gestão de riscos e os riscos e ações de produção e pós-produção (se forem considerados relevantes para a segurança os riscos de produção e pós-produção).

É de referir que a empresa inclui no seu plano de gestão de riscos pontos importantes como o âmbito das atividades planeadas de gestão de risco, definição clara das finalidades específicas das atividades e dos resultados esperados, identificação e descrição do produto/dispositivo médico/item e das fases de ciclo de vida para as quais cada elemento do plano é aplicável, a atribuição de responsabilidades, os critérios de aceitabilidade dos riscos, incluindo critérios de aceitação de riscos quando não se pode estimar a probabilidade de ocorrência de danos e o processo de gestão de Riscos a utilizar.

As ferramentas utilizadas no processo de gestão de risco, são importantes para a aceitação final do risco. Cada uma funciona de forma diferente sendo importante explorar essas distinções. Na STM uma das estratégias possíveis de gestão de risco é a ferramenta FMEA, anteriormente explicada.

Para um melhor entendimento do que é uma análise de risco e de todos os seus aspetos importantes neste subcapítulo irá ser demonstrado um exemplo estruturado nos requisitos da qualidade (ISO 9001 e Eudralex, vol. 4), sendo o caso de estudo a empresa STM.

4.3.3.1. Avaliação do risco

A avaliação do risco na STM está dividida em 3 passos:

- ✓ a identificação do risco;
- ✓ a análise do risco;
- ✓ avaliação final do risco.

4.3.3.1.1. Identificação do risco

Neste passo a STM identifica quaisquer riscos (biológicos, químicos e físicos) que possam resultar em efeitos adversos na qualidade do produto, na saúde humana ou no ambiente.

Identifica também todos os perigos que se espera razoavelmente ocorrerem em cada passo do processo, observando, inspecionando, investigando, comunicando e consultando todos os fatores possíveis tendo em conta que alguns perigos podem resultar em efeitos para a saúde a longo prazo e não em ferimentos imediatos.

A empresa tem a consideração também potenciais riscos em relação a materiais e reagentes, procedimentos de processamento, instalações, equipamento, embalagem, armazenamento entre outros.

4.3.3.1.2. Análise de risco

O objetivo da análise do risco na empresa é determinar se o risco é aceitável, fornecendo uma ferramenta qualitativa que ajuda na priorização do risco.

Nesta parte do processo é onde a STM levanta questões como O que pode correr mal (modo de avaria)? O que acontece se...? Qual é a probabilidade (probabilidade) de que vai correr mal? Quais são as consequências (gravidade)? Qual é a probabilidade de descobrir ou determinar a existência de um perigo (detetabilidade)? para se conseguir estimar o risco associado a cada resposta.

Ao estimar a gravidade, ocorrência e detetabilidade para danos de cada situação perigosa, a empresa recolhe evidências objetivas para apoiar as estimativas. As provas objetivas podem incluir coisas como produtos semelhantes, dados Regulamentares (tais como eventos adversos comunicados à FDA, EMA, INFARMED), livros brancos científicos, padrões da indústria, conhecimentos de utilizador final, e suporte a dados de teste.

4.3.3.1.3. Avaliação final do risco

A avaliação do risco é então realizada utilizando tabelas internas definidas pela empresa e baseando-se em classificações Internacionais de diversas áreas (um exemplo deste tipo **de tabelas (6.7 – 6.10)** está no **Anexo VIII**, não são referentes especificamente à STM).

Após o risco ser avaliado, estima-se o valor final do risco de cada situação perigosa. A **equação 4.1** descreve o modo de como o risco é estimado.

Risco → RPN (Número prioritário de risco) = Probabilidade x Severidade x Detetabilidade

Equação 4.1

O valor estimado é então utilizado para priorização na abordagem da redução dos modos de avaria.

4.3.3.2. Controlo do risco

O objetivo do controlo do risco é eliminar ou reduzir o risco para um nível aceitável. Os controlos de risco são medidos e são tomadas medidas para reduzir o risco. Na STM o controlo de risco divide-se em dois passos a redução do risco e a aceitação do risco.

4.3.3.2.1. Redução do risco

A redução de risco na STM possui 3 linhas de defesa sendo que:

- ✓ **1ª Linha de Defesa:** evita ou elimina causas de falha (impacto na probabilidade de ocorrência de um dano);
- ✓ **2ª Linha de Defesa:** identifica ou deteta a falha anteriormente (impacto na detetabilidade de uma falha anterior);
- ✓ **3ª Linha de Defesa:** reduz os impactos/consequências da falha.

Para as operações da redução dos riscos na empresa devem ser consideradas as seguintes prioridades:

- ✓ segurança inerente por desenho;
- ✓ medidas de proteção no produto e/ou processo de fabrico efetivo.

Para isso, deve ser utilizada a hierarquia das medidas de controlo. Os controlos existentes são avaliados para a eficácia. As medidas de controlo devem ser selecionadas na ordem de preferência encontram-se apresentada a **tabela 6.6** no **Anexo XIII**.

Em muitos casos, na empresa é necessário utilizar uma combinação de medidas para gerir adequadamente a exposição a um risco.

4.3.3.2.2. Aceitação dos riscos

O tratamento dos riscos dependerá do item/produto/processo/... em avaliação na **tabela 4.1** encontra-se detalhadamente os critérios da aceitabilidade do risco.

Tabela 4.1 – Aceitabilidade de risco.

Produtos biológicos ou não biológicos para aplicação humana, incluindo dispositivos médicos	Outros produtos/artigos/processos sem requisitos específicos
<p>Todos os riscos devem ser reduzidos na medida do possível.</p> <p>Deve realizar-se uma análise global dos benefícios do risco.</p>	<p>O fabricante pode descartar riscos insignificantes.</p> <p>Os riscos devem ser reduzidos "tão baixo quanto razoavelmente possível".</p> <p>Apenas são necessários riscos não aceitáveis para ser integrados na análise global dos benefícios do risco.</p>
<p>Os utilizadores devem ser sempre informados sobre os riscos residuais, pelo que as informações de segurança dadas aos utilizadores não fazem parte da equação de redução de riscos.</p>	<p>"Informações para a segurança" dadas aos utilizadores, podem ser consideradas como uma medida para reduzir o risco</p>

4.3.3.3. Saída/resultados do processo de gestão do risco

Uma vez identificados os controlos de risco, o próximo passo é implementá-los e determinar a eficácia das medidas tomadas

A aplicação de medidas de controlo adequadas não deve criar outros riscos após a implementação e verificação dos Controlos de Risco para a eficácia, é necessário reavaliar os riscos com os mesmos critérios já estabelecidos para gravidade, ocorrência e níveis de risco.

4.3.3.4. Relatório de gestão de riscos (RMR)

O relatório de gestão de riscos irá resumir os resultados de todas as atividades de gestão de risco da Stematters que foram feitas e a explicação da aceitabilidade global dos riscos. O relatório discutirá igualmente os planos de avaliação dos riscos na produção e pós-produção.

Nota: Todas as informações recolhidas para a estruturação deste capítulo foram baseadas no documento do sistema documental da empresa com a referência *QU/SP-122 – “Risk Management Process - FMEA”*, Rev:03 e data de expiração: 09. maio. 2024. A declaração emitida pela empresa no **Anexo XVI** comprova que a empresa reviu toda a dissertação sendo que a informação incluída neste capítulo tem como referência essa declaração, como comprovativo.

4.4. Equipamentos

Os equipamentos usados para fabrico farmacêutico, segundo a EudraLex, volume 4, anexo 1, devem ser projetados e instalados nas empresas de modo que as operações, manutenções e reparos possam ser realizados fora da área limpa (EMA, 2008). Se a esterilização for necessária, ela deve ser

realizada, sempre que possível, após remontagem (EMA, 2008). As estações de tratamento de água e os sistemas de distribuição devem ser projetados, construídos e mantidos de modo a garantir uma fonte confiável de água de qualidade adequada (EMA, 2008).

As empresas precisam de garantir ainda que todos os equipamentos, como esterilizadores, sistemas de tratamento e filtragem de ar, ventilação de ar e filtros de gás, sistemas de tratamento de água, gestão, armazenamento e distribuição são sujeitos a uma validação e manutenção planeada, e que o seu retorno ao uso deve ser aprovado previamente (EMA, 2008).

A fim de entender melhor o funcionamento e os princípios que são aplicados nos equipamentos a nível farmacêutico neste subcapítulo irá ser demonstrado um exemplo estruturado nos requisitos da qualidade (ISO 9001 e Eudralex, vol. 4), sendo o caso de estudo a empresa STM.

4.4.1. Manutenção e gestão dos equipamentos na STM

4.4.1.1. Seleção de equipamentos

A seleção dos equipamentos na STM é realizada por cada departamento em que este tem de se assegurar que as infraestruturas correspondentes estejam equipadas com os instrumentos e equipamentos necessários, satisfazendo as necessidades dos métodos a serem utilizados para a produção.

Ao selecionar instrumentos ou equipamentos, os colaboradores da empresa necessitam de tomar em consideração critérios como as características de desempenho do equipamento (caso seja aplicável é necessário tomar em consideração a unidade de medição, o intervalo de medição, a resolução e a precisão da medição), requisitos de instalação/ambiente, custo, fornecimento de reagentes, facilidade de operação, garantia, disponibilidade de suporte técnico, contratos de serviço, localização no laboratório (espaço disponível, acessibilidade) e segurança. Estes precisam ainda de ter em atenção as características metrológicas dos dispositivos de medição a encomendar, nomeadamente o alcance, a resolução ou divisão de escala e a precisão (base para a definição do Erro Máximo Admissível).

4.4.1.2. Avaliação de impacto do equipamento

Para equipamentos relacionados com o fabrico, controlo ou outras etapas da cadeia de produção, a Stematters efetua uma avaliação de impacto. Esta define os requisitos de qualificação para o equipamento num processo específico, sendo que estes requisitos se dividem em qualificação de design, qualificação de instalação, qualificação operacional e qualificação de desempenho.

4.4.1.3. Instalação do equipamento

A instalação do equipamento é da responsabilidade do departamento relacionado com a sua aquisição. Antes da instalação, deve-se verificar se todos os requisitos físicos foram cumpridos (verificações de segurança, elétrica, espaço, ventilação, abastecimento de água, temperatura ambiente, etc.) e confirma-se a responsabilidade pela instalação.

Depois de instalado o equipamento, os detalhes apresentados na **figura 4.4** devem ser verificados e analisados antes de colocar o equipamento em operação.

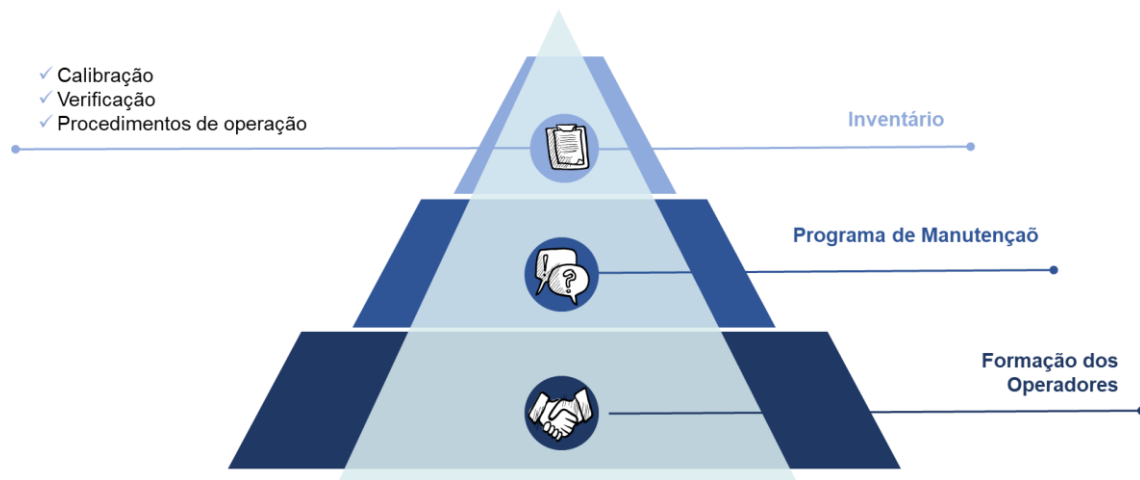


Figura 4.4 – Fluxograma do funcionamento de gestão de um equipamento após a sua instalação.

4.4.1.4. Formação dos operadores do equipamento

Qualquer departamento que requisite um equipamento é responsável por fornecer formação a todos os operadores que o utilizarão. A formação deve incluir a forma de operar corretamente e de executar todos os procedimentos de manutenção de rotina necessários. O departamento deve igualmente considerar a necessidade de desenvolver instruções de trabalho escritas e cursos de formação (se aplicável), a incluir como documentos controlados no Sistema de Gestão da Qualidade.

4.4.1.5. Qualificação de equipamentos

Para os equipamentos que tem impacto direto e indireto na qualidade ou segurança de um produto, a empresa exige uma avaliação de impacto em que esta define os requisitos de qualificação para o equipamento (qualificação de design, qualificação de instalação, qualificação operacional e qualificação de desempenho).

A **figura 4.5** resume as etapas para a qualificação aplicável ao equipamento que estará relacionado com o fabrico, controlo ou outras etapas da cadeia de produção na Stematters, ou para qualquer outro equipamento ou sistema de equipamentos sempre que seja necessário.

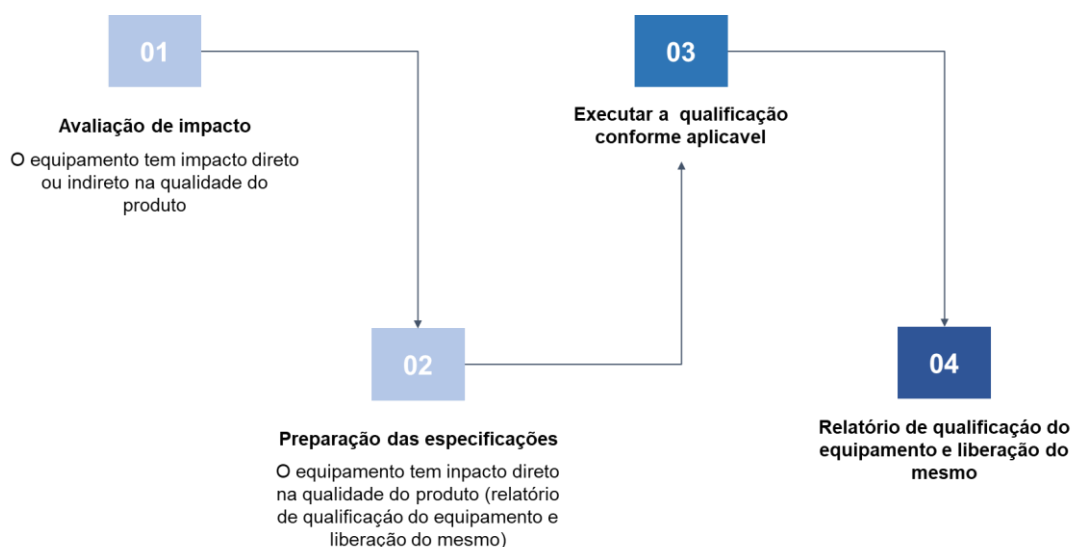


Figura 4.5- Etapas de qualificação do equipamento.

4.4.1.6. Calibração, verificação legal (ou verificação) e avaliação

Quando é necessário para a empresa garantir resultados válidos, o equipamento deve ser calibrado/verificado antes da sua utilização. Esta calibração deve ter em conta as Normas de medição Internacionais ou Nacionais. As recomendações do fabricante devem ser seguidas quando se efetua a calibração inicial do equipamento.

A avaliação é o processo de teste periódico para demonstrar que o equipamento realiza de forma consistente e de acordo com as especificações adequadas, a sua aplicação rotineira.

Os ensaios periódicos de avaliação são efetuados em condições reais de funcionamento em toda a gama de trabalho.

4.4.1.6.1. Frequência de calibração, certificação e avaliação

Os requisitos iniciais de calibração ou avaliação devem ser determinados de acordo com as recomendações do fabricante.

O responsável pelo controlo da qualidade na empresa deve determinar a frequência da calibração/verificação/avaliação de rotina, com base na sua estabilidade, grau de utilização, recomendações do fabricante e requisitos legais, podendo ser aumentada ou reduzida periodicamente com base na análise comparativa dos resultados dos testes obtidos aos anteriormente registados para o mesmo equipamento.

Um plano de plano de calibração e avaliação, é implementado para ser possível gerir da melhor forma e recordar todos os equipamentos devidos para calibração/verificação ou avaliação e assegurar que a calibração e avaliação do equipamento seja realizada de acordo com a data prevista definida no plano anual da empresa com um período de tolerância de um mês.

Para a calibração externa, a empresa exige que a entidade selecionada deva ser um laboratório de metrologia qualificado reconhecido pelo Sistema Português da Qualidade, sempre que possível.

4.4.1.6.2. Certificação de calibração e análise do relatório de teste

Após a conclusão da calibração ou da avaliação do equipamento, o responsável do controlo da qualidade analisará o certificado de calibração e o relatório de ensaio, respetivamente, de acordo com a comparação dos resultados obtidos de medição com critérios de aceitação pré-determinados. Se os resultados estiverem dentro dos limites de tolerância, o equipamento é considerado calibrado ou avaliado e pronto a ser utilizado.

Caso contrário, identificam-se os parâmetros que não satisfazem os critérios de aceitação e impõem-se restrições à utilização.

Normalmente, os critérios de aceitação são definidos como pela [equação 4.2](#).

$$|E| + |U| \leq MPE$$

Equação 4.2

onde, MPE - Erro Máximo Admissível, E - Erro e U – Incerteza.

Os critérios de aceitação também podem ser definidos por padrões reconhecidos. O responsável pelo controlo da qualidade validará os certificados de calibração e os relatórios de ensaio assinando e datando estes documentos. O assistente de equipamento deve rotular o equipamento em conformidade.

Qualquer equipamento que tenha um rótulo de calibração ou avaliação desatualizado deve ser comunicado ao assistente de equipamento. Este é responsável pela remoção do equipamento do serviço (ação preferível) ou se o equipamento é único e deve permanecer em serviço até que a calibração/verificação ou avaliação ocorra, afixando uma etiqueta no equipamento indicando que este equipamento está fora da sua data de calibração/verificação ou avaliação e pode resultar na geração de dados imprecisos.

4.4.1.7. Rotulagem

Todos os equipamentos, que se espera que tenham calibração/verificação ou avaliação, devem ter um rótulo com o estado de calibração/verificação ou avaliação com o ID interno do equipamento único.

O assistente de equipamento é responsável por identificar o estado de calibração e a data de vencimento com as etiquetas adequadas, e assinar, depois de receber os certificados de calibração validados e os relatórios de teste ([figura 4.6](#)).

The figure shows three equipment labels from Stematters, each with a different border color and content:

- a) Green border:** Equipment ID: _____
NEXT DUE DATE: _____
Cal. / Verif. Assessment
Sign: _____
a)
- b) Yellow border:** Equipment ID: _____
CALIB. / VERIF.
OUT OF ASSESSMENT DATE _____
Sign: _____ Date: _____
b)
- c) Black border:** Equipment ID: _____
NOT SUBJECT TO
Calibration/Verification or Assessment
Sign: _____ Date: _____
c)

Figura 4.6 – Rotulagem dos equipamentos em que a) o equipamento está calibrado verificado e avaliado b) vencimento da data de calibração verificação e avaliação c) não sujeito a calibração, verificação e avaliação.

4.4.1.8. Manutenção e reparação

O assistente de equipamento incluirá o equipamento no plano de manutenção, e deve retirar todos os equipamentos devidos para manutenção preventiva e assegurar que o serviço de manutenção do equipamento é realizado de acordo com a data prevista definida no plano anual com um período de tolerância de um mês, para fazer face a atrasos, quer relacionados com o agendamento do serviço com a entidade externa, quer com o agendamento das atividades de fabrico nas instalações da BPF.

O gestor de recursos técnicos e segurança aprova o plano de manutenção.

O departamento responsável devolverá todos os equipamentos para manutenção quando notificado pelo assistente de equipamento.

Caso o equipamento seja único e permaneça em serviço de manutenção de adiamento, o departamento responsável e o responsável de Controlo de Qualidade determinarão a adequação para a utilização em curso de qualquer equipamento que tenha passado a data de vencimento para manutenção rotineira/preventiva. As razões para continuar a utilizar um equipamento que está atrasado para a manutenção devem ser documentadas. Se for caso disso, deve incluir explicações (e elementos de prova de apoio, se disponível) de que a qualidade do produto não foi comprometida por este atraso na manutenção.

Os registos dos resultados da manutenção de cada equipamento são arquivados pelo assistente de equipamento no dossiê do equipamento relacionado.

Em caso de avaria do equipamento, o departamento responsável informará o assistente de equipamento que identificará o equipamento como estando "FORA de SERVIÇO" com a seguinte etiqueta e providenciará a sua reparação (**figura 4.7**).

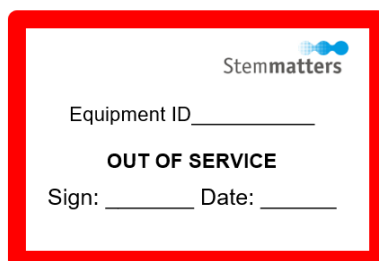


Figura 4.7 – Rotulagem dos equipamentos em que esta indica que o equipamento está fora de serviço.

Após reparações, o departamento responsável assegurará a adequação à utilização do equipamento e analisará juntamente com o responsável do Controlo de Qualidade a necessidade de calibração e/ou qualificação operacional.

4.4.1.9. Retirada e disposição do equipamento

Isto ocorre geralmente quando é claro que o instrumento não está a funcionar e não é reparável, ou quando está ultrapassado e deve ser substituído por novos equipamentos.

Uma vez que um equipamento esteja totalmente obsoleto e tenha sido determinado que não tem mais utilidade, deve ser eliminado de forma adequada. Se necessário, o fabricante deve ser consultado.

Nota: Todas as informações recolhidas para a estruturação deste capítulo foram baseadas no documento do sistema documental da empresa com a referência TR/PR-006 – “*Equipment Management*”, Rev:10 e data de expiração: 11. março. 2023. A declaração emitida pela empresa no **Anexo XV** comprova que a empresa reviu toda a dissertação sendo que a informação incluída neste capítulo tem como referência essa declaração, como comprovativo.

4.5. Infraestruturas

De acordo com a EudraLex, Volume 4 anexo 1, as infraestruturas devem seguir diversas orientações para a segurança dos produtos, dos fabricantes e mais importante das pessoas (EMA, 2008).

Sendo assim, é importante que as instalações das empresas na área farmacêutica possuam, paredes de superfícies lisas e impermeáveis, sem concavidades e com o mínimo de saliências possíveis, portas projetadas especificamente para as instalações (tendo em conta que portas de correr são normalmente indesejáveis) e em caso de existência de tetos falsos, a existência de vedantes para evitar a contaminação do espaço acima destes (EMA, 2008).

Em termos de instalação de tubagens e outras utilidades estas não podem possuir aberturas não vedadas e superfícies de difícil limpeza (EMA, 2008). Em áreas de grau A/B, não devem ser instaladas pias e ralos pois a sua utilização é proibida nas áreas usadas para fabrico assético (EMA, 2008). Para outras áreas (à parte das de grau A e B) devem ser instaladas quebras de ar entre as máquinas, pias e drenos (EMA, 2008).

Outros setores como vestiários, portas de câmara de ar e sistemas de ar devem ser projetados da seguinte forma (EMA, 2008):

- ✓ os vestiários devem ser projetados como câmaras de ar (air-locks) e usados para fornecer separação física dos diferentes estágios de mudança e assim minimizar a contaminação microbiana e da roupa de proteção;
- ✓ as portas da câmara de ar não devem ser abertas simultaneamente. Um sistema de aviso visual e/ou sonoro deve instalado para evitar a abertura de mais de uma porta de cada vez;
- ✓ os sistemas de ar filtrado devem manter uma pressão positiva e um fluxo de ar em relação às áreas circundantes de grau inferior em todas as condições operacionais. As salas adjacentes de diferentes graus devem ter um diferencial de pressão de 10 a 15 pascal (valores de orientação). As empresas devem ainda demonstrar que os padrões de fluxo de ar não apresentam risco de contaminação.

As infraestruturas necessitam ainda de conter um sistema de alerta para indicar falha no suplemento de ar, indicadores de diferenças de pressão devem ser ajustados entre as áreas onde essas diferenças são importantes (EMA, 2008).

Todas as alterações destes parâmetros a nível de infraestruturas devem ser documentadas.

Para um melhor entendimento do funcionamento e dos princípios que são aplicados nas infraestruturas a nível farmacêutico neste subcapítulo irá ser demonstrado um exemplo estruturado nos requisitos da qualidade (ISO 9001 e Eudralex, vol. 4), sendo o caso de estudo a empresa STM.

4.5.1. Infraestruturas da STM

No caso da gestão de infraestruturas, a Stematters encontra-se em conformidade com os requisitos exigidos pela ISO 9001 e Eudralex, vol. 4. Esta abrange um plano de manutenção, o qual é atualizado de seis em seis meses, e que tem como objetivo assegurar que a manutenção das infraestruturas é realizada, sendo que inclui todos os dispositivos ou sistemas de infraestrutura.

4.5.1.1. Manutenção e gestão das infraestruturas

4.5.1.1.1. Manutenção preventiva das infraestruturas da STM

É caracterizada por ser um processo de manutenção rotineiro e programado para as infraestruturas de construção da STM. É utilizado para garantir o bom funcionamento dos sistemas e equipamentos e para diminuir a sua incidência de avaria, evitando a entropia (deterioração).

Quando existem inspeções internas as infraestruturas, a STM exige que um formulário deva ser preenchido pelo assistente de infraestruturas para avaliar e reportar a inspeção visual dos equipamentos relacionados com a segurança. Os equipamentos de segurança devem estar prontos a utilizar e ser inspecionados de três em três meses.

4.5.1.1.2. Manutenção corretiva das infraestruturas da STM

A manutenção corretiva na STM é realizada em equipamentos e sistemas avariados de forma que seja possível a repará-los. Sempre que um funcionário deteta uma avaria ou anomalia no que diz respeito a um dispositivo ou sistema de infraestrutura, deve reportá-lo imediatamente ao assistente de infraestrutura, que irá então reencaminhar o incidente, analisar a situação e decidir sobre as ações a tomar consequentemente.

Quando a empresa utiliza empreiteiros externos para serviços de manutenção de infraestruturas e equipamentos, os serviços destes devem ter em conta as condições, os sistemas e as suas características apresentados pela STM.

É necessário ter em conta que a empresa se encontra numas instalações partilhadas com a Universidade do Minho, sendo que algumas manutenções e controlos das mesmas são geridos em associação como por exemplo o sistema elétrico e de iluminação, o sistema AVAC, os Serviços de Prevenção de Incêndios, e o Sistema de Segurança.

Nota: Todas as informações recolhidas para a estruturação deste capítulo foram baseadas no documento do sistema documental da empresa com a referência *QU/PR-004 – “Management of infrastructure”*, Rev:09 e data de expiração: 18. novembro.2023. A declaração emitida pela empresa

no **Anexo XV** comprova que a empresa reviu toda a dissertação sendo que a informação incluída neste capítulo tem como referência essa declaração, como comprovativo.

4.6. Logística

A logística, na indústria farmacêutica, é um dos setores mais exigentes sendo importante atender aos requisitos impostos para a segurança da população e dos produtos. Segundo a ISO 9001:2015 uma organização deve assegurar que os processos, produtos e serviços de fornecedores externos estejam em conformidade com os requisitos impostos pela mesma (ISO, 2015b). Deve ainda estabelecer e aplicar critérios para a avaliação, seleção, monitorização do desempenho e reavaliação de fornecedores externos com base na respetiva capacidade para aprovisionar os processos, produtos e serviços de acordo com as suas exigências (ISO, 2015b). Toda a informação destas atividades deve ser documentada assim como quaisquer ações que sejam necessárias como resultado das avaliações (ISO, 2015b).

A nível Europeu, a Eudrallex exige que a compra, amostragem, libertação, receção e controlo de materiais de embalagem impressos e materiais de embalagem primária (materiais de embalagem que entram em contato direto com o produto), tenham os mesmos cuidados que os materiais de base (material utilizados nos processos de produção de fármacos ativos obtidos por síntese e semi-síntese).

Na etapa de reserva de mercadorias a Eudrallex indica que é necessário garantir que as mercadorias permaneçam em boas condições, e não sejam danificadas por condições de armazenamento incorretas ou por má conduta humana (Chaudhari, Yadav, Verma, & Singh, 2014). Todos os bens devem ser armazenados de forma limpa, arrumada e ordenada, em condições que não afetem a sua qualidade ou causem qualquer tipo de deterioração (Chaudhari, Yadav, Verma, & Singh, 2014).

Para segurança do cliente e do fabricante, é necessário manter um registo de cada pedido que é concluído indicando no produto a data de envio da mercadoria, nome e endereço do cliente, quantidade, nome, número do lote e data de validade de cada produto enviado (Chaudhari, Yadav, Verma, & Singh, 2014). É essencial que o fabricante mantenha os registos de todas as transações de distribuição envolvendo produtos em processo ou acabados (Chaudhari, Yadav, Verma, & Singh, 2014). Todos os registos de distribuição devem ser mantidos por um período mínimo de 3 anos após a conclusão do processo de distribuição de qualquer número de controlo. Se a data de validade for usada para um produto, os registos de distribuição devem ser mantidos por pelo menos um ano após a data de validade do produto (Chaudhari, Yadav, Verma, & Singh, 2014).

Neste subcapítulo irá ser demonstrado como um processo de logística, estruturado nos requisitos da qualidade (ISO 9001 e Eudrallex, vol. 4, é aplicado, sendo o caso de estudo a empresa STM.

4.6.1. Sistema de gestão da logística na STM

4.6.1.1. Gestão de stock – receção, inspeção, armazenamento, rotação e inventário

4.6.1.1.1. Receção

As encomendas entregues na STM são recebidas por qualquer pessoa treinada de acordo com instruções definidas pela empresa.

O colaborador tem de rever a documentação de entrega de mercadorias da transportadora (nota de entrega, lista de embalagem ou fatura), confirmar que a encomenda é para STM (sendo que se não for esse o caso, a pessoa deve informar imediatamente a transportadora e rejeitar a entrega) e verificar as condições das embalagens procurando sinais de danos (nos casos em que as embalagens apresentarem danos, a pessoa responsável tem que tirar uma fotografia da embalagem e pedir à transportadora que a reconheça e assine, nos casos em que as embalagens não apresentarem danos, a pessoa assina e data a documentação de carga da transportadora, garantindo que detém uma cópia desta documentação).

Após a receção o autor da requisição de compra deve ser informado, mediante aceitação do material (qualquer substância incorporada ou consumida, direta ou indiretamente, no fabrico de produtos e serviços da STM), por e-mail ou pessoalmente e as encomendas devem ser colocadas na área de receção delimitada na empresa.

4.6.1.1.2. Inspeção

A inspeção e aceitação técnica é o passo seguinte em que um membro da empresa com formação adequada verifica os aspetos presentes na requisição de compra, sendo estes o cumprimento dos requisitos de embalagem e transporte (por exemplo, condições de temperatura), número de catálogo, quantidade, descrição, condições de armazenamento, criticidade do material (se crítico informar imediatamente o departamento de controlo da qualidade se não, proceder com receção e armazenamento) e a presença de documentação adequada (tais como fichas de dados, MSDS (fichas de segurança do material), certificados de conformidade, etc.).

O colaborador tem ainda de verificar se todos os materiais estão na data indicada e se os seus recipientes estão intactos (isto é, não há fissuras em recipientes de vidro ou plástico, vedações e tampas e não há fugas), tem ainda de escrever a data de receção na caixa/saco/balão dos materiais com um marcador de ponta fina, juntamente com as suas iniciais.

Se tudo estiver em conformidade com a requisição de compra o colaborador tem de assinar e datar um documento presente na empresa. Se alguns itens da requisição de compra estiverem em falta ou a quantidade estiver incompleta, a pessoa responsável tem de registar as ocorrências no formulário.

É importante referir ainda que todas as informações relativas ao material devem ser escritas na documentação da transportadora (nota de entrega, lista de embalagem ou cópia da fatura), sendo as

mais importantes a identificação do colaborador que recebeu o material, data de receção, código da sala, armazenamento, lote e data de validade.

Se o material vier só com a fatura original, uma cópia deste documento deve ser tirada antes de escrever as informações do material solicitado. O documento original deve ser colocado na sala indicada pela empresa. Posteriormente, a documentação deverá ser entregue ao assistente logístico para ser introduzida na plataforma de gestão de stocks e arquivada na pasta direcionada a estes documentos.

Se um item não estiver em conformidade com a requisição de compra é necessário consultar o autor desta para decidir a aceitação ou rejeição desse item. Se o item for rejeitado, é necessário agir conformidade com alguns requisitos impostos, sendo estes descritos por o subcapítulo “Rejeição do Material”.

4.6.1.1.2.1. Rejeição do material

No caso de rejeição de algum material na empresa, devem ser tomadas medidas, sendo que o colaborador responsável pela receção tem de rotular a caixa exterior com uma etiqueta vermelha e guardar os artigos na área de "rejeição" da empresa. Para artigos que necessitem de temperaturas controladas (frigorífico ou congelador), a pessoa responsável tem de marcar com uma etiqueta vermelha e guardar na área de quarentena.

O gestor logístico ou o assistente logístico têm ainda de contactar imediatamente o prestador externo, para informar sobre a ocorrência com base no relatório de ações "Corretivo e Preventivo" da STM. Dependendo da ocorrência, o material deve ser retornado ao fornecedor externo e o controlador financeiro deve comunicar para obter o crédito, reembolso ou a substituição.

4.6.1.1.3. Armazenamento

O armazenamento, como todos os trabalhos na STM devem se executados por qualquer colaborador treinado para o procedimento.

Os materiais são armazenados de acordo com as suas especificações, o autor da requisição de compra deve ser informado, por e-mail ou pessoalmente, sobre a disponibilidade do material em stock.

No caso dos materiais armazenados, o assistente logístico deve registar a informação e realizar os passos devidos (informaticamente) para dar entrada do material em stock.

A documentação do material (MSDS, certificados de análise, conformidade, irradiação e esterilidade e/ou quaisquer outros certificados nas pastas) deve ser enviada com os materiais, ou descarregadas do website do fornecedor externo. Uma cópia relativa aos MSDS deve ser impressa e entregue ao assistente da garantia de qualidade para avaliação dos riscos aos colaboradores. Estes devem ser armazenados nas pastas dos laboratórios onde ocorra manipulação potencialmente perigosa. Os Outros certificados (em papel) devem ser entregues ao assistente logístico e armazenados numa pasta.

4.6.1.1.4. Rotação

Nesta parte do processo de logística é aplicada uma ferramenta de gestão de stock, “First Expired, First Off” (FEFO) (em português “Primeiro Expirado Primeiro Fora” (PEPF)), em que os itens são mantidos de forma ordenada, e os lotes de primeira expiração são movidos para a frente das prateleiras ou áreas de armazenamento.

Em todos os casos, quando um novo material de qualquer stock é colocado em circulação, é documentado e depois cabe ao assistente logístico verificar os registos regularmente e atualizar as informações.

É importante ainda referir que, ante de se efetuar uma encomenda, o stock disponível deve ser verificado ou confirmado com o assistente logístico.

Quando qualquer material tiver passado a data de validade imposta no produto, este deve ser imediatamente retirado de circulação (podendo ser utilizado para formação de futuros colaboradores) e é rotulado como "Material Expirado; Uso de formação apenas".

4.6.1.1.5. Inventário

O inventário é feito em dezembro, nos locais de armazenamento, pelo assistente logístico e restante membros da equipa onde é depois registada todas as informações retiradas.

4.6.1.1.6. Material crítico – receção/inspeção/armazenamento

Se o material recebido for um material considerado crítico, o colaborador que o recebeu deverá informar o assistente do Controlo de Qualidade (por e-mail ou presencialmente), sobre a receção do material crítico, o qual deverá gerar um lote interno e rotular a caixa exterior com a etiqueta branca preenchida adicionando a etiqueta azul assinada e a datada.

Os parâmetros controlo destes materiais serão analisados, e a lista atualizada. Em seguida, o material será rotulado de acordo com o seu estado, isto é, se o material recebido não cumprir a documentação definida ou precisar de ser testado, a sua caixa exterior é rotulada com uma etiqueta amarela, e transferida para uma das zonas de quarentena. Dependendo das suas condições de armazenagem, se o material recebido cumprir a documentação definida, a sua caixa exterior é rotulada com uma etiqueta verde.

Após o armazenamento de materiais na área de quarentena, o assistente logístico deve registar as informações de entrada e gerar a nota de entrega para a entrada de material em stock. O responsável do controlo da qualidade deve verificar e aprovar a documentação do material crítico e o assistente do controlo da qualidade deve arquivar toda a documentação do material na pasta “Materiais Críticos” e o mais rapidamente possível, deverá proceder à validação do material crítico recebido.

O material crítico é mantido em zona de quarentena e não é libertado em stock até que todas as inspeções (externas ou internas) sejam concluídas, e os relatórios de ensaio tenham sido revistos e aceites pelo assistente de Controlo de Qualidade, e aprovados pelo assistente de garantia de

qualidade. O assistente do Controlo de Qualidade deve enviar os resultados para o assistente de garantia de qualidade para aprovação. Se for aprovado, o assistente do Controlo de Qualidade deve informar o gestor da logística sobre os resultados da validação do material.

Se o material crítico tiver sido validado e aceite, assistente do controlo da qualidade deve rotulá-lo com uma etiqueta verde, transferi-lo da área de quarentena para o seu local de armazenamento final, e informar por e-mail, o autor da requisição de compra sobre a disponibilidade do material em stock.

Se o material falhar a validação, o material é rejeitado.

4.6.1.1.6.1. Material crítico fornecido pelo cliente

Quando o material crítico é recebido no âmbito de um projeto, o gestor do projeto / responsável da qualidade precisa de ser informado. O cliente deve ser identificado e o espaço de armazenamento definido e identificado. Todo o material deve ser colocado no(s) espaço designado.

O cliente deve receber uma declaração onde o material (referência, lote, etc.) e o estado (quarentena, aprovação) sejam identificados.

O assistente do Controlo de Qualidade será informado sobre a receção de materiais e o seu estado, devendo proceder à rotulagem adequada dos materiais assinados e datados.

4.6.1.2. Envio de materiais/amostras (requisitos gerais e relacionados com GMP). Testes de Controlo de Qualidade subcontratados aprovados.

4.6.1.2.1. Envio de amostras/materiais: procedimentos administrativos

Para o envio de amostras ou de matérias é necessário inicialmente preparar uma requisição de compra que depois irá ser controlada e aprovada pelo controlador financeiro e o gestor do projeto.

No planeamento do envio de amostras/materiais, é preciso ter em consideração as disponibilidades das transportadoras e da empresa.

No caso de transportes Internacionais é necessário que seja preparado os seguintes documentos, declaração (valor comercial), declaração material, fatura, formulário de troca de amostras (se aplicável) e a ficha técnica de segurança do material (MSDS) e/ou Certificado de Análise (CoA).

Quanto ao agendamento do transporte, é necessário falar com o departamento administrativo por e-mail, fornecendo as seguintes informações (e anexando os documentos acima indicados), ID do projeto a atribuir, endereço de envio, pessoa responsável (destinatário), e-mail (destinatário), número de telefone (destinatário), identificação/ação de identificação/caracteres de amostra (incluindo a necessidade de gelo seco), peso do pacote, dimensões das embalagens, data de envio e a requisição de compra para o transporte (e gelo seco, se necessário).

No envio de amostras/materiais é necessário identificar claramente a amostras/materiais (recipiente primário) com etiquetas impressas ou por escrita à mão com uma caneta resistente a solventes, colocar a amostra/materiais (recipiente primário) numa embalagem secundária (por exemplo, saco plástico à prova de fugas "Saco de transporte de amostras" ou o saco "DGP

Pathoseal" de risco biológico) com um material absorvente. Se várias amostras/materiais forem colocadas na mesma embalagem secundária, elas são embrulhadas individualmente (utilizando, por exemplo, material absorvente) para evitar o contacto excessivo. Quando aplicável, o pedido de análise relacionado é colocado num envelope para enviar juntamente com as amostras.

A embalagem secundária é colocada dentro de uma caixa de material absorvente de choques (ex: esferovite (poliestireno)) suficientemente resistente para suportar os choques, e cargas normalmente encontrados durante o transporte.

Para envios de longa distância (entre diferentes países e/ou intercontinentais) é recomendável pela empresa, colocar a caixa de esferovite (poliestireno) contendo as amostras dentro de uma caixa de papelão, para evitar danos na caixa interna que possam comprometer a integridade das amostras e identificar a caixa externa com o endereço da Stematters e o endereço do destinatário e anexe os demais documentos de remessa fornecidos pelo pessoal administrativo.

4.6.1.2.2. Envio de materiais/amostras (requisitos gerais e relacionados com procedimentos de controlo da qualidade/BPF)

Ao subcontratar um teste de Controlo de Qualidade é necessário inicialmente consultar a lista de prestadores externos, para encontrar o laboratório analítico aprovado para prestar o serviço em questão. Para testes analíticos que atendem aos requisitos de BPF, o fornecedor precisa ser aprovado e qualificado.

No que diz respeito ao transporte de amostras para efeitos de Controlo de Qualidade, é importante estar atento aos riscos associados que podem ter um impacto negativo nas propriedades das amostras ou na sua estabilidade como perda ou troca de amostras, condições de temperatura e/ou humidade, embalagem/choque, tempo de envio, transporte geral ou dedicado, dentro ou fora do país (mesmo o transporte intercontinental) e radiação, luz, entre outros.

Quando as amostras são recebidas na Stematters, deve ser feito um registo fotográfico e armazenado digitalmente no âmbito da respetiva pasta do projeto. Quando aplicável, o formulário de troca de amostras deve ser assinado.

4.6.1.3. Procedimento de aquisição e compra

4.6.1.3.1. Aprovação do fornecedor externo

Quando existe a requisição de produtos ou serviços a fornecedores externos, estes devem assegurar que podem satisfazer os requisitos da Stematters. Esses requisitos são (se apropriado) o preço (este não é um fator decisivo, a menos que todos os restantes sejam comparáveis), o cumprimento de produtos ou serviços com os regulamentos aplicáveis, a disponibilidade de produtos e o prazo de envio, assim como a fiabilidade da entrega, o histórico e desempenho na área respetiva (verificações de referência) e o cumprimento dos requisitos de certificação aplicáveis (tais como ISO 9001, ISO 14001, etc.).

A avaliação dos prestadores externos existentes baseia-se no seu desempenho no ano anterior. Um novo fornecedor externo é adicionado condicionalmente pelo assistente logístico, com o estatuto "Não avaliado" até à próxima avaliação dos fornecedores externos. Para materiais críticos, o fornecedor externo deve ser previamente avaliado pela garantia da qualidade.

Para os prestadores externos avaliados, as compras só podem ser efetuadas para aqueles com pontuações estabelecidas pela empresa. Os fornecedores externos avaliados com pontuação baixa são os que necessitam de atenção adicional quando o seu material é recebido. Nesta situação, as aquisições podem ser efetuadas com medidas de controlo de materiais cada vez mais restritas de acordo com os incumprimentos que resultaram nessa avaliação.

Quando um requisito de compra não puder ser acompanhado com êxito por um fornecedor externo com outra avaliação, pode ser selecionado um novo fornecedor externo. Estes prestadores externos devem satisfazer os requisitos definidos pela empresa.

4.6.1.3.2. Negociação e seleção de fornecedores externos

Sempre que um membro do pessoal da Stematters identificar uma necessidade (matérias-primas, ferramentas, serviços externos, etc.), tem de seguir as seguintes indicações:

- ✓ Identificar os requisitos de produto ou serviço com o máximo de informação e detalhe possível, a fim de encontrar o melhor fornecedor externo.
- ✓ Selecionar um fornecedor externo capaz de fornecer o produto ou serviço com a qualidade pretendida de forma consistente.
- ✓ Verificar se o fornecedor externo é um fornecedor exclusivo ou se existe um critério objetivo para selecionar um fornecedor específico;
- ✓ Para materiais críticos, o fornecedor externo deve ser escolhido de acordo com os resultados da avaliação preliminar do fornecedor externo.

A proposta dos prestadores externos é negociada a fim de alcançar o melhor equilíbrio entre o preço, o prazo de entrega e as condições de pagamento. O prestador externo selecionado deve ser aquele que garante todos os requisitos de produto ou serviços, e aquele que oferece a melhor mistura de preço, tempo de entrega e condições de pagamento.

Deve ser mantido um ficheiro de negociação (por e-mail, ou impresso e arquivado num dossiê) para documentar o processo de seleção.

4.6.1.3.3. Compra

Após a seleção do fornecedor externo, o autor da requisição de compra deve preencher um formulário com os detalhes necessários para satisfazer os requisitos ou serviços do produto, e garantir que todos os requisitos são claramente indicados ao fornecedor externo.

A requisição de compra deve conter todas as informações necessárias de compra para comunicar claramente todos os requisitos ao fornecedor, esta deve possuir também um ID único, o número de requisição de compra, criado pelo seu autor em conformidade com a estrutura definida internamente.

A requisição de compra deve ser assinada pelo seu autor, e depois pelo departamento responsável ou pelo gestor de projeto para validação técnica, de acordo com o orçamento previamente aprovado pelo Diretor Executivo, em inglês “Chief Executive Officer” (CEO) Para despesas não planejadas, o CEO deve aprovar a requisição individualmente.

Quando aprovado, a cópia assinada deve ser entregue ao controlador financeiro e o autor da requisição de compra deve arquivar o ficheiro.

A encomenda de compra pode ser entregue ao fornecedor externo por correio ou online. Espera-se que o fornecedor externo forneça mercadorias de acordo com a especificação, quantidade, preço e data de entrega, conforme indicado na ordem de compra. Quando é pouco provável que os produtos ou serviços sejam entregues a tempo ou quantidade esperada, o controlador financeiro informa o autor da requisição de compra sobre este aviso. Os produtos são recebidos pelo procedimento do subcapítulo anterior.

4.6.1.3.4. Qualificação e avaliação do fornecedor externo

Os prestadores externos são adicionados condicionalmente de acordo com o procedimento de aquisição e compra.

O desempenho dos prestadores externos é avaliado de acordo com 4 critérios:

- ✓ **Nível de serviço** – cumprimento do tempo de entrega e quantidade solicitados definido na ordem, ou tempo de cumprimento do serviço definido no pedido (intervenções programadas). Este critério mede-se pelo número e magnitude das entregas tardias e pelas diferenças quantitativas entre a ordem e o fornecimento;
- ✓ **Qualidade** – cumprimento de produtos e serviços com requisitos e especificações implícitas na encomenda. Este critério mede-se pelo número de não-conformidades detetadas nos produtos ou serviços de receção e produção.
- ✓ **Preço** – cumprimento do preço definido. Este critério mede-se pela diferença entre o preço indicado na encomenda e o preço faturado.
- ✓ **Suporte técnico/assistência** – cumprimento do tempo esperado de resposta, nível esperado de conhecimentos, soluções apresentadas para resolução de problemas de questões relacionadas com o serviço/produto solicitado.

Para avaliação dos prestadores de serviços, é importante informar o assistente logístico, via e-mail, de qualquer ocorrência que possa influenciar a sua avaliação e registá-la no relatório de compra.

Um prestador externo será avaliado por cada produto/serviço que tenha fornecido. Por exemplo, um prestador pode ser um fornecedor aprovado para um produto/serviço específico e um fornecedor não aprovado para outro.

Para resultados de avaliação de nível C (*Não aprovado*), o fornecedor externo pode ser classificado como C, se um dos seguintes critérios se aplicar:

- ✓ fornecedor externo exclusivo;
- ✓ menor número de fornecimentos/ano (≤ 3 abastecimentos/ano);

- ✓ atraso no prazo de entrega, que pode ser resolvido antecipando encomendas;
- ✓ conhecimento prévio do prestador externo como fiável.

Os fornecedores externos com classificação C, exigem medidas de monitorização suplementares de acordo com os incumprimentos que resultaram nessa avaliação. Os prestadores externos sem ocorrências são pontuados com A. Os fornecedores externos sem fornecimentos mantêm o seu resultado de avaliação prévia.

O assistente logístico tem a responsabilidade de assegurar que a lista de fornecedores externos (avaliação A, B, C) esteja regularmente atualizada.

Após o processo anual de avaliação do prestador externo concluído pelo assistente logístico a par do respetivo relatório deve ser enviado e reconhecido pelo gerente logístico e pelo gerente da qualidade.

É de ter em consideração que para materiais críticos, o fornecedor externo deve ser escolhido de acordo com os resultados da avaliação preliminar do fornecedor externo.

Nota: Todas as informações recolhidas para a estruturação deste capítulo foram baseadas no documento do sistema documental da empresa com a referência *LG/PR-002 – “Procurement and Purchasing Procedure”*, Rev:17 e data de expiração: 28. fevereiro. 2024; *LG/SP-004 – “External Provider Qualification and Evaluation Procedure”*, Rev:11 e data de expiração: 28. fevereiro. 2024 e *LG/SP-008 – “Stock management – reception, inspection, storage, rotation and inventory”*, Rev:10 e data de expiração: 28. fevereiro. 2024. A declaração emitida pela empresa no **Anexo XV** comprova que a empresa reviu toda a dissertação sendo que a informação incluída neste capítulo tem como referência essa declaração, como comprovativo.

4.7. Produção e Controlo de Qualidade

A produção e o Controlo de Qualidade são os pilares fundamentais da conformidade dum produto. Tanto para a produção como para o Controlo de Qualidade os colaboradores da empresa necessitam de ter conhecimento das BPF em que a atividade se insere. É claro que nem todos os cargos precisam de tanto conhecimento, mas em grande parte e para o bom funcionamento da equipa é bom ter compreensão básica de como a empresa opera.

As BPF (Eudrallex.Vol.4) são orientações que ajudam a proteger tanto a empresa quanto o consumidor, de todos os processos em que esta se envolve, desde gestão documental, infraestruturas, equipamento, análise de risco, higiene e segurança, monitorização ambiental, entre outras.

Para entender melhor como são aplicadas as BPF na produção e no Controlo de Qualidade de uma empresa, neste subcapítulo será apresentado um processo de um produto basilar da STM, designadamente o hPL - Human Platelet Lysate.

4.7.1. Produção na STM

O hPL (Human Platelet Lysate) é um suplemento de cultura celular que é submetido a processos cíclicos de congelamento/descongelamento, com o intuito de induzir a libertação de fatores de crescimento (de natureza proteica) importantes para o crescimento celular. Este produto é obtido a partir de unidades de plaquetas humanas expiradas, originárias de doadores de sangue saudáveis, que são testados e apresentam resultados negativos para Anti-HIV-1/2, Anti-HCV, Anti-HBc, HBs-Ag, HBV-NAT, HCV-NAT, HIV-1-NAT, *Treponema pallidum* e *Sífilis*.

A solução de hPL suporta a propagação e manutenção *in vitro* de diversos tipos de células humanas, incluindo células mesenquimais, fibroblastos dérmicos, e células formadoras de colónias endoteliais. Esta solução é normalmente usada para fins experimentais e de investigação *in vitro*, não sendo destinada para fins de diagnóstico ou terapêuticas humanas ou animais.

Neste subcapítulo a produção descrita vai ser, como já referido anteriormente, sobre a solução de hPL. Na **figura 4.8** encontra-se um esquema dos processos envolvidos no fabrico deste produto.

É de notar que muitos destes passos não vão ser explicados na sua totalidade por motivos de confidencialidade.

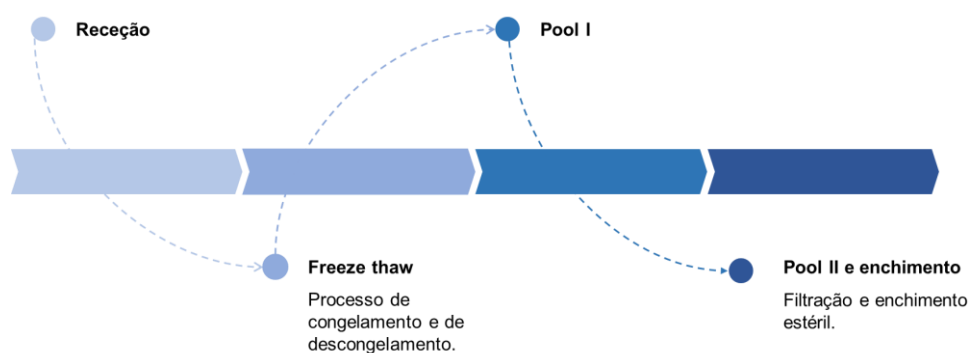


Figura 4.8 – Produção de hPL.

4.7.1.1. Receção

A receção das unidades de plaquetas humanas (HPUs) é um passo importante, pois é a primeira etapa de controlo do processo de fabrico, que visa a deteção de não-conformidades que determinem a rejeição deste material. Estas unidades são manuseadas como potencialmente infecciosas (para HIV e VHB) e outros agentes patogénicos transmitidos pelo sangue.

A **figura 4.9** demonstra e explica como é o processo de receção das HPUs na empresa.

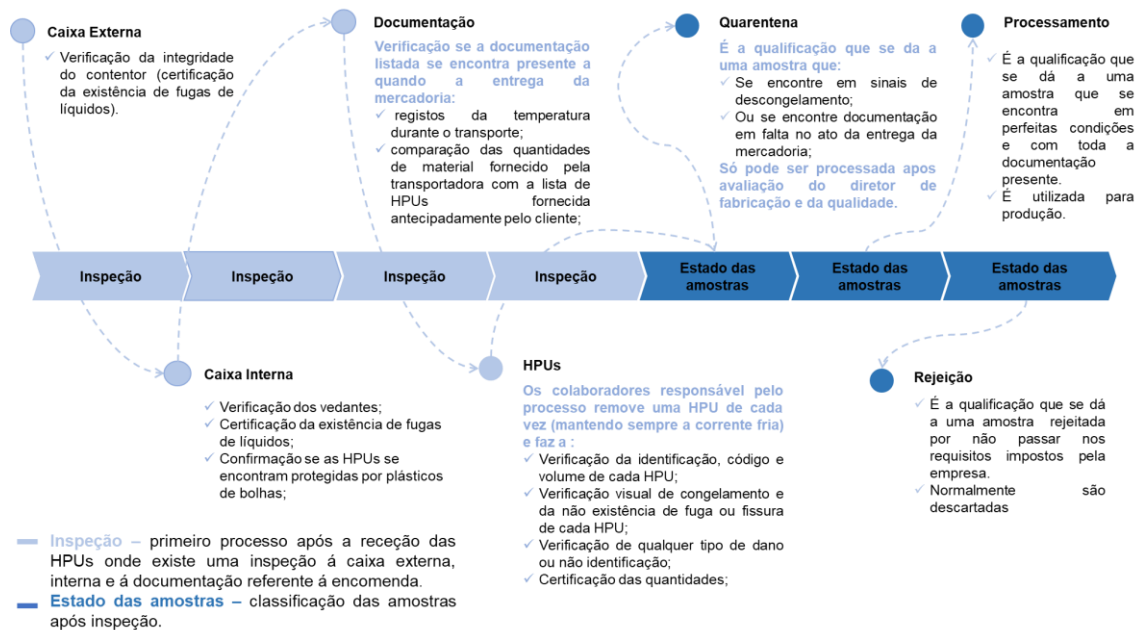


Figura 4.9 – Recepção de HPUs.

4.7.1.2. “Freeze Thaw”

É o primeiro passo de produção, é caracterizado por um congelamento e descongelamento cíclico das amostras de hPUs.

4.7.1.3. “Pool I”

Caracteriza-se por um processo de centrifugação em que o sobrenadante das amostras de hPUs é transferido para um saco de 3 L de volume. Este é no final armazenado num ultra-congelador.

Este passo do processo é realizado em salas classificadas de acordo com as GMP, e durante o mesmo é realizada a monitorização das condições ambientais, para Controlo de Qualidade em operação.

4.7.1.4. “Pool II” e enchimento

Estes são os últimos passos do processo de produção de hPL, nos quais o sobrenadante do processo anterior é descongelado, centrifugado e filtrado, sendo depois dividido, por enchimento assético, em frascos de diferentes volumes, de acordo com o pedido de encomenda.

Durante este procedimento são retiradas amostras de produto no início, meio e fim da etapa de enchimento, para Controlo de Qualidade. É também realizada uma monitorização das condições ambientais durante esta etapa.

O lote fabricado é libertado para o envio para o exterior, após o Controlo de Qualidade das amostras colhidas estar concluído e os resultados estiverem conforme as especificações finais aprovadas para este produto.

Nota: Todas as informações recolhidas para a estruturação deste capítulo foram baseadas no documento do sistema documental da empresa com a referência OP/WI-164 – “*Reception of the human Platelets Units (hPUs)*”, Rev:04 e data de expiração: 04. abril. 2024; OP/WI-166 – “*Title: Freeze/Thaw cycles of human platelets units (hPUs) for the manufacturing of ELAREM Perform and ELAREM Perform FD Plus*”, Rev:04 e data de expiração: 04. abril. 2024; OP/WI-168 – “*ELAREM Perform manufacturing – Pooling I*”, Rev:05 e data de expiração: 28. fevereiro. 2024 e OP/WI-170 – “*ELAREM Perform manufacturing – Pooling II and Filling*”, Rev:07, data de expiração 26. abril.2024. A declaração emitida pela empresa no **Anexo XVI** comprova que a empresa reviu toda a dissertação sendo que a informação incluída neste capítulo tem como referência essa declaração, como comprovativo.

4.7.2. Controlo de Qualidade na STM

Para um produto farmacêutico ser libertado para utilização após o seu fabrico, é necessário que este cumpra um conjunto de requisitos específicos pré-definidos, que visam comprovar a sua segurança e eficácia. No caso do hPL, o lote deverá cumprir os critérios definidos resumidamente na **tabela 4.2**.

Tabela 4.2 – Especificações dos resultados dos testes de Controlo de Qualidade do produto.

Teste	Critério de aceitação
Esterilidade	Sem crescimento
Micoplasma	Não detetado
Endotoxinas	<10 UE/mL
Aparência	Claro, amarelo
Osmolalidade	250-350 mOsm/kg
pH	7.0-9.0
Proteína total	>2,1 g/dL

A descrição de cada um destes testes está detalhada na Farmacopeia Europeia, no **Anexo XIII**, que é a base pela qual a empresa realiza os seus testes.

Nota: Todas as informações recolhidas para a estruturação deste capítulo foram baseadas no documento do sistema documental da empresa com a referência “Certificate of Analysis #005/22”. A declaração emitida pela empresa no **Anexo XV** comprova que a empresa reviu toda a dissertação sendo que a informação incluída neste capítulo tem como referência essa declaração, como comprovativo.

4.8. Monitorização ambiental

O fabrico de produtos estéreis está sujeito a requisitos especiais para minimizar os riscos de contaminação microbológica e por partículas (EMA, 2008). Um ambiente estéril depende muito da capacidade, prática e atitudes do pessoal envolvido (EMA, 2008). A garantia da qualidade é particularmente importante neste tipo de fabrico e deve seguir rigorosamente métodos validados de preparação e procedimento (EMA, 2008).

Segundo a EMA a produção estéril deve ser realizada em áreas limpas, cuja entrada para as quais deve ser através de câmaras de ar (air-locks) para os colaboradores e/ou para equipamentos e materiais (EMA, 2008). Áreas limpas devem ser mantidas num padrão de limpeza apropriado e supridas com ar que tenha passado por filtros de eficiência adequada (EMA, 2008).

As várias operações de preparação de componentes, produtos e enchimento devem ser realizadas em áreas separadas dentro da área limpa, enquanto as operações de produção são divididas em duas categorias; em primeiro lugar, aquelas em que o produto é esterilizado e, em segundo lugar, as que são conduzidos assepticamente em alguns ou em todos os estágios (EMA, 2008).

Cada operação de fabrico requer um nível de limpeza ambiental no estado operacional, a fim de minimizar os riscos de contaminação por partículas ou microbiana do produto ou materiais a serem manuseados (EMA, 2008).

A fim de atender às condições “em operação”, essas áreas devem ser projetadas para atingir determinados níveis de limpeza do ar especificados no estado de ocupação “em repouso” (EMA, 2008). O estado “em repouso” é a condição onde a instalação está a funcionar, com equipamentos, mas sem pessoal operacional presente (EMA, 2008). O estado “em operação” é a condição onde a instalação está a funcionar no modo de operação definido com o número especificado de pessoal trabalhando (EMA, 2008).

Os estados “em operação” e “em repouso” devem ser definidos para cada sala limpa ou conjunto de áreas (EMA, 2008).

Para a fabrico de medicamentos estéreis, podem ser distinguidos 4 graus de classificação (EMA, 2008). A **tabela 4.3** apresenta os diferentes graus e as suas características.

Tabela 4.3 – Graus de esterilização das áreas.

Graus de classificação das áreas (EMA, 2008)	
Grau A	Local para operações de alto risco, como por exemplo zona de enchimento, recipientes de rolha. Sistemas de fluxo de ar com ar homogêneo e velocidade na faixa de 0,36 – 0,54 m/s (valor de referência) na posição de trabalho em limpeza aberta a aplicações de sala. A manutenção deve ser demonstrada e validada.
Grau B	Para preparação e enchimento asséptico, este é o ambiente de fundo para o grau
Grau C	Áreas limpas para realização de etapas menos críticas no fabrico de estéreis produtos.
Grau D	

Para um melhor entendimento do funcionamento e princípios do programa de monitorização ambiental neste subcapítulo irá ser demonstrado um exemplo estruturado nos requisitos da qualidade (ISO 9001 e Eudralex, vol. 4), sendo o caso de estudo a empresa STM.

4.8.1. Programa de monitorização ambiental na STM

O programa de monitorização ambiental da Stematters destina-se a garantir o cumprimento das orientações da UE relacionadas com a BPF e a demonstrar o controlo de partículas viáveis (microrganismos) e não viáveis (inertes) em todas as áreas classificadas, onde decorrem processos assépticos.

Este plano é utilizado para assegurar que as áreas classificadas estão dentro do seu estado de qualificação, necessário à criticidade das operações que nelas decorrem, bem como para avaliar a eficácia dos procedimentos de limpeza e desinfeção.

A implementação da monitorização regular da STM é dividida nos seguintes parâmetros:

- ✓ Medição das partículas aéreas não viáveis;
- ✓ Medição das partículas viáveis no ar (por unidade de volume);
- ✓ Monitorização de partículas viáveis nas superfícies, incluindo pavimentos e paredes, bem como o interior dos isoladores e equipamentos tais como centrifugadoras;
- ✓ Monitorização do pessoal;
- ✓ Controlo dos sistemas de ar comprimido e de tratamento de água.

Dado que as operações de fabrico da Stematters ocorrem frequentemente em campanha, pode haver ocasiões em que, devido à falta de atividades de fabrico, serão efetuados ajustes na frequência de monitorização. Qualquer alteração terá uma duração definida no tempo, tem de ser previamente autorizada pelo departamento de garantia da qualidade. Antes de retomar as atividades de produção, o departamento de garantia da qualidade definirá os testes e amostras necessários a serem realizados nas diferentes áreas classificadas, a fim de avaliar o seu estado e, eventualmente, a necessidade de qualquer requalificação. Os isoladores (grau A) que estão parados por mais de um

mês devem ter pelo menos uma contagem de partículas não viáveis e uma contagem de partículas viáveis, antes de retomar a operação.

Após a conclusão com sucesso destes requisitos, a aprovação será dada pelo departamento de qualidade para reiniciar o programa de monitorização. Isto é aplicável a todos os assuntos e instalações no âmbito do programa de monitorização do ambiente.

4.8.1.1. Monitorização de partículas de ar não viáveis

Na empresa os isoladores têm contadores de partículas associados. No entanto, pode ser necessário transferir o equipamento para outros isoladores, devido a avarias ou à necessidade de verificação ou calibração periódica. Caso estes fatores aconteçam, os contadores de partículas são devidamente limpos e desinfetados durante a mudança de sala de acordo com o procedimento interno.

Salas limpas e aparelhos de ar limpo são supervisionados regularmente em funcionamento, uma vez que reflete a contaminação real durante o trabalho normal. As amostras são recolhidas durante a operação.

Para as zonas de grau A, é efetuada uma monitorização de partículas durante toda a duração do processamento crítico, incluindo a montagem do equipamento. A monitorização das áreas de grau C e de grau D em funcionamento é efetuada de acordo com os princípios da gestão do risco de qualidade. Estas duas áreas destinam-se a realizar fases menos críticas no fabrico de produtos estéreis.

4.8.1.1.1. Método de amostragem

O número de locais de amostragem por área/dispositivo de ar limpo foi estabelecido de acordo com a ISO 14644-1, tendo em conta as respetivas áreas. A localização dos pontos de amostragem é determinada na sequência de uma abordagem baseada no risco. Os pontos de amostragem são posicionados perto de áreas de entrada ou saída de materiais ou funcionários, ou áreas onde ocorrem operações de alto risco, como o enchimento asséptico de soluções ou a filtragem esterilizante.

4.8.1.1.2. Resultados

Após a obtenção dos resultados das partículas de 0,5 µm e 5 µm por m³, para cada local da amostra uma análise é feita ficheiro interno calculando o número de partículas de ar não viáveis e a média para cada tamanho de partículas.

4.8.1.1.3. Interpretação dos resultados

As salas e dispositivos de limpeza serão aceites como tendo passado no teste se a concentração de partículas em cada local ficar abaixo do limite de classe. De acordo com o anexo 1 do volume 4 da

Eudralex, é dado na **tabela 4.4** o valor máximo permitido para a concentração de partículas aerotransportadas em salas de limpeza e dispositivos de ar limpo, para cada grau existente.

Tabela 4.4 – Número máximo permitido de partículas por m³ igual ou superior ao tamanho tabulado

Grau	Em repouso		Em funcionamento	
	0,5 µm	5.0µm	0,5 µm	5.0µm
A	3 520	20	3 520	20
B	3 520	29	352 000	2 900
C	352 000	2 900	3 520 000	29 000
D	3 520 000	29 000	Não definido	Não definido

Segundo o Volume 4, EU-GMP, Anexo 1 - Fabrico de Medicamentos Estéreis nas zonas de grau A, a monitorização da contagem de concentração de partículas de $\geq 5,0$ µm assume um significado particular, uma vez que constitui um diagnóstico importante para a deteção precoce da falha (EMA, 2008). A indicação ocasional de $\geq 5,0$ µm de contagens de partículas pode ser falsas contagens devido a ruído eletrónico, luz perdida, coincidência, etc (EMA, 2008). No entanto, a contagem consecutiva ou regular de níveis baixos é um indicador de um possível evento de contaminação e deve ser investigado (EMA, 2008).

4.8.1.2. Monitorização microbiana

4.8.1.2.1. Seleção de meios de crescimento

Um meio de crescimento microbiológico geral, como o meio TSA, é adequado para a monitorização ambiental porque suporta o crescimento de uma vasta gama de bactérias, leveduras e fungos. Este meio pode ser complementado com aditivos para ultrapassar ou minimizar os efeitos dos agentes higienizantes ou dos antibióticos.

Com base na variabilidade de um novo processo e na complexidade do processo/produto, no início de um novo processo, pode ser recomendada uma deteção específica de leveduras e moldes utilizando um meio miológico geral como a SDA.

Em geral, não é realizada a monitorização de anaeróbios rigorosos, porque estes organismos são improváveis de sobreviver no ar ambiente.

Os meios de comunicação utilizados são meios não seletivos, capazes de apoiar o crescimento de uma grande variedade de microrganismos, e são comprados a um fornecedor aprovado como suporte estéril pronto a utilizar.

4.8.1.2.2. Amostragem de água purificada

A água purificada só é utilizada para a limpeza das instalações da GMP. Um sistema de purificação de água é utilizado para a produção desta água, este sistema incorpora duas estruturas (uma lâmpada UV bactericida que irradia na água antes de entrar no depósito de armazenamento) e um filtro esterilizante final de 0,2µm. No entanto, para assegurar a esterilidade da água purificada, as avaliações microbiológicas são realizadas periodicamente a cada 3 meses.

4.8.1.2.3. Amostragem passiva do ar

A amostragem de passiva ar é efetuada mantendo uma placa TSA aberta durante o período total das operações críticas que ocorrerem no interior do isolador. O tempo preferencial é de 1 a 4 horas, ao qual no fim desse período a placa precisa de ser substituída.

Sempre que possível, a amostragem passiva do ar deve ser efetuada com mais de uma placa, de modo que uma média dos resultados possa ser calculada. O número de placas deve ser distribuído igualmente ao longo do comprimento total das operações assépticas que estão a monitorizar.

4.8.1.2.4. Amostragem de superfície

A amostragem de superfície é realizada em condições operacionais, uma vez que reflete a contaminação real quando a área está a funcionar, e representa o pior cenário.

As amostras são colhidas após a conclusão das operações devido ao risco de trazer meio de cultura microbiológica para o ambiente onde estão a decorrer atividades críticas.

A monitorização da superfície também pode ser utilizada para avaliar a eficácia dos procedimentos de limpeza e desinfeção.

4.8.1.2.5. Amostragem do pessoal

A amostragem do pessoal é feita nas luvas dos isoladores, antes de limpar e desinfetar o isolador.

Apenas os ambientes de grau A e de grau B apresentam limites definidos para a contaminação microbiana nas impressões de luvas. No entanto, as luvas do operador com atividades de apoio nas salas grau C também devem ser monitorizadas.

Os dedos são executados colocando a ponta de cada dedo na placa de agar e rolando a ponta de um lado para o outro, durante aproximadamente 10 s.

Para a amostragem do pessoal são utilizadas placas TSA, 90 mm e placas SDA, 90 mm.

4.8.1.2.6. Condições de incubação

As amostras devem ser mantidas à temperatura ambiente até serem incubadas ou manipuladas e devem ser incubadas o mais rapidamente possível.

As placas de contacto devem ser incubadas do lado direito para cima (tampa em cima); todas as outras placas são incubadas invertidas.

A **tabela 4.5** indica as condições de incubação de amostras.

Tabela 4.5 – Condições de incubação

Meios	Fim	Temperatura e tempo de incubação
TSA	Quantificação de microrganismos aeróbicos totais (bactérias, leveduras e fungos).	32,5°C ± 2,5 °C durante 48h (2 dias) e depois transferir para 22,5°C ± 2,5 °C durante 72h (3 dias)
TSA	Quantificação de bactérias.	32,5°C ± 2,5 °C para 48h-72h (2-3 dias)
SDA	Quantificação de leveduras e fungos.	22,5°C ± 2,5 °C durante 120h (5 dias)

A incubação das placas resultantes do programa de monitorização ambiental executada para uma atividade de fabrico específica ou relacionada com o processo periódico de monitorização ambiental, é efetuada em incubadoras microbiológicas dedicadas. As condições de temperatura devem ser sempre mantidas em conformidade com 32,5°C ± 2,5°C e 22,5°C ± 2,5 °C.

4.8.1.2.7. Resultados e leitura de placas de crescimento

Após a incubação adequada, se ocorrer crescimento microbiológico, devem ser contadas e registadas o número de Unidades Formadoras de Colónias (cfu). Se as cfu são demasiado numerosas para contar (geralmente superior a 300 cfu por amostra), registam-se os resultados “TNTC” (too numerous to count) no formulário correspondente.

De acordo com o anexo 1 do volume 4, das orientações da UE para a BPF, os limites recomendados para a monitorização microbiológica de salas limpas e dispositivos de ar limpo, durante o funcionamento, são indicados na **tabela 4.6**.

Tabela 4.6 – limites recomendados para a contaminação microbiana (valores médios)

Grau	Amostra de ar (cfu / m³)	Placas de contacto (diâmetro 55 mm) (cfu / placa)	Impressão de luva (5 dedos) (cfu / placa)
A	< 1	< 1	< 1
B	10	5	5
C	100	25	Não definido
D	200	50	Não definido

Para monitorização de ambientes de grau A, recomenda-se considerar os limites para a contaminação microbiana como 1 cfu por cada 2 locais de amostragem.

Depois de obter todos os registos, é necessária a realização de um relatório final com o número de partículas por m³ que exceda os níveis de alerta ou de ação para partículas não viáveis, e todos os resultados positivos para as partículas viáveis.

4.8.1.2.8. Identificação microbiana

A monitorização microbiana não pode nem precisa de identificar e quantificar todos os contaminantes microbianos nestes ambientes controlados.

Quando as taxas de recuperação da contaminação aumentarem a acima de um valor pré-estabelecido, deve ocorrer uma investigação operacional. As investigações diferirão consoante o tipo e o processamento do produto fabricado na sala limpa. A investigação deve incluir uma revisão da documentação de manutenção da área; documentação de saneamento/descontaminação; a ocorrência de acontecimentos não rotineiros; os parâmetros físicos ou operacionais inerentes tais como alterações na temperatura ambiental e humidade relativa; e o estado de formação do pessoal.

Nos sistemas dos isoladores, a perda de integridade da luva ou a introdução acidental de material que não foi descontaminado estão entre as causas mais prováveis de contaminação microbiana detetável.

Após a investigação, devem ser tomadas medidas para corrigir ou eliminar as causas mais prováveis de contaminação.

Outras medidas que podem ser consideradas para controlar a contaminação microbiana incluem a identificação do contaminante microbiano e a sua possível fonte.

Um programa de controlo ambiental bem-sucedido inclui um nível adequado de identificação da flora obtida por amostragem. O conhecimento da flora em ambientes controlados ajuda na determinação da flora microbiana habitual prevista para a instalação e na avaliação da eficácia dos procedimentos de limpeza e higienização, agentes e métodos de recuperação. As informações recolhidas por um programa de identificação podem ser úteis na investigação da fonte de contaminação, especialmente quando as frequências de deteção recomendadas são excedidas.

A identificação dos isolados das zonas críticas e imediatamente adjacentes deve prevalecer sobre a identificação da concentração de microrganismos de áreas não críticas.

No caso de ambientes de grau A, a identificação do contaminante microbiano será efetuada sempre que forem detetados contaminantes microbianos.

Para as áreas de grau C e D, o contaminante microbiano deve ser identificado sempre que os resultados excedam os limites recomendados para contaminação microbiana, ou no caso de o responsável da qualidade decidir que as informações relativas à identificação do microrganismo responsável pela contaminação, são pertinentes.

4.8.1.2.9. Níveis de alerta e ação

Quando uma sala ou dispositivo exceder os limites recomendados, deve ser realizada uma investigação. O risco de perda de esterilidade dos lotes de produtos estéreis, afetados pelo desvio deve ser cuidadosamente avaliado. Qualquer investigação e as razões de qualquer ação tomada devem ser documentadas.

4.8.1.3. Monitorização de detergentes e desinfetantes

Para detergentes estéreis e desinfetantes utilizados nas áreas de GMP de grau A e C, uma amostra de cada lote será testada para confirmação da esterilidade, antes de ser libertada para uso.

Posteriormente, os detergentes e desinfetantes estéreis (de cada isolador (A), e salas (C e D)) em utilização, serão monitorizados a cada 6 meses para deteção de contaminação microbiana.

Nota: Todas as informações recolhidas para a estruturação deste capítulo foram baseadas no documento do sistema documental da empresa com a referência *QU/FM-013 – “Environmental Monitoring Program (EMP)”*, Rev:15 e data de expiração: 26. julho. 2023. A declaração emitida pela empresa no **Anexo XV** comprova que a empresa reviu toda a dissertação sendo que a informação incluída neste capítulo tem como referência essa declaração, como comprovativo.

4.9. Auditorias

Como já referido num dos capítulos anteriores, uma auditoria é processo sistemático, independente e documentado para obtenção de registos, declarações de factos ou outras informações relevantes e avaliação objetiva para determinar em que medida os critérios de auditoria (conjunto de políticas, procedimentos ou requisitos utilizados como referência com o qual são comparados os elementos de prova de auditoria) são preenchidos.

Neste subcapítulo irá ser demonstrado como uma auditoria, estruturada nos requisitos da qualidade (ISO 9001 e Eudralex, vol. 4) é aplicada, sendo o caso de estudo a empresa STM.

4.9.1. Processos de auditorias da STM

O sistema de planeamento de auditorias da STM passa pelo desenvolvimento anual de um programa de auditorias pelo diretor do sistema de gestão, sendo que este deve ter em conta a realização de pelo menos uma auditoria ao Sistema de Gestão da Qualidade globalmente, a necessidade de uma auditoria de terceiros (sempre que se verifique uma atividade externa que influencie a qualidade e a segurança dos produtos da Stematters), os resultados das auditorias anteriores, os resultado do desempenho do sistema de qualidade (realização de objetivos), a realização de pelo menos uma avaliação de conformidade destinada a atividades relacionadas com a GMP (a menos que uma auditoria da autoridade reguladora competente tenha ocorrido em menos de um ano) e a realização de pelo menos uma avaliação de conformidade destinada aos procedimentos de segurança.

Para o programa de auditorias o diretor do sistema de gestão da empresa precisa também de considerar que em casos de auditorias relativas aos cumprimentos do Sistema de Gestão da Qualidade, deve eleger um auditor coordenador, de modo a ser imparcial nas áreas a ser auditadas, com formação em auditoria (curso de formação ISO 19011 com, pelo menos, 35 horas) e experiência prática (mínimo de 6 auditorias). Para os outros elementos da equipa de auditoria, só é necessário ter formação em auditorias.

O diretor precisa também de divulgar o programa de auditoria a todos os responsáveis dos diferentes departamentos da empresa, após aprovação, fornecendo todas as informações necessárias à equipa de auditoria, incluindo registos de auditorias prévias e assegurando a viabilidade do plano de auditoria.

Quanto à equipa de auditoria esta tem como papel agendar a data da auditoria ou avaliação de conformidade com o departamento responsável para as áreas a auditar, e informar o diretor do sistema de gestão. Deve solicitar ao diretor do sistema de gestão a documentação considerada necessária para a preparação da auditoria e preparar um plano de auditoria e entregá-lo ao diretor do sistema de gestão para a sua divulgação.

Na realização de auditorias a terceiros, o diretor do sistema de gestão solicita, à pessoa designada pelo terceiro, uma resposta ao relatório de auditoria com ações corretivas a implementar e o prazo.

As ações de acompanhamento impostas após uma auditoria são realizadas pelo diretor do sistema de gestão em que, na sequência da análise do relatório, prepara o relatório de ações corretivas e preventivas e, realiza uma investigação de desvio, caso estas ações sejam necessárias. Aplica ainda um conjunto de ações corretivas e preventivas no departamento e responsáveis auditados, estabelece um plano de auditoria (para comunicação e acompanhamento) e realiza o seguimento das ações corretivas e preventivas, verificando a sua correta implementação.

O diretor de sistema de gestão valida as ações estabelecidas pelos vários responsáveis do Departamento.

Para auditorias a terceiros, o diretor do sistema de gestão solicita, à pessoa designada pelo terceiro, provas de que foram implementadas ações corretivas.

4.9.1.1. Não-conformidades e reclamações (ações corretivas e preventivas)

4.9.1.1.1. Identificação de não-conformidades: resultados da auditoria, revisão de gestão, auditorias de terceiros; não-conformidade em produtos ou processos

O diretor do sistema de gestão é responsável pelo início do processo de ações corretivas e preventivas (CAPA) que são referentes as conclusões das auditorias, nas revisões da gestão ou nas auditorias de terceiros.

Um colaborador que identifique suspeitas de incumprimento é responsável por denunciá-lo.

O diretor do sistema de gestão solicitará ao responsável do departamento envolvido, ações corretivas imediatas e a atribuição dum responsável por estas ações.

Esta análise é registada e aprovada pelo Diretor Executivo (CEO) quando estiverem custos envolvidos. As CAPA são igualmente aprovadas pela pessoa qualificada, em caso de não-conformidades que envolvam produtos fabricados sob certificação BPF.

O diretor do sistema de gestão informa o pessoal que irá executar as ações escolhidas e, depois, confirma a sua correta implementação. As datas de vencimento para a conclusão da CAPA proposta serão estabelecidas pelo diretor do sistema de gestão MSD e pela responsável do departamento.

É de a responsabilidade do responsável do departamento envolvido, assegurar que a CAPA esteja concluída dentro do prazo determinado.

A prova de eficácia é realizada pelo diretor do sistema de gestão, após a implementação das ações corretivas, que irá rever e encerrar a não-conformidade. O tempo necessário para a prova de eficácia depende da não-conformidade e deve ser previamente indicado no campo "Prova de eficácia". O CEO deve assinar o encerramento da CAPA quando estiverem envolvidos custo.

A prova de eficácia baseia-se na confirmação de que as ações corretivas e preventivas não causaram novas não-conformidade.

4.9.1.1.2. Notificação aos clientes

No caso de produtos/serviços que se encontrem ao abrigo de um acordo de fornecimento, a Stematters notificará prontamente o cliente, na eventualidade de quaisquer produtos/serviços não satisfazerem os requisitos pré-definidos. Para isso, o diretor da qualidade ou outro colaborador, se definido pelo CEO, informa o cliente no prazo de 24 horas.

O cliente pode participar em qualquer investigação em larga escala sobre os "Out of specification" (OOS), em português "Resultados Fora das Especificações" em que a Stematters implementará quaisquer ações acordadas decorrentes do relatório de investigação concluída, a fim de evitar a reincidência de questões semelhantes no futuro.

4.9.1.1.3. Recolhas

Em caso de deteção de não-conformidade que afete um produto fornecido pela Stematters, fabricado sob certificação GMP ou autorização do fabrico, para o qual foi decidido uma recolha, a pessoa qualificada será responsável pela execução e coordenação do procedimento de recolha apoiado por pessoal suficiente, e com o grau de urgência necessário. Se o produto em causa for um medicamento experimental, o patrocinador do ensaio clínico deve ser imediatamente notificado para que qualquer produto seja removido rapidamente da cadeia de distribuição.

As Recolhas são classificadas no que diz respeito ao risco relativo para a saúde associado à utilização ou exposição ao produto afetado. A descrição das classes pode ser consultada na [tabela 6.11](#) apresentada em [Anexo XIV](#).

As operações de recolha devem ser capazes de ser iniciadas rapidamente e a qualquer momento. Além disso, estas operações devem ser simuladas pelo menos uma vez por ano, devendo as disposições e os procedimentos ser regularmente avaliados.

Os registos de distribuição devem ser facilmente disponibilizados às pessoas envolvidas na recolha e devem conter informações suficientes sobre armazenistas e clientes diretamente fornecidos.

Todas as autoridades competentes de todos os países aos quais os produtos podem ter sido distribuídos devem ser informadas rapidamente se os produtos se destinam a ser recolhidos por se encontrarem ou se suspeitarem de defeitos.

Os produtos recolhidos devem ser identificados e armazenados separadamente numa área segura enquanto aguardam uma decisão sobre o seu destino.

Todos os aspetos da recolha devem ser registados e deve ser emitido um relatório, e incluída a informação no relatório de ações corretivas e preventivas. O presente relatório incluirá a reconciliação entre as quantidades entregues e recuperadas dos produtos.

4.9.1.1.4. Oportunidades de melhoria

Os resultados da auditoria que indicam oportunidades de melhoria são geridos através de um plano de ação criado para o efeito.

4.9.1.2. Não-conformidades detetadas nos serviços/materiais prestados por prestadores externos

Após a receção de um material ou serviço, se for detetada uma não conformidade, sendo que deve ser comunicado e deve ser iniciado um processo CAPA de acordo com o procedimento atual.

Todos os pormenores devem ser comunicados num relatório em que se aplicável, tem de se identificar o número de requisição de compra.

Este relatório é entregue ao diretor de sistema de gestão que solicitará as ações corretivas imediatas do departamento responsável em causa e à atribuição de um responsável por estas ações e data de execução.

O administrador responsável deve contactar o fornecedor pedindo ações corretivas imediatas

O diretor de sistema de gestão informa o a departamento responsável envolvido sobre as ações corretivas e preventivas, se aplicável.

A prova de eficácia é realizada na próxima prestação dos serviços/materiais pelo diretor do sistema de gestão que irá rever e encerrar a não-conformidade.

4.9.1.3. Libertação de produtos não conformes

A libertação de produtos que não satisfaçam os requisitos pré-definidos de qualidade, deve ser feita após comunicação ao cliente e mediante a sua aprovação expressa prévia. Esta concessão

deve ser aprovada pelo responsável pela qualidade, indicando os limites especificados e/ou quantidade desse produto.

No caso de produtos/serviços que estejam ao abrigo de um Acordo de Fornecimento, a Stematters não enviará nenhum produto/serviço para distribuição, a menos que tenha sido recebida uma aprovação prévia por escrito do cliente, para efetuar a libertação.

4.9.1.3.1. Receção de reclamação

As queixas dos clientes podem ser uma indicação de uma potencial falha nos sistemas de qualidade.

Por conseguinte, todas as queixas devem ser capturadas e tomadas medidas corretivas para evitar a reincidência.

A receção de uma reclamação deve ser comunicada num relatório. O documento original de reclamação (se aplicável) e o relatório devem ser entregues ao responsável da qualidade, que apresentará estes documentos ao CEO nas primeiras 24 horas. O CEO deve assinar e datar a primeira página deste documento. Se o produto em causa for fabricado sob certificação BPF ou sob autorização de fabrico, a pessoa qualificada deve ser informada.

O diretor da qualidade, ou outro colaborador, se definido pelo CEO, informa o cliente no prazo de 24h que a análise da reclamação está em ação.

O diretor da qualidade solicitará ao departamento envolvido: ações corretivas imediatas e a atribuição dum responsável por estas ações. Esta análise é registada e o responsável da qualidade deve enviá-la ao CEO para aprovação.

O CEO aprova as ações corretivas e preventivas escolhidas no prazo de dois dias úteis.

Nas primeiras 24 horas, o diretor da qualidade, ou outro colaborador, se definido pelo CEO, informa o cliente sobre a data prevista para a conclusão das ações atribuídas.

O diretor da qualidade informa o pessoal que irá realizar as ações implementar, e depois, confirma a sua correta implementação. As datas de vencimento para a conclusão da CAPA proposta serão estabelecidas pelo diretor da qualidade e pelo departamento responsável. É de a responsabilidade do departamento envolvido assegurar que a CAPA esteja concluída dentro do prazo determinado.

O CEO aprovará a resposta final e o colaborador se definido por este, informa o cliente dentro de 24h sobre a resposta final.

A prova de eficácia é realizada após a implementação das ações pelo diretor da qualidade, que irá analisar e encerrar a notificação. O CEO tem de assinar o encerramento da CAPA.

A prova de eficácia baseia-se na prova de que as ações corretivas e preventivas foram eficazes.

4.9.1.4. Ações corretivas e preventivas (CAPA)

As ações corretivas são executadas na sequência de relatórios de não conformidade, reclamação ou auditoria (situações não desejadas).

O procedimento CAPA deve ser formalizado. O diretor do sistema de gestão atribuirá a este formulário um identificador único, e introduzir este identificador único juntamente com informações básicas.

Todos os relatórios de ação corretiva e preventiva devem ser preenchidos no prazo de 5 dias úteis após o primeiro conhecimento de uma não conformidade ou de uma reclamação. Serão estabelecidas as datas de vencimento para a conclusão da proposta de CAPA, bem como o relatório de ações corretivas e preventivas atualizado conforme adequado pelo diretor do sistema de qualidade ou pelo Responsável da qualidade.

O pessoal envolvido na avaliação da não-conformidade/reclamação e a investigação/análise das causas são responsáveis por descrever o problema, fornecer uma causa ou uma causa fundamental da não-conformidade/reclamação que identifique a origem do problema, identificar ações corretivas e preventivas adequadas e planeamento e implementação de ações corretivas e preventivas.

Ao identificar os possíveis fatores causais, identifica-se o maior número possível. Pode ser usado o diagrama causa e efeito (**figura 4.10**).

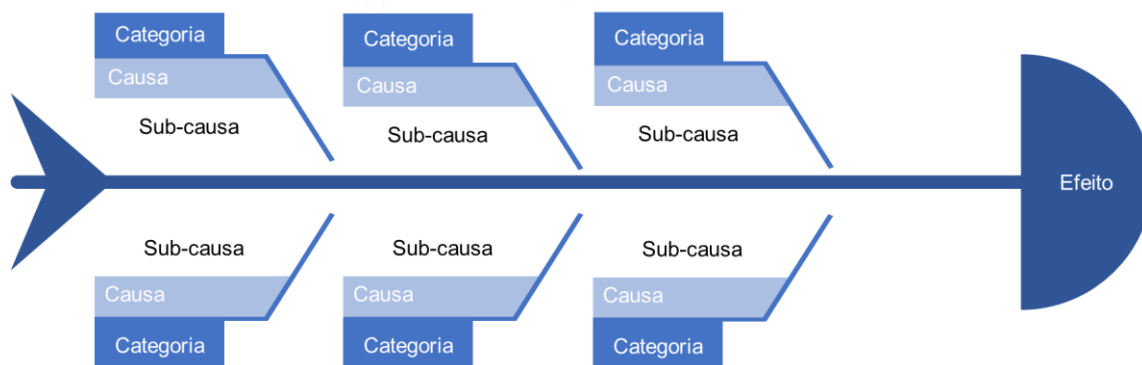


Figura 4.10 - Exemplo de um diagrama de causa-efeito.

A determinação da causa raiz e as ações corretivas e preventivas propostas devem ser resumidas e documentadas.

Um diagrama de causa e efeito pode ser usado e anexado ao relatório CAPA relacionado.

Uma vez verificada a conclusão das ações propostas e consideradas eficazes, o MSD/ diretor da qualidade deve indicar o encerramento da CAPA por assinatura e arquivar o relatório com todos os anexos relacionados (por exemplo, reclamação original, informação dada ao cliente).

4.9.1.4.1. Análise da tendência CAPA

Uma vez por ano, uma análise de tendência de todos os registos de CAPA é realizada. Quaisquer oportunidades de melhoria decorrentes do relatório podem ser geridas através de um novo plano de ação ou incluído num plano de ação existente.

Os registos são preenchidos de acordo com as instruções dentro do documento (autoexplicativo). Os gráficos as tabelas devem ser utilizadas como dados de suporte durante as reuniões de revisão de gestão.

4.9.1.5. Tratamento dos desvios e resultados do OOS

Todo o pessoal envolvido na investigação de desvios ou OOS deve ter os conhecimentos adequados para apoiar a investigação.

O processo delineado neste SOP deve ser seguido para qualquer desvio ou resultado OOS.

4.9.1.5.1. Desvio identificados

Qualquer pessoa que detete um desvio deve informar a garantia da qualidade e devem ser tomadas medidas imediatas para minimizar o impacto do desvio.

No prazo de 24 horas deve ser aberto um registo de desvio e tanto o desvio como as ações imediatas registadas.

As pessoas envolvidas devem colaborar para permitir a geração oportuna do registo de desvios e garantir que um resumo claro de desvio baseado na informação atualmente disponível, seja documentado no registo de desvios.

O registo de desvios deve conter uma descrição clara do problema, fornecendo pormenores suficientes para garantir que seja totalmente compreensível por si só. Também pode ser suportado por anexos como fotografias, se necessário.

4.9.1.5.2. Avaliação inicial e classificação da criticidade

O assistente da qualidade é responsável pela atribuição do investigador de desvio que tem a responsabilidade de realizar a avaliação inicial.

A avaliação inicial do desvio inclui a avaliação de impacto e a atribuição de criticidade com base nas informações e dados disponíveis nesta fase inicial do desvio. Se o desvio for considerado um resultado fora de especificação, o assistente da qualidade é responsável por orientar a investigação para este fim. Esta avaliação inicial deve ser efetuada no prazo de 48 horas após a descoberta do desvio.

Durante o processo de investigação, a criticidade do desvio pode ser alterada em resultado de informações adicionais. Neste caso, o desvio deve ser reclassificado e tratado de acordo com os requisitos da nova classificação.

A criticidade é atribuída através da avaliação do impacto e do risco em:

- ✓ o sistema de qualidade;
- ✓ A segurança, qualidade e eficácia de um produto, incluindo o desempenho, a fiabilidade ou a durabilidade;
- ✓ Os requisitos de conformidade que afetam o produto que foi libertado;
- ✓ A validade, fiabilidade ou integridade dos dados;
- ✓ estado de validação/qualificação.

- ✓ A justificação para a criticidade atribuída deve ser documentada no registo de desvio.

4.9.1.5.3. Investigação do desvio

O objetivo da investigação é avaliar o impacto do desvio, identificar a causa-raiz e definir as ações preventivas para evitar a recorrência. A profundidade da investigação deve ser proporcional à criticidade do desvio.

O investigador de desvio é responsável pela gestão geral e conclusão da investigação e impulsiona a investigação atribuindo ações de investigação, se necessário. O assistente da qualidade deve ser envolvido no inquérito, proporcionando uma supervisão e informações de qualidade, conforme necessário. Para as atividades realizadas, o motivo e o resultado devem ser documentados.

O investigador de desvios deve:

- ✓ Confirmar o âmbito do desvio; relativamente a produtos, materiais, equipamentos, dados, sistemas ou processos potencialmente afetados.
- ✓ Reunir todas as informações de fundo relevantes para a investigação. As informações recolhidas devem ser concisas, mas suficientemente abrangentes para permitir uma avaliação completa. Uma sequência de eventos deve ser preparada.
- ✓ Conduzir a análise de Causa De Raiz para determinar a causa raiz ou a causa de raiz mais provável.
- ✓ Determinar o produto final, material, equipamento, dados, sistema ou impacto do processo.
- ✓ Determinar se são necessárias correções ou CAPAs. Se não forem necessárias CAPAs, deve ser dada justificação.
- ✓ Verificar se ocorreu um evento/desvio semelhante na mesma função.
- ✓ Resumir os resultados e conclusões do inquérito; que devem ser apoiados por factos e documentação relevantes.

4.9.1.5.4. Plano de investigação

O plano de investigação, ou justificação para prosseguir sem um plano, deve ser incluído no registo de desvio.

Os elementos do plano de investigação podem incluir, conforme aplicável:

- ✓ Investigador de desvio e lista de pessoas envolvidas no desvio;
- ✓ Tarefas-chave a desempenhar com pessoas responsáveis e datas de vencimento associadas;
- ✓ informações adicionais a solicitar;
- ✓ documentação a rever;
- ✓ identificar quais ferramentas de análise de causa-raiz serão utilizadas;
- ✓ dados a recolher.

Se o desvio for considerado um OOS, a fase inicial do inquérito será a sua confirmação, através da avaliação da exatidão dos dados laboratoriais. Idealmente, isto deve ser feito antes das amostras serem descartadas. Se o resultado do OOS for confirmado, é necessário realizar uma investigação OOS em larga escala para determinar a sua causa principal.

4.9.1.5.5. Causa raiz

As potenciais causas de origem para o desvio são identificadas com base nos dados recolhidos. O investigador de desvio com o representante da qualidade determina ferramentas adequadas para a análise de causa raiz.

O nível de esforço aplicado à análise da causa raiz deve basear-se na criticidade do desvio:

- ✓ para pequenos desvios, geralmente isto envolve simples atividades de análise de causa de raiz (por exemplo, brainstorming). O resultado deve ser documentado dentro do registo de desvio.
- ✓ para desvios graves e críticos, a quantidade de tempo e esforço necessário para identificar e confirmar a causa raiz aumenta com a crescente criticidade do desvio (por exemplo, 5 Porquês, diagrama de ossos de peixe, etc.).

Antes de realizar a análise de causa de raiz, a equipa de investigação reúne todas as informações que possam ser relevantes para a investigação. Isto inclui, mas não se limita ao seguinte conforme aplicável:

O registo inicial do evento, incluindo os resultados da avaliação inicial; lotes com impacto e lotes potencialmente impactados; dados relacionados com o processo; dados laboratoriais; dados históricos; Documentação de fabrico aplicável (procedimentos, registos materiais, registos de lotes, registos de calibração/manutenção, registos de formação, etc) e qualquer outra informação envolvida no desvio.

As causas fundamentais mais prováveis identificadas devem ser documentadas e apoiadas pelos factos recolhidos durante o inquérito e deve ser dada a justificação para a atribuição das causas fundamentais, tendo em conta os fatores que contribuem.

Se a causa-raiz determinada através do processo de análise não for a causa fundamental, deve ser registada a razão para esta determinação.

4.9.1.5.6. Recorrência

Uma vez identificada a causa principal ou a causa de raiz mais provável, o investigador de desvio deve garantir que seja realizada uma revisão histórica para determinar se o desvio é recorrente e o racional deve ser documentado.

Neste re-exame devem também incluir desvios com CAPAs em processo de implementação.

Se os resultados do presente re-exame indicarem que o desvio é recorrente, deve ser tomado em consideração o alargamento do âmbito de aplicação do inquérito, tendo em conta estas informações. Isto inclui a atualização da criticidade do desvio, a criação de um CAPA adicional ou a reavaliação das ações existentes ou previamente implementadas e as causas de raiz determinadas.

Os desvios históricos recorrentes estão listados no registo de desvios.

4.9.1.5.7. Avaliação final

O objetivo da avaliação final é que o investigador de desvios reveja o resultado da avaliação inicial, a causa raiz identificada ou a causa de raiz provável, o impacto noutras áreas (lotes, produtos, processos, sistemas ou locais) e o impacto de eventuais desvios recorrentes.

4.9.1.6. Ações e CAPAs

As ações tomadas para resolver imediatamente o desvio devem ser documentadas no registo de desvios. As CAPAs são geridas através do procedimento correspondente.

Se for determinado que não é necessária qualquer CAPA, a razão desta decisão deve ser documentada.

4.9.1.7. Conclusão do inquérito

O investigador do desvio consolida e revê todo o conteúdo da investigação, incluindo todas as ações relacionadas para garantir que todas as atividades foram devidamente concluídas, e o inquérito e as CAPAs propostas foram devidamente documentados.

O registo de desvios consolidados deve incluir o relatório de inquérito e deve ser redigido em pormenor suficiente para que os processos de pensamento que conduzam à determinação da causa-raiz possam ser reconstruídos posteriormente.

O investigador do desvio é responsável por submeter o registo de desvio ao assistente da qualidade para uma revisão da qualidade.

4.9.1.8. Revisão e aprovação de desvios por parte da administração

O representante da qualidade efetua uma revisão de qualidade completa do registo completo de desvios, incluindo ações, CAPAs e qualquer outra documentação relevante.

O objetivo deste passo é assegurar que:

- ✓ O desvio foi documentado completamente;
- ✓ A criticidade foi corretamente atribuída e qualquer alteração da criticidade durante o inquérito foi justificada e tratada de acordo com os requisitos da nova classificação;
- ✓ O âmbito do inquérito foi devidamente definido;
- ✓ Se o desvio constituir um resultado fora de especificação, a precisão dos dados do laboratório foi confirmada.
- ✓ A investigação foi adequadamente realizada e documentada;

Se forem necessárias mais informações ou investigações, o assistente da qualidade pode rejeitar os resultados do inquérito ou solicitar ações adicionais, atividades de investigação ou CAPAs.

Além disso, o assistente da qualidade deve igualmente documentar a aprovação ou rejeição dos resultados do inquérito. A decisão do assistente da qualidade deve igualmente avaliar as implicações para o produto.

Uma vez aprovado o desvio pelo departamento de qualidade, o registo de desvio será fechado. Quaisquer CAPAs associados permanecerão abertos até à sua implementação.

Se forem obtidos dados/informações novos ou adicionais após o encerramento do desvio, que possam alterar o resultado do desvio inicial, deve ser aberto um novo registo de desvio, que faz referência ao desvio original.

Nota: Todas as informações recolhidas para a estruturação deste capítulo foram baseadas no documento do sistema documental da empresa com a referência *QU/PR-004 – “Nonconformities and complaints. Corrective and Preventive actions”*, Rev:11 e data de expiração: 12. maio.2022; *QU/PR-044 – “Impact Assessment Procedure”*, Rev:05 e data de expiração: 10. maio.2024 e *QU/PR-061 – “Stematters audits”*, Rev:06 e data de expiração: 21. maio.2024. A declaração emitida pela empresa no **Anexo XV** comprova que a empresa reviu toda a dissertação sendo que a informação incluída neste capítulo tem como referência essa declaração, como comprovativo.

5. Conclusão e trabalho futuro

Esta dissertação de Mestrado, desenvolvida nas instalações na empresa STM, proporcionou a aprendizagem de novos conteúdos sobre a indústria farmacêutica como funciona a aplicabilidade das Normas, Legislações e controlos de qualidade nesta área.

A implementação de controlos de qualidade e aprendizagem de como as Normas e Legislação, como a ISO e Eudralex, são aplicadas neste tipo de indústria foi o principal objetivo do presente relatório de tese. Neste sentido, acompanhou-se processos de gestão documental, formação dos colaboradores, desenvolvimento de uma análise de risco, gestão de equipamentos e infraestruturas, processo de logística, produção e controlos de qualidade aplicados ao produto, monitorização ambiental e processo de auditoria.

Sendo um trabalho de observação e aprendizagem teórica, devido á complexidade e cuidado necessário neste tipo de fabrico conclui-se que este tipo de empresas precisa de uma continua inovação e pessoas qualificadas, assim como uma logística e controlo de todos os setores. A STM implementa todos os fatores considerados importantes e relevantes a nível de Normas controlos de qualidade e Legislação de forma muito organizada e precisa, sendo sempre constante e conformes.

No futuro, propõe-se a continuidade deste trabalho de forma a otimizar o funcionamento da empresa. Como a STM é uma empresa em expansão é importante que esta considere num futuro próximo a implementação de ferramentas de Gestão documental, logístico, de infraestruturas e equipamentos, pois é um fator importante na qualidade dos produtos. Seria também importante a expansão a nível de infraestruturas pois o espaço atual começa a tornar-se sobrecarregado.

6. Anexos

Índice de Anexos

- Anexo I** Contextualização e evolução histórica da qualidade;
- Anexo II** Eras da qualidade;
- Anexo III** Abordagens da qualidade;
- Anexo IV** As sete ferramentas da qualidade;
- Anexo V** Normas;
- Anexo VI** Organização governamental da INFARMED;
- Anexo VII** Organização governamental da ISO;
- Anexo VIII** Implementação de orientações do “*International Council for Harmonisation*” (ICH);
- Anexo IX** *World Health Organization (WHO)*;
- Anexo X** Princípios de uma auditoria;
- Anexo XI** Gestão documental
- Anexo XII** Análise dos Efeitos dos Modos de falha (AEMF)
- Anexo XIII** Auditorias na STM;
- Anexo XIV** Controlos de qualidade na STM;
- Anexo XV** Declaração STM

Anexo I – Contextualização e evolução histórica da qualidade

A Qualidade, enquanto conceito, é um valor conhecido por todos e, no entanto, é apresentada como um fator de diferenciação entre grupos da sociedade. Embora só recentemente o conceito de qualidade seja mais valorizado, a preocupação com a sua obtenção existe desde os primórdios da civilização (Carneiro Vasconcellos & Fortuna Lucas, 2012).

Não se tem conhecimento de quando ao certo este conceito se originou, mas o primeiro relato da sua existência começou em 2150 a.C. no reinado de Hamurabi (sexto rei da Babilônia), que determinava que o empreiteiro que construísse casas cujas paredes se revelassem debilitadas teria a obrigação de reconstruí-las ou consolidá-las a custo próprio (Carneiro Vasconcellos & Fortuna Lucas, 2012; Mauro & Chaves, 2014) . Se em qualquer uma dessas construções existisse algum desabamento com vítimas mortais as consequências eram ainda mais severas, pois o empreiteiro, além de ser obrigado a reparar totalmente, os danos causados aos donos das moradias, poderia ser condenado à morte se os acidentes vitimassem os chefes das famílias (Carneiro Vasconcellos & Fortuna Lucas, 2012; Mauro & Chaves, 2014) . No caso do falecimento de filhos dos empreendedores das obras, a pena de morte aplicar-se-ia a algum dos parentes do responsável técnico pela obra, e assim por diante (Carneiro Vasconcellos & Fortuna Lucas, 2012; Mauro & Chaves, 2014) . Estas regras conhecidas como o Código de Hamurabi já demonstravam uma preocupação com a qualidade no que se referia à durabilidade e à funcionalidade das habitações produzidas na época, visando proteger o consumidor (Carneiro Vasconcellos & Fortuna Lucas, 2012; Mauro & Chaves, 2014).

Em 1450 a.C. os indícios referentes à qualidade tornavam-se mais claros na medida em que na construção das pirâmides do Egito antigo já era aplicada uma ferramenta da qualidade que se denominava de controlo de processos, isto é, os inspetores egípcios conferiam a forma dos blocos da pedra com um barbante, enquanto o cortador das pedras observava (Carneiro Vasconcellos & Fortuna Lucas, 2012; Mauro & Chaves, 2014). Esta ferramenta de qualidade também já era utilizada na América Central, pelos astecas nas suas construções, assim como na China na construção da Muralha da China (Carneiro Vasconcellos & Fortuna Lucas, 2012; Mauro & Chaves, 2014).

Em 43 a.c. surge a origem da palavra “qualidade”, do latim, “qualitas” ou “qualitatem”, termo criado por Cícero enquanto traduzia Platão, sendo que as bases destas palavras remetiam ao pronome “qualis”, que traduzido significa “de que natureza”, á qual a sua interpretação era ser uma propriedade ou condição natural das pessoas ou características, pela qual se distinguiam umas das outras e que constituíam a sua essência, a sua maneira de ser (Carneiro Vasconcellos & Fortuna Lucas, 2012; Mauro & Chaves, 2014) . A qualidade, filosoficamente, remetia-se a características e propriedades de uma realidade: disposições, capacidades, incapacidades, formas, etc (Carneiro Vasconcellos & Fortuna Lucas, 2012; Mauro & Chaves, 2014).

No século XVIII a qualidade era controlada pelos artesãos que acompanhavam desde a concepção do produto até á sua venda, incluindo as atividades de deteção e de correção de erros (Carneiro Vasconcellos & Fortuna Lucas, 2012; Mauro & Chaves, 2014). Nesta época, os artesãos tinham o seu conhecimento individual associado à qualidade, facilitando a relação que mantinham com os clientes e com a produção (Carneiro Vasconcellos & Fortuna Lucas, 2012; Mauro & Chaves, 2014).

Com a revolução industrial na segunda metade do século XVII os artesãos foram substituídos por uma produção em massa de bens manufaturados que foram possíveis de realizar através da divisão do trabalho e da criação de peças intercambiáveis (Carneiro Vasconcellos & Fortuna Lucas, 2012; Mauro & Chaves, 2014) . Nesta ocasião, perdeu-se o conhecimento especializado e a proximidade com os clientes, que facilitava muito a satisfação dos mesmos, criando também problemas para aqueles que estavam acostumados a ter os seus bens feitos sob medida (Carneiro Vasconcellos & Fortuna Lucas, 2012; Mauro & Chaves, 2014).

No século XIX dá-se início, então, a era do “*Taylorismo*”, em que *Frederick Winslow Taylor*, pioneiro do gerenciamento científico, trouxe uma revolução na organização do trabalho retirando o planeamento do trabalho da responsabilidade dos trabalhadores e supervisores, e colocando-o nas mãos de engenheiros industriais, passando a procurar a alta produtividade através do trabalho em série (Carneiro Vasconcellos & Fortuna Lucas, 2012; Mauro & Chaves, 2014). Uma desvantagem desta abordagem foi a diminuição do sentimento de realização e orgulho dos trabalhadores no seu trabalho. No entanto, a maioria das tarefas não eram muito complicadas, e os trabalhadores tornaram-se habilidosos nas operações específicas que realizavam.

Com a Primeira Guerra Mundial (1914 a 1918) o problema de qualidade agravou-se devido á existência de vários defeitos nos produtos militares confeccionados na altura (Mauro & Chaves, 2014). Com estes problemas muitas definições e ferramentas de Controlo de Qualidade surgiram nos anos seguintes sendo que no ano de 1920, uma nova fase emergiu na evolução do controlo da qualidade, que foi a inspeção (Carneiro Vasconcellos & Fortuna Lucas, 2012; Figueira, 2009). Esta resumia-se ao processo de verificação de lotes ou amostras de produtos já existentes a fim de determinar se a qualidade do produto atendia às especificações (Carneiro Vasconcellos & Fortuna Lucas, 2012; Figueira, 2009). Na fase da inspeção, o grande foco era medir se o produto estava “bom ou mau” (Carneiro Vasconcellos & Fortuna Lucas, 2012; Figueira, 2009).

Da inspeção evolui-se para o controlo da qualidade, que além da atividade de inspecionar, passava-se a incluir os conceitos estatísticos, tais como gráficos de controlo, diagrama de *Pareto*, amostragens estatísticas, uso de fluxogramas, análises de tendências, entre outros (Carneiro Vasconcellos & Fortuna Lucas, 2012; Mauro & Chaves, 2014).

A partir de 1924, a variabilidade dos processos de produção passou a ser reconhecida (Bachega & Rodrigues, 2015). A nova visão sobre as variações das matérias-primas, dos operários, inovação dos equipamentos e de diversos outros fatores relacionados ao processo produtivo, condicionou *Walter Andrew Shewhart* a revolucionar os conceitos até então praticados como qualidade (Bachega & Rodrigues, 2015). *Walter A. Shewhart*, especialista da qualidade na “*Bell Telephone Laboratories*”, viu que havia uma necessidade crescente de melhorias da qualidade (Mooney, 2013) . Ele introduziu o uso do “*plan-do-study-act*” (*PDSA*) no processo de desenvolvimento, foi este sistema que introduziu pela primeira vez os ciclos para aumentar a qualidade (Mooney, 2013). Em 1931, uma publicação do matemático americano na “*Economic Control of Manufactured Products*”, alterou a abordagem da qualidade, que passava a ser conhecida como um aspeto científico através do uso do conceito de probabilidade e estatística para inspecionar a produção proporcionando assim um método para

controlar economicamente a qualidade num ambiente de produção em massa (Mauro & Chaves, 2014).

Entretanto em Inglaterra no ano de 1929 o interesse no campo do Controlo de Qualidade começou a ganhar mais aceitação, sendo que nesse ano foi oficializada a “*The British Standards Institution*”, (BSI), que tratava exatamente das aplicações de métodos estatísticos para padronização industrial e Controlo de Qualidade (BSI, n.d.). No entanto desde 1901 que este país vinha a implementar as “*British Standards*”, criadas por *Sir John Wolfe-Barry*, o homem que projetou a *Tower Bridge de Londres* (BSI, n.d.).

Nos anos de 1939 a 1945, Segunda Guerra Mundial, gerou-se uma grande conversão das indústrias para a fabrico de produtos militares com qualidade e dentro dos prazos (Mauro & Chaves, 2014) . Esta época foi considerada o auge do controlo estatístico da qualidade, tendo os Estados Unidos no fim da guerra continuado com o trabalho de inspeção e amostragem dentro das suas linhas de produção (Mauro & Chaves, 2014). Assim continuaram a investir em programas de treinamento e técnicas para reduzir os custos e aumentar a qualidade das mercadorias (Mauro & Chaves, 2014).

Após a Segunda Guerra Mundial os japoneses perceberam a necessidade de partir para a industrialização como forma de evitar sua extinção, importando recursos naturais escassos por lá e exportando produtos manufaturados com qualidade, preço e fabrico eficiente (Mauro & Chaves, 2014). Nesse sentido, chegou ao Japão em 1950 o americano considerado um dos grandes mestres e filósofos da qualidade, o professor William Edwards Deming, que desenvolveu um sistema para controlo estatístico da qualidade com ênfase no comprometimento e nas ações da gerência das empresas e na consciência da necessidade continua da melhoria (Mauro & Chaves, 2014).

Quando *W. Edwards Deming* visitou o Japão e deu palestras sobre essas novas ideias, os engenheiros japoneses e a administração de topo ficaram convencidos da importância do controlo estatístico da qualidade como meio de obter vantagem competitiva no mercado mundial (Mitra, 2016). *Joseph Moses Juran*, outro pioneiro no Controlo de Qualidade, visitou o Japão em 1954, impressionando-os ainda mais com o papel estratégico que a administração desempenha na realização de um programa de qualidade (Mitra, 2016). Os japoneses foram rápidos a perceber os efeitos profundos que esses princípios teriam no futuro dos negócios e comprometeram-se fortemente com um programa massivo de treinamento e educação (Mitra, 2016) .

Em 1954 foi criada a “*Japanese Union of Scientists and Engineers*” (JUSE) para acompanhar e desenvolver as Normas de qualidade dentro do Japão (Mauro & Chaves, 2014) .

Ainda na década de 1950, mas noutro contexto histórico, durante a guerra da Coreia, a indústria bélica americana destacou-se com o programa “*zero defect*” criado por *Philip Bayard Crosby* (Mitra, 2016). Este conceito era centrado na obtenção de produtividade por meio do envolvimento do trabalhador, isto é, a gerência deveria assumir a responsabilidade principal pela qualidade, e os trabalhadores apenas seguiam o exemplo dos seus gerentes (Mitra, 2016) .

Nesta época, e com a evolução do conceito e das ferramentas da qualidade, um novo termo elevou-se, a garantia da qualidade, caracterizando-se num programa de acompanhamento sistemático e de avaliação dos diferentes aspetos de um projeto, serviço ou facilidade garantindo que

os padrões de qualidade eram cumpridos (Mauro & Chaves, 2014). Assim passava a imperar a preocupação com a qualidade desde a aquisição da matéria-prima até a entrega do produto ao cliente final (Mauro & Chaves, 2014). Todas as etapas/atividades de um processo passavam a ter um olhar com foco na qualidade, objetivando reduzir as inspeções apenas no final do processo, bem como os desperdícios gerados como modo de medir a qualidade (Mauro & Chaves, 2014). Neste momento, a qualidade passa a ter um enfoque totalmente preventivo, diferenciando do enfoque dado pelo controlo da qualidade que era reativo (Mauro & Chaves, 2014).

Na década de 1960 surge um sistema de qualidade, criado por *Armand Vallin Feigenbaum*, o Sistema de Controlo de Qualidade Total ("*Total Quality Control*" (TQC)), que se tornava inerente pelo facto de abordar a qualidade desde o desenvolvimento do produto, envolvimento de todos os funcionários e todos os níveis hierárquicos, assim como fornecedores e clientes, nos processos de melhoria de qualidade, além de manter e aperfeiçoar técnicas já desenvolvidas (Martinelli, 2009). *Feigenbaum* defendia que se o Controlo de Qualidade estivesse fora do departamento de fabrico, a probabilidade de os produtos atenderem a exigências e especificações, cada vez mais complexas, seria cada vez menor (Martinelli, 2009).

No Japão por volta da mesma época foram desenvolvidas outras ferramentas para o controlo da qualidade, *Kaoru Ishikawa* criou 3 ferramentas, os "Círculos de Controlo de Qualidade" (CCQ), o "Programa 5S" e o "Diagrama de Ishikawa" (Martinelli, 2009).

Ishikawa preocupou-se também em reunir ferramentas que pudessem ser utilizadas por qualquer colaborador, direcionando o foco na aplicação prática dos métodos e nos resultados (Mattosinho, n.d.). Este conjunto de técnicas reunidas ficou conhecido como "*As 7 Ferramentas da Qualidade*" (Mattosinho, n.d.).

Nos anos 70 e 80, Estados Unidos e Japão eram as maiores potências no processo de qualidade, porém com visões estratégicas diferentes (Mattosinho, n.d.). O primeiro focando a visão de mercado e necessidades dos clientes e o segundo investia na melhoria contínua de seus processos (Mattosinho, n.d.).

O destaque na satisfação do cliente e na melhoria contínua da qualidade globalmente criou a necessidade de um sistema de padrões e orientações que apoiassem a filosofia da qualidade (Mattosinho, n.d.).

Na década de 80, a "*International Organization for Standardization (ISO)*" (nome ISO é derivado da palavra grega "*isos*", que significa igual), criou uma normativa de carácter voluntário e que tinha por objetivo se tornar um modelo de Sistema de Garantia da Qualidade (LEAD, 2017; Martinelli, 2009). O sistema difundiu-se rapidamente, através da série ISO 9000, e tornou-se a maior referência em padronização e garantia de qualidade do mundo corporativo atual (LEAD, 2017; Martinelli, 2009). No entanto a organização começou em 1926 como a Federação Internacional das Associações Nacionais de Padronização (ISA), o seu objetivo era criar padrões no campo da engenharia mecânica, e foi disseminado durante a Segunda Guerra Mundial (LEAD, 2017; Martinelli, 2009). Em 1946, representantes de 25 países reuniram-se em Londres para criar uma organização internacional de padrões (LEAD, 2017; Martinelli, 2009). Em 1947 a nova organização, a ISO, iniciou suas operações (LEAD, 2017; Martinelli, 2009).

A partir da última década do século XX e continuando até o século atual, o mundo assistiu à evolução de uma era da tecnologia da informação (Mitra, 2016). O século XXI está a atravessar uma revolução na tecnologia da informação digital, usando a tecnologia sem fio (Mitra, 2016). Tais avanços promovem a manutenção e proteção da qualidade da informação ao mesmo tempo em que entregam os dados de forma efetiva (Mitra, 2016). Além disso, os avanços na tecnologia computacional tornaram viável a resolução, em tempo útil, de problemas complexos e/ou de grande escala para serem utilizados na tomada de decisões (Mitra, 2016).

Anexo II – Eras da qualidade

Tabela 6.1 – Eras da qualidade, adaptado de (Martinelli, 2009) .

Inspeção	<ul style="list-style-type: none">✓ Interesse principal era a verificação dos produtos;✓ Caso existisse um problema, a visão era este ser resolvido de imediato;✓ A importância era verificar a igualdade dos produtos;✓ O método de análise era por instrumentos de medição;✓ O papel dos profissionais na qualificação da qualidade era na inspeção, classificação, contagem, avaliação e reparo;✓ O responsável pelo controlo da qualidade era o departamento de inspeção;
Controlo estatístico	<ul style="list-style-type: none">✓ O interesse principal era a verificação dos produtos;✓ Caso existisse um problema, a visão era este ser resolvido de imediato;✓ A importância era verificar a igualdade dos produtos;✓ O método de análise era por ferramentas técnicas e estatísticas;✓ O papel dos profissionais na qualificação da qualidade era solucionar problemas e aplicar métodos estatísticos;✓ O responsável pelo controlo da qualidade era o departamento de fabrico e inspeção
Garantia da qualidade	<ul style="list-style-type: none">✓ O interesse principal era a coordenação;✓ Caso existisse um problema, a visão era este ser resolvido de imediato e enfrentado proactivamente;✓ A importância era verificar toda a cadeia de fabrico, desde o projeto até ao mercado, e a contribuição de todos os grupos funcionais para impedir falhas da qualidade;✓ Os métodos de análise eram por programas e sistemas;✓ O papel dos profissionais na qualificação da qualidade era o planeamento, as medições da qualidade e desenvolvimento de programas;✓ Os responsáveis pelo controlo da qualidade eram todos os departamentos além da administração de topo;
Sistema de Controlo da Qualidade Total	<ul style="list-style-type: none">✓ O interesse principal era o impacto estratégico;✓ A visão neste caso era a oportunidade de diferenciação da concorrência;✓ A importância era verificar as necessidades do mercado e do cliente;✓ Os métodos de análise eram por planeamento estratégico, estabelecimento de metas, educação e formação, consultoria a outros departamentos e desenvolvimento de programas;✓ Os responsáveis pelo controlo da qualidade eram todos na empresa, além da administração de topo, exercendo cargos de forte liderança;

Anexo III – Abordagens dos autores destacados

Tabela 6.2 – Mestres da qualidade e aspetos principais das suas abordagens.

Autores	Aspetos Principais
 <p data-bbox="451 555 754 584">Walter Andrew Shewhart</p>	<p data-bbox="791 394 1401 472">Criador do controlo estatístico da qualidade (Martinelli, 2009);</p> <p data-bbox="791 483 1401 562">Acreditava na inspeção por amostragem (Martinelli, 2009);</p> <p data-bbox="791 573 1401 745">Utilizou as chamadas “cartas de controlo ou gráficos de controlo” e introduziu o uso do “<i>plan-do-study-act</i>” (<i>PDSA</i>) (Martinelli, 2009; Mooney, 2013);</p>
 <p data-bbox="451 947 754 976">William Edwards Deming</p>	<p data-bbox="791 763 1401 887">Implementou a consciência da importância da gestão no processo da qualidade (Martinelli, 2009);</p> <p data-bbox="791 898 1401 1021">Criador do ciclo “<i>plan - do - check - act</i>” (<i>PDCA</i>) adaptado do ciclo de <i>PDSA</i> de <i>Walter Andrew Shewhart</i> (Martinelli, 2009);</p> <p data-bbox="791 1032 1401 1155">Expressava a sua filosofia por catorze princípios direcionada especificamente a gestores (Martinelli, 2009; Mooney, 2013);</p>
 <p data-bbox="475 1261 730 1290">Joseph Moses Juran</p>	<p data-bbox="791 1211 1401 1335">Contribuiu com a trilogia da qualidade: planeamento da qualidade, controlo da qualidade e melhoria da qualidade (Martinelli, 2009);</p>
 <p data-bbox="475 1467 730 1496">Philip Bayard Crosby</p>	<p data-bbox="791 1435 1401 1514">Destacou-se com o programa “<i>zero defect</i>” (Mitra, 2016);</p>
 <p data-bbox="515 1641 691 1720">Armand Vallin Feigenbaum</p>	<p data-bbox="791 1637 1401 1715">Definiu o conceito de controlo total da qualidade (Martinelli, 2009);</p>
 <p data-bbox="507 1883 699 1912">Kaoru Ishikawa</p>	<p data-bbox="791 1789 1401 1912">Criou três ferramentas, os “<i>Círculos de Controlo de Qualidade (CCQ)</i>”, o “<i>Programa 5S</i>” e o “<i>Diagrama de Ishikawa</i>” (Mattosinho, n.d.);</p> <p data-bbox="791 1924 1401 2002">Contribuiu para a compilação das Sete ferramentas da qualidade (Mattosinho, n.d.) ;</p>

Walter Andrew Shewhart

A preocupação com a qualidade, no sentido mais amplo da palavra, começou com *W.A. Shewhart*, estatístico norte-americano que, já na década de 20, tinha uma grande preocupação com a qualidade e com a variabilidade (Bachega & Rodrigues, 2015; Silva, 2011). *Walter Andrew Shewhart* ficou conhecido como o fundador do controlo estatístico da qualidade pelo desenvolvimento dos gráficos de controlo do processo (Bachega & Rodrigues, 2015; Silva, 2011). Através do *Controlo Estatístico do Processo (CEP)*, o autor conseguiu adaptar os conceitos de estatística ao ambiente organizacional, formulando uma ferramenta gráfica que possibilitava distinguir de maneira clara os desvios ocasionados por variações comuns dos processos, causas normais, daquelas causas especiais, que não eram inerentes aos processos (Bachega & Rodrigues, 2015; Silva, 2011). Dessa maneira, a identificação, análise e solução de problemas passaram de uma abordagem reativa a um foco proativo de previsão (Bachega & Rodrigues, 2015; Silva, 2011).

Além disso, *Shewhart* introduziu o uso do “*plan-do-study-act*” (*PDSA*) no processo de desenvolvimento, foi este sistema que introduziu pela primeira vez os ciclos para aumentar a qualidade (Mooney, 2013). Este sistema tornou-se mais tarde conhecido por Edwards Deming onde este o adaptou para o ciclo “*plan-do-check-action*” (*PDCA*) (Mooney, 2013). O método propunha implementar a melhoria contínua através de planeamento, ações efetivas, verificação e ações de controlo e correção (Mooney, 2013).

William Edwards Deming

Edwards Deming, nascido nos Estados Unidos em 1900, era um consultor formado em Engenharia Elétrica e Doutor em Matemática e Física pela “*Yale University*” (Bachega & Rodrigues, 2015). Apesar de se tornar discípulo de *Walter A. Shewhart*, devido ao grande interesse pelas ferramentas de controlo estatístico, foi através do trabalho desenvolvido no Japão após a Segunda Guerra Mundial, principalmente como consultor da JUSE, que desenvolveu as suas contribuições para a qualidade (Bachega & Rodrigues, 2015).

Deming estava convencido que para uma organização manter o destaque necessário na qualidade era imprescindível o empenho continuado da gestão de topo, sem uma estrutura adequada que possibilitasse a transformação da própria organização de nada serviriam os esforços dos trabalhadores (Bachega & Rodrigues, 2015).

Assim, a sua filosofia da qualidade, era expressa através de 14 princípios e é direcionada especificamente aos gestores, sendo (Bachega & Rodrigues, 2015):

1. Criar uma permanência de propósitos para a melhoria de produtos e serviços, procurando manter a empresa competitiva, para se permanecer no mercado e gerar empregos;
2. Adotar uma nova filosofia, visto que os métodos de gestão ficam obsoletos e necessitam, portanto, de transformação;
3. Acabar com a dependência da inspeção para alcançar a qualidade, investindo diretamente na prevenção e eliminação de defeitos do produto em si, através da introdução de ferramentas de qualidade;

4. Eliminar a prática de basear o negócio apenas no preço. Utilizar o pensamento de minimizar o custo total, estabelecendo relacionamento de longo prazo com um único fornecedor, baseado em qualidade e confiança;
5. Melhorar constante e continuamente o sistema de produção, para aprimorar a qualidade e a produtividade ao mesmo tempo em que reduz os custos;
6. Estabelecer formações no trabalho, utilizando métodos modernos de ensino;
7. Estabelecer liderança, para ajudar as pessoas a desenvolver seu trabalho de uma maneira mais produtiva;
8. Eliminar o medo através de um método de gestão que proporcione à liberdade às pessoas trabalharem de maneira efetiva;
9. Quebrar barreiras entre departamentos. Os diversos setores da empresa devem trabalhar de maneira conjunta, com uma comunicação eficiente;
10. Eliminar slogans, exortações e metas para os trabalhadores;
11. Não utilizar gestão por objetivos ou metas baseadas em indicadores quantitativos. Tais métodos prezam pela quantidade e não pela qualidade;
12. Remover barreiras que impeçam o trabalhador de sentir orgulho pelo que faz;
13. Instituir um programa rigoroso de educação e aperfeiçoamento;
14. Envolver toda a organização no objetivo de alcançar a transformação. A transformação é tarefa de todos.

Em cada um destes princípios de qualidade podemos subentender, por um lado a necessidade motivar os trabalhadores da empresa para o esforço de melhoria da qualidade, por outro, a responsabilidade da gestão em assegurar as condições que permitam que esforços individuais resultem em melhorias efetivas ao nível do sistema (British Library, n.d.).

Deming contribui também para uma nova versão do ciclo *Shewhart*, o “*plan-do-check-action*” (PDCA), representado pela **figura 6.1**. O ciclo PDCA consistia em quatro etapas ou estágios que deveriam ser percorridos para passar do 'problema enfrentado' para o 'problema resolvido'. As repetições dessas etapas formavam um ciclo de melhoria contínua (British Library, n.d.).

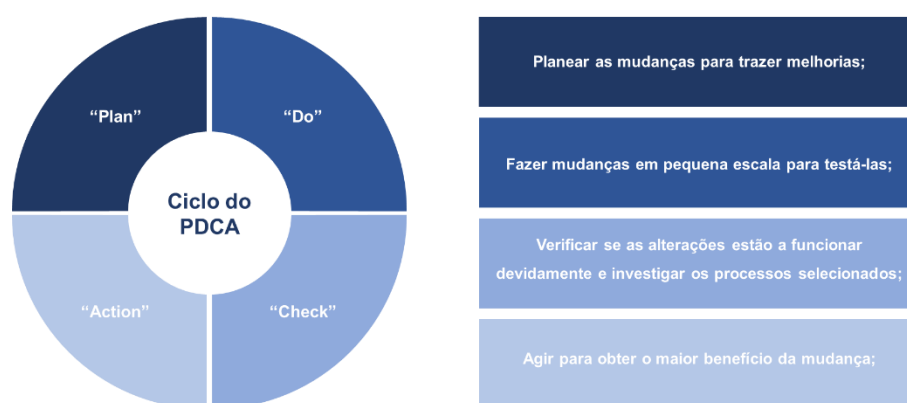


Figura 6.1 – Ciclo do PDCA e as suas características (British Library, n.d.).

No seu percurso, *Deming*, descreveu ainda as principais barreiras enfrentadas pela administração para a melhoria da eficácia e a melhoria contínua, intitulando-as de “*seven deadly diseases of management*”, sendo estes os setes princípios (British Library, n.d.) :

1. Falta de constância de propósito para planejar produtos e serviços que terão mercado e manterão a empresa à tona;
2. Um destaque nos lucros de curto prazo e no pensamento de curto prazo (exatamente o oposto da constância do propósito de permanecer no negócio), alimentada pelo medo de uma aquisição hostil e pela demanda de banqueiros e proprietários por dividendos;
3. Avaliação de desempenho e revisões anuais;
4. Mobilidade de gestores e saltos de emprego;
5. Gerenciamento pelo uso apenas dos dados disponíveis;
6. Altos custos médicos;
7. Altos custos de responsabilidade.

Deming disse que uma gestão eficaz e um compromisso com a qualidade são necessários para combater os “*seven deadly diseases of management*” (British Library, n.d.). Ele enfatizou a importância de comunicar mensagens de qualidade a todos os funcionários e construir uma crença na gestão da qualidade total (British Library, n.d.).

A relevância desses princípios para uma aplicação mais ampla de gestão geral contribuiu para o “*status*” de *Deming* como fundador do movimento de gestão da qualidade (British Library, n.d.). Os princípios de qualidade permanecem válidos ainda hoje (British Library, n.d.). No entanto, o seu conceito de qualidade era demasiado restrito, focado exclusivamente nos aspetos técnicos do produto (British Library, n.d.).

Joseph Moses Juran

Outro conceituado autor, *Joseph Moses Juran*, defendia que o produto deveria ser adequado ao seu uso, trazendo a ideia de que as características dos produtos deveriam apresentar o que fosse exigido pelo usuário (Bachega & Rodrigues, 2015). O autor sugeria, portanto, que toda a empresa deveria estar envolvida com a qualidade, ou seja, a responsabilidade pela satisfação do consumidor estaria do nível operacional ao nível tático (Bachega & Rodrigues, 2015) .

Dentre as principais contribuições de *Juran*, vale destacar a chamada “*Trilogia da qualidade*”, na qual o autor defende a ideia de que a gestão da qualidade se divide em três pontos essenciais: planeamento, controlo e melhoria (Bachega & Rodrigues, 2015). A **tabela 6.3** destaca os pontos principais deste conceito de “*Trilogia da qualidade*”.

Tabela 6.3 – Características da “Trilogia da qualidade” adaptado de (Bachega & Rodrigues, 2015).

“Trilogia da qualidade”	
Planeamento	Necessário para identificar os consumidores e suas necessidades, estabelecer os objetivos de desempenho e os planos de ação para atendê-los
Controlo	Visa comparar o desempenho atual do sistema com os objetivos estabelecidos e corrigir os desvios encontrados.
Melhoria	Identifica os pontos onde é possível melhorar o desempenho do sistema e desenvolver práticas que possibilitem o aperfeiçoamento do mesmo.

Philip Bayard Crosby

Nascido na cidade de *Wheeling*, no Estado Norte Americano da Virgínia, *Philip B. Crosby* formou-se primeiramente em Engenharia (Bachega & Rodrigues, 2015). Após anos de experiência em diversas empresas, foi com a fundação da “*Philip Crosby Associates*” (PCA) em 1979, que passou a atuar como consultor de gestão empresarial, dedicando-se exclusivamente para a área de qualidade (Bachega & Rodrigues, 2015).

A experiência obtida nas empresas nas quais trabalhou, auxiliou *Crosby* na construção de ideias a respeito do “zero defect” (Bachega & Rodrigues, 2015). O conceito propunha que não existia a necessidade de o produto ser perfeito e, sim, que todos deveriam estar comprometidos em atender aos requisitos na primeira vez, ou seja, o fazer da maneira correta na primeira vez resultava num bom nível de qualidade (Bachega & Rodrigues, 2015). No entanto, existia a necessidade de se estabelecer uma filosofia de trabalho que exigisse a prevenção, a utilização dos custos de qualidade como ferramentas de gecificações (Bachega & Rodrigues, 2015).

De maneira semelhante a Deming, o autor propunha 14 pontos que deveriam ser priorizados para se manter uma gestão da qualidade eficiente (Bachega & Rodrigues, 2015) :

1. Certificar que a alta gerência está comprometida com a qualidade;
2. Formar equipas de melhoria da qualidade com representantes de cada departamento;
3. Introduzir indicadores de desempenho da qualidade para identificar onde há a necessidade de melhoria;
4. Avaliar os custos da não qualidade e utilizá-los como ferramentas de melhoria;
5. Conscientizar todos os trabalhadores a respeito da importância da qualidade;
6. Implantar ações corretivas de problemas, a partir dos resultados das etapas anteriores;
7. Desenvolver um planeamento para a implantação do programa Zero Defeito;
8. Distribuir responsabilidades entre os funcionários e treiná-los para a manutenção do programa de melhoria;
9. Instituir o dia do zero defeito, para difundir os conceitos do programa;
10. Definir objetivos a serem alcançados, para estabelecer metas de melhoria da qualidade;
11. Eliminar as causas dos erros, através do incentivo e facilitação da comunicação das dificuldades encontradas;

12. Reconhecer publicamente aqueles que atingem os objetivos traçados;
13. Estabelecer círculos de qualidade para a manutenção e o monitoramento do processo de melhoria;
14. Realizar todos os passos de maneira contínua e interminável para que o programa de melhoria não acabe.

Armand V. Feigenbaum

Feigenbaum (1961) ficou conhecido pela formulação do Sistema de Controlo Total da Qualidade (SCTQ) (*do inglês "Total Quality Control" (TQC)*) e definiu-o como "*um sistema eficaz para integração dos esforços dos diversos grupos numa organização, no desenvolvimento da qualidade, na manutenção e na melhoria da qualidade*" (Bachega & Rodrigues, 2015). Nessa conceção, a qualidade passa a ser um aspeto relacionado a todas às operações da organização, deixando de ser considerada apenas um como um atributo do produto (Bachega & Rodrigues, 2015) .

Por outro lado, o TQC também proponha que os interesses e desejos consumidores como o ponto de partida para o estabelecimento da qualidade (Bachega & Rodrigues, 2015). A qualidade deixa de ser baseada apenas no atendimento às especificações, passando a ser introduzida no produto a partir das necessidades dos clientes (Bachega & Rodrigues, 2015). Dessa maneira, alguns aspetos que não eram anteriormente considerados no estabelecimento da qualidade, como as características de marketing, de engenharia de fabrico e de manutenção do produto e serviço, passam a ser condicionantes para a satisfação das expectativas dos consumidores (Bachega & Rodrigues, 2015).

Assim, *Feigenbaum* definiu que a qualidade deveria ser implementada como uma filosofia de gestão, onde o seu estabelecimento como objetivo principal da organização consolidava o compromisso com a excelência nos seus produtos e processos como no seu compromisso (Bachega & Rodrigues, 2015). Além disso, a qualidade era determinada pelo consumidor, o que necessitava o comprometimento da alta direção, a implantação de trabalho em grupo e o aumento do poder de decisão do trabalhador através da redução dos níveis hierárquicos (Bachega & Rodrigues, 2015).

Kaoru Ishikawa

Kaoru Ishikawa era um professor e consultor de empresas, nascido no Japão em 1915 (Bachega & Rodrigues, 2015). Apesar de graduar-se em Química pela "*The University of Tokyo*", teve papel de grande destaque no desenvolvimento do modelo de gestão japonês através de contribuições pela formulação da "*Company Wide Quality Control*" (CWQC), que enfatizava a participação do ser humano na qualidade, diferenciando-o, portanto, do TQC de Feigenbaum tender, e podem fazer uma imagem (Bachega & Rodrigues, 2015). Teve também grande importância no desenvolvimento de outras ferramentas para o controlo da qualidade, como os círculos de Controlo de Qualidade, o programa 5S e o diagrama de *Ishikawa* (Bachega & Rodrigues, 2015) .

Os "Círculos de Controlo de Qualidade" (CCQ) foram criados com o intuito de reunir pequenos grupos de colaboradores com o objetivo de propor mudanças, melhorias ou soluções para problemas encontrados na produção (Equipe Forlogic, 2012). Esses colaboradores geralmente pertenciam ao

mesmo nível operacional e também estavam em níveis próximos à linha de produção. Preferencialmente, deveriam ser formados por grupos de 3 a 7 pessoas (Equipe Forlogic, 2012) .

Ishikawa trouxe também um método de combate ao desperdício para ajudar o país, o programa 5S, que tinha como base a prática milenar de princípios educacionais, com foco no ensinamento passado entre gerações, onde pais ensinavam aos seus filhos princípios tais como (Bachega & Rodrigues, 2015):

- ✓ **“SEIRI”** – organização, utilização, seleção, descarte, classificação;
- ✓ **“SEITON”** – arrumação, ordenação, sistematização, organização;
- ✓ **“SEISO”** – limpeza, inspeção, zelo;
- ✓ **“SEIKETSU”** – padronização, saúde, asseio, higiene, aperfeiçoamento;
- ✓ **“SHITSUKE”** – autodisciplina, autocontrolo, disciplina, harmonia, educação.

Outra ferramenta que foi criada por *Kaoru Ishikawa* foi o diagrama de Ishikawa também conhecido como diagrama de peixe ou diagrama de causa e efeito (Magalhães, n.d.) . Este consistia em explorar e indicar todas as causas possíveis de uma condição ou um problema específico (Magalhães, n.d.). O diagrama de causa e efeito foi desenvolvido para representar a relação entre o efeito e todas as possibilidades de causa que podem contribuir para esse efeito (Magalhães, n.d.).

Ishikawa preocupou-se também em reunir ferramentas que pudessem ser utilizadas por qualquer colaborador, direcionando o foco na aplicação prática dos métodos e nos resultados em clara da situação e condição da organização (Mattosinho, n.d.). Este conjunto de técnicas reunidas ficaram conhecidas como as “7 Ferramentas da Qualidade” (Mattosinho, n.d.).

Anexo IV – As sete ferramentas da qualidade

Na **figura 6.2** é possível observar como é que as 7 Ferramentas da Qualidade devem ser implementadas desde o início até ao fim do processo de produção para identificar problemas de desempenho de qualidade, controlando-os. É ainda importante referir que para a aquisição de dados, as ferramentas mais adequadas são o histograma, a folha de controlo, e o gráfico de controlo sendo que para a análise de dados, as ferramentas mais adequadas são o diagrama de *Pareto*, Gráfico de dispersão, diagrama de espinha de peixe e o fluxograma.

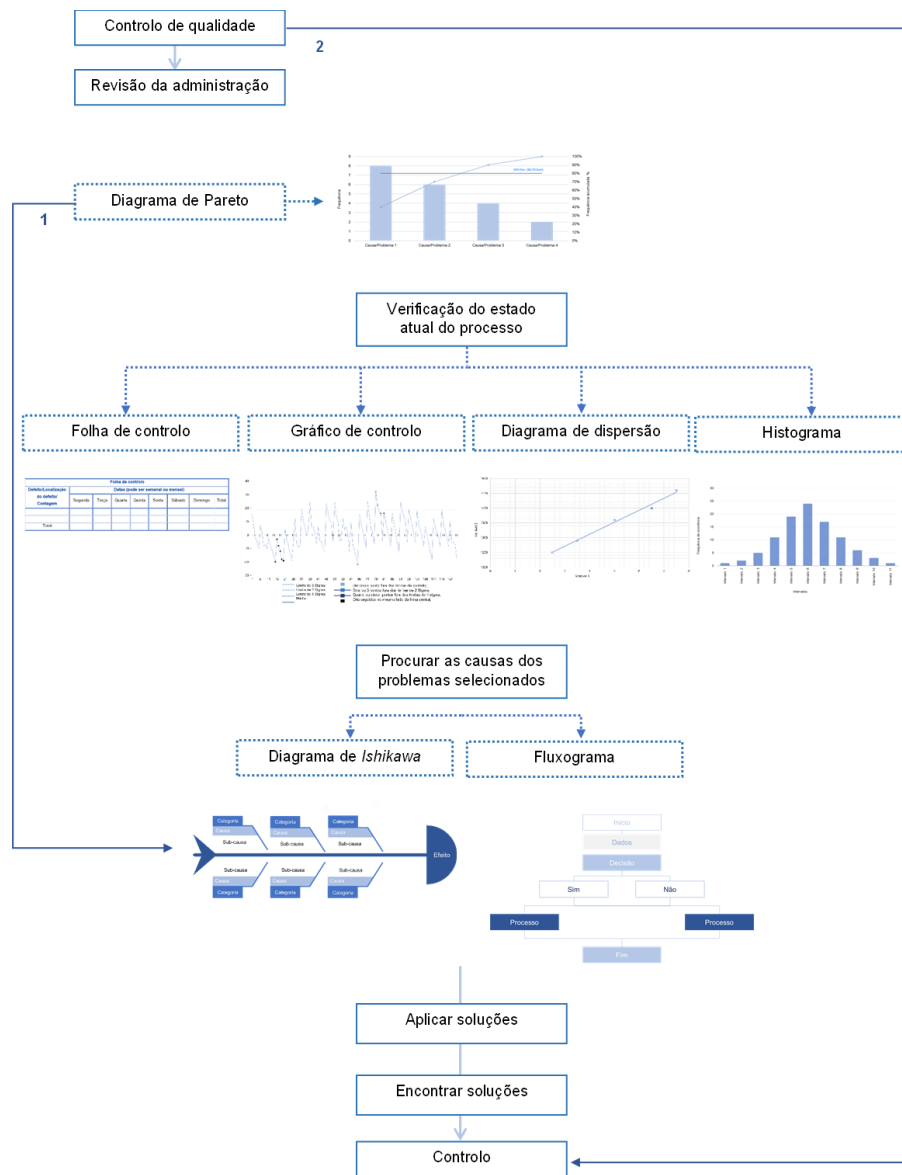


Figura 6.2 – Processo para o uso das 7 Ferramentas da Qualidade. O ponto 1 enfatiza as análises das maiores causas encontradas com o diagrama de *Pareto* e o ponto 2 enfatiza o processo de melhoria contínua. Adaptado de (Neyestani, 2017).

Análise de Pareto

Vilfredo Pareto, economista italiano, verificou que a riqueza não era distribuída de maneira uniforme (Creately, 2021; Neyestani, 2017). Este sugere então uma teoria intitulada da “*regra dos 80/20*”, que sugere que 80% dos problemas de um processo ou procedimento são causados por 20% dos principais fatores em cada processo (Creately, 2021; Neyestani, 2017). Este princípio foi mais tarde aprimorado por *Juran* em 1950 que intitulou o princípio por “*Diagrama de Pareto*” (Creately, 2021; Neyestani, 2017).

O Diagrama de Pareto tem como finalidade mostrar a importância de todas as condições, a fim de (Creately, 2021; Neyestani, 2017):

- ✓ escolher o ponto de partida para solução do problema;
- ✓ identificar a causa básica do problema;
- ✓ monitorizar o sucesso.

Este diagrama é a combinação de um gráfico de barras e um gráfico de linhas, sendo que o primeiro exibe os defeitos ordem decrescente, enquanto o segundo mostra a percentagem cumulativa do defeito (Creately, 2021; Neyestani, 2017).

O objetivo do gráfico de Pareto é descobrir os diferentes problemas dos dados de manutenção, dados de reparo, entre outros (Creately, 2021; Neyestani, 2017). Além disso, o gráfico de Pareto pode gerar uma média para investigar sobre a melhoria da qualidade e melhorar a eficiência, “desperdício de material, conservação de energia, questões de segurança, redução de custos”, etc (Creately, 2021; Neyestani, 2017).

A forma de criação deste tipo de digramas divide-se em quatro passos (Creately, 2021; Neyestani, 2017) :

1. Selecionar o problema para investigação, o método e hora para recolher informações. Se necessário, criar uma folha de verificação para registar os dados recolhidos;
2. Analisar e classificar os dados para calcular a percentagem cumulativa;
3. Desenhar o gráfico de barras e de linhas, demonstrando a percentagem cumulativa e adicionando legendas;
4. Analisar o gráfico para identificar os problemas usando a “*regra 80/20*” e planejar outras ações para eliminar os defeitos identificados, encontrando suas causas.

A **figura 6.3** demonstra um exemplo de um Diagrama de Pareto.

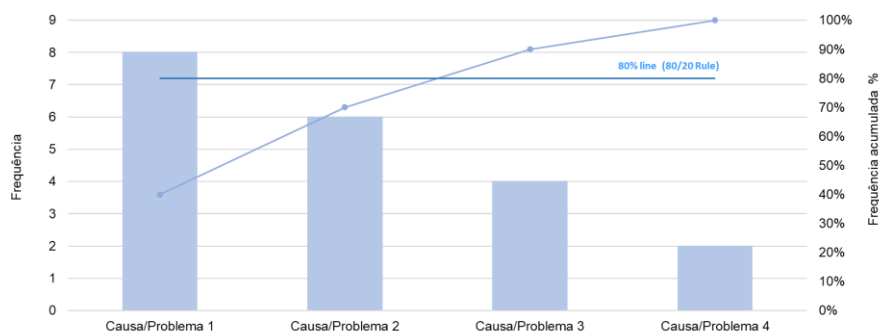


Figura 6.3 – Exemplo de um Diagrama de *Pareto* adaptado de (Creately, 2021; Neyestani, 2017).

Diagrama de *Ishikawa*, Diagrama de Causa e Efeito ou Diagrama Espinha de Peixe

Conhecido por Diagrama Espinha-de-Peixe (tendo também as designações de *Diagrama de Causa e Efeito* ou *Diagrama de Ishikawa*) foi concebido por *Kaoru Ishikawa* na “*The University of Tokyo*”, em 1943, onde foi utilizado para explicar para o grupo de engenheiros da *Kawasaki Steel Works* como vários fatores podem ser ordenados e relacionados (Creately, 2021; Neyestani, 2017).

Este diagrama é uma ferramenta de resolução de problemas que investiga e analisa sistematicamente todas as causas potenciais ou reais que resultam num único efeito (Creately, 2021; Neyestani, 2017).

A criação deste tipo de ferramenta passa por (Creately, 2021; Neyestani, 2017) :

1. Identificar a área problemática que precisa ser analisada e inserir no início do diagrama;
2. Identificar as principais causas do problema. Estas causas são categorias principais do diagrama que geralmente são seis elementos como, ambiente, materiais, equipamentos, medições, Mão de obra humana e métodos;
3. Identificar as “sub-causas” plausíveis das causas principais e anexar como “sub-ramos” aos ramos principais;
4. Referir o diagrama que se criou fazendo uma investigação mais profunda das causas principais e secundárias;
5. Identificar a causa raiz, criando um plano de ação e descrevendo a estratégia para superar o problema.

A **figura 6.4** demonstra um exemplo de um Diagrama Espinha-de-Peixe.

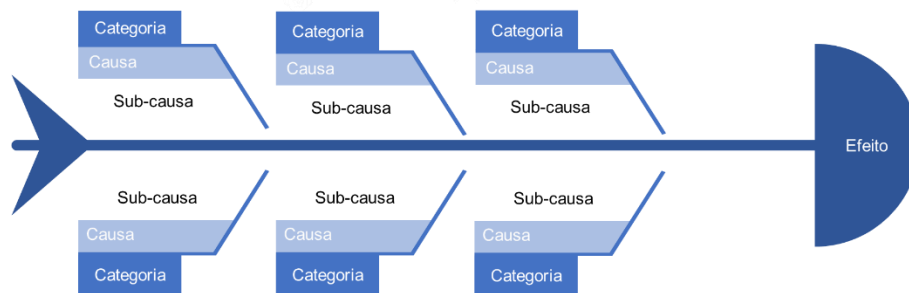


Figura 6.4 – Exemplo de um *Diagrama Espinha-de-Peixe*, adaptado de (Creately, 2021; Neyestani, 2017).

Histograma

O histograma é uma ferramenta muito útil para descrever uma série de dados (Creately, 2021; Neyestani, 2017). É um tipo de gráfico de barras que visualiza dados de atributos e variáveis de um produto ou processo, também ajuda os usuários a mostrar a distribuição de dados e a quantidade de variação dentro de um processo (Creately, 2021; Neyestani, 2017). Ele exibe as diferentes medidas de tendência central (média, moda e média) (Creately, 2021; Neyestani, 2017) :

Para a realização deste tipo de ferramenta é necessário (Creately, 2021; Neyestani, 2017) :

1. Recolher dados para análise, registrar ocorrências de intervalos específicos usando um gráfico de contagem;
2. Analisar os dados disponíveis e dividir os dados em intervalos. Conte os valores correspondentes a cada intervalo;
3. No gráfico, indique a frequência de ocorrências para cada compartimento, indicando a área (altura) da barra.

A **figura 6.5** representa um exemplo de um possível Histograma.

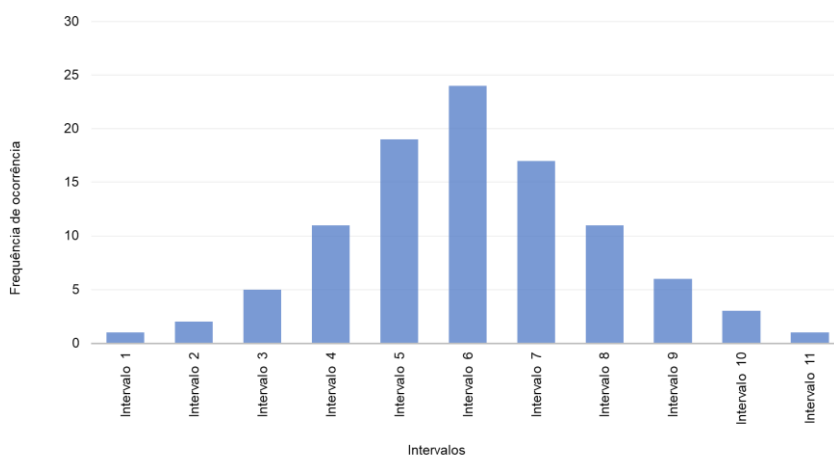


Figura 6.5 – Exemplo de um *Histograma*, adaptado de (Creately, 2021; Neyestani, 2017).

Fluxograma

O Fluxograma tem como finalidade identificar o caminho real e ideal para um produto ou serviço com o objetivo de identificar os desvios (Creately, 2021; Neyestani, 2017). É uma ilustração sequencial de todas as etapas de um processo, mostrando como cada etapa é relacionada, visualiza uma imagem incluindo as entradas, atividades, pontos de decisão e saídas para usar e entender facilmente sobre o objetivo geral através do processo (Creately, 2021; Neyestani, 2017).

Para realizar um fluxograma é necessário (Creately, 2021; Neyestani, 2017):

1. Reunir uma equipe de colaboradores envolvidos na realização do processo de análise, é útil listar as etapas envolvidas no processo do início até ao fim;
2. Anotar as etapas do processo e reorganizá-las à medida que identifica o fluxo;
3. Identificar a sequência de passos, isto é, ao representar o fluxo da esquerda para a direita ou de cima para baixo e conectar as formas com setas para indicar o fluxo.

A **figura 6.6** é um exemplo de um Fluxograma.



Figura 6.6 – Exemplo de um Fluxograma, adaptado de (Creately, 2021; Neyestani, 2017).

Gráfico de Dispersão

O Gráfico de Dispersão mostra o que acontece com uma variável quando a outra muda, para testar possíveis relações de causa e efeito, é uma ferramenta poderosa que figura a distribuição de informações em duas dimensões (Creately, 2021; Neyestani, 2017). Ajuda a detetar e a analisar um padrão de relacionamento entre duas variáveis de qualidade e as conformidades existentes (Creately, 2021; Neyestani, 2017).

A forma do gráfico de dispersão geralmente mostra a direção do relacionamento entre as duas variáveis, sendo que, a correlação (conhecida através do gráfico) pode revelar as causas de um problema (Creately, 2021; Neyestani, 2017).

Para a realização deste tipo de gráfico, é necessário (Creately, 2021; Neyestani, 2017) :

1. Começar com a recolha de dados necessários para validação e entender a relação de causa e efeito entre as duas variáveis;

2. Identificar variáveis dependentes e independentes. A variável dependente é indicada no eixo vertical e é chamada de parâmetro de medição. A variável independente indicada no eixo horizontal e é chamada de parâmetro de controle;
3. Desenhar o gráfico com base nos dados recolhidos e adicionar o nome do eixo horizontal e do eixo vertical, desenhando a linha de tendência;
4. Com base na linha de tendência, analisa-se o diagrama para entender a correlação que pode ser categorizada como Forte, Moderada e Sem Relação.

A **figura 6.7** representa um exemplo de uma Gráfico de Dispersão.

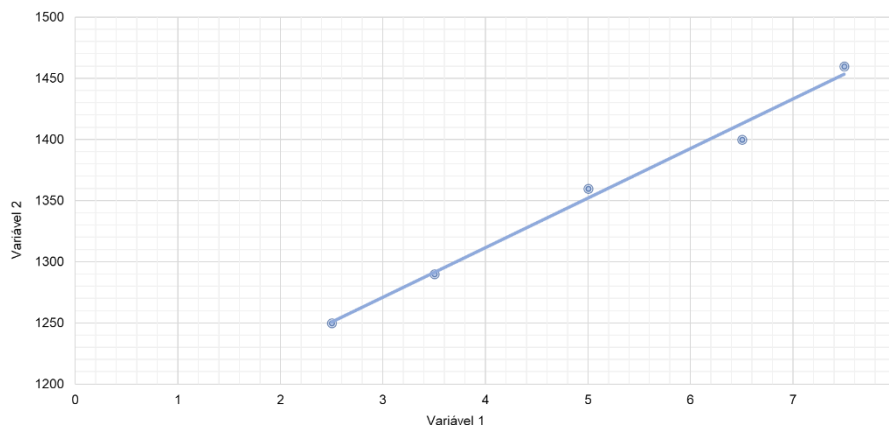


Figura 6.7 – Exemplo de um Gráfico de Dispersão, adaptado de (Creately, 2021; Neyestani, 2017).

Gráficos de Controlo ou Cartas de Controlo

O gráfico de controlo ou gráfico de controlo de Shewhart foi introduzido e desenvolvido por *Walter A. Shewhart* na década de 1920 no “*Bell Telephone Laboratories*”, e é provavelmente o mais sofisticado para gestão da qualidade (Creately, 2021; Neyestani, 2017).

É um tipo de gráfico usado para observar e estudar a variação do processo resultante de uma causa comum ou especial durante um (Creately, 2021; Neyestani, 2017). Ajuda a medir as variações e visualizá-las para mostrar se a mudança está dentro de um limite aceitável ou (Creately, 2021; Neyestani, 2017). Ele ajuda a rastrear métricas como defeitos, custo por unidade, tempo de produção, etc (Creately, 2021; Neyestani, 2017).

Para criar este tipo de gráficos é necessário (Creately, 2021; Neyestani, 2017) :

1. Verifique se seus dados atendem aos seguintes critérios, os dados geralmente devem ser distribuídos normalmente girando em torno de uma média (média). As medições precisam ser independentes umas das outras;
2. Encontre a média de cada subgrupo, para encontrar a média, some todas as medidas do subgrupo e divida pelo número de medidas do subgrupo;
3. Encontre a média de todas as médias do passo anterior (\bar{X}), Isso lhe dará a média geral de todos os pontos de dados. A média geral será a linha central no gráfico (CL);
4. Calcule o desvio padrão (S) dos pontos de dados;

5. Calcule os limites de controlo superior e inferior (UCL, LCL) usando a seguinte fórmula: $UCL = CL + 3 \cdot S$ e $LCL = CL - 3 \cdot S$. A fórmula representa 3 desvios padrão acima e 3 desvios padrão abaixo da média, respetivamente (CL -linha central ou média e S- desvio padrão);
6. Desenhe uma linha em cada desvio: a zona C está a 1 sigma da média (verde), a zona B está a 2 sigma da média (amarela), a zona A está a 3 sigma da média (vermelho);
7. Faça um gráfico do gráfico de controlo da barra X, representando graficamente as médias do subgrupo (eixo x) versus as medições (eixo y);
8. Avalie o gráfico para ver se o processo está fora de controlo. O gráfico está fora de controlo se qualquer uma das seguintes condições for verdadeira: Qualquer ponto cai além da zona vermelha (acima ou abaixo da linha 3-sigma), 8 pontos consecutivos caem em um lado da linha central, 2 de 3 pontos consecutivos caem na zona A, 4 de 5 pontos consecutivos caem na zona A e/ou na zona B, 15 pontos consecutivos estão dentro da Zona C, 8 pontos consecutivos fora da zona C.

A **figura 6.8** é um exemplo de um Gráfico de Controlo.

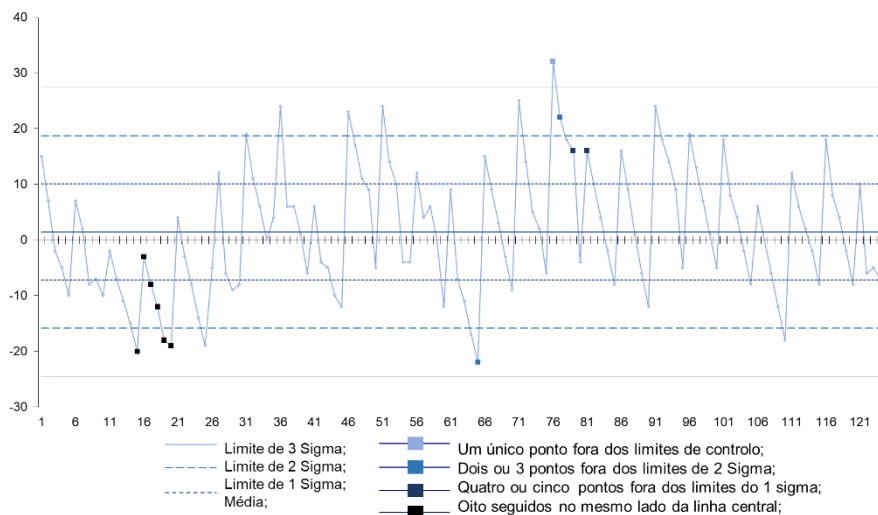


Figura 6.8 – Exemplo de um Gráfico de Controlo adaptado de (ASQ, n.d.a.).

Folhas de Controlo

As folhas de controlo são formulários simples com determinados formatos que podem auxiliar o usuário a registar dados de uma empresa, sistematicamente (Creately, 2021; Neyestani, 2017). São usadas para facilitar a recolha e análise de dados, sendo que, o uso destas economiza tempo, eliminando o trabalho de se desenhar figuras ou escrever números repetitivos (Creately, 2021; Neyestani, 2017). São formulários planeados, nos quais os dados recolhidos são preenchidos de forma fácil e concisa (Creately, 2021; Neyestani, 2017). Registam os dados dos itens a serem verificados, permitindo uma rápida perceção da realidade e uma imediata interpretação da situação, ajudando a diminuir erros e confusões (Creately, 2021; Neyestani, 2017).

As principais vantagens das folhas de controlo são serem muito fáceis de aplicar e entender, e podem fazer uma imagem clara da situação e condição da organização (Creately, 2021; Neyestani, 2017). São ferramentas eficientes e poderosas para identificar frequentemente problemas, mas não têm capacidade efetiva para analisar os problemas de qualidade no local de trabalho (Creately, 2021; Neyestani, 2017). As folhas de controlo são de vários tipos, sendo as três principais: folhas de controlo de localização de defeitos; folhas de controlo de contagem e folhas de controlo de causa de defeito (Creately, 2021; Neyestani, 2017). A **tabela 7-2** demonstra um exemplo de uma potencial Folha de Controlo (Creately, 2021; Neyestani, 2017).

Para realizar a Folha de Controlo é necessário (Creately, 2021; Neyestani, 2017) :

1. Identificar as informações necessárias: Por que você precisa coletar os dados? Que tipo de informação você deve coletar? De onde você deve coletar os dados? Quem deve coletar os dados? Quando você deve coletar os dados? Como você deve medir os dados? Quantos dados são essenciais?
2. Construir uma folha de Excel com base no título, nas informações de origem e nas informações de conteúdo (consulte a **tabela 6.4**);
3. Testar as folhas, certificando-se de que todas as linhas e colunas são obrigatórias e relevantes e que a sua folha de Excel seja fácil de consultar e usar. Teste-o com outros colaboradores e faça ajustes com base no feedback dos mesmos.

Tabela 6.4 – Exemplo de uma Folha de Controlo, adaptado de (Creately, 2021; Neyestani, 2017).

Folha de controlo								
Defeito/Localização do defeito/ Contagem	Datas (pode ser semanal ou mensal)							
	Segunda	Terça	Quarta	Quinta	Sexta	Sábado	Domingo	Total
Total								

Anexo V – Normas

As Normas são documentos técnicos que estabelecem regras, guias ou características de produtos ou serviços, baseiam-se em resultados comprovados, científicos, técnicos ou experimentais, resultam de um consenso e são aprovados por um organismo de Normatização reconhecido (IPQ, 2017). Elas fornecem às pessoas e empresas uma base de compreensão mútua e são utilizadas como ferramentas para facilitar a comunicação, a medição, o comércio e o fabrico (IPQ, 2017).

Embora, normalmente, a sua aplicação não seja obrigatória, as Normas têm hoje um papel relevante nas relações industriais e comerciais (IPQ, 2017). A utilização de uma marca de conformidade com as Normas, como por exemplo, **CE**, dá, aos consumidores, uma determinada garantia de qualidade dos respetivos bens ou serviços (IPQ, 2017).

Atualmente existem diversas Normas e de vários tipos: Normas de especificação de produto, materiais, componentes, sistemas e serviços, Normas de ensaio, Normas de boas práticas e procedimentos e Normas de terminologia (IPQ, 2017). Podemos dizer que o mundo atual está construído sobre Normas pois são elas que sustentam muitas das atividades do dia-a-dia (IPQ, 2017).

Normas vs. Legislação

Como anteriormente referido, as Normas são documentos de aplicação voluntária. As Normas tornam-se obrigatórias em três situações (IPQ, 2017) :

- ✓ Referidas num diploma legal;
- ✓ Referidas num contrato
- ✓ Normas de facto, isto é, não se encontram referidas num diploma legal ou num contrato, mas os fabricantes utilizam-nas na sua produção;

Quando as Normas se tornam obrigatórias é porque estão referidas na Legislação. Nestas circunstâncias passamos a chamar a esses atos Legislativos (lei, decreto-lei, portaria, despachos, etc.) “*Legislação por referência a Normas*” (IPQ, 2017).

Importância das Normas

As Normas são um elemento vital da sociedade pois são a base comum e repetitiva que ajudam a regular o mundo (IPQ, 2017). Possuem um papel importante na economia, reforçando a competitividade das empresas levando a um crescimento económico das mesmas. São ainda um instrumento fundamental na consolidação do mercado único (IPQ, 2017).

Muitas empresas optam por obter a certificação por terceira parte por forma a evidenciar, aos potenciais clientes e outras partes interessadas, que os seus produtos, serviços e Sistemas de Gestão, respeitam as Normas (IPQ, 2017).

As Normas garantem que os ensaios, certificados e esquemas de avaliação da conformidade são os mesmos, nos países que as utilizam (IPQ, 2017). São essenciais para a investigação científica e o

desenvolvimento de novas tecnologias (IPQ, 2017). Garantem que os métodos de ensaio são compatíveis para que os resultados da investigação sejam comparáveis (IPQ, 2017). Elas também atuam como ponte entre os resultados e conclusões das atividades de investigação e desenvolvimento com os processos de inovação e aplicações práticas (IPQ, 2017).

As Normas são especialmente importantes para as entidades de investigação e universidades, uma vez que podem ser usadas para descrever e replicar as melhores práticas e soluções do “estado da arte” (IPQ, 2017). Ao participar nas atividades de Normalização, académicos e investigadores podem trabalhar em rede com outros peritos e partes interessadas que desenvolvam atividade no mesmo setor (IPQ, 2017). As Normas são especialmente valiosas como um meio de remover as barreiras técnicas ao comércio entre os diferentes países (IPQ, 2017).

Conferem ainda benefícios, para as empresas, negócios, clientes, investigadores, cientistas, governos e reguladores, para a sociedade em geral (IPQ, 2017).As Normas (IPQ, 2017):

- ✓ facilitam os negócios, as economias Nacionais e o comércio transfronteiriço;
- ✓ asseguram compatibilidade e interoperabilidade dos dispositivos e sistemas;
- ✓ ajudam a proteger a saúde e a segurança dos trabalhadores e dos consumidores;
- ✓ apoiam a inovação e a adoção de novas tecnologias;
- ✓ permitem a difusão das melhores práticas e dos processos de gestão;
- ✓ melhoram a eficiência energética e o desempenho ambiental;
- ✓ integram requisitos como a acessibilidade e a fiabilidade.

Organizações com o papel de elaboração das Normas

O trabalho prático de elaboração das Normas é realizado em Comissões Técnicas, por peritos que são nomeados pelas várias partes interessadas, de acordo com regras e procedimentos que têm de ser evidenciados sendo as mais importantes as que asseguram o cumprimento do princípio da representatividade e do consenso (IPQ, 2017).

Normas Nacionais

A maioria dos países do mundo, têm os seus próprios Organismos Nacionais de Normalização (ONN), que são responsáveis pela disponibilização da informação sobre todos os tipos de Normas, tornando-as acessíveis a todos os que delas precisam (IPQ, 2017). Os organismos Nacionais de Normalização podem desenvolver as suas próprias Normas Nacionais e também contribuir para o desenvolvimento e aprovação das Normas a nível regional e Internacional (IPQ, 2017).

Em Portugal o Instituto Português da Qualidade (IPQ) é o Organismo Nacional de Normalização, sendo que esta coordenação é exercida de forma descentralizada (IPQ, 2017). O IPQ reconhece (através de assinatura de Protocolos) competência a entidades (públicas ou privadas) representativas dos respetivos setores, a competência para desenvolverem atividade de Normalização em áreas específicas (IPQ, 2017). Estas entidades têm de cumprir as regras e procedimentos da Normalização Portuguesa, elaborando anualmente um relatório de atividades e um plano de Normalização (IPQ,

2017).O IPQ reúne todos os Planos e edita (anualmente) no seu site o plano de atividades de Normalização, disponível para consulta (IPQ, 2017).

Normas Europeias

A nível Europeu as Normas têm um papel especialmente relevante no âmbito do Mercado Único Europeu que inclui todos os Estados membros da União Europeia, mais os que fazem parte do Espaço Económico Europeu (IPQ, 2017). Para que o mercado único funcione de forma eficaz as Normas devem ser Harmonizadas para que os produtos e serviços possam circular sem obstáculos (IPQ, 2017).

As Normas Europeias são identificadas pela referência “EN” (IPQ, 2017). Elas são reconhecidas em todo o Espaço Económico Europeu onde existe a obrigatoriedade de retirar qualquer norma nacional que não seja compatível com uma EN (IPQ, 2017). Isto significa que qualquer equipamento, produto ou serviço que esteja em conformidade com as Normas Europeias, respetivas, deve ser aceite em todos os países europeus (IPQ, 2017). Organismos Europeus de Normalização são reconhecidos pelas instituições da UE como tendo a capacidade e idoneidade necessárias para desenvolver “*European Norms*” (EN) (IPQ, 2017).Um exemplo desses organismos é “*European Committee for Standardization*” (CEN) (IPQ, 2017).

As “*European Norms*” (EN) são desenvolvidas através de um processo de colaboração técnica entre peritos nomeados por organizações ambientais, empresas e indústrias, universidades, consumidores, sindicatos e outras partes interessadas (IPQ, 2017). No CEN estas Normas são adotadas por meio de um processo de votação envolvendo todos os seus membros Nacionais (IPQ, 2017).

Os Organismos Europeus de Normalização estão empenhados na cooperação Internacional por forma a promover a Harmonização Global das Normas (IPQ, 2017).Essa Harmonização ajuda diretamente as empresas que desejam comprar e vender produtos e serviços transfronteiriços, e também traz grandes benefícios económicos em termos de comércio e crescimento (IPQ, 2017).

Normas Harmonizadas

As Normas Harmonizadas são Normas Europeias aprovadas com base num pedido apresentado pela Comissão Europeia ao *Comité Europeu de Normalização (CEN)* e aprovado por todos os Estados-Membros (IPQ, 2017). Estas Normas têm em vista a aplicação de Legislação da União Europeia em matéria de Harmonização (IPQ, 2017). Presume-se que um produto fabricado de acordo com uma Norma Harmonizada, cuja referência tenha sido publicada no Jornal Oficial da União Europeia, está conforme com os requisitos essenciais de segurança (IPQ, 2017). Esta presunção é consubstanciada com a marcação “CE” que é a única marcação que atesta a conformidade de um produto com os requisitos definidos na Legislação comunitária de Harmonização aplicável (IPQ, 2017).

Normas Internacionais

As Normas Internacionais são desenvolvidas e publicadas por organismos Internacionais de Normalização, tais como a “*International Standardization Organization*” (ISO) a “*International Council for Harmonization*” (ICH) e a “*World Health Organization*” (WHO) (IPQ, 2017).

Anexo VI – INFARMED

Organização governamental da INFARMED

A nível organizacional o *INFARMED* divide-se (INFARMED, 2012) :

- ✓ **Concelho diretivo** – é composto por um presidente, um vice-presidente e um vogal, tem como principais funções exercer poderes de regulação previstos na lei bem como acompanhar a atividade das entidades sujeitas às suas atribuições e o funcionamento dos mercados dos medicamentos humanos e dos produtos de saúde, que inclui dispositivos médicos, produtos cosméticos e de higiene pessoal. Tem também o papel de fiscalizar o cumprimento da lei e da demais regulamentação aplicável e ordenar a realização de averiguações, inquéritos, inspeções e auditorias junto de qualquer entidade pública ou privada de saúde ou fabrico de medicamentos e dispositivos de saúde;
- ✓ **Fiscal único** – é designado e tem as competências previstas na lei, quadro dos institutos públicos;
- ✓ **Concelho consultivo** – é o órgão de consulta, apoio e participação na definição das linhas gerais de atuação do INFARMED;
- ✓ **Comissões técnicas especializadas** – são órgãos consultivos do INFARMED constituídos por personalidades com qualificações e experiências nas respetivas áreas, e atuam com independência técnica e científica, de acordo com as respetivas competências;
- ✓ **Concelho nacional da publicidade de medicamentos e produtos de saúde** – é o órgão consultivo do INFARMED no domínio da publicidade dos medicamentos de suso humano e dos produtos de saúde.

Anexo VII – EMA

Organização governamental da EMA

A EMA é uma organização em que as suas atividades envolvem milhares de especialistas de toda a Europa (EMA, n.d.; INFARMED, 2010).

A segurança dos medicamentos é monitorizada de forma constante pela Agência através de uma rede de farmacovigilância (EMA, n.d.; INFARMED, 2010). No caso de as notificações de reações adversas apontarem para uma alteração do equilíbrio risco-benefício do medicamento, a EMA toma as medidas adequadas (EMA, n.d.; INFARMED, 2010). No que se refere aos medicamentos de uso veterinário, a Agência tem a responsabilidade de estabelecer limites máximos de resíduos de medicamentos veterinários nos alimentos de origem animal (EMA, n.d.; INFARMED, 2010).

A Agência desempenha igualmente um papel na promoção da inovação e da investigação na indústria farmacêutica (EMA, n.d.; INFARMED, 2010). A EMA presta às empresas aconselhamento científico e assistência na elaboração de protocolos no âmbito do desenvolvimento de novos medicamentos e publica orientações sobre requisitos técnicos dos ensaios de qualidade, segurança e eficácia.

A EMA é composta por (EMA, n.d.; INFARMED, 2010):

- ✓ **Secretariado:** coordena as atividades da Agência;
- ✓ **Diretor Executivo:** é o representante legal da agência, é responsável por todas as questões operacionais, pessoais e de elaboração do programa anual de trabalho;
- ✓ **Concelho administrativo:** é composto por 36 membros, nomeados para atuar no interesse público, define o orçamento da agência, aprova o programa de trabalho anual e é responsável por garantir que a agência funciona de forma eficaz e coopera com sucesso com organizações parceiras em toda a EU e fora dela. Os membros são os representantes dos Estados membros, Comissão Europeia, Parlamento Europeu e ainda representantes profissionais de saúde e pacientes. O INFARMED e a Direção Geral de Veterinária são os representantes de Portugal no Concelho Administrativo da EMA.
- ✓ **Funcionários da agência:** pessoal da Agência que apoia o Diretor Executivo no cumprimento das suas responsabilidades, incluindo os aspetos administrativos e processuais da Legislação da EU relacionados com a avaliação e monitorização da segurança dos medicamentos na EU;
- ✓ **Comités científicos:** avaliam os medicamentos ao longo do seu ciclo de vida, desde os estágios iniciais de desenvolvimento, passando pela autorização de comercialização até o monitoramento da segurança, uma vez que estejam no mercado. Os comités científicos da EMA são 6: **Comité de medicamentos de uso humano, Comité de medicamentos de uso veterinário, Comité de medicamentos órfãos, Comité de medicamento á base de plantas, Comité pediátrico e Comité de terapias avançadas.** A Agência dispõe de vários grupos de trabalho, que os comités podem consultar sobre questões científicas relacionadas com o seu domínio específico de especialização, estes órgãos são

compostos por peritos Europeus disponibilizados pelas autoridades Nacionais competentes dos Estados-Membros da UE, que trabalham em estreita colaboração com a EMA na rede europeia de regulamentação de medicamentos

Anexo VIII – ISO

Organização governamental da ISO

A nível organizacional a ISO possui uma Secretaria Central, situada em Genebra (Suíça), que coordena o sistema e administra as operações diárias, supervisionadas pelo seu Secretário-Geral. Dispõem ainda de uma Assembleia Geral que é o órgão global e autoridade máxima da organização, onde os membros e os diretores da organização participam numa reunião anual (ISO, n.d.b.).

O conselho da ISO é o órgão central da administração, este reporta à Assembleia Geral, e reúne-se três vezes por ano (ISO, n.d.b.). É composto por 20 membros: os oficiais da ISO e os presidentes dos comités do desenvolvimento político (CASCO, COPOOLCO E DEVCO) (ISO, n.d.b.).

O conselho tem a responsabilidade direta sobre vários órgãos como (ISO, n.d.b.):

- ✓ **Comité do Presidente** – este foi estabelecido pela Assembleia Geral da ISO em 2012. Os membros são os Oficiais da ISO (incluindo o Presidente eleito quando relevante). Os termos de referência do Comité do Presidente são: a divulgação dos relatórios ao Conselho; o aconselhamento ao Conselho sobre assuntos decididos pelo Conselho; a garantia da comunicação e coordenação entre os grupos de governança e gestão dos objetivos desempenhados pelo Secretário-Geral.
- ✓ **Comités Permanentes do Conselho:** tratam de assuntos relacionados a finanças, estratégia e política, dão indicações para cargos administrativos e supervisionam as práticas de governação da organização. Os departamentos responsáveis são respetivamente o Comité Permanente do Conselho de Finanças, em inglês “*Council Standing Committee on Finance*” (CSC/FIN), Comité Permanente do Conselho sobre Estratégia e Política, em inglês “*Council Standing Committee on Strategy and Policy*”(CSC/SP), Comité Permanente do Conselho para Revisão de Nomeações, em inglês “*Council Standing Committee for Review of Nominations*” (CSC/NOM) e Comité Permanente de Supervisão do Conselho, em inglês “*Council Standing Committee on Oversight*”(CSC/OVE);
- ✓ grupos consultivos que prestam assessoria em assuntos relacionados com a política comercial da ISO, em inglês “*Commercial Policy Advisory Groups*” (CPAG) e com a tecnologia da informação, em inglês “*Information Technology Advisory Groups*” (ITSAG);
- ✓ **Comité de Avaliação da Conformidade da ISO** (“*Committee On Conformity Assessment*” (CASCO)) – fornece orientação sobre avaliação da conformidade;
- ✓ **Comité de Política do Consumidor da ISO** (“*Committee On Consumer Policy*” (COPOLCO)) – fornece orientação sobre questões do consumidor;
- ✓ **Comité para Apoiar os Países em Desenvolvimento** (“*Committee On Developing Country Matters*” (DEVCO)) – fornece orientação sobre assuntos relacionados aos países em desenvolvimento.

A ISO possui ainda um Conselho de Gestão Técnica, em inglês “*Technical Management Board*” (TMB), que tem como tarefas principais a gestão dos trabalhos técnicos e a divulgação da informação

ao Conselho (ISO, n.d.b.). Este órgão também é responsável pelos comités técnicos que lideram o desenvolvimento de padrões e quaisquer conselhos consultivos estratégicos criados em assuntos técnicos (ISO, n.d.b.). Pela **figura 6.9** é possível observar um resumo da organização governamental da ISO.

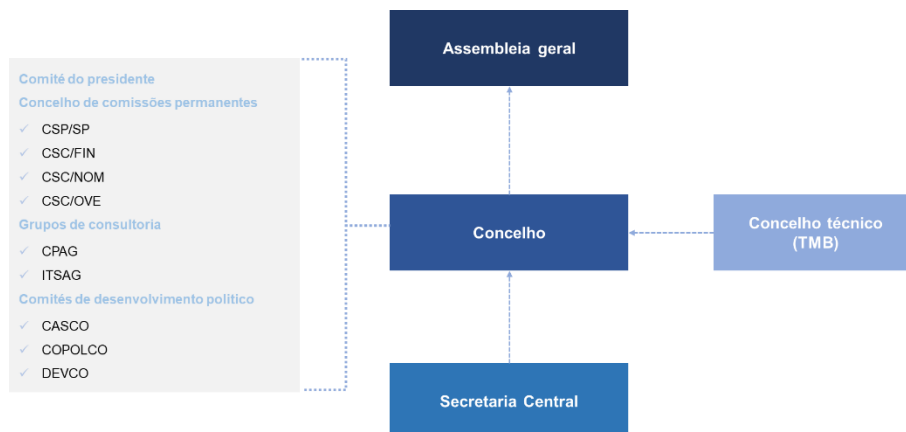


Figura 6.9 – Esquema da organização governamental da ISO, adaptado de (ISO, n.d.b.).

Membros e Parceiros

Os membros da ISO são as organizações de padronização representantes dos diferentes países que aderiram à ISO, sendo que existe apenas um membro por cada país. Portugal faz parte da lista de membros efetivos, sendo representado no mesmo pelo Instituto Português da Qualidade (IPQ) (ISO, n.d.b.).

Indivíduos ou empresas não se podem tornar membros da ISO, mas existem maneiras de participar no trabalho de padronização (ISO, n.d.b.).

Existem três categorias de membros, cada um tem um nível diferente de acesso e de influência sobre o sistema ISO). Isso ajuda a instituição a ser inclusiva, e ao mesmo tempo a reconhecer as diferentes necessidades e capacidades de cada Órgão Nacional de Normalização). Assim sendo os diferentes tipos de membros são (ISO, n.d.b.):

- ✓ **Membros de pleno direito (ou órgãos membros):** influenciam o desenvolvimento e a estratégia das Normas ISO participando e votando nas reuniões técnicas e políticas da ISO. Os órgãos de membros vendem e adotam as Normas Internacionais ISO nacionalmente;
- ✓ **Membros correspondentes:** observam o desenvolvimento dos padrões e da estratégia da ISO participando em reuniões técnicas e políticas da ISO como observadores. Os membros correspondentes que são entidades Nacionais vendem e adotam as Normas ISO nacionalmente. Os membros correspondentes nos territórios que não são entidades Nacionais, vendem as Normas Internacionais ISO no seu território;
- ✓ **Membros assinantes:** mantêm-se atualizados sobre o trabalho da ISO, mas não podem participar nele. Eles não vendem ou adotam as Normas ISO nacionalmente.

Em termos de parcerias a ISO trabalha em colaboração com duas outras organizações: Comissão Eletrotécnica Internacional (em inglês, “*International Electrotechnical Commission*” (IEC)) e a “União Internacional de Telecomunicações (em inglês, “*International Telecommunication Union*” (ITU)). Em 2001, ISO, IEC e ITU formaram a Cooperação de Padrões Mundiais, (em inglês, “*World Standards Cooperation*” (WSC)) para fortalecer os sistemas de padrões das três organizações (ISO, n.d.b.). A WSC também promove a adoção e implementação de padrões Internacionais baseados no consenso no mundo inteiro (ISO, n.d.b.).

Além disso, também temos a organização possui uma relação com a Organização Mundial do Comércio (OMC), que valoriza particularmente a contribuição das Normas Internacionais para a redução das barreiras técnicas ao comércio (ISO, n.d.b.).

No total, a ISO colabora com mais de 700 organizações Internacionais, Regionais e Nacionais (ISO, n.d.b.). Essas organizações participam no processo de desenvolvimento dos padrões, além de compartilharem conhecimentos e melhorias nas práticas (ISO, n.d.b.).

Financiamento da ISO

A ISO é financiada a partir dos seus membros, isto é, os membros Nacionais pagam assinaturas que cobrem os custos operacionais da Secretaria Central padrões (ISO, n.d.b.). A subscrição paga por cada membro é proporcional ao rendimento nacional bruto e aos valores comerciais do país. Outra fonte de receita é a venda dos padrões (ISO, n.d.b.).

No entanto, as operações da Secretaria Central da ISO representam apenas cerca de um quinto do custo de operação do sistema. Outros custos estão relacionados a projetos específicos de desenvolvimento de Normas e trabalhos técnicos padrões. Esses custos são suportados pelos órgãos membros e organizações empresariais que permitem que os seus especialistas participem e paguem as suas despesas (ISO, n.d.b.).

Anexo IX – ICH

Implementação das orientações do “*International Council for Harmonisation*” (ICH)

Procedimento formal ICH (“Formal ICH Procedure”)

O Procedimento ICH Formal é um procedimento passo a passo que consiste em 5 etapas. Este procedimento é seguido para a Harmonização de todos os novos tópicos do ICH (ICH, n.d.).

O Grupo de trabalho de especialistas (Expert Working Groups (EWG)) trabalha para desenvolver um projeto de orientações e leva-o através das várias etapas do procedimento até à Etapa 5 e na implementação nas regiões ICH de uma orientação Harmonizada (ICH, n.d.):

- ✓ **Etapa 1: construção de consenso** – O EWG trabalha para preparar uma versão consensual do Documento Técnico, com base nos objetivos estabelecidos no Documento Conceitual. Relatórios provisórios sobre o andamento do projeto são apresentados à Assembleia regularmente. Quando o consenso sobre a minuta for alcançado no EWG, os especialistas técnicos do EWG assinam a folha de aprovação de peritos da Etapa 1. Quando o Documento Técnico tiver as assinaturas do EWG e for aprovado pelos peritos é então submetido à Assembleia para solicitar a adoção na Etapa 2 do processo ICH.
- ✓ **Etapa 2 (a): Confirmação do consenso sobre o Documento Técnico** – esta etapa é alcançada quando a Assembleia concorda com o relatório do EWG, onde existe consenso científico suficiente sobre as questões técnicas para que o Documento Técnico avance para o próximo estágio de consulta regulatória.
- ✓ **Etapa 2 (b): Adoção do projeto de orientações pelos Membros Reguladores** – com base no Documento Técnico, os Membros Reguladores da ICH tomam as ações que julgarem necessárias para desenvolver o rascunho da orientação. A etapa 2b é alcançada quando os Membros Reguladores transferem o projeto de orientações.
- ✓ **Etapa 3: Consulta e Discussão Regulamentares** – esta etapa ocorre em três etapas distintas: consulta regulatória, discussão e finalização da Etapa 3 do Projeto de Orientação para Especialistas:
 - **Fase I: Consulta regulatória regional** – A orientação que incorpora o consenso científico sai do processo ICH e torna-se objeto de consulta regulatória ampla normal nas regiões ICH. Autoridades reguladoras e associações industriais de outras regiões também podem comentar os documentos de consulta preliminares, enviando seus comentários ao Secretariado do ICH.
 - **Fase II: Discussão dos comentários da consulta regional** – Após obter todos os comentários do processo de consulta, o EWG trabalha para abordar os comentários recebidos e chegar a um consenso sobre o que é chamado de Etapa 3 do Projeto de orientações para Especialistas.

- **Fase III: Finalização do Projeto de orientação para Especialistas da Etapa 3** – Se, após a devida consideração dos resultados da consulta pelo EWG, for alcançado um consenso entre os especialistas sobre uma versão revisada do Projeto de orientação da Etapa 2b, o Projeto de orientação para Especialistas da Etapa 3 é assinado por os especialistas dos Membros Reguladores da ICH. A Etapa 3 da orientação de Projeto de Especialista com assinaturas do EWG regulatório é enviada aos Membros Reguladores da Assembleia para solicitar a adoção como Etapa 4 do processo ICH.
- ✓ **Etapa 4: Adoção de uma orientação Harmonizada ICH** – A Etapa 4 é alcançada quando a Assembleia concorda que há consenso suficiente sobre o projeto de orientação. O Documento Final da Etapa 4 é adotado pelos Membros Reguladores da ICH da Assembleia da ICH como uma orientação Harmonizada da ICH na Etapa 4 do processo da ICH.
- ✓ **Etapa 5: Implementação** – Atingida a Etapa 4, a orientação Harmonizada passa imediatamente para a etapa final do processo que é a implementação regulatória. Esta etapa é realizada de acordo com os mesmos procedimentos Nacionais/Regionais que se aplicam a outras orientações e requisitos regulatórios Regionais, nas regiões ICH.

Na Etapa 5 do processo ICH, as orientações ICH Harmonizadas são implementadas pelos Membros Reguladores e Observadores da ICH em seus respectivos países/regiões (ICH, n.d.). Isso está de acordo com os Estatutos da ICH e o objetivo e intenção de que todos os Membros Reguladores da ICH implementem todas as orientações da ICH (ICH, n.d.). Para Observadores Regulamentares ICH, a implementação de (certas) orientações ICH é um pré-requisito para se tornar um Membro Regulatório ICH (ICH, n.d.).

As orientações ICH são implementadas de acordo com as regras Nacionais/Regionais aplicáveis, com o estágio de implementação de todas as orientações ICH também dependendo de quando um Membro ou Observador ingressou no ICH (ICH, n.d.).

Monitorizar o progresso da Harmonização Internacional e coordenar os esforços nesse sentido é um foco importante do ICH (ICH, n.d.).

Procedimento de Perguntas e Respostas (“Questions & Answers Procedure”)

O Procedimento de Perguntas e Respostas é seguido quando uma orientação adicional é considerada necessária para ajudar na interpretação de certas orientações Harmonizadas do ICH e garantir uma implementação suave e consistente nas regiões do ICH e além (ICH, n.d.). A orientação adicional é geralmente desenvolvida na forma de Perguntas e Respostas (ICH, n.d.).

O Procedimento de Perguntas e Respostas é orientado por perguntas/questões levantadas pelas partes interessadas, que servem de base para o desenvolvimento de perguntas modelo para as quais são desenvolvidas respostas padrão (ICH, n.d.).

O procedimento é iniciado pela transmissão da Assembleia do ICH de um Documento Conceitual (ICH, n.d.). No caso de grandes atividades de implementação, a Assembleia também pode considerar a necessidade de um Plano de Negócios (ICH, n.d.).

Um Grupo de Trabalho de Implementação (“Implementacion Working Group” (IWG)) é posteriormente estabelecido (ICH, n.d.) . O IWG trabalha para chegar a um consenso sobre um documento preliminar de perguntas e respostas e faz uma recomendação à Assembleia sobre se o documento deve ser um documento preliminar da Etapa 2b publicado para consulta ou um documento final da Etapa 4 publicado como final sem consulta (ICH, n.d.) .Esta recomendação é baseada no nível de informação fornecido pelas respostas (ICH, n.d.) .

O documento segue então o caminho normal de um Documento de Etapa 2/Etapa 4 de acordo com o Procedimento ICH Formal (ICH, n.d.) .

Procedimento de revisão (“Revision Procedure”)

O procedimento de revisão é seguido nos casos em que o conteúdo científico/técnico de uma orientação ICH existente não é mais atualizado ou válido, ou nos casos em que há novas informações a serem adicionadas sem que sejam necessárias alterações à orientação ICH existente. No caso deste último, as novas informações podem ser acrescentadas na forma de Anexo à Orientação em questão (ICH, n.d.).

O procedimento de revisão é quase idêntico ao procedimento formal do ICH, ou seja, 5 etapas do ICH (ICH, n.d.) . A única diferença é que o resultado é uma versão revisada de uma orientação existente, em vez de uma nova orientação (ICH, n.d.).

O procedimento é iniciado com a cedência da Assembleia do ICH de um Documento Conceitual (ICH, n.d.) . Para revisões, um Plano de Negócios não é necessário e um EWG é posteriormente estabelecido (ICH, n.d.) .

A revisão de uma orientação é designada pela letra R1 após a denominação usual da orientação (ICH, n.d.) . Quando uma orientação é revisada mais de uma vez, o documento será nomeado R2, R3, R4, etc... a cada nova revisão. Nos casos de desenvolvimento de um Anexo, ao chegar à Etapa 4, o Anexo é normalmente adicionado à orientação existente, resultando numa orientação revisada (ICH, n.d.).

Procedimento de Manutenção (“Maintenance Procedure”)

O procedimento de manutenção é atualmente aplicável para alterações de orientações específicas (ICH, n.d.) . Em cada caso, o procedimento é usado quando há novas informações a serem adicionadas ou o conteúdo científico/técnico está desatualizado ou não é mais válido (ICH, n.d.) .

Anexo X – World Health Organization (WHO)

Membros

Os Estados Membros da WHO estão agrupados em 6 regiões. Cada região tem um escritório regional (WHO, n.d.) :

- ✓ WHO África;
- ✓ WHO América;
- ✓ WHO Mediterrâneo Oriental;
- ✓ WHO Europa;
- ✓ WHO Sudeste Asiático;
- ✓ WHO Pacífico Ocidental.

Orientações WHO

Por norma as orientações são declarações baseadas em provas que auxiliam os recetores e partes interessadas a tomar decisões informadas sobre intervenções de saúde (WHO, n.d.). No caso da WHO, as orientações são qualquer documento que contenha recomendações sobre intervenções de saúde, sejam elas indicações clínicas, de saúde pública ou políticas (WHO, n.d.).

Segundo o Artigo II da Constituição da WHO, uma das suas funções centrais é estabelecer, validar, monitorizar e procurar a implementação adequada de Normas e padrões (WHO, n.d.). No desempenho desta função a WHO tem emitido e continuará a projetar recomendação de melhores práticas dadas as evidências atuais, ou seja, orientações (WHO, n.d.).

No caso da WHO, o Comité de Revisão de orientações (“*Guidelines Review Committee*” (GRC)) tem um papel muito importante no desenvolvimento e revisão de orientações WHO (WHO, n.d.). Este garante que as orientações sejam de alta qualidade metodológica e sejam desenvolvidas por meio de um processo de tomada de decisão transparente e baseado em evidências (WHO, n.d.). As orientações estão sujeitas a um rigoroso processo de garantia de qualidade que ajuda a garantir que todas as orientações publicadas sejam confiáveis, impactantes e atendam aos mais altos padrões Internacionais (WHO, n.d.).

O (GRC) foi estabelecido pelo Diretor-Geral em 2007 para garantir que as orientações da WHO sejam de alta qualidade e sejam desenvolvidas por meio de um processo de tomada de decisão transparente e baseado em evidências (WHO, n.d.). Para permitir tempo adequado para revisão, todos os documentos relevantes devem ser apresentados ao GRC, através do sistema de liberação de publicação, o mais tardar duas semanas antes da data da próxima reunião (WHO, n.d.).

As etapas chave para o desenvolvimento de orientações na WHO são (no [Anexo VII](#) estas etapas encontram-se os detalhes de cada etapa) (WHO, n.d.) :

1. seleção do tópico;
2. síntese de evidências;
3. formulação de recomendações

4. consulta e revisão por partes;
5. implementação e avaliação;
6. revisão;
7. atualização;

Financiamento

A WHO obtém o seu financiamento de duas fontes principais: Estados Membros que pagam as suas contribuições fixas (quotas de adesão dos países) e contribuições voluntárias de Estados Membros e outros parceiros (WHO, n.d.). As contribuições fixas (Assessed contributions (AC)) são uma percentagem do Produto Interno Bruto de um país (a percentagem é acordada pela Assembleia Geral das Nações Unidas) (WHO, n.d.). Os Estados-Membros os aprovam a cada dois anos na Assembleia Mundial da Saúde (WHO, n.d.) . Eles cobrem menos de 20% do orçamento total (WHO, n.d.).

O restante do financiamento da OMS é na forma de contribuições voluntárias (voluntary contributions (VC)), em grande parte dos Estados Membros, bem como de outras organizações das Nações Unidas, organizações intergovernamentais, fundações filantrópicas, setor privado e outras fontes (WHO, n.d.) .

Etapas para formulação das orientações da *World Health Organization (WHO)*

Seleção do tópico

As orientações da WHO podem ser desenvolvidas em quase todos os tópicos de intervenção de saúde, portanto é necessário que a WHO decida quais os tópicos a serem priorizados (WHO, n.d.).

Para a WHO as intervenções que exigirão mudanças no sistema (preocupações com a viabilidade) são mais prioritárias do que as que lidam apenas com interações fornecedor/paciente (WHO, n.d.).

Síntese de evidencias

Neste passo são recolhidos dados que devem ser posteriormente analisados de forma a permitir uma estimativa precisa dos efeitos do tratamento em diferentes contextos da população (WHO, n.d.).

É também a fase onde se dá resposta á pergunta sobre o qual é a melhor evidencia sobre a eficácia, e talvez a eficácia de diferentes tipos de estratégia, isto é, desenvolve declarações sobre quais os tipos de estratégias que minimizariam o benefício potencial para os pacientes individuais ou para um grupo de pacientes se os recursos fossem limitados (WHO, n.d.).

Caso não haja evidencias suficientes para basear as orientações, a WHO pode optar por emitir declarações de consenso e reconhecer que essas recomendações são baseadas na opinião de especialistas (WHO, n.d.).

Formulação de recomendações

Uma vez que a evidência é sintetizada e avaliada, esta deve ser agora usada para desenvolver recomendações (WHO, n.d.).

A qualidade da evidência e o equilíbrio entre benefícios e danos determinam se a recomendação é a favor ou contra (WHO, n.d.). A força da recomendação é determinada por uma consideração de valores, preferências e implicações de recursos (WHO, n.d.).

A qualidade da evidência – o grau de confiança nas estimativas de efeitos – é o primeiro fator considerado (WHO, n.d.). Quanto maior a qualidade da evidência, maior a probabilidade de uma recomendação forte ser justificada (WHO, n.d.). Se a qualidade da evidência for menor, criará maior incerteza sobre o tamanho dos efeitos relativos (WHO, n.d.).

Recomendações fortes indicam que a orientação comunica uma mensagem de que os efeitos desejáveis da adesão à recomendação superam os efeitos indesejáveis (WHO, n.d.). Isso significa que na maioria das situações a recomendação pode ser adotada como política, em recomendações condicionadas, quando há maior incerteza da evidência ou se a adaptação local deve levar em conta uma maior variedade de valores e preferências, ou quando o uso de recursos torna a intervenção adequada para alguns, mas não para outros locais (WHO, n.d.). Isso significa que há necessidade de debate substancial e envolvimento das partes interessadas antes que esta recomendação possa ser adotada como política (WHO, n.d.).

Quando há falta de evidência sobre a eficácia de uma intervenção, pode ser apropriado não fazer uma recomendação (WHO, n.d.). A falta de evidência pode ser destacada afirmando: “Nenhuma recomendação pode ser feita por falta de evidência” (WHO, n.d.). Em vez de fornecer uma recomendação, os resultados da revisão sistemática ou uma visão geral das intervenções podem ser publicados (WHO, n.d.). Ao fazer isso, uma gama de intervenções opcionais pode ser apresentada sem indicar uma preferência por uma sobre a outra (WHO, n.d.).

Em outras situações, a orientação da WHO pode ser necessária, apesar de haver pouca ou nenhuma evidência. Nesses casos, a ausência de evidências deve ser destacada e a base das opções apresentadas, como relatos de casos, experiência nacional ou opinião, deve ser claramente indicada (WHO, n.d.).

O grupo de desenvolvimento de orientações concorda com a direção e a força da recomendação inicial. Idealmente, o grupo deve tomar decisões sobre recomendações por consenso, mas os grupos de desenvolvimento de orientações precisam decidir como chegarão a uma decisão se o consenso não puder ser alcançado. As regras de votação devem ser acordadas antes da reunião (WHO, n.d.). O grupo de desenvolvimento de orientações revisa e discute os perfis de evidências apresentados pelo metodologista (WHO, n.d.).

O grupo de desenvolvimento de orientações considera valores e preferências e implicações de recursos da intervenção. Se a evidência sobre isso foi coletada, isso é revisado e discutido (WHO, n.d.). O grupo diretor da WHO geralmente prepara as recomendações preliminares, incluindo uma justificativa e uma referência ao perfil de evidências relevante para cada recomendação (WHO, n.d.).

Consulta e revisão por partes

As orientações da WHO devem ser submetidas a uma revisão por pares durante o desenvolvimento e antes que o rascunho seja finalizado para publicação (WHO, n.d.).

Durante a revisão por partes deve-se verificar se os rascunhos das perguntas formuladas para as orientações contém comentários a especialistas e usuários finais da sede da WHO, deve-se verificar se as revisões sistemáticas forem encomendadas, ou seja, o protocolo de revisão sistemática (delineando a estratégia de busca e os critérios de elegibilidade) e os estudos incluídos podem ser distribuídos a especialistas para comentários sobre os métodos e evidências identificadas e por fim deve-se verificar se os perfis de evidências preliminares podem ser distribuídos aos especialistas para identificação de qualquer evidência ausente e se são revisados na reunião do grupo de desenvolvimento de orientações (WHO, n.d.).

Implementação e avaliação

A implementação geralmente será de responsabilidade das regiões e grupos Nacionais, razão pela qual eles precisam ser envolvidos no desenvolvimento da orientação (WHO, n.d.).

A sede e os escritórios Regionais da WHO podem apoiar as atividades de implementação fornecendo ferramentas, apoio e coordenação de esforços. prática); implementação de uma orientação deve ser considerada desde o início de seu desenvolvimento. Idealmente, um projeto de orientação deve estar em um programa departamental ou outro de trabalho sobre o tópico específico, pois é mais provável que leve a um plano eficaz de implementação (WHO, n.d.).

Os passos básicos para implementar uma orientação são: determinar os recursos disponíveis; identificar todas as potenciais barreiras e fatores facilitadores; analisar as necessidades e prioridades locais (procure dados adicionais sobre projetar uma estratégia de implementação (considere como incentivar a adoção das recomendações e como tornar o contexto geral favorável às mudanças propostas) (WHO, n.d.). As estratégias de implementação precisam ser adaptadas às circunstâncias locais específicas. Uma avaliação deve ser feita para medir o impacto da orientação (WHO, n.d.).

A orientação deve incluir medidas de resultados ou desempenho que possam ser monitoradas para as principais recomendações (WHO, n.d.). As medidas de desempenho podem estar relacionadas a: mudança no desempenho da prática; mudança nos resultados de saúde; consequências econômicas; disseminação de orientações; mudança no conhecimento e compreensão do usuário final (WHO, n.d.).

Revisão

Será necessários um editor e um leitor de provas. A imprensa da WHO mantém listas de editores freelance e revisores aprovados e fornece exemplos de termos de referência e taxas padrão de pagamento para essas tarefas (WHO, n.d.).

Os melhores editores e revisores costumam ser contratados com muitos meses de antecedência, portanto, normalmente é organizado cronogramas de produção (WHO, n.d.). A revisão do GRC dos documentos finais das orientações ocorre como parte da autorização executiva final (WHO, n.d.). Os documentos devem estar em uma forma final editada, prontos para layout e impressão quando forem enviados para liberação final (WHO, n.d.).

Atualização

As orientações da OMS devem ser emitidas com uma data de 'revisão até' para indicar por quanto tempo as recomendações devem permanecer válidas. Não existe uma regra absoluta sobre a duração da validade (WHO, n.d.).

Ao decidir sobre a data em que uma orientação deve ser revisada, leve em consideração o ritmo de mudança da pesquisa sobre o tema, as áreas onde nenhuma evidência foi encontrada e a potencial necessidade de novos conselhos (WHO, n.d.). Para orientações padrão e completas, sugere-se um mínimo de dois anos e um máximo de cinco anos. O departamento que será responsável por iniciar a revisão deve ser indicado no documento (WHO, n.d.).

Anexo XI– Princípios de uma auditoria

Integridade

É a base do profissionalismo (ISO, 2018).

Os auditores e as pessoas que gerenciam um programa de auditoria devem (ISO, 2018):

- ✓ realizar seu trabalho com ética, honestidade e responsabilidade;
- ✓ realizar atividades de auditoria somente se for competente para fazê-lo;
- ✓ realizar seu trabalho de maneira imparcial, ou seja, permanecer justo e imparcial em todas as suas relações;
- ✓ ser sensível a quaisquer influências que possam ser exercidas em seu julgamento durante a realização de uma auditoria.

Apresentação justa

É a obrigação de relatar com veracidade e precisão (ISO, 2018).

Constatações de auditoria, conclusões de auditoria e relatórios de auditoria devem refletir com veracidade e precisão as atividades de auditoria (ISO, 2018).

Obstáculos significativos encontrados durante a auditoria e divergências não resolvidas as opiniões entre a equipe de auditoria e o auditado devem ser relatadas (ISO, 2018). A comunicação deve ser verdadeira, precisa, objetiva, oportuna, clara e completa (ISO, 2018).

Cuidado profissional

É a aplicação de diligência e julgamento na auditoria (ISO, 2018).

Os auditores devem ter o devido cuidado de acordo com a importância da tarefa que executam e a confiança depositada neles pelo cliente de auditoria e outras partes interessadas (ISO, 2018). Um fator importante na realização de seu trabalho com o devido cuidado profissional é a capacidade de fazer julgamentos fundamentados em todas as situações de auditoria (ISO, 2018).

Confidencialidade

É a segurança das informações (ISO, 2018).

Os auditores devem exercer discrição no uso e proteção das informações adquiridas no exercício de suas funções (ISO, 2018). As informações de auditoria não devem ser usadas de forma inadequada para ganho pessoal pelo auditor ou pelo cliente de auditoria, ou de forma prejudicial aos interesses legítimos do auditado (ISO, 2018).

Este conceito inclui o tratamento adequado de informações sensíveis ou confidenciais (ISO, 2018).

Independência

É a base para a imparcialidade da auditoria e objetividade das conclusões da auditoria (ISO, 2018). Os auditores devem ser independentes da atividade auditada sempre que possível e devem, em todos os casos, agir de maneira livre de preconceitos e conflitos de interesse (ISO, 2018). Para auditorias internas, os auditores devem ser independentes da função auditada, se possível (ISO, 2018). Os auditores devem manter a objetividade durante todo o processo de auditoria para garantir que as constatações e conclusões da auditoria sejam baseadas apenas nas evidências de auditoria (ISO, 2018).

Abordagem baseada em evidências

É o método racional para chegar a conclusões de auditoria confiáveis e reproduzíveis em um processo de auditoria sistemático (ISO, 2018).

A evidência de auditoria deve ser verificável (ISO, 2018). Deve, em geral, basear-se em amostras das informações disponíveis, uma vez que uma auditoria é realizada durante um período finito e com recursos finitos (ISO, 2018). Um uso apropriado de amostragem deve ser aplicado, pois isso está intimamente relacionado à confiança que pode ser depositada nas conclusões da auditoria (ISO, 2018).

Abordagem baseada em risco

É uma abordagem de auditoria que considera riscos e oportunidades (ISO, 2018).

A abordagem baseada em risco deve influenciar substancialmente o planejamento, a condução e o relatório de auditorias para garantir que as auditorias sejam focadas em assuntos que sejam significativos para o cliente de auditoria e para alcançar os objetivos do programa de auditoria (ISO, 2018).

Anexo XII – Gestão documental

Tabela 6.5 – Documentação necessária numa empresa Farmacêutica (Chaudhari, Yadav, Verma, & Singh, 2014).

Documentação necessária		Características
Arquivo “Master Site”		Documento que descreve as atividades relacionadas com as BPF do fabricante.
Tipo de instruções	Especificações	Documentos que descrevem com detalhe os requisitos dos quais os produtos, materiais utilizados ou obtidos durante o fabrico devem estar em conformidade. Servem de base para a avaliação da qualidade
	Formulários de fabrico, processo, embalagem e instruções de teste	Documentos que fornecem detalhes de todos os materiais iniciais, equipamentos e sistemas computadorizados (se houver) a serem usados e especificam todas as instruções de processamento, embalagem, amostragem e teste.
	Procedimentos	Conhecidos como “ Standard Operating Procedures ” (SOPs), em português “ Procedimentos Operacionais Padrão ”. Documentos que fornecem instruções para realizar certas operações.
	Protocolos	Documentos com instruções para realizar e registar certas operações específicas.
	Acordos técnicos	Documentos de acordos entre contratantes e aceitantes para atividades terceirizadas.
Tipos de registos/relatórios	Registos	Documentos que fornecem evidências de várias ações tomadas para demonstrar a conformidade com as instruções. Os registos incluem os dados brutos que podem ser usados para gerar outros registos/relatórios. Para registos eletrônicos, os usuários autorizados devem definir quais os dados que devem ser usados como brutos.
	Certificados de análise	Documentos que fornecem um resumo dos resultados dos testes de amostras, produtos ou materiais, juntamente com a avaliação de conformidade.
	Relatórios	Documentos com registo da condução de projetos ou investigações particulares, juntamente com resultados, conclusões e recomendações.

Anexo XIII – Análise de Riscos

Tabela 6.6 – Hierarquia das medidas de controlo

Medidas que abordam o perigo na fonte, ou de onde vem	Eliminação	Eliminar ou remover o perigo do local de trabalho. Esta é a medida de controlo mais eficaz e elimina o risco removendo o perigo ou alterando o processo de trabalho.
	Se a eliminação do perigo não for possível, existem várias opções de controlo que podem ser utilizadas para prevenir ou minimizar a exposição ao risco como as seguintes medidas de controlo que devem ser seleccionadas por ordem de preferência:	
	Substituição	Substituir uma substância ou processo perigoso por uma substância menos perigosa. (Sempre que a substituição seja possível, torna-se necessário fazer uma avaliação de perigo da nova condição).
Medidas que intervêm no curso de perigo entre a fonte e um trabalhador	Isolamento	Retirar ou separar as pessoas ou o produto da origem do perigo.
	Controlos de engenharia	Minimizar o risco por meios de engenharia (os dispositivos de segurança são incorporados no sistema sob a forma de controlos de engenharia): alterar/redesenhar um processo de trabalho, um equipamento, a disposição da instalação, a estação de trabalho para remover ou reduzir o risco.
Medidas que são implementadas no ponto do trabalhador	Controlos administrativos	Aplicar medidas administrativas através da adoção de práticas de trabalho seguras: políticas de utilização, procedimentos de trabalho, procedimentos de limpeza, sinais e formação ou informação adequadas para controlar o risco.
	Equipamento de proteção individual (EPI)	Utilizar equipamentos de proteção individual (EPI): equipamento ou vestuário destinado a proteger o trabalhador ou o produto. Esta medida não controla o perigo na fonte.

Análise dos Efeitos dos Modos de Falhas (AEMF)

Modos de falhas

Existem 5 tipos de Modos de Falhas (avaliação dos danos causados) (Martins Pedrosa, 2014) (Tayara, 2008) (Alsaidalani & Elmadhoun, 2022):

- ✓ Falha completa;
- ✓ Falha parcial;
- ✓ Falha intermitente;
- ✓ Falha devido ao excesso da função;
- ✓ Função indesejada;

Possíveis causas/mecanismos de falha

As causas são definidas para os Modos de Falhas e devem ser determinadas pelo seu impacto nas possíveis falhas que estão a ser analisadas (Martins Pedrosa, 2014) (Tayara, 2008) (Alsaidalani & Elmadhoun, 2022). As causas normalmente são apresentadas num Diagrama Espinha de Peixe/*Ishikawa* (Martins Pedrosa, 2014) (Tayara, 2008) (Alsaidalani & Elmadhoun, 2022).

Efeitos da falha

Os efeitos de uma falha concentram-se nos impactos possivelmente encontrados nos processos, operações subsequentes e nos clientes pelas possíveis falhas encontradas (Martins Pedrosa, 2014) (Tayara, 2008) (Alsaidalani & Elmadhoun, 2022).

Severidade

A severidade de cada efeito é selecionada com base nos efeitos do processo (Martins Pedrosa, 2014) (Tayara, 2008) (Alsaidalani & Elmadhoun, 2022). A classificação da severidade varia de empresa para empresa a **tabela 6.7** demonstra um exemplo de uma escala de avaliação da gravidade.

Tabela 6.7 – Critérios de avaliação da severidade retirada de (Martins Pedrosa, 2014) como exemplo.

Efeito	Critério (severidade do efeito)	Índice (S)
Perigoso sem aviso prévio	Índice de severidade muito alto quando o modo de falha potencial afeta a segurança na operação do produto e/ou envolve não conformidade com a Legislação governamental sem aviso prévio.	10
Perigoso com aviso prévio	Índice de severidade muito alto quando o modo de falha potencial afeta a segurança na operação do produto e/ou envolve não conformidade com a Legislação governamental com aviso prévio.	9
Muito alto	Produto/Item inoperável, com perda das funções primárias.	8
Alto	Produto/Item operável, mas com nível de desempenho reduzido. Cliente insatisfeito.	7
Moderado	Produto/Item operável, mas com nível de conforto/conveniência baixo. Cliente sente desconforto.	6
Baixo	Produto/Item operável, mas com nível de conforto/conveniência e desempenho reduzido. O cliente sente alguma insatisfação.	5
Muito baixo	Itens: forma e acabamento não conforme. Defeito notado pela maioria dos clientes.	4
Menor	Itens: forma e acabamento não conforme. Defeito notado por alguns clientes.	3
Muito menor	Itens: forma e acabamento não conforme. Defeito notado por clientes acurados.	2
Nenhum	Sem efeito.	1

Ocorrência

A ocorrência é uma estimativa baseada em dados conhecidos, pode ser obtida através de análises, cálculos e estudos de processos semelhantes ou na possibilidade de falhas que foram analisadas/documentadas para outras situações semelhantes no passado (Martins Pedrosa, 2014) (Tayara, 2008) (Alsaidalani & Elmadhoun, 2022). Um exemplo de uma classificação de ocorrências está presente na **tabela 6.8**.

Tabela 6.8 – Critérios de avaliação da ocorrência retirada de (Martins Pedrosa, 2014) como exemplo.

Efeito	Taxas de falha possíveis (nº de horas possível)	Cpk *	Índice (O)
Muito alta: a falha é quase inevitável.	≥ 1 em 2	≥ 0,33	10
	≥ 1 em 3		9
Alta: geralmente associada a processos similares aos anteriores que apresentaram falhas frequentes.	1 em 8	≥ 0,51	8
	1 em 20	≥ 0,67	7
Moderada: Geralmente associada a processos similares aos anteriores que apresentaram falhas ocasionais, mas não em maiores proporções	1 em 80	≥ 0,83	6
	1 em 400	≥ 1,00	5
	1 em 2000	≥ 1,17	4
Baixa: Associada a processos similares que apresentaram poucas falhas	1 em 15000	≥ 1,33	3
Muito baixa: Associada a processos quase idênticos que apresentaram apenas falhas isoladas	1 em 150000	≥ 1,50	2
Improvável: Falha é improvável. Processos quase idênticos nunca apresentaram falhas	≤ 1 em 1500000	≥ 1,67	1

(*) CpK – Índice de capacidade do processo, correspondentes à probabilidade de falhas acontecerem.

Detetabilidade

A detetabilidade é a verificação das atividades realizadas para apurar se o produto atende às especificações detalhadas pelo projeto/processo (Martins Pedrosa, 2014) (Tayara, 2008) (Alsaidalani & Elmadhoun, 2022). Na **tabela 6.9** encontra-se um exemplo de uma tabela de classificação de detetabilidade.

Tabela 6.9 – Critérios de avaliação da ocorrência retirada de (Martins Pedrosa, 2014) como exemplo.

Deteção	Critério (Probabilidade de detetabilidade pelo Controlo de Projeto/Processo)	Índice (D)
Quase impossível	Não é conhecido controlo disponível para detetar o modo de falha.	10
Muito remota	Probabilidade muito remota de que o controlo atual irá detetar o modo de falha.	9
Remota	Probabilidade remota de que o controlo atual irá detetar o modo de falha.	8
Muito baixa	Probabilidade muito baixa de que o controlo atual irá detetar o modo de falha.	7
Baixa	Probabilidade baixa de que o controlo atual irá detetar o modo de falha.	6
Moderada	Possibilidade moderada que o controlo de projeto irá detetar um causal mecanismo potencial e subsequente modo de falha.	5
Moderadamente alta	Probabilidade moderadamente alta de que o controlo atual irá detetar o modo de falha.	4
Alta	Probabilidade alta de que o controlo atual irá detetar o modo de falha.	3
Muito alta	Probabilidade muito alta de que o controlo atual irá detetar o modo de falha.	2
Quase certamente	Controlo atual quase certamente irá detetar o modo de falha. A confiança nos controlos de deteção é conhecida em processos similares.	1

Número de prioridade de risco (NPR)

O número de prioridade de risco (NPR) é o produto das três classificações previamente seleccionadas, ou seja, $RPN = Severidade (S) \times Ocorrência (O) \times Detetabilidade (D)$ (Martins Pedrosa, 2014) (Tayara, 2008) (Alsaidalani & Elmadhoun, 2022).

O objetivo do NPR é priorizar a eliminação dos modos de falha. Este número pode variar entre “1” e “1000”. A **tabela 6.10** representa a classificação do risco perante o cálculo do NPR (Martins Pedrosa, 2014) (Tayara, 2008) (Alsaidalani & Elmadhoun, 2022).

Tabela 6.10 – Classificação do risco perante o número de prioridade de risco (Alsaidalani & Elmadhoun, 2022) como exemplo.

Número de prioridade de risco (NPR) = Severidade (S) x Ocorrência (O) x Detetabilidade (D).	Nível	Ação
1–34	Baixo	Risco é aceitável;
35–104	Medio	Risco pode ser aceitável. Reduzir o risco o máximo possível.
105–1000	Alto	Risco não aceitável.

Anexo XIV – Auditoria STM

Tabela 6.11 – Classes de “Recolhas”

Classes de “Recolhas”	Condições dos serviços
Classe I	<p>Resultam de defeitos de qualidade de medicamentos que podem ameaçar a vida ou que podem causar sérios riscos para a saúde.</p> <p>Medidas a tomar:</p> <ul style="list-style-type: none">✓ Recolha do produto/lote ao nível do paciente ou do utilizador, isto pode ser feito através de anúncios do titular da autorização de fabrico ou da autoridade competente na rádio e televisão e/ou por notificações de jornais.✓ Médicos, farmacêuticos, e ensaios clínicos (em caso de medicamentos investigativos) devem ser contactados pelo titular ou designado de autorização de fabrico, sempre que possível, notificando a ação de retirada e fornecendo as instruções necessárias.✓ O período de notificação deve ser no prazo de 24 horas a contar do momento em que a Autoridade Competente e a Empresa acordarem na ação de retirada para a emissão da notificação de retirada.
Classe II	<p>São defeitos de qualidade que podem causar doenças ou danos.</p> <p>Medidas a tomar:</p> <ul style="list-style-type: none">✓ Em certos casos, pode ser necessário contactar por telefone o titular da autorização de fabrico com determinados grupos.✓ Todos os grupos-alvo devem receber uma carta de retirada do titular da autorização de fabrico ou do seu agente.✓ O período de notificação deve ser no prazo de 72 horas a contar do momento em que a autoridade competente e a empresa acordaram na ação de retirada para a emissão da notificação de retirada.

Classe III	<p>São defeitos de qualidade que não são suscetíveis de representar um risco significativo para a saúde, mas em que foi iniciada uma recolha por outras razões.</p> <p>Medidas a tomar:</p> <p>Notificar por carta aos grupos-alvo apropriados pelo titular da autorização de fabrico.</p> <p>O período de notificação deve ser no prazo de 5 dias a contar do momento em que a Autoridade Competente e a Empresa acordarem na ação de retirada para a emissão da notificação de retirada.</p>
-------------------	---

Anexo XV – Controlo de Qualidade na STM (protocolos e definições)

Todos estes testes e informações destes testes são retirados da Farmacopeia Europeia Volume 10.0.

Aparência

O teste tem como objetivo a avaliação visual da qualidade das soluções, a partir da observação de partículas visíveis.

Segundo a Farmacopeia Europeia 10.0 para a realização deste teste é necessário um painel preto, um painel branco, base branca e uma luz. A **figura 6.10** é um exemplo de como este teste deve ser montado.

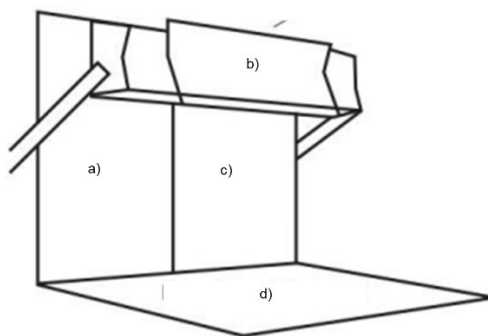


Figura 6.10 – Montagem para a realização do teste de aparência, em que (a) – painel preto; b) fonte de luz; c) painel branco; d) base branca

O método de realização desta análise passa por:

1. Num frasco transparente verter (sem formação de bolhas de ar) um volume da amostra;
2. Observar o frasco no painel branco;
3. Observar o frasco no painel preto;
4. Registrar se existe ou não a presença de partículas visíveis.

O teste está conforme se não existir presença de partículas na solução.

pH

O pH é definido como o logaritmo negativo da atividade dos iões de hidrogénio. Para se conhecer o pH de uma solução é necessário existir uma relação entre o pH dessa solução e o pH de uma solução padrão. A **equação 6.1**, caracteriza matematicamente essa relação sendo que:

$$pH = pH_s - \frac{E - E_s}{k}$$

Equação 6.1

- ✓ E é o potencial da célula da solução a ser examinada (em volts);
- ✓ Es é o potencial da célula da solução padrão (em volts e com pH conhecido);

- ✓ k é a variação de potencial por uma alteração de unidades de pH (em volts), e é normalmente calculado por a equação de *Nernst*;
- ✓ pHs é o valor de pH da solução padrão.

A determinação do pH é feita medindo a diferença de potencial entre dois elétrodos:

- ✓ um eletrodo de medição, também chamado de eletrodo de vidro, que é sensível ao pH;
- ✓ um eletrodo de referência conhecido como eletrodo padrão;

Estes podem estar separados ou unidos (eletrodos combinados).

Para a medição do pH de uma solução o procedimento experimental é o seguinte:

1. Calibração do eletrodo (medições de 3 soluções padrão);
2. Medição do pH da solução e registo do valor.

O teste está conforme caso os valores de pH estejam dentro de uma gama. No caso do HPL o valor de pH tem de estar entre 7.0 e 9.0.

Osmolalidade

A Osmolalidade é a medida do número total de entidades químicas por solvente. Esta depende da concentração molal do (s) soluto(s), da sua dissociação e do desvio da solução do seu comportamento ideal.

A unidade desta medida é o osmol por quilograma (osmol / kg) mas o que é mais comumente usado é o miliosmol por quilograma (mOsm / kg). A equação que representa esta medida é a equação x em que:

$$\varepsilon_m = \sum v_i m_i \Phi_{mi}$$

- ✓ v_i é o nº de entidades formadas pela dissociação de uma molécula de soluto (se o soluto não for iónico então $v_i = 1$);
- ✓ m_i é a molalidade do soluto i na solução (mol / kg de solvente);
- ✓ Φ_{mi} é o coeficiente osmótico molal (fator adimensional).

O coeficiente osmótico molal é a medida do desvio da solução do comportamento ideal. Para uma solução ideal, a osmolalidade é igual à molalidade (e por isso $\Phi=1$). No caso de uma solução real não ideal, o coeficiente osmótico molal é influenciado pelas interações que ocorrem entre os componentes (ou seja, moléculas, iões, solvente) da solução. Quanto mais complexa a composição da solução, mais difícil se torna determinar Φ .

Por esse motivo, a medição de uma propriedade coligativa, como a depressão do ponto de congelamento, é usada como um meio prático de determinar a osmolalidade, obtendo uma medida geral da contribuição dos vários solutos presentes em uma solução.

A osmolalidade é determinada experimentalmente medindo a depressão do ponto de congelação (ΔT_f) de uma dada solução. A relação da osmolalidade e do ponto de depressão de congelação é dada pela equação X, em que:

$$\Delta T_f = k_f \varepsilon_m$$

Equação 6.2

- ✓ k_f é a constante crioscópica molal que depende do solvente ($k_{f_{H_2O}} = 1,86 \text{ k/osmol}$);
- ✓ ε_m osmolalidade;

Para a medição da osmolalidade é utilizado um equipamento chamado de osmómetro, ao qual o seu princípio de funcionamento é medir a depressão do ponto de congelamento.

O procedimento a adotar neste teste é:

1. Calibrar o equipamento;
2. Programar o dispositivo de para começar a uma temperatura mais baixa do que do ponto de congelamento.
3. Introduzir um volume adequado da solução a ser examinada no recipiente da amostra de acordo com as instruções do fabricante e iniciar o sistema de resfriamento. O equipamento indica quando o equilíbrio foi alcançado.

É necessário ter em conta que para realizar este teste é necessário que as condições (temperatura e volume de resfriamento) são as mesmas usadas para calibrar o equipamento.

Dependendo do tipo de equipamento, a osmolaridade pode ser lida diretamente ou pode ser calculada a partir da depressão do ponto de congelamento medida (equação anterior).

O teste está conforme se a osmolalidade medida na solução a ser examinada esteja dentro da faixa de osmolalidade calibrada. No caso do hPL esta tem de estar entre 250-350 mOsm/kg.

Proteína total

Existem diversos métodos de ensaio para a quantificação de proteína sendo que estes podem ser executados usando kits de fontes comerciais. O processo usado para quantificar proteína da solução de hPL é o método do ácido bicinchonínico (ou ensaio BCA). Este é baseado na redução do ião cúprico (Cu^{2+}) a ião cuproso (Cu^{1+}) pela proteína em que o reagente ácido bicinchonínico é empregue por forma a detetar o ião cuproso.

Quando as substâncias interferentes estão presentes na solução a ser analisada, o efeito pode ser minimizado por uma diluição, desde que a concentração da proteína a ser determinada permaneça suficiente para uma medição precisa.

Como diferentes espécies de proteínas podem dar diferentes intensidades de resposta de cor, a proteína de referência e a proteína a ser determinada devem ser as mesmas.

Para a realização deste teste é necessário primeiramente preparar algumas soluções e ter em conta alguns pontos sendo que:

- ✓ A água destilada R é usada para preparar todas as soluções tampão;
- ✓ Para preparar a solução teste é necessário dissolver uma quantidade adequada da substância a ser examinada no tampão prescrito para obter uma concentração dentro da faixa das soluções de referência.
- ✓ Para prepara as soluções de referência é essencial dissolver a substância de referência para a proteína a ser determinada no tampão prescrito, e diluir porções desta solução com o mesmo tampão para obter não menos que cinco soluções de referência com

concentrações de proteínas uniformemente espaçadas numa faixa adequada situada entre 10 µg/mL e 1200 µg/mL.

- ✓ Para preparar o branco é fundamental usar o buffer empregado para preparar a solução de teste e as soluções de referência.
- ✓ O reagente BCA é preparado nas seguintes condições: dissolver 10 g de bicinconinato dissódico R, 20 g de carbonato de sódio monohidratado R, 1,6 g de tartarato de sódio R, 4 g de hidróxido de sódio R e 9,5 g de hidrogenocarbonato de sódio R em água destilada R. Ajustar, se necessário, o pH 11.25 com uma solução de hidróxido de sódio R ou uma solução de hidrogenocarbonato de sódio R. Diluir para 1000 mL com água destilada R e misturar.
- ✓ Para preparar o reagente cobre-BCA é preciso misturar 1 mL de uma solução 40 g/L de sulfato de cobre penta-hidratado R e 50 mL de reagente BCA.

Depois de preparadas todos os reagentes e soluções o procedimento experimental aplicado é o seguinte:

- ✓ Misturar 0,1 mL de cada solução de referência, da solução teste e do branco com 2 mL do reagente cobre-BCA.
- ✓ Incubar as soluções a 37 ° C por 30 min, anotar o tempo e deixar as misturas esfriarem até a temperatura ambiente.
- ✓ Dentro de 60 min do final da incubação, determinar as absorvâncias das soluções de referência e da solução de teste em células de quartzo a 562 nm, usando o branco como líquido de compensação.

A relação da absorção com a concentração de proteína não é linear; no entanto, se o intervalo de concentrações usado para preparar a curva padrão for suficientemente pequeno, o último aproximar-se-á da linearidade assim sendo para determinar a concentração de proteína na solução teste é necessário fazer um gráfico das absorvâncias das soluções de referência em relação às concentrações de proteína e usar a regressão linear para estabelecer a curva padrão. A partir da curva padrão e da absorvância da solução de teste, determina-se o valor final da concentração.

O teste está conforme, no caso do hPL, se a concentração for >2.1 g/dL.

Endotoxinas

O teste de endotoxinas bacterianas é usado para quantificar endotoxinas de bactérias gram-negativas usando lisado de amebócitos do caranguejo-ferradura (*Limulus polyphemus* ou *Tachypleus tridentatus*). No caso de estudo, hPL, o procedimento utilizado para analisar a presença de toxinas é da técnica de gel-clot.

A técnica gel-clot permite a detecção ou quantificação de endotoxinas e baseia-se na coagulação do lisado na presença de endotoxinas. Este pode ser dividido em dois testes: limite e quantitativo.

A concentração mínima de endotoxinas necessária para causar a coagulação do lisado em condição padrão é igual à sensibilidade do lisado. Para garantir a precisão e a validade do teste é essencial confirmar a sensibilidade do lisado marcado e realizar o teste para fatores de interferência.

Teste para fatores de interferência

Para a confirmação da sensibilidade do lisado marcado é necessário:

1. Confirmar as 4 réplicas de sensibilidade marcada λ (expressa em IU/mL) na solução de lisado antes de usar no teste.
2. Confirmar a sensibilidade do lisado (a confirmação da sensibilidade do lisado é realizada quando um novo lote de lisado é usado ou quando há qualquer alteração nas condições do teste que possa afetar o resultado do teste).
3. Preparar as soluções padrão de pelo menos 4 concentrações equivalentes a 2λ , λ , 0.5λ e 0.25λ diluir a solução de endotoxina padrão com água.
4. Misturar um volume da solução de lisado com um volume igual a uma das soluções padrão (como alíquotas de 0,1 mL) em cada tubo.
5. Incubar a mistura da reação por um período constante de acordo com as recomendações do fabricante do lisado (geralmente a 37 ± 1 °C por 60 ± 2 min), evitando vibração.
6. Realizar um teste a integridade do gel (para tubos, inverter suavemente e diretamente da incubadora, aproximadamente 180° num movimento suave).

Se se verificou a formação de um gel firme que permanece no local após a inversão, o resultado é positivo. Um resultado é negativo se não for formado um gel intacto. O teste é considerado válido quando as menores concentrações das soluções padrões mostram um resultado negativo em todo o replicado.

O ponto final é a concentração mais baixa na série de concentrações decrescentes de endotoxina padrão que coagula o lisado.

Para determinar o ponto final da concentração média geométrica é necessário calcular a média dos logaritmos das concentrações de ponto final da série das 4 diluições. O ponto final da concentração média geométrica é a sensibilidade medida da solução de lisado (IU/mL). Se não for inferior a 0.5λ e não superior a 2λ , a sensibilidade marcada é confirmada e utilizada nos testes realizados com este lisado.

A **equação 6.3** representa o cálculo para ponto final da concentração média geométrica sendo que:

$$\text{O ponto final da concentração média geométrica} = \text{antilog} \frac{\sum e}{f}$$

Equação 6.3

- ✓ $\sum e$ soma das concentrações de ponto final de log₁₀ da série de diluição usada;
- ✓ f número de replicas.

Para o teste de fatores de interferência é necessário:

1. Preparar as soluções A, B, C e D conforme mostrado na **tabela 6.12**;
2. Usar as soluções de teste numa diluição menor que a diluição máxima válida;
3. Não contendo nenhuma endotoxina detetável, opera-se novamente com o procedimento anterior.

4. As concentrações médias geométricas do ponto final das soluções B e C são determinadas usando a expressão da **equação 6-3**.

Tabela 6.12 – Dados para a preparação das soluções.

Solução	Concentração de endotoxinas por solução em que a endotoxina que foi adicionada	Diluyente	Fator de diluição	Concentração de endotoxinas	Número de replicas
A	Nenhuma / solução teste	-	-	-	4
B	2 λ / solução teste	Solução teste		2 λ	4
				1 λ	4
				0.5 λ	4
				0.25 λ	4
C	2 λ (**) // água para endotoxinas (*)	água para endotoxinas (*)		2 λ	2
				1 λ	2
				0.5 λ	2
				0.25 λ	2
D	nenhuma / água para endotoxinas (*)	-	-	-	2

(*) água destilada R, é água destilada que cumpre com as especificações duma Farmacopeia (normalmente com a monografia de água purificada). A Farmacopeia Europeia tem 3 monografias de água: Água Purificada; Água para Injetáveis e Água para produção de Extratos. A que apresenta mais requisitos de qualidade é a água para Injetáveis, uma vez que é usada na preparação de medicamentos estéreis.

(**) (λ) nos testes com endotoxinas representa a sensibilidade do reagente LAL (constante no rótulo do reagente) e que mede a quantidade mínima de endotoxinas que ele consegue detetar por gelificação. Esta quantidade é uma concentração expressa em EU/ml. Esta concentração tem de ser verificada durante a validação do método, ou seja, tem de se demonstrar que se o reagente tem um lambda de 0.05 EU/ml, na presença duma solução padrão de endotoxinas com 0.05 EU/ml, ele efetivamente gelifica originando assim um resultado positivo.

Legenda: solução A (solução da preparação em exame que está livre de endotoxinas detetáveis); solução B (teste de interferência); solução C (controlo da sensibilidade do lisado marcado) e solução D (controlo negativo (água para endotoxinas)).

O teste de fatores interferentes deve ser repetido sempre que forem feitas quaisquer alterações nas condições experimentais que possam influenciar o resultado do teste

O teste é considerado válido quando todas as réplicas das soluções A e D não apresentarem reação e o resultado da solução C confirmar a sensibilidade do lisado marcado.

Se a sensibilidade do lisado determinada com a solução B não for inferior a 0.5λ e não superior a 2λ , a solução de teste não contém fatores interferentes nas condições experimentais utilizadas. Caso contrário, a solução de teste interfere no teste.

Se a preparação examinada interferir no teste em diluição menor que a diluição máxima válida, repita o teste de fatores interferentes usando uma diluição maior, não ultrapassando a diluição máxima válida. O uso de um lisado mais sensível permite uma maior diluição da preparação a ser examinada e isso pode contribuir para a eliminação de interferências.

A interferência pode ser superada por um tratamento validado adequado, como filtração, neutralização, diálise ou tratamento térmico.

Para verificar se o tratamento escolhido elimina efetivamente a interferência sem perda de endotoxinas, é essencial repetir o teste de fatores interferentes usando a preparação a ser examinada à qual foi adicionada a endotoxina padrão.

Teste de limite

Para o teste de limite o procedimento é:

1. Preparar as soluções A, B, C e D conforme mostrado na **tabela 6.13**. Para a preparação da solução A e a solução B (controlo de produto positivo) é necessário usar uma diluição não superior ao da diluição máxima válida. As soluções B e C (controles positivos) contêm a endotoxina padrão em uma concentração correspondente ao dobro da sensibilidade do lisado marcado. A solução D (controlo negativo) consiste em água para endotoxinas;

Tabela 6.13 – Dados para a preparação das soluções.

Solução	Concentração de endotoxinas por solução em que a endotoxina que foi adicionada	Número de réplicas
A	Nenhuma / solução teste	2
B	2λ / solução teste	2
C	2λ // água para endotoxinas	2
D	nenhuma / água para endotoxinas	2

2. Executar o teste nessas soluções seguindo o procedimento do teste anterior.

O teste é considerado válido quando ambas as réplicas da solução B e C são positivas e as da solução D são negativas. Quando for encontrado um resultado negativo para ambas as réplicas da solução A, a preparação examinada está em conformidade com o teste.

Quando for encontrado um resultado positivo para ambas as réplicas da solução A, a preparação examinada não cumpre o teste. Quando for encontrado um resultado positivo para uma réplica da solução A e um resultado negativo para a outra, repita o teste.

No teste de repetição, a preparação examinada cumpre o teste se for encontrado um resultado negativo para ambas as réplicas da solução A. A preparação não cumpre o teste se for encontrado um resultado positivo para uma ou ambas as réplicas da solução A.

Entretanto, se a preparação não atender ao teste em diluição inferior ao da diluição máxima válida, o teste poderá ser repetido com diluição maior, não ultrapassando a diluição máxima válida.

Teste quantitativo

Para o teste quantitativo (quantifica as endotoxinas bacterianas na solução de teste por titulação até um ponto final) o procedimento é:

Preparar as soluções A, B, C e D conforme mostrado na **tabela 6.14** e teste essas soluções de acordo com o procedimento descrito anteriormente.

Tabela 6.14 – Dados para a preparação das soluções.

Solução	Concentração de endotoxinas por solução em que a endotoxina que foi adicionada	Diluyente	Fator de diluição	Concentração de endotoxinas	Número de réplicas
A	Nenhuma / solução teste	água para endotoxinas	1	-	2
			2		2
			4		2
			8		2
B	2 λ / solução teste		1	2 λ	2
C	2 λ // água para endotoxinas	água para endotoxinas	1	2 λ	2
			2	1 λ	2
			4	0.5 λ	2
			8	0.25 λ	2
D	nenhuma / água para endotoxinas (*)	-	-	-	2

O teste é considerado válido quando as 3 condições a seguintes são atendidas:

- ✓ ambas as réplicas da solução D (controlo negativo) são negativas, e ambas as réplicas da solução B (controlo de produto positivo) são positivas.
- ✓ a média geométrica da concentração final da solução C tem de estar na faixa de 0.5 λ a 2 λ.
- ✓ para determinar a concentração de endotoxina da solução A, calcula-se a concentração do ponto final para cada réplica, multiplicando cada fator de diluição do ponto final por λ (fator de diluição x 8x λ).

Notas:

- ✓ **Lisado de amebócitos:** o lisado de amebócitos é um produto liofilizado obtido a partir do lisado de amebócitos do caranguejo-ferradura (*Limulus polyphemus* ou *Tachypleus*

tridentatus). Este reagente refere-se apenas a um produto fabricado de acordo com os regulamentos da autoridade competente. O lisado de amebócitos reage com alguns γ -glucanos, além de endotoxinas. Estão disponíveis preparações de lisado de amebócitos que não reagem com glucanos; eles são preparados pela remoção do fator G do lisado de amebócitos, que reage com os glucanos, ou pela inibição do sistema de reação do fator G do lisado de amebócitos. Estas preparações podem ser usadas para testes de endotoxinas na presença de glucanos.

- ✓ **Solução de lisado:** Dissolver o lisado de amebócitos em água para endotoxinas ou num tampão, conforme recomendado pelo fabricante do lisado, agitando suavemente. Armazenar o lisado reconstituído, refrigerado ou congelado, conforme indicação do fabricante

Micoplasma

A técnica de amplificação de ácidos nucleicos pode ser usada para detecção de micoplasmas por amplificação de ácidos nucleicos extraídos de uma amostra de teste com primers específicos que revelam a presença do ácido nucleico alvo. Esta indica a presença de uma sequência de ácido nucleico particulares e não necessariamente a presença de micoplasmas viáveis

Antes de realizar esta técnica é necessário:

- ✓ que a amostra de teste e um substrato celular adequado sejam cultivados juntos por um período adequado sendo que depois os ácidos nucleicos são extraídos das células e do sobrenadante e usados para detecção pela técnica de amplificação de ácidos nucleicos.
- ✓ que seja realizada a validação dos padrões de referência em vários estágios durante do processo. Os padrões de referência podem ser micoplasmas ou ácidos nucleicos.
- ✓ que seja realizada a validação do limite de detecção. As espécies seguintes representam uma seleção ótima em termos de frequência de ocorrência como contaminantes e relações filogenéticas: *A. laidlawii*; *M. fermentans*; *M. hyorhinis* (onde para o enriquecimento da cultura celular é usado, uma estripe fastidiosa); *M. orale*; *M. pneumoniae* ou *M. gallisepticum*; *M. synoviae* (onde há uso ou exposição a aves material durante a produção); *Mycoplasma arginini*; *Spiroplasma citri* (onde há uso ou exposição a insetos ou material vegetal durante a produção);
- ✓ que uma demonstração da especificidade seja realizada em que esta requer o uso de uma gama adequada de espécies bacterianas diferentes de micoplasmas (gêneros bacterianos com estreita relação filogenética com micoplasmas e que são os mais apropriados para esta validação incluem *Clostridium*, *Lactobacillus* e *Streptococcus*);

Para cada espécie de teste de micoplasma este o sistema de teste deve detetar até 10 CFU/mL;

Para a realização deste teste é ainda preciso:

- ✓ Controlos internos que são necessários para verificação de rotina da ausência de inibição. O controlo interno pode conter o sítio de ligação do iniciador, ou pode ser utilizada alguma outra sequência adequada. É preferencialmente adicionado ao material de teste antes de

isolar o ácido nucleico e, portanto, atua como um controlo geral (extração, transcrição reversa, amplificação, deteção);

- ✓ Controlos externos: o controlo positivo externo contém um número definido de cópias da sequência-alvo ou cfus de 1 ou mais espécies adequadas de micoplasma escolhidas entre aquelas usadas durante a validação das condições de teste. 1 dos controlos positivos é ajustado próximo ao ponto de corte positivo para demonstrar que a sensibilidade esperada foi alcançada. O controlo negativo externo não contém sequência alvo, mas não representa necessariamente a mesma matriz que o artigo de teste.

Sendo assim o PCR é um procedimento que permite a amplificação específica de segmentos de DNA ou de RNA após a transcrição reversa em cDNA.

Após a desnaturação do DNA de cadeia dupla em DNA de cadeia simples, dois iniciadores oligonucleotídicos sintéticos de polaridade oposta emparelham com as suas respectivas sequências complementares no DNA a amplificar. As regiões curtas de fita dupla que se formam como resultado do pareamento específico de bases entre os primers e a sequência de DNA complementar fazem fronteira com o segmento de DNA a ser amplificado e servem como posições iniciais para a síntese de DNA por meio de uma polimerase de DNA estável ao calor.

A amplificação do DNA ocorre em ciclos que consistem em:

- ✓ desnaturação térmica do ácido nucleico (sequência alvo) em 2 fitas simples;
- ✓ novo emparelhamento específico dos primers à sequência alvo sob condições de reação adequadas;
- ✓ extensão dos primers, que estão ligados a ambas as cadeias simples, pela DNA polimerase a uma temperatura adequada (síntese de DNA), dando os resultados;

Um resultado válido é obtido dentro de um teste somente se o(s) controlo(s) positivo(s) for(em) inequivocamente positivo(s) e o(s) controlo(s) negativo(s) for(em) inequivocamente negativo(s). Devido à sensibilidade muito elevada do método de PCR e ao risco inerente de contaminação, é necessário confirmar os resultados positivos repetindo o procedimento de teste completo em duplicado, sempre que possível numa nova alíquota da amostra. A amostra é considerada positiva se pelo menos um dos testes repetidos der resultado positivo.

No caso do hPL é necessário obter resultados negativos, ou seja, em que o teste não obtenha a deteção de micoplasma na amostra.

Esterilidade

O teste é aplicado a substâncias, preparações ou artigos que, segundo a Farmacopeia, devem ser estéreis. No entanto, um resultado satisfatório indica apenas que nenhum microrganismo contaminante foi encontrado na amostra examinada nas condições do teste.

O teste de esterilidade é realizado em condições assépticas

Para atingir tais condições, o ambiente de teste deve ser adaptado à forma como o teste de esterilidade é realizado. As precauções tomadas para evitar a contaminação são tais que não afetam nenhum microrganismo que venha a ser revelado no teste. As condições de trabalho em que os

testes são realizados são monitoradas regularmente por amostragem apropriada da área de trabalho e pela realização de controlos apropriados.

O teste de esterilidade pode ser realizado de duas formas: filtração por membrana e inoculação direta do meio de cultura.

Filtração por membrana

Para a filtração por membrana é utilizado filtros de membrana com um tamanho nominal de poro não superior a 0,45 µm, cuja eficácia para reter microrganismos tenha sido estabelecida, em alguns casos filtros especialmente adaptados podem ser necessários para certos produtos, por exemplo, para antibióticos.

O processo deste teste é descrito da seguinte forma:

- ✓ transferir uma pequena quantidade de um diluente estéril adequado, como uma solução neutra de 1 g/L de carne ou peptona de caseína pH 7,1 ± 0,2 para a membrana no aparelho e filtração. O diluente pode conter substâncias neutralizantes adequadas e/ou substâncias inativas adequadas, por exemplo antibióticos
- ✓ transferir o conteúdo do recipiente ou recipientes a serem testados para a membrana ou membranas, se necessário diluir, mas em qualquer caso não usar menos que as quantidades do produto a ser examinados.
- ✓ Filtrar imediatamente. Caso o produto possua propriedades antimicrobianas, lavar a membrana pelo menos 3 vezes filtrando através dela. Não exceda um ciclo de lavagem de 5 vezes 100 mL por filtro, mesmo que durante o teste de adequação do método tenha sido demonstrado que tal ciclo não elimina totalmente a atividade antimicrobiana.
- ✓ transferir toda a membrana para o meio de cultura ou corte-a asepticamente em 2 partes iguais e transfira uma metade para cada um dos 2 meios adequados. Usar o mesmo volume de cada meio como no teste de adequação do método.
- ✓ Incubar por 14 dias.

O teste está conforme se não existir crescimento.

Inoculação direta do meio de cultura

Este teste é realizado com o seguinte procedimento, transferir a quantidade da preparação a ser examinada diretamente para o meio de cultura, de modo que o volume do produto não exceda 10 por cento do volume do meio.

Se o produto a examinar apresentar atividade antimicrobiana, efetuar o teste após neutralização do mesmo com substância neutralizante adequada ou por diluição em quantidade suficiente de meio de cultura.

Quando for necessário utilizar um grande volume do produto pode ser preferível utilizar meio de cultura concentrado preparado de forma a levar em conta a diluição posterior. Quando apropriado, o meio concentrado pode ser adicionado diretamente ao produto em seu recipiente

Em intervalos, durante o período de incubação e no final, examine o meio para evidências macroscópicas de crescimento microbiano. Se o material testado tornar o meio turvo de modo que a presença ou ausência de crescimento microbiano não possa ser prontamente determinada por exame visual, 14 dias após o início da incubação, transfira porções (cada uma não inferior a 1 mL) do meio para recipientes frescos do mesmo meio e, em seguida, incubar os recipientes originais e de transferência por 4 dias

Se nenhuma evidência de crescimento microbiano for encontrada, o produto a ser examinado está em conformidade com o teste de esterilidade. Se for encontrada evidência de crescimento microbiano, o produto a ser examinado não atende ao teste de esterilidade, a menos que possa ser claramente demonstrado que o teste foi inválido por causas não relacionadas ao produto a ser examinado. O teste pode ser considerado inválido apenas se uma ou mais das seguintes condições forem atendidas:

- ✓ os dados do monitoramento microbiológico da unidade de teste de esterilidade apresentarem falha;
- ✓ uma revisão do procedimento de teste usado durante o teste em questão revela uma falha;
- ✓ o crescimento microbiano é encontrado nos controlos negativos;
- ✓ após a determinação da identidade dos microrganismos isolados do teste, o crescimento desta ou destas espécies poderá ser atribuído inequivocamente a falhas relativas ao material e/ou à técnica utilizada na condução do procedimento de teste de esterilidade.

Se o teste for declarado inválido, ele será repetido com o mesmo número de unidades do teste original.

Anexo XVI – Declaração STM



Declaração

Para os devidos efeitos se declara que o conteúdo da dissertação “Gestão da Qualidade na Indústria Farmacêutica” elaborada por Bárbara Cláudia Campos Rainho foi revisto, verificando-se a exatidão e respetiva correspondência com a realidade, de toda a informação relativa à empresa Stem matters.

Barco, Guimarães, 27 de dezembro 2022

A handwritten signature in blue ink, reading "Fernando F. Martins", enclosed in a thin blue rectangular border.

Fernando F. Martins
Head of Quality e Qualified Person
Stem matters S.A.

7. Bibliografia

- Chaudhari, V. K., Yadav, V., Verma, P. K., & Singh, A. K. (2014). A Review on Good Manufacturing Practice (GMP) for Medicinal Products. 2(9), pp. 8-19.
- Almacinha, J. A. (2018). Introdução ao Conceito de Normalização em Geral e sua Importância na Engenharia.
- Alsaidalani, R., & Elmadhoun, B. (4 de agosto de 2022). Quality Risk Management in Pharmaceutical Manufacturing Operations: Case Study for Sterile Product Filling and Final Product Handling Stage. p. 15.
- AQS. (n.d.b.). What is an Audit - Types of Audits & Auditing Certification. Obtido em 25 de abril de 2022, de <https://asq.org/quality-resources/auditing>
- ASQ. (n.d.a.). Seven Basic Quality Tools: Quality Management Tools. Obtido em 31 de março de 2022
- Bachega, S., & Rodrigues, B. (2015). A Evolução Histórica e os Mestres da Qualidade. Em *In Coletânea Interdisciplinar em Pesquisa, Pós-Graduação e Inovação - vol. 3* (pp. 200-2017). Edgard.
- British Library. (n.d.). W Edwards Deming: Total Quality Management thinker. Obtido em 28 de março de 2022, de <https://www.bl.uk/people/w-edwards-deming>
- BSI. (n.d.). Our history. Obtido em 17 de Março de 2022, de <https://www.bsigroup.com/en-GB/about-bsi/our-history/>
- Carneiro Vasconcellos, A., & Fortuna Lucas, S. (2012). Gestão pela Qualidade: Dos primórdios aos modelos de excelência em gestão.
- Coelho, F. A. (2015). Contributos para o Sistema de Gestão da Qualidade de uma Indústria de Equipamentos.
- Comissão Europeia. (2017). EudraLex - The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. *Guidelines on Good Manufacturing Practice specific to Advanced, 4*.
- Comissão Europeia. (n.d.). EudraLex. Obtido em 21 de abril de 2022, de https://ec.europa.eu/health/medicinal-products/eudralex_pt
- Creately. (2021). Seven Quality Tools : A Quick Guide with Editable Templates. Obtido em 31 de março de 2022, de <https://creately.com/blog/diagrams/7-quality-tools/>
- Diário da Republica. (2022). Código do Trabalho - Lei n.º 7/2009, de 12 de fevereiro.
- Dias, A. (2009). Projeto Interativo: Diferença entre Norma e Regulamento. Obtido em 19 de Maio de 2022, de <http://projetointerativo.blogspot.com/2009/04/diferenca-entre-norma-e-regulamento.html>
- DQA. (n.d.). DQA - Auditorias. Obtido em 25 de abril de 2022, de <https://www.dqa.pt/pt/faqs/auditorias/saiba-mais-sobre-auditorias-a-sistemas-de-gestao/>
- EA. (n.d.). European Accreditation. Obtido em 21 de Abril de 2022
- EMA. (2008). EudraLex - Annex 1- Manufacture of Sterile Medicinal Products.

- EMA. (n.d.). European Medicines Agency (EMA). Obtido em 21 de abril de 2022, de <https://www.ema.europa.eu/en>
- EMA/CHMP/ICH. (2006). ICH guideline Q9 on quality risk management.
- Equipe Forlogic. (2012). Círculos de Controle de Qualidade (CCQ). Obtido em 17 de março de 2022, de <https://blogdaqualidade.com.br/circulos-de-controle-de-qualidade/>
- Figueira, P. A. (2009). *Mestrado em Ciências Empresariais Edição do Funchal, O Sistema de Qualidade numa Organização e a Importância da sua Implementação. Trabalho de Projeto na José Avelino Pinto (JAP)-Construção e Engenharia* .
- Figueiredo, L. R. (2015). *Projeto de Mestrado para Implementação de um Sistema de Gestão da Qualidade em Farmácia Comunitária*.
- ICH. (n.d.). International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). Obtido em 21 de abril de 2022, de <https://www.ich.org/>
- INFARMED. (2010). Saiba mais sobre EMA - European Medicines Agency - Agência Europeia de Medicamento.
- INFARMED. (2012). Decreto-Lei n.º 46/2012, de 24 de fevereiro - Legislação Farmacêutica Compilada.
- IPAC. (2019). Instituto Português de Acreditação - Regulamento Geral de Acreditação (DRC001).
- IPAC. (n.d.). Instituto Português de Acreditação - Acreditação. Obtido em 19 de maio de 2022, de www.ipac.pt/ipac/funciao.asp
- IPQ. (2015). Modulo 1 - O que são Normas e o que é a Normalização?
- IPQ. (2017). Ensino das Normas e da Normalização nas Escolas.
- IPQ. (n.d.a.). Benefícios da Normalização. Obtido em 5 de abril de 2022, de http://www1.ipq.pt/pt/normalizacao/a_importancia_da_normalizacao/beneficios%20da%20normalizacao/Pages/Beneficios-da-Normalizacao.aspx
- IPQ. (n.d.b.). Instituto Português da Qualidade. Obtido em 5 de abril de 2022, de <https://eportugal.gov.pt/entidades/instituto-portugues-da-qualidade>
- ISO. (2015a). NP EN ISO 9000:2015 - Sistemas de Gestão da Qualidade - Fundamentos e Vocabulário.
- ISO. (2015b). NP EN ISO 9001:2015 - Sistemas de Gestão da Qualidade - Requisitos.
- ISO. (2018). EN ISO 19011:2018 - Guidelines for Auditing Management Systems.
- ISO. (n.d.a.). ISO - Certification & conformity. Obtido em 25 de abril de 2022, de <https://www.iso.org/conformity-assessment.html>
- ISO. (n.d.b.). International Organization for Standardization. Obtido em 11 de abril de 2022, de <https://www.iso.org/home.html>
- LEAD. (2017). Bureau Veritas-De Normas Nacionais a Internacionais. Obtido em 21 de março de 2022, de <https://br.lead.bureauveritas.com/uma-breve-historia-da-iso#>
- LEAD. (n.d.). Bureau Veritas. Obtido em 11 de abril de 2022, de <https://int.lead.bureauveritas.com/en/iso-review-process>

- Lean Blog. (2018). Exemplo de Diagrama de Ishikawa. Obtido em 29 de março de 2022, de <https://terzoni.com.br/leanblog/diagrama-ishikawa-e-grafico-de-pareto/exemplo-de-diagrama-de-causa-e-efeito/>
- Magalhães, J. (n.d.). As 7 Ferramentas da Qualidade.
- Martinelli, F. B. (2009). *Qualidade Total*.
- Martins Gafaniz, S. M. (2011). *Desenho de Garantia da Qualidade - Projecto Mudança de Instalações*.
- Martins Pedrosa, B. (setembro de 2014). Análise dos Modos de Falha e seus Efeitos (FMEA). p. 98.
- Mattosinho, L. P. (n.d.). Kaoru Ishikawa: O grande nome da Gestão da Qualidade. Obtido em 17 de Março de 2022, de <https://caetreinamentos.com.br/blog/qualidade/kaoru-ishikawa/>
- Mauro, C., & Chaves, S. (2014). A Qualidade e a Evolução das Normas ISO 9000.
- Mitra, A. (2016). *Fundamentals of Quality Control and Improvement Fourth Edition*. Alabama: Wiley.
- Mooney, G. (2013). The History of Quality Assurance. Obtido em 17 de Março de 2022, de <https://smartbear.com/blog/the-history-of-quality-assurance/>
- Moura, C. (2000). *Análise de Modo e Efeitos de Falha Potencial (FMEA) Manual de Referência SAE J-1739*. ASQC.
- Neyestani, B. (2017). Seven Basic Tools of Quality Control: The Appropriate Techniques for Solving Quality Problems in the Organizations. doi:<https://doi.org/10.5281/zenodo.400832>
- Nogueira, S., & Gonçalves Junior, R. (n.d.). Análise Comparativa da Evolução da Norma ISO 9001. Q9, I. H. (9 de Novembro de 2005). Quality Risk Management. p. 19.
- Rezende, J. M. (2005). Normalizar e Normatizar. *Revista de patologia tropical*, 73-74.
- Silva, J. S. (2011). *Desenvolvimento de uma Metodologia para a Implementação de um Sistema de Gestão da Qualidade Baseado na Norma NP EN ISO 9001:2008*.
- Tayara, S. (dezembro de 2008). *FMEA (Failure Mode and Effect Analysis)*. Obtido de Instituto de Gestão de Desenvolvimento de Produtos: <http://www.portaldeconhecimentos.org.br/index.php/por/Conteudo/FMEA-Failure-Mode-and-Effect-Analysis>
- União Europeia. (2007). Guia das Instituições - Como Funciona a União Europeia.
- Vilar, C. S. (2013). *Implementação do Sistema de Gestão da Qualidade perspetivando a integração do ambiente e da segurança, Implementação do Sistema de Gestão da Qualidade na empresa XZY Portugal, Lda*.
- WHO. (n.d.). World Health Organization (WHO). Obtido em 21 de abril de 2022, de <https://www.who.int/>