FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ

INSTITUTO DE TECNOLOGIA EM IMUNOBIOLÓGICOS

MESTRADO EM TECNOLOGIA DE IMUNOBIOLÓGICOS

AVALIAÇÃO E GERENCIAMENTO DE RISCO DE LINHA DE ENVASE DE IMUNOBIOLÓGICOS COM SISTEMA ISOLADOR

EDUARDO JOAQUIM CASTRO JUNIOR

Rio de Janeiro
2017

Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz

Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos
Bio-Manguinhos

INSTITUTO DE TECNOLOGIA EM IMUNOBIOLÓGICOS

Mestrado Profissional em Tecnologia de Imunobiológicos

EDUARDO JOAQUIM CASTRO JUNIOR

Avaliação e Gerenciamento de Risco de Linha de Envase de Imunobiológicos com Sistema Isolador

Dissertação apresentada ao Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos como parte dos requisitos para obtenção do título de mestre em Tecnologia de Imunobiológicos.

Rio de Janeiro
2017

Ficha catalográfica elaborada pela
SIGDA - Seção de Gestão de Documentos e Arquivos
Bio-Manguinhos / FIOCRUZ - RJ

C355

Castro Junior, Eduardo Joaquim.

Avaliação e gerenciamento de risco de linha de envase de imunobiológicos com sistema isolador. / Eduardo Joaquim Castro Junior. – Rio de Janeiro, 2017.

xviii, 214 f. : il. ; 30 cm.

Dissertação (mestrado) – Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos, Pós-Graduação em Tecnologia de Imunobiológicos, 2017.

Bibliografia: f. 157-160

1. Gerenciamento de risco. 2. HAZOP. 3. Linha de envase. 4. Sistema isolador. Título.

CDD 658.4013

Trabalho realizado no Centro de Processamento Final (CPFI), Vice-Diretoria de Produção (VPROD) do Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos (Bio-Manguinhos) da Fundação Oswaldo Cruz, sob a orientação da Drª. Elezer Monte Blanco Lemes.

Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz

Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos
Bio-Manguinhos

INSTITUTO DE TECNOLOGIA EM IMUNOBIOLÓGICOS
MESTRADO EM TECNOLOGIA DE IMUNOBIOLÓGICOS

EDUARDO JOAQUIM CASTRO JUNIOR

AVALIAÇÃO E GERENCIAMENTO DE RISCO DE LINHA DE ENVASE DE IMUNOBIOLÓGICOS COM SISTEMA ISOLADOR

Orientadora: Dra. Elezer Monte Blanco Lemes

Dissertação aprovada em 26 de junho de 2017

Examinadores**:**

Dra. Wania Renata dos Santos
Fiocruz/Presidente

Dr. Helvécio Vinícius Antunes Rocha
Fiocruz

Dra. Elizabeth Valverde Macedo
UFF

Rio de Janeiro

2017

Dedico esse trabalho, em especial, à minha esposa, aos meus pais, ao meu irmão, à minha sogra e aos meus sobrinhos.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, a Deus, presente em todos os momentos.

À FIOCRUZ e a Bio-Manguinhos, por ter me dado a oportunidade de realizar este desejo.

Ao MPTI, nas pessoas da Dra. Sheila Farage e Zaira Antunes Prado, pelo profissionalismo e por todo o apoio.

À minha esposa Soraia, que me incentivou, me motivou e me apoiou durante toda essa trajetória. Sem ela ao meu lado tudo seria muito mais difícil.

Ao meu pai Eduardo, meu ídolo. Exemplo de pessoa, de profissional, de caráter, de honestidade, de dedicação, de tudo.

À minha mãe Maria José, protetora sempre.

Ao meu irmão Marcio, que por seis meses do período do mestrado me acolheu em sua casa.

À minha sogra Nelma, super incentivadora em tudo o que faço.

Aos meus sobrinhos Thiago, Andrei e Ana Clara, que me fizeram rir e relaxar.

À minha orientadora Dra. Elezer Monte Blanco Lemes, pela paciência, pela compreensão e pelo incentivo.

Ao Miguel Angel de la O Herrera, um grande amigo e mestre. Agradeço por me fazer acreditar que era possível.

Ao Dr. Antonio de Pádua Risolia Barbosa, que permitiu que tudo se iniciasse, não só no mestrado, mas também em Bio-Manguinhos.

Aos colegas de turma que curtiram, sofreram e alcançaram o sucesso junto comigo.

À Noemi e a todos os meus colaboradores da DIREB, que seguraram a pressão em todos os momentos em que tive que me ausentar.

Ao Jorge Mario e a todos os colegas do DEPFI, pela compreensão, contribuição e incentivo.

A Camila e Ana Caroline, pela amizade e companheirismo.

A Fernanda, Jorge Mario, Giselle e Alex, pela amizade, pelo incentivo, pelos conselhos e pelo ombro amigo nos momentos de maior pressão.

A todos aqueles que contribuíram para o meu estudo, com informações técnicas, sugestões e por compartilharem seus conhecimentos. Ricardo Lopes, Luiz Lima, Fabinho, Barbara Bago, Eliezer Carvalhães, Dênis Millan.

Nossa vida é um caminho, quando paramos, não vamos para a frente.

ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO 1
1.1 GERENCIAMENTO DE RISCO 1
1.1.1 Definição de risco 2
1.1.2 Gerenciamento de riscos na indústria farmacêutica 3
1.2 Conselho Internacional de Harmonização (ICH) 4
1.2.1 Desenvolvimento Farmacêutico - Guia ICH-Q8 6
1.2.2 Gerenciamento de Risco à Qualidade - Guia ICH-Q9 6
1.2.2.1 Ferramentas de Análise de Risco 10
1.2.3 Sistema de Qualidade Farmacêutico - Guia Q10 21
1.3 Bio-Manguinhos 22
1.4 Gerenciamento de riscos em Bio-Manguinhos 23
1.5 Sistemas de Envase 24
1.5.1 Linha de Envase Groninger 25
1.5.1.1 Módulo de Lavagem de Frascos 25
1.5.1.2 Túnel de Despirogenização 28
1.5.1.3 Módulo de Envase e Inserção de Rolha 33
1.5.1.4 Módulo de Recravação 38
1.6 Tecnologia de Isoladores 40
1.6.1 Isolador e oRABS SKAN 53
1.6.1.1 Parâmetros do Sistema Isolador 56
1.6.1.2 Ciclos de descontaminação 59
1.6.1.3 Grupos funcionais 60
1.7 Justificativa 62
2. OBJETIVOS 63
2.1 Objetivo Geral 63
2.2 Objetivos Específicos 63
3. METODOLOGIA 64
3.1 Metodologia de estudo de caso 64
3.1.1 Desenho do estudo de caso 65
3.1.2 Preparo para a aquisição de dados 66
3.1.3 Aquisição de dados 67
3.1.4 Análise do estudo de caso 67
3.1.5 Elaboração do resultado do estudo de caso 68
3.2 A ferramenta HAZOP (Hazard and Operability Studies) 68

3.2.1 *Brainstorming* ... 69
3.2.2 Especificação da seção a ser analisada ... 69
3.2.3 Descrição da seção, limites operacionais e intenção do projeto ... 70
3.2.4 Seleção de nós ... 71
3.2.5 Seleção de parâmetro ... 74
3.2.6 Associação do parâmetro à palavra-guia para apuração de desvio ... 74
3.2.7 Causas e consequências do desvio ... 74
3.2.8 Avaliação das salvaguardas ... 74
3.2.9 Associação de outras palavras-guia ao parâmetro ... 75
3.2.10 Outros parâmetros ... 75
3.2.11 Término da análise da etapa/estágio ... 75
3.2.12 Documentação ... 75
3.3 Matriz de risco ... 76
3.3.1 Severidade ... 76
3.3.2 Probabilidade ... 78
3.3.3 Nível de risco ... 78
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO ... 80
4.1 Análise de Risco da Linha de Envase Groninger ... 80
4.1.1 Módulo 01 - Lavadora ... 81
4.1.1.1 Nó 01 - Esteiras de Alimentação ... 81
4.1.1.2 Nó 02 - Carrossel Principal ... 84
4.1.1.3 Nó 03 - Estação de reciclagem e recirculação ... 98
4.1.1.4 Nó 04 - Sistema de descarga de frascos ... 101
4.1.2 Módulo 02 – Túnel de Despirogenização ... 102
4.1.2.1 Nó 01 - Zona de Alimentação ... 102
4.1.2.2 Nó 02 - Zona de Aquecimento ... 110
4.1.2.3 Nó 03 - Zona de Resfriamento ... 111
4.1.3 Módulo 03 – Envase e Inserção de Rolha ... 114
4.1.3.1 Nó 01 – Mesa Rotatória Acumuladora ... 114
4.1.3.2 Nó 02 – Estações de Envase ... 116
4.1.3.3 Nó 03 – Estação de Inserção de Rolha ... 120
4.1.3.4 Nó 04 – Sistema de Descarga de Frascos ... 123
4.1.4 Módulo 04 - Recravação ... 124
4.1.4.1 Nó 01 – Estação de Aplicação de Selo ... 124
4.1.4.2 Nó 02 – Estação de Recravação ... 127
4.2 Análise de Risco do Sistema Isolador SKAN ... 129
4.2.1 Módulo 01 - Isolador ... 129

4.2.1.1 Nó 01 – Unidade Dosadora e Placas Vaporizadoras 129
4.2.1.2 Nó 02 – Cabine Pneumática 134
4.2.1.3 Nó 03 – Área de Trabalho 136
4.2.1.4 Nó 04 – Unidade de Tratamento de Ar 142
4.2.1.5 Nó 05 – SARA-P 142
4.2.2 Módulo 02 - oRABS 143
4.2.2.1 Nó 01 – Área de Trabalho 143
4.3 Avaliação do Nível de Risco dos Sistemas 143
4.3.1 Sistema Linha de Envase 144
4.3.2 Sistema Isolador 149
4.4 Recomendações 152
5. CONCLUSÃO 155
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS: 157
7. ANEXOS ..... **Erro! Indicador não definido.**

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.1 Percepção humana do risco..... 2
Figura 1.2 Aplicação do Gerenciamento de Risco à qualidade no Ciclo de Vida durante o ciclo de vida do produto..... 8
Figura 1.3 Modelo de Processo de Gerenciamento de Risco à Qualidade..... 9
Figura 1.4 Simbologia da árvore de falhas do FTA..... 16
Figura 1.5 Exemplo da Análise da árvore de falhas..... 16
Figura 1.6 Os sete passos do HACCP..... 18
Figura 1.7 Relação entre o estudo de um projeto de 6 fases e o ciclo de vida do produto..... 20
Figura 1.8 Normas e guias de órgãos reguladores..... 24
Figura 1.9 *Layout* da linha de envase..... 25
Figura 1.10 Lavadora da linha de envase..... 26
Figura 1.11 Pinças de transporte..... 27
Figura 1.12 Sistema de descarga de frascos..... 28
Figura 1.13 Estrutura externa da Estação de Reciclagem..... 28
Figura 1.14 Túnel de despirogenização..... 29
Figura 1.15 Adição de módulos de aquecimento e resfriamento..... 30
Figura 1.16 Zona de alimentação..... 31
Figura 1.17 Zona de aquecimento..... 32
Figura 1.18 Zona de resfriamento..... 33
Figura 1.19 Módulo de enchimento e inserção de rolha..... 34
Figura 1.20 Área de transferência entre a mesa acumuladora e as estações de enchimento..... 35
Figura 1.21 Sistema de guias móveis..... 35
Figura 1.22 Estação de envase..... 36
Figura 1.23 Estação de inserção de rolhas..... 37
Figura 1.24 Sensor de checagem de rolhas..... 37
Figura 1.25 Módulo de recravação..... 39
Figura 1.26 Processo de recravação..... 39
Figura 1.27 Sensor de verificação de presença de selo..... 40
Figura 1.28 Isolador e oRABS SKAN..... 54
Figura 1.29 Esquema do isolador e oRABS..... 55
Figura 1.30 Classificação das áreas envolvidas no processo..... 56
Figura 1.31 Visão geral das fases do ciclo de descontaminação..... 60

Figura 3.1 Procedimento para estabelecimento de metodologia de estudo..... 65
Figura 3.2 Diagrama de fluxo para análise HAZOP de uma seção/estágio de uma operação..... 73
Figura 4.1 Seleção de nós do Sistema Linha de Envase..... 144
Figura 4.2 Classificação dos desvios do módulo Lavadora..... 145
Figura 4.3 Classificação dos desvios do módulo Túnel de Despirogenização..... 146
Figura 4.4 Classificação dos desvios do módulo Envase e Inserção de Rolha..... 147
Figura 4.5 Classificação dos desvios do módulo Recravação..... 148
Figura 4.6 Criticidade dos nós do Sistema Linha de Envase..... 149
Figura 4.7 Seleção de nós do Sistema Isolador..... 150
Figura 4.8 Classificação dos desvios do módulo Isolador..... 150
Figura 4.9 Classificação dos desvios do módulo oRABS..... 151
Figura 4.10 Criticidade dos nós do Sistema Isolador..... 152

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.1 Limites de partículas não viáveis em áreas classificadas..... 45
Tabela 1.2 Limites recomendados para avaliação da contaminação microbiológica em áreas classificadas..... 46
Tabela 1.3 Frequência do monitoramento de partículas durante operações de rotina..... 47
Tabela 1.4 Frequências de monitoramento de rotina de micro-organismos (em operação)..... 48
Tabela 1.5 Classificação das áreas envolvidas no processo..... 56
Tabela 1.6 Configuração de pressão no modo “produção”..... 57
Tabela 1.7 Velocidade do ar..... 57
Tabela 1.8 Controle de temperatura..... 58
Tabela 1.9 Controle de umidade..... 59
Tabela 3.1 Seleção de Sistemas, Módulos e Nós..... 70
Tabela 3.2 Palavras-guia utilizadas para apuração de desvios..... 72
Tabela 3.3 Critérios de avaliação para o grau de severidade dos desvios identificados..... 77
Tabela 3.4 Níveis de frequência de ocorrência de desvios por tempo de operação do sistema..... 78
Tabela 3.5 Matriz de risco..... 79
Tabela 4.1 Classificação de risco para o parâmetro velocidade no nó Esteiras de Alimentação..... 83
Tabela 4.2 Classificação de risco para o parâmetro Detecção de Frascos no nó Esteiras de Alimentação..... 84
Tabela 4.3 Classificação de risco para o parâmetro velocidade no nó Carrossel Principal..... 86
Tabela 4.4 Classificação de risco para o parâmetro Rotação 180º no nó Carrossel Principal..... 88
Tabela 4.5 Causas e consequências dos desvios de pressão no nó Carrossel Principal..... 89
Tabela 4.6 Classificação de risco para o parâmetro Pressão no nó Carrossel Principal..... 90
Tabela 4.7 Classificação de risco para o parâmetro Temperatura no nó Carrossel Principal..... 91

Tabela 4.8 Classificação de risco para o parâmetro Posição de bicos e agulhas no nó Carrossel Principal..... 93

Tabela 4.9 Classificação de risco para o parâmetro Fluxo nos bicos e agulhas no nó Carrossel Principal..... 94

Tabela 4.10 Classificação de risco para o parâmetro Tempo de injeção no nó Carrossel Principal..... 95

Tabela 4.11 Classificação de risco para o parâmetro Volume de injeção no nó Carrossel Principal..... 96

Tabela 4.12 Classificação de risco para o parâmetro Distribuição (solução de silicone) no nó Carrossel Principal..... 98

Tabela 4.13 Classificação de risco para o parâmetro Pressão no nó Estação de Reciclagem e Recirculação..... 100

Tabela 4.14 Classificação de risco para o parâmetro Pressão no nó Estação de Reciclagem e Recirculação..... 101

Tabela 4.15 Classificação de risco para os parâmetros velocidade e detecção de frascos no nó Sistema de Descarga de Frascos..... 102

Tabela 4.16 Classificação de risco para o parâmetro Detecção de Frascos no nó Zona de Alimentação..... 104

Tabela 4.17 Classificação de risco para o parâmetro velocidade no nó Zona de Alimentação..... 105

Tabela 4.18 Classificação de risco para o parâmetro posição no nó Zona de Alimentação..... 106

Tabela 4.19 Classificação de risco para o parâmetro Temperatura no nó Zona de Alimentação..... 108

Tabela 4.20 Classificação de risco para o parâmetro pressão no nó Zona de Alimentação..... 109

Tabela 4.21 Classificação de risco para o parâmetro velocidade do ar no nó Zona de Alimentação..... 110

Tabela 4.22 Classificação de risco para o parâmetro Temperatura no nó Zona de Resfriamento..... 113

Tabela 4.23 Classificação de risco para o parâmetro Velocidade no nó Mesa Rotatória Acumuladora..... 116

Tabela 4.24 Classificação de risco para o parâmetro Velocidade no nó Estações de Envase..... 117

Tabela 4.25 Classificação de risco para o parâmetro Presença de Impurezas no nó Estações de Envase..... 118

Tabela 4.26 Classificação de risco para o parâmetro Volume no nó Estações de Envase..... 120
Tabela 4.27 Classificação de risco para o parâmetro Velocidade no nó Estação de Inserção de Rolha..... 121
Tabela 4.28 Classificação de risco para o parâmetro Posição no nó Estação de Inserção de Rolha..... 122
Tabela 4.29 Classificação de risco para o parâmetro Altura no nó Estação de Inserção de Rolha..... 123
Tabela 4.30 Classificação de risco para os parâmetros velocidade e detecção de frascos no nó Sistema de Descarga de Frascos..... 124
Tabela 4.31 Classificação de risco para o parâmetro Posição no nó Estação de Aplicação de Selo..... 126
Tabela 4.32 Classificação de risco para o parâmetro Detecção de Selo no nó Estação de Aplicação de Selo..... 127
Tabela 4.33 Classificação de risco para o parâmetro Pressão no nó Estação de Recravação..... 128
Tabela 4.34 Classificação de risco para o parâmetro Peso no nó Unidade Dosadora e Placas Vaporizadoras..... 131
Tabela 4.35 Classificação de risco para o parâmetro Tempo no nó Unidade Dosadora e Placas Vaporizadoras..... 132
Tabela 4.36 Classificação de risco para o parâmetro Temperatura no nó Unidade Dosadora e Placas Vaporizadoras..... 133
Tabela 4.37 Classificação de risco para o parâmetro Fluxo no nó Unidade Dosadora e Placas Vaporizadoras..... 134
Tabela 4.38 Classificação de risco para o parâmetro Fluxo no nó Cabine Pneumática..... 136
Tabela 4.39 Classificação de risco para o parâmetro Pressão no nó Área de Trabalho..... 138
Tabela 4.40 Classificação de risco para o parâmetro Temperatura no nó Área de Trabalho..... 139
Tabela 4.41 Classificação de risco para o parâmetro Umidade no nó Área de Trabalho..... 141
Tabela 4.42 Classificação de risco para o parâmetro Integridade no nó Área de Trabalho..... 142

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABNT Associação Brasileira de Normas Técnicas

ANVISA Agência Nacional de Vigilância Sanitária

AVAC Aquecimento, Ventilação e Ar Condicionado

BPF Boas Práticas de Fabricação

CFU *Colony Forming Units* (Unidades Formadoras de Colônia)

CPFI Centro de Processamento Final

EMA *European Medicines Agency* (Agência Europeia de Medicamentos)

ERU Especificação de Requerimentos do Usuário

FDA *Food and Drug Administration* (Administração de Alimentos e Drogas)

FIOCRUZ Fundação Oswaldo Cruz

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

FTA *Fault Tree Analysis* (Análise da árvore de falhas)

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

HAZOP *Hazard and Operability Study* (Análise de Perigos e Operabilidade

HEPA Filtro de Alta Eficiência

ICH *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* (Conselho Internacional de Harmonização de Requisitos Técnicos para Produtos Farmacêuticos de Uso Humano)

IHM Interface homem-máquina

ISO *International Organization for Standardization* (Organização Internacional de Padronização)

IHM Interface homem-máquina

IVA Inspeção Visual Automática

IVM Inspeção Visual Manual

MHRA *Medicines and Healthcare Product Regulatory Agency - UK* (Agência Regulatória de Medicamentos e Produtos de Saúde – Reino Unido)

NASA *National Aeronautics and Space Administration* (Administração

	Nacional da Aeronáutica e do Espaço)
P&ID	Diagrama de Tubulação e Instrumentação
POP	Procedimento Operacional Padrão
PHA	*Preliminary Hazard Analysis* (Análise Preliminar de Riscos)
PPM	Parte por milhão
QD	Qualificação de Desempenho
QI	Qualificação de Instalação
QO	Qualificação de Operação
oRABS	*Open Restricted Access Barrier System* (Sistema de Barreira de Acesso Restrito aberto)
Pa	*Pascal* (Unidade de Pressão)
PW	Água purificada
RDC	Resolução de Diretoria Colegiada
RPN	*Risk Priority Number* (Número de Prioridade do Risco)
SARA-P	*Safe and Rapid Tranfer Airlock* (*Airlock* de transferência rápida e segura)
SAT	*Site Acceptance Test* (Teste de aceitação de Fábrica)
SIS 700	Sistema de Descontaminação do Sistema Isolador SKAN
µm	Micrômetro
UR	Umidade Relativa
VHP	*Vapor-phase Hydrogen Peroxide* (Peróxido de Hidrogênio em Fase Gasosa)
WFI	*Water for Injection* (Água para injetáveis)
WHO	*World Health Organization* (Organização Mundial de Saúde)

RESUMO

A ferramenta Análise de Perigos e Operabilidade (*Hazard and Operability Study* – HAZOP) é uma das ferramentas citadas pelo Conselho Internacional de Harmonização (ICH), em seu guia de Gestão de Riscos à Qualidade (ICH-Q9), como uma das escolhas no processo de gerenciamento de risco à qualidade. Baseada na teoria de que os eventos de risco são causados por falhas ou desvios de projeto ou de operação, a ferramenta HAZOP foi a ferramenta mais indicada, pela sua capacidade de identificar desvios nos processos a partir das condições de operação, para a avaliação e o gerenciamento de riscos da linha de envase Groninger, contida em um sistema isolador da marca SKAN, para envase asséptico de imunobiológicos. Utilizando a metodologia de estudo de caso, o trabalho foi desenvolvido de forma prospectiva com a realização de reuniões com equipes multidisciplinares, onde a experiência pregressa dos participantes contribuiu para a classificação dos riscos através da quantificação dos graus de severidade e da probabilidade de ocorrência. Foram identificados na análise dois sistemas, seis módulos e dezenove nós, divididos de acordo com suas funções e objetivos. Para o primeiro Sistema, definido como Linha de Envase, foram identificados 110 desvios, sendo 6% classificados como não desejáveis. Para o segundo Sistema, definido como Isolador, foram identificados 31 desvios, com 26% dos desvios classificados como não desejáveis. Em ambos os sistemas, nenhum desvio foi identificado como inaceitável, o que representa que o projeto de construção é extremamente robusto. Entretanto, isso não significa que na operação de rotina dos sistemas Linha de Envase-Isolador estudados, novos desvios possam aparecer. Vale ressaltar que, por se tratar de uma análise prospectiva, somente a operação de rotina dos equipamentos poderá comprovar a validade deste estudo e seu aprimoramento pelo ciclo contínuo de melhorias.

ABSTRACT

The tool Hazard and Operability Study (HAZOP) is one of the tools mentioned by International Conference on Harmonisation (ICH), on its guide Quality Risk Management (Q9) as one of the choices on the quality risk management process. Based on the theory that risk events are caused by faults or deviations of project or operation, the HAZOP tool was the most appropriated tool, by its potential of identifying process deviations from the operational conditions, to the evaluation and risk management of the Groninger filling line, contained on a SKAN isolator system for immunobiologicals asseptic filling. Applying the case study methodology, the study was developed on a prospective manner, with the accomplishment of multidisciplinary meetings, where the previous members experience contributed to the risks classification by the severity degrees and occurance probability quantification. On the analysis were identified two systems, six modules and nineteen nodes, divided according to their functions and aims. For the first system, set as Filling Line, 110 deviations were identified, being 6% classified as not desirable. For the second system, set as Isolator, 31 deviations were identified, with 26% classified as not desirable. On both systems, no unacceptable deviation was identified, showing that the construction project is extremely robust. However, it does not mean that on the evaluated Filling Line-Isolator systems routine operation, new deviations might be occur. It is worth mentioning that, because it is a prospective analysis, only the equipments routine operation will be able to prove the validity of this study e its improvement by the continuous cycle of enhancements.

1. INTRODUÇÃO

1.1 GERENCIAMENTO DE RISCO

A origem do gerenciamento de risco remonta à Segunda Guerra Mundial, período no qual começou-se a estudar o tema. No início, o foco do processo era puramente no risco e o termo usado era “Riscos puros”. Naquela época o significado era ou se tem perda, ou não tem, algo ruim acontece ou não acontece nada (D’Arcy, 2001).

No entanto, durante o período contido entre os anos 1955 e 1964 foram desenvolvidos os primeiros estudos sobre o que hoje se entende como gerenciamento de risco. Desta forma, as primeiras publicações tratavam puramente de gerenciamento de risco, sem associá-lo a um evento ou processo (Crockford, 1992). Logo após esse período, começou-se a associá-lo ao mercado financeiro, mais especificamente na área de seguros para proteção de pessoas e empresas contra perdas em acidentes. Portanto, foi no ramo financeiro onde o gerenciamento de risco mais se desenvolveu. Em paralelo, engenheiros desenvolviam modelos tecnológicos para gerenciamento de riscos (Dionne, 2013). Em 1963, Mehr e Hedges escreveram o primeiro texto sobre o tema e definiram que o seu objetivo principal era maximizar a eficiência produtiva da empresa, baseado na premissa básica de que os riscos deveriam ser gerenciados de uma maneira abrangente (D’Arcy, 2001).

Foi na década de 1980 que o gerenciamento de riscos foi incorporado ao gerenciamento de projetos, com a sua utilização em projetos norte-americanos de equipamentos de defesa (armamentos), na construção civil e em indústrias de petróleo (Williams, 1995). Nos anos 1990 intensificou-se a regulação internacional para gerenciamento de riscos nos mercados financeiros e muitos artigos e livros foram escritos sobre o tema (Santos Neto, 2007).

No que se refere à indústria farmacêutica, nas décadas de 1960 e 1970, com o incremento de regulamentações e a necessidade da obtenção de dados que comprovassem a segurança, a qualidade e a eficácia de novos medicamentos, a gestão de risco começou a ganhar destaque. Outro fator que influenciou na

necessidade de gerenciar riscos potenciais em medicamentos foram eventos inesperados como, por exemplo, o que ocorreu na década de 1960 com a talidomida, um fármaco lançado inicialmente como hipnótico não barbitúrico e que foi retirado do mercado devido aos seus efeitos teratogênicos, causando má-formação nos fetos quando administrada durante a gravidez (Saldanha, 1994). Esses eventos motivaram a criação de regulamentações em vários países da Europa. A partir desse momento criou-se a necessidade de se avaliar mais criteriosamente tudo aquilo que envolvia o desenvolvimento de novos medicamentos e os riscos a ele associados, resultando em um rápido aumento na legislação, na regulamentação e nas orientações para a geração de relatórios que fossem capazes de avaliar a segurança, a qualidade e a eficácia de novos medicamentos (Herrera, 2013).

1.1.1 Definição de risco

Segundo Slovic, Finucane, Peters e MacGregor (2004), o risco, no mundo moderno, é encarado de três maneiras fundamentais: como *sentimentos*, referindo-se às nossas reações imediatas, instintivas e intuitivas frente a um perigo; como *análise*, que remete à lógica, à razão e a resultados científicos que dão suporte ao gerenciamento de um perigo; e como *política*, que ocorre quando há um confronto entre os nossos instintos mais primitivos e a análise científica. Ainda segundo os autores, o sentimento intuitivo ainda é a forma predominante de como o ser humano avalia o risco, como está mostrado na figura 1.1.

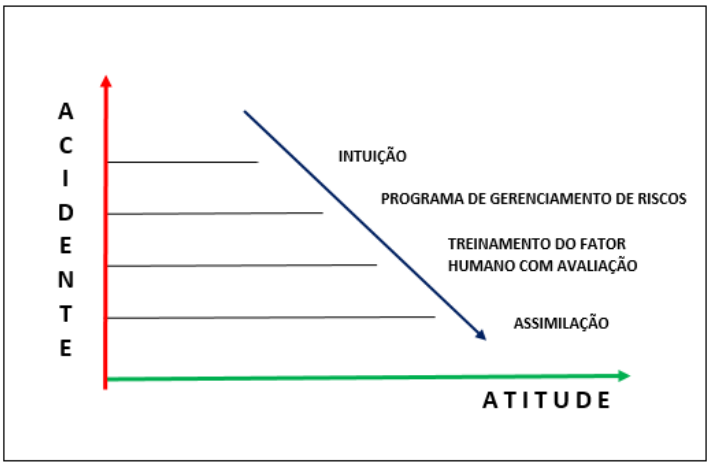

Figura 1.1 - Percepção humana do risco

A partir dessa definição, uma série de outros termos que envolvem o gerenciamento de risco são importantes também: dano passa a ser definido como o mal ou prejuízo que é causado a uma pessoa, a um objeto ou a um processo; perigo com uma potencial fonte de dano; e severidade como a quantificação das possíveis consequências de um dado perigo (ICH, 2009).

1.1.2 Gerenciamento de riscos na indústria farmacêutica

Na indústria farmacêutica, o gerenciamento de riscos ganhou força com a necessidade de assegurar a qualidade de seus produtos. Com o advento da obrigatoriedade de registrar os medicamentos previamente, obtendo, assim, a autorização para a fabricação, distribuição e venda, avaliar o nível de qualidade desses produtos passou a ser essencial.

Lucchese (2003) cita que a internacionalização da economia e suas consequências, tais como a intensificação de trocas comerciais e mudanças nas estratégias de produção como, por exemplo, a terceirização, o aumento de escala e a concentração de fábricas, causaram mudanças nas relações entre o comércio e a saúde, isto é, entre a regulamentação e o controle sanitário. Diz ainda que, enquanto para os sanitaristas a proteção e a segurança da população são preponderantes sobre os interesses comerciais, para economistas e empresários as barreiras sanitárias são obstáculos ao desenvolvimento do comércio.

A necessidade desse controle sanitário que assegurasse os requisitos essenciais à qualidade de novos produtos (segurança, qualidade e eficácia) fez com que os países criassem suas regulamentações e seus respectivos órgãos responsáveis. Nos Estados Unidos da América (EUA), o *Food and Drug Administration* (FDA), criado em 1930, e que tem, entre outros desígnios, as responsabilidades de proteger a saúde pública assegurando que fármacos/medicamentos humanos e veterinários, vacinas e outros produtos biológicos e dispositivos médicos destinados ao uso humano sejam seguros e efetivos, é o órgão governamental responsável pelo controle sanitário. Na Europa, a *European Medicines Agency* (EMA), na Inglaterra, *Medicines and Healthcare Product Regulatory Agency* (MHRA), no Canadá, *Health Canada*, etc. Todos órgãos reguladores da saúde, medicamentos e vigilância sanitária (Krapohl, 2004).

No Brasil, criada em 1999 pela Lei nº 9.782, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) é o órgão responsável pela regulação sanitária. No que tange ao

Gerenciamento e Análise de Riscos, a ANVISA passou recentemente a exigir em suas auditorias, dentro e fora do Brasil, a apresentação de programas de Análise de Riscos por parte das empresas, tendo como objetivo minimizar os riscos inerentes à produção farmacêutica. A Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 17, em vigor desde 16 de abril de 2010, dispõe sobre Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos, é a legislação pela qual é abordado intrinsecamente o escopo de gerenciamento de risco para diagnosticar problemas e definir soluções específicas e eficientes, uma vez que segundo a Resolução "os riscos são constituídos essencialmente por: contaminação cruzada, contaminação por partículas e troca ou mistura de produto (Brasil, 2010).

A criação de agências reguladoras sanitárias seguramente aumentou a qualidade dos medicamentos, sendo possível apenas comercializar aqueles que apresentassem testes e análises que comprovassem sua segurança, eficácia e qualidade. Porém, a necessidade de uma harmonização nas regulamentações, decorrente não só da globalização e da internacionalização do mercado farmacêutico, como também do favorecimento à concorrência pelo mercado de novos produtos, favoreceu o surgimento da *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharamaceuticals for Human Use* (ICH) (Carvalho, 2009).

Em 2012, a Associação Brasileira de Normas Técnicas publica a 1ª edição da norma ABNT NBR ISO/IEC 31010, que dispõe sobre "Gestão de Riscos – Técnicas para o processo de avaliação de riscos" e elaborada pela Comissão de Estudo Especial de Gestão de Riscos (ABNT/CEE-63), cujo conteúdo técnico, estrutura e redação são idênticos à ISO/IEC 31010:2009. Segundo a norma, todas as atividades de uma organização envolvem riscos que devem ser gerenciados e um de seus objetivos é provocar a reflexão sobre as boas práticas na seleção e utilização de técnicas que irão colaborar no processo de avaliação de risco (ABNT/ISO,31010/ 2012). Este documento também contribui fortemente nos estudos de análise de riscos, com conceitos e orientações que servem de base aos estudos de gerenciamento de riscos.

1.2 Conselho Internacional de Harmonização (ICH)

O Conselho Internacional de Harmonização de Requerimentos Técnicos para Registro de Medicamentos para Uso Humano iniciou-se em 1989. Mas foi no ano de 1988, quando uma delegação de representantes de agências reguladoras e de associações industriais europeias visitaram o Japão, que foram dados os primeiros

passos para sua criação. Nessa visita foram identificadas diversas diferenças de requisitos técnicos para produtos farmacêuticos de uso humano, o que representou um obstáculo para a futura cooperação entre os dois blocos econômicos. Mesmo sendo o foco principal das diferentes agências reguladoras a segurança, a qualidade e a eficácia dos medicamentos para uso humano, essas diferenças foram questionadas.

As indústrias então desenvolveram o conceito de que, reduzindo essas diferenças, os custos para o desenvolvimento de novos e promissores produtos farmacêuticos também poderiam ser reduzidos (Van der Laan e DeGeorge, 2013).

Os Estados Unidos da América e sua agência regulatória (FDA) juntaram-se ao projeto e, em outubro de 1989, em Paris, foi dada a autorização para sua execução.

Os guias do ICH não são considerados como obrigatórios e sim como orientativos. Quando um tópico específico é julgado importante por todas as partes envolvidas, como por exemplo um tópico que necessita ser harmonizado, um documento conceitual é gerado e o comitê diretor deve concordar com o seu objetivo e seu potencial impacto no desenvolvimento de novas drogas e estabelecer os marcos para a criação de uma nova diretriz. É formado então um grupo de especialistas, com a participação de todos os países membros e representantes da indústria. Como mencionado, os guias do ICH não têm autoridade até que sejam adotados e publicados nos respectivos países.

O ICH tem quatro grandes grupos de guias. São eles: qualidade, segurança, eficácia e multidisciplinaridade. Os guias de qualidade focam na condução de estudos de estabilidade, limites de impurezas e uma abordagem mais flexível da qualidade na indústria farmacêutica baseada na Análise de Riscos das Boas Práticas de Fabricação (BPF), tema central desta dissertação. Os guias de eficácia têm como principal objetivo os eventos associados a estudos clínicos, novos medicamentos originados de processos de biotecnologia e o uso da farmacogenética para a identificação de melhores alvos para medicamentos. Os guias de segurança objetivam identificar potenciais riscos tais como carcinogenicidade, genotoxicidade e reprotoxicidade e os guias de multidisciplinaridade tratam de temas que não fazem parte dos outros três guias como, por exemplo, terminologia médica e padrões para a transferência eletrônica de informações regulatórias (ICH, 2009).

Na indústria farmacêutica, os guias do ICH com maior relevância para o gerenciamento de riscos são os guias Q8, Q9 e Q10. O guia Q8 fala sobre

desenvolvimento farmacêutico, o Q9 sobre gestão de risco para a qualidade e o Q10 sobre sistema de qualidade na indústria farmacêutica.

1.2.1 Desenvolvimento Farmacêutico - Guia ICH-Q8

No guia ICH-Q8, são abordados conceitos que contribuem diretamente para a Análise de riscos, pois é essencial um profundo conhecimento do seu processo para que a análise seja robusta. O *Design Space* vai garantir a qualidade do produto através de uma combinação multidimensional e de uma interação de variáveis e parâmetros de processo, onde variações dentro desse espaço não são consideradas mudanças de processo que necessitem de alterações de registro. Outro conceito importante é a Verificação Contínua do Processo, em que todo o processo é monitorado e avaliado continuamente (Ferreira, 2004). Com o *Design Space* bem definido e com o processo monitorado continuamente, a identificação de riscos pode ser executada com mais propriedade, possibilitando um enfoque mais direcionado e, consequentemente, um tratamento mais eficaz das causas e consequências das falhas (ICH Q8, 2009).

1.2.2 Gerenciamento de Risco à Qualidade - Guia ICH-Q9

O guia ICH-Q9 trata especificamente dos Riscos à Qualidade. Em novembro de 2005, após consultas públicas e correções, o guia Q9 foi aprovado.

Neste documento evidenciou-se a necessidade de:

- dar ao Gerenciamento de Riscos uma terminologia própria, com definições e princípios;
- orientar na aplicação e operacionalização do Gerenciamento de Risco e associá-lo à tomada de decisões;
- definir claramente os desígnios e as responsabilidades dos órgãos reguladores e das empresas;
- definir os canais de comunicação e as informações que devem ser compartilhadas entre empresas e órgãos reguladores;
- demonstrar como o Gerenciamento de Riscos pode ser aplicado na priorização da aplicação de investimentos;

- estabelecer a associação entre Gerenciamento de Riscos, Desenvolvimento Farmacêutico e Ciclo de Vida do produto (Ferreira, 2004).

Este Guia define o risco como a combinação de probabilidades de ocorrência de dano e a sua severidade. Define ainda o gerenciamento de risco como a aplicação, de forma contínua, de políticas de gestão de qualidade, de procedimentos e de práticas às tarefas de avaliação, controle, comunicação e revisão de riscos (ICH Q9, 2005).

Segundo o ICH Q9, o Gerenciamento de Risco à Qualidade é um importante componente para um sistema de qualidade efetivo. Seu objetivo é focar na aplicação dos princípios do Gerenciamento de Risco à Qualidade e nas suas ferramentas para as diversas etapas do processo farmacêutico.

O ICH Q9 fala sobre a aplicação do Gerenciamento de Riscos aos medicamentos (sintéticos, biológicos e biotecnológicos), matérias-primas e materiais de embalagem e rotulagem. Compreende também a aplicação do Gerenciamento de Riscos às diferentes fases do ciclo de vida de um produto: desenvolvimento, fabricação, distribuição, inspeção e revisões. É o conceito de que a qualidade do produto deve ser mantida durante todo o seu ciclo de vida. A aplicação adequada de seus princípios e ferramentas vai permitir, em caso do surgimento de algum problema relativo à qualidade do produto, que tomadas de decisão sejam mais rápidas e efetivas.

O objetivo do ICH Q9 é oferecer uma abordagem sistemática do Gerenciamento de Riscos à Qualidade. Ele fornece princípios e ferramentas que irão dar um embasamento para decisões baseadas nos riscos identificados, tanto para a indústria quanto para os órgãos reguladores. Aliás, a presença desses dois “atores” enfatiza o outro grande objetivo do guia, que é a harmonização na aplicação de seus princípios para a manutenção da qualidade do produto, para a interpretação de resultados e o seu uso na tomada de decisão.

Na aplicação do ICH Q9 é necessária uma descrição sistemática e minuciosa do processo para controle, comunicação e revisão dos riscos à qualidade. Como mencionado anteriormente, a análise dos riscos é aplicada a todo o ciclo de vida do produto e inclui princípios básico e ferramentas que vão auxiliar no mapeamento e controle dos riscos. Além disso, a avaliação do risco deve ser sempre baseada no conhecimento científico/técnico, deve estar sempre ligada à saúde do paciente e cobrir todo o ciclo de vida do produto.

Vale ressaltar a dificuldade em se alcançar um consenso quando se usa o Gerenciamento de Risco. Baseado na definição de risco adotada pelo ICH Q9, onde RISCO é a combinação de probabilidades de ocorrências de danos e sua severidade, diferentes gestores terão diferentes percepções dos potenciais danos, adotarão diferentes probabilidades de ocorrências para cada dano e em diferentes níveis de severidade (ICH Q9, 2005).

Atualmente, o gerenciamento de risco na indústria farmacêutica é uma atividade essencial no planejamento, na prevenção, na mitigação e no tratamento de tudo aquilo que possa, de alguma forma, oferecer perigo à qualidade de um produto ou processo ao longo do toda a cadeia produtiva.

O processo geral de Gerenciamento de Riscos engloba a avaliação, o controle, a comunicação e a revisão dos riscos associados à qualidade do produto ao longo de seu ciclo de vida (figura 1.2). É um processo bem definido que permite identificar, entender os riscos e prover embasamento para se tomar decisões (ICH Q9, 2005).

Figura 1.2 - Aplicação do Gerenciamento de Risco à qualidade no Ciclo de Vida durante o ciclo de vida do produto (Adaptado de Ferreira, 2004).

A figura 1.3 mostra um modelo proposto pelo ICH Q9 para o processo de Gerenciamento de Riscos. Nesse diagrama podem ser identificados três grupos distintos. No primeiro grupo, a avaliação do risco, que está associada ao desenvolvimento do processo, seguido do controle do risco, onde é desenvolvida a

estratégia para controle e, por fim, a revisão do risco, indicando a necessidade de melhoria contínua.

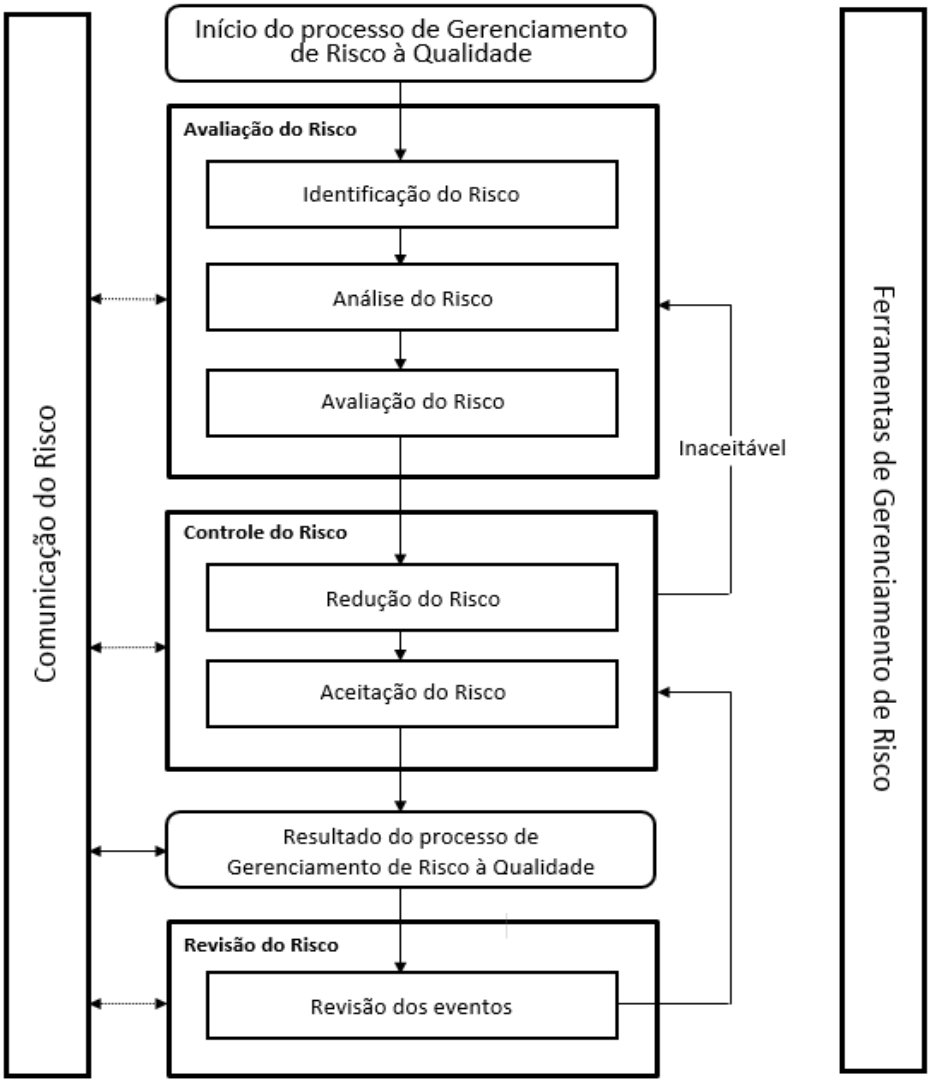

Figura 1.3 - Modelo de Processo de Gerenciamento de Risco à Qualidade (ICH, 2005)

No processo de gerenciamento de riscos, quatro etapas devem ser priorizadas:

a) Avaliar o risco. Essa etapa compreende as atividades de identificar os perigos, analisar e avaliar os riscos associados a esses perigos. Aqui, é muito importante que o risco esteja bem definido e o problema bem descrito, pois dessa forma, as informações necessárias para direcionar as perguntas sobre o risco e a aplicação da ferramenta adequada serão mais eficazes. É o desenvolvimento do processo.

b) Controlar o risco. Aqui o objetivo é reduzir o risco a um nível aceitável, usando um esforço proporcional a sua relevância. São tomadas decisões para mitigar e/ou aceitar o risco. É o desenvolvimento da estratégia de controle.
c) Revisar o risco. Deve ser desenvolvido um sistema de monitoramento contínuo de riscos.
d) Comunicar o risco. Consiste no compartilhamento das informações sobre o risco e o gerenciamento do risco. A comunicação pode ser feita em qualquer estágio do processo e tudo deve ser documentado. Além dos tomadores de decisão, outras partes podem ser incluídas na comunicação, como por exemplo a empresa, órgãos reguladores, pacientes, parceiros, etc. O conteúdo da informação pode conter aspectos inerentes a existência, natureza, probabilidade, forma, severidade, aceitabilidade, controle, tratamento, detectabilidade, ou qualquer outro aspecto do risco à qualidade.

A aplicação do Gerenciamento de Riscos à Qualidade pode se dar por diferentes metodologias e através da utilização de diferentes ferramentas, sempre objetivando a geração de material documentado, claro e reprodutível que permita avaliar a probabilidade, a severidade e, se necessário, a detectabilidade de um risco.

As ferramentas de análise e avaliação de riscos podem ser aplicadas em diferentes etapas do ciclo de vida de um produto e geram relatórios e planilhas formais que, usadas em conjunto com ferramentas estatísticas, vão dar mais flexibilidade na aplicação dos princípios do Gerenciamento de Risco à Qualidade. As ferramentas são primordialmente utilizadas na identificação, análise, avaliação e controle dos riscos e alguns métodos, tais como fluxogramas, planilhas, mapeamento de processo, diagrama de causa e efeito (Ishikawa), também podem ser utilizados como suporte às ferramentas de análise de riscos, organizando os dados e facilitando tomadas de decisão (ICH Q9, 2005).

1.2.2.1 Ferramentas de Análise de Risco

Normalmente a atividade de Gerenciamento de Riscos requer participação multidisciplinar. Ainda que não seja obrigatório, recomenda-se que as responsabilidades sejam compartilhadas por gestores de diferentes áreas em função do conhecimento específico de cada uma nas atividades envolvidas no processo

avaliado. O profundo conhecimento do processo é fundamental na avaliação dos riscos. A seleção dos membros deve ser ligada à natureza do processo envolvido.

As ferramentas de análise de riscos podem ser usadas isoladamente ou combinadas, dada a sua flexibilidade. Além disso, podem ser usadas de forma qualitativa ou quantitativa. Seu objetivo é prover meios documentados, sistemáticos e que sejam reprodutíveis possibilitando a avaliação dos riscos em relação à probabilidade, severidade e detectabilidade. São basicamente utilizadas na identificação, análise, avaliação e controle dos riscos. A seguir são apresentadas brevemente as ferramentas mais comumente utilizadas dentro da indústria farmacêutica, segundo o ICH (ICH Q9, 2005).

1.2.2.1.1 Análise Preliminar de Riscos (Preliminary Hazard Analysis – PHA)

A Análise Preliminar de Riscos é uma ferramenta de análise baseada no conhecimento e experiência prévios de perigos ou falhas para a identificação de situações futuras que possam gerar perigos, situações perigosas ou eventos que possam causar danos, bem como para estimar a probabilidade de ocorrência para uma determinada atividade, instalação, produto ou sistema. Pode ser utilizado na análise de sistemas já existentes, na priorização de perigos, no desenvolvimento de instalações, processos e produtos e no desenvolvimento de projetos em que poucas informações estão disponíveis (ICH Q9, 2005).

A origem da Análise Preliminar de Riscos remonta da área militar, utilizada inicialmente na revisão de sistemas de mísseis. Eram sistemas de alto risco em função dos mísseis terem sido desenvolvidos para operar com combustíveis líquidos extremamente perigosos. A aplicação da Análise Preliminar de Riscos objetivava verificar a possibilidade de evitar a utilização de tais materiais, bem como também de procedimentos de alto risco e, caso a utilização desses materiais e procedimentos fossem inevitáveis, se estudar e implantar medidas preventivas de acidentes (Herrera, 2013).

A PHA funciona como um método indutivo com análise preliminar. Ela identifica e classifica os possíveis riscos em um dado sistema através da análise prévia dos perigos que, no futuro, possam afetar atividades, produtos ou sistemas.

É aplicada principalmente no início do desenvolvimento de um projeto, para analisar um sistema em operação ou para priorizar riscos em casos em que técnicas mais complexas não podem ser usadas. É importante também no desenvolvimento

de novos sistemas onde há alto grau de inovação que, por serem ainda pouco conhecidos, há uma carência de experiência na identificação e análise dos seus riscos. A PHA tem também utilidade na revisão da segurança em sistemas já operacionais, revelando riscos que possam não ser percebidos durante as operações de rotina (ABNT/ISO 31010/2012).

A PHA é uma ferramenta da análise prévia qualitativa, cujo objetivo é identificar e determinar os riscos e as respectivas medidas preventivas antes do início da operação do sistema. Questões relacionadas à segurança são padronizadas e os possíveis riscos do processo são descritos e classificados. Após descrição, identificam-se causas e efeitos desses riscos, possibilitando, dessa forma, a elaboração de ações preventivas e/ou corretivas das possíveis falhas detectadas.

A categorização dos riscos vai permitir priorizá-los, gerando uma hierarquia que, de acordo com o nível de prejuízo ou dano por ele causado, mais rapidamente ele poderá ser tratado. Esta priorização também será importante na escolha para a alocação de recursos para o tratamento e controle dos riscos.

A aplicação da ferramenta consiste de diferentes etapas, definidas por De Cicco e Fantazzini (1994):

a) revisão de problemas previamente conhecidos, comparando-os a sistemas similares para a identificação de riscos no sistema em desenvolvimento;
b) revisão dos objetivos principais do sistema, destacando-se exigências de desempenho, principais funções e procedimentos, ambientes de operação e outros;
c) determinação dos principais riscos, identificando aqueles riscos com potencial para causar lesões imediatas e diretas, danos a equipamentos e perdas de diferentes naturezas;
d) determinação dos riscos iniciais e contribuintes, com a elaboração de uma série de riscos, associando os riscos iniciais e contribuintes aos riscos principais;
e) revisão das medidas de controle e mitigação de riscos através de *brainstorming* para seleção das melhores opções que sejam compatíveis com o sistema em questão;
f) análise de métodos para restrição de danos, limitando os danos gerados em caso de perda do controle de riscos;
g) indicação dos responsáveis pelas ações corretivas e/ou preventivas com descrição das atividades a desenvolver.

A PHA é uma ferramenta de grande utilidade na análise de novos projetos, sistemas ou equipamentos, porém, a associação a outras ferramentas pode ser útil quando uma informação técnica mais detalhada se faz necessária (ICH Q9, 2005).

A vantagem na utilização da PHA é a sua facilidade de adaptação à maioria das situações, enquanto que as desvantagens consideram que é uma ferramenta relativamente desestruturada, podendo não identificar alguns riscos potenciais e o alto tempo de execução.

1.2.2.1.2 Análise do Modo e Efeito de Falha (Failure Mode Effects Analysis – FMEA).

A FMEA foi aplicada inicialmente na indústria aeroespacial como uma ferramenta para a prevenção de acidentes aéreos e com foco principal na segurança. No final do século XX a indústria automotiva utilizou FMEA como uma ferramenta de melhoria da qualidade (Wessiani e Sarwoko, 2015).

Essa ferramenta prevê os potenciais modos de falha para um processo e seus prováveis efeitos no resultado e/ou performance do produto. Este método depende do entendimento do produto e do processo, no entanto a necessidade de informações e registros de eventos não desejados durante a vida útil do equipamento inviabiliza o uso desta técnica em equipamentos novos, nos quais não existem dados históricos que permitam estabelecer a frequência e até a severidade de desvios na sua operação. É usado para priorizar riscos e monitorar a efetividade das atividades de controle de risco (IEC 60812/2006).

A análise por FMEA pode ser qualitativa ou quantitativa e permite analisar os modos de falhas em um processo ou equipamento. Essa ferramenta depende muito do profundo entendimento de interação entre o produto, os equipamentos e o processo. Nela, o tratamento dos riscos pode ser priorizado de acordo com o produto da sua severidade, ocorrência e detectabilidade, segundo a fórmula:

RPN = S x O x D, onde RPN = número de prioridade do risco (*Risk Priority number)*

No decorrer de sua aplicação, as falhas são avaliadas individualmente e suas consequências são analisadas e registradas separadamente (Herrera, 2013).

A análise realizada por FMEA, assim como nas outras ferramentas de análise de riscos, deve ser feita por uma equipe multidisciplinar. Deve ser disponibilizado o maior número possível de informações, documentos, procedimentos, diagramas,

manuais; e toda essa informação deve ser compartilhada por toda a equipe envolvida na aplicação da ferramenta para que todos possam entender claramente a operação, os equipamentos envolvidos nessa operação, as etapas do processo e tudo aquilo que seja pertinente.

Características do processo, tais como parâmetros, limites de operação, restrições de operação, fatores ergonômicos, função e objetivos do sistema devem ser conhecidas antes da aplicação da ferramenta.

Para a aplicação dessa ferramenta, De Cicco e Fantazzini (1994) propuseram o seguinte procedimento:

a) dividir o sistema em módulos que podem ser efetivamente controlados;
b) traçar diagramas de blocos funcionais do sistema e módulos, para determinar os interrelacionamentos existentes;
c) preparar um *checklist* dos componentes de cada módulo e sua função específica;
d) determinar através da análise de projetos e diagramas, os modos possíveis de falha que possam afetar outros componentes;
e) indicar os efeitos de cada falha sobre outros componentes e como esta afeta a operação do mesmo;
f) estimar a gravidade de cada falha específica de acordo com as categorias de risco, para possibilitar a priorização de alternativas;
g) indicar os métodos disponíveis para detecção de cada falha específica;
h) formular possíveis ações de compensação e reparos que podem ser adotadas para eliminar ou controlar cada falha específica e seus efeitos;
i) determinar as probabilidades de ocorrência de cada falha específica para possibilitar a análise quantitativa.

1.2.2.1.3 Análise da árvore de falhas (Fault Tree Analysis – FTA).

Essa ferramenta foi desenvolvida em 1962 para a Força Aérea Americana pela empresa *Bell Telephone Laboratories*. Seu objetivo era avaliar o sistema *Minuteman*, um míssil intercontinental.

O FTA adota as falhas da funcionalidade de um produto ou processo. As falhas sistêmicas são avaliadas separadamente, mas podendo combinar múltiplas causas de falhas pela identificação de causas em cadeia. Os resultados são expostos em

forma de uma árvore de modos de falhas. Pode ser utilizado para estabelecer um caminho até a causa raiz da falha, sendo aplicado na investigação de reclamações ou desvios (Clemens, 1993).

O FTA consiste de uma representação gráfica dos caminhos de um sistema que levam a um evento indesejável. Há uma interação entre os diferentes caminhos através de eventos e condições usando-se símbolos padrões. As ocorrências podem ser quantificadas atribuindo-se a elas uma probabilidade numérica.

Aplica-se o FTA, preferencialmente, nos seguintes casos:

- em vultuosas e claras ameaças de perda, isto é, alto risco;
- quando há diversos potenciais contribuintes para um incidente;
- em sistemas complexos ou com diversos elementos;
- quando há eventos indesejáveis já identificados;
- em casos em que a causa de incidentes é confusa.

Quando utilizado, o FTA gera uma série de informações, relatórios e/ou documentos que vão auxiliar na análise dos riscos existentes:

- uma visualização gráfica da cadeia de eventos que levou ao evento gerador da perda;
- a identificação dos possíveis contribuintes críticos para a falha;
- um entendimento aprimorado das características do sistema;
- uma percepção qualitativa/quantitativa da probabilidade de um dado evento de perda analisado;
- identificação dos recursos empenhados para prevenir a falha;
- uma orientação no sentido da redistribuição de recursos para otimização do controle de risco;
- documentação de resultados analíticos.

Na elaboração da árvore de falhas é usada uma simbologia básica, onde símbolos lógicos representam eventos, etapas, “entradas”, “saídas” e a relação entre eles. A figura 1.4 mostra os símbolos utilizados.

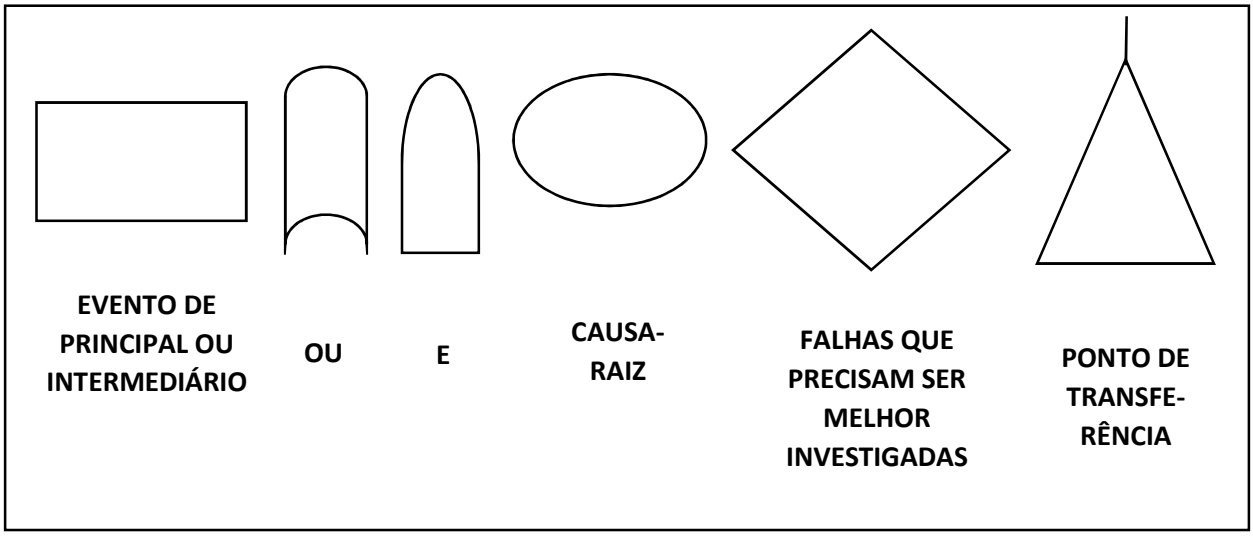

Figura 1.4 – Simbologia da árvore de falhas do FTA (Clemens, 1993)

A partir dessa simbologia é então elaborada a árvore de falhas, mostrada na figura 1.5.

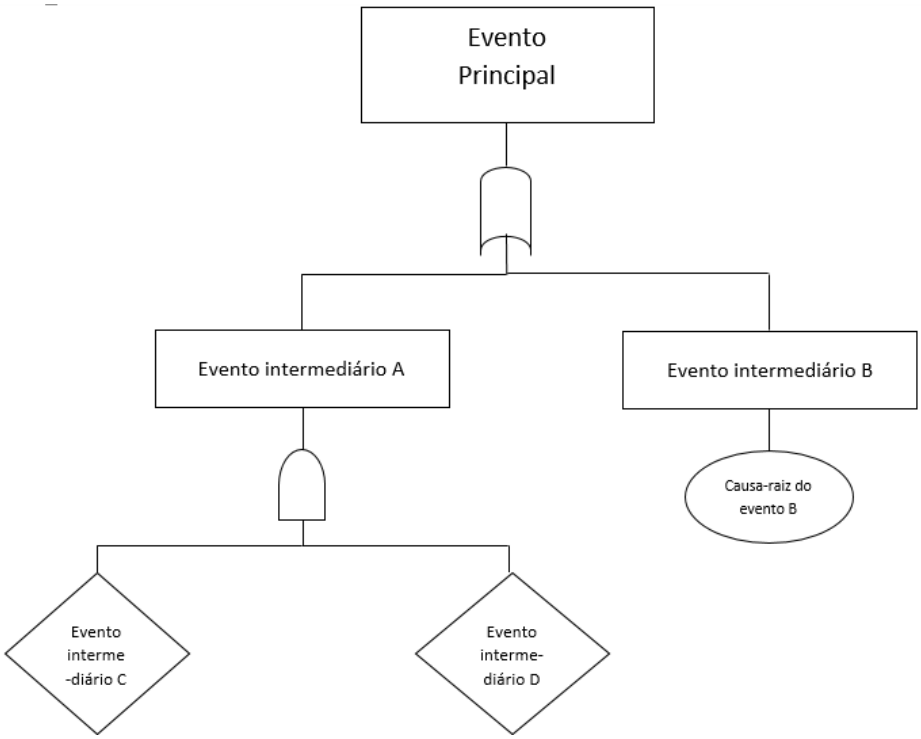

Figura 1.5 - Exemplo da Análise da árvore de falhas (Adaptado de Clemens, 1993)

O FTA tem uma abordagem dedutiva, estruturada e de fácil entendimento, onde

são determinadas as causas das falhas do sistema, foco principal da análise. O efeito é conhecido, porém a causa é desconhecida e são analisadas as interações de múltiplas falhas para um específico evento indesejado.

A principal desvantagem do FTA é que sua aplicação se dá após o evento já ter ocorrido. Além disso, as incertezas na probabilidade dos eventos básicos podem afetar a probabilidade do evento topo, o que irá gerar um elevado nível de incerteza em sistemas pouco conhecidos. Uma outra desvantagem é que sua forma binária (falha/não falha) impossibilita a verificação de falhas condicionais (IEC 61025/1990).

1.2.2.1.4 Análise de Perigos e Pontos Críticos de Controle (Hazard Analysis and Critical Control Points – HACCP)

O HACCP é uma ferramenta para garantir a qualidade, a confiabilidade e a segurança do produto de forma sistêmica, pró-ativa e preventiva. É uma abordagem estruturada que aplica princípios técnicos e científicos para analisar, avaliar, prevenir e controlar os riscos. É constituído de sete etapas e pode ser usado para identificar e gerenciar riscos associados a perigos físicos, químicos e biológicos. O resultado de uma análise HACCP fornece informação de gerenciamento de risco que facilita o monitoramento de pontos críticos do processo de fabricação e de outras fases do ciclo de vida do produto.

Usado pela primeira vez no ano de 1959, pela Pillsburg Company, junto com a NASA (*National Aeronautics and Space Administration*) e o US Army Laboratories, em Natick o HACCP tinha o objetivo de desenvolver um programa de qualidade que, utilizando algumas técnicas, desenvolvesse o fornecimento de alimentos para os astronautas da NASA (Figueiredo e Neto, 2001).

O conceito do HACCP permite um estudo de forma sistemática para identificar os perigos, avaliar sua probabilidade de ocorrência durante o processamento, a distribuição ou o uso do produto e estabelecer formas de controla-los. Ele se baseia na aplicação de princípios técnicos e científicos de prevenção, com o objetivo de garantir a inocuidade de todas as etapas que envolvem um produto, da sua fabricação ao seu consumo.

Basicamente, o HACCP foca na prevenção e não apenas na inspeção do produto terminado e seus sete princípios são:

- identificar os perigos através de uma análise e identificação de medidas preventivas para cada etapa do processo;
- determinar quais são os Pontos Críticos de Controle;
- estabelecer os limites críticos de cada Ponto Crítico de Controle;
- monitorar cada Ponto Crítico de Controle por um sistema efetivo;
- estabelecer medidas corretivas sempre que o monitoramento indicar que os Pontos Críticos de Controle estarem fora de sua faixa;
- definir procedimentos para verificar se a ferramenta está funcionando efetivamente;
- documentar e registrar.

A figura 1.6 mostra, em forma de esquema, os sete passos do HACCP.

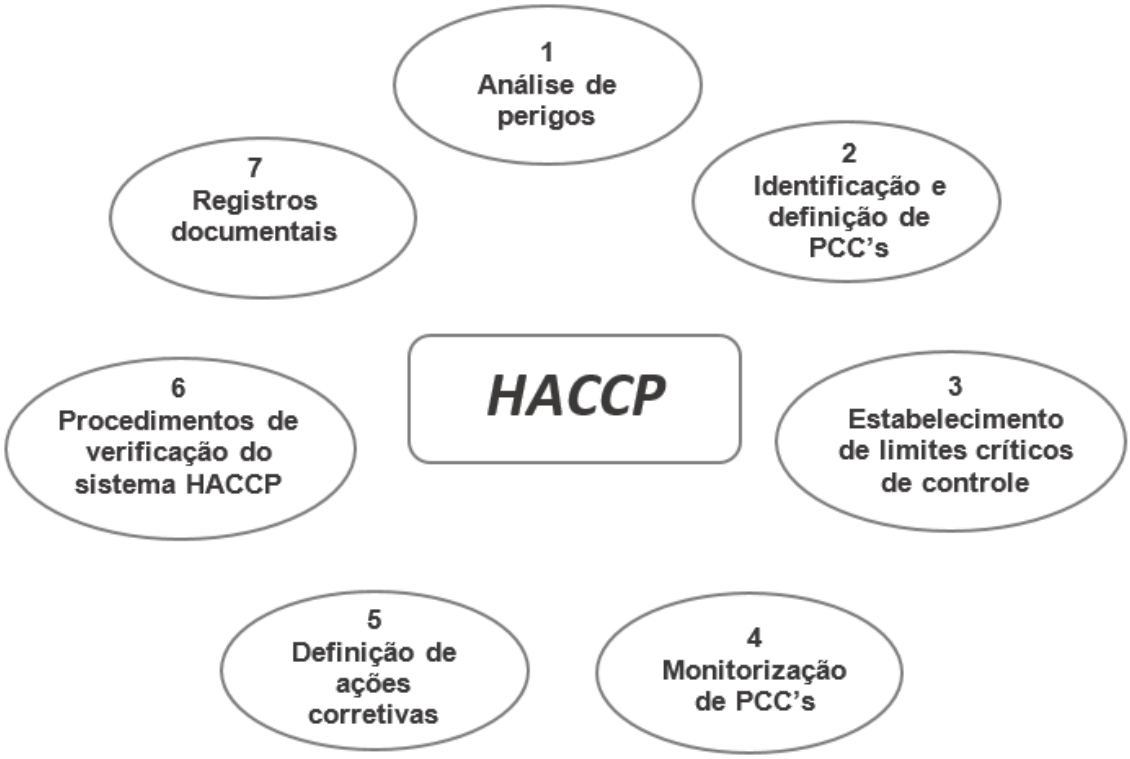

Figura 1.6 – Os sete passos do HACCP (Adaptado de Cusato, Tavolaro e Oliveira, 2011)

O HACCP é largamente aplicado para identificar e gerenciar riscos associados a perigos físicos, químicos e biológicos. Para isso, é necessário que haja um conhecimento suficiente do sistema que permita uma identificação efetiva dos Pontos Críticos de Controle. A indústria de alimentos aplica o HACCP com frequência, podendo controlar qualquer ponto do sistema de fabricação alimentícia, envolvendo

um estudo sistemático dos ingredientes, do produto, das condições de fabricação, manuseio, armazenagem, embalagem, distribuição e consumo (Pierson e Corlett, 1992).

As principais vantagens do HACCP: a) é uma ferramenta que foca na prevenção; b) é específica, porém flexível; c) realiza um processo de gestão integral de riscos; d) mantém registros para questões de conformidade e responsabilidade do produto.

1.2.2.1.5 Análise de Perigos e Operabilidade (Hazard and Operability Study – HAZOP)

HAZOP é uma ferramenta baseada na teoria de que os eventos de risco são causados por falhas ou desvios de projeto ou de operação. Consiste de uma técnica de *brainstorming* para a identificação de perigos usando palavras-chave (além de, mais, não, parte de) que são relacionadas a parâmetros relevantes ao processo, como por exemplo, temperatura, contaminação. Dessa forma, a identificação de potenciais desvios na concepção do *design* ou processo é favorecida. É uma ferramenta aplicada a processos de fabricação de uma forma ampla a para a avaliação de perigos à segurança de processos.

A origem do HAZOP se deu nos anos 1960, na divisão de produtos químicos da ICI (*Imperial Chemical Industries*), na Inglaterra. Nessa época, um grupo de três pessoas, em reuniões periódicas ocorridas durante quatro meses, se juntava para estudar o projeto de uma nova planta de fenol. No início foi usada uma técnica chamada “Extermínio Crítico”, a qual buscava alternativas. O foco foi então trocado para a busca de riscos. O método foi posteriormente melhorado na empresa, mudou o nome para Estudo de Operabilidades e passou a ser parte integrante do procedimento existente na empresa de Análise de Perigos (Galante, Bordalo e Nobrega, 2014). Em 1974, em um curso oferecido pelo *Institution of Chemical Engineers (IChemE)* sobre segurança, esse procedimento foi incluído no programa. Ainda em 1974 o primeiro artigo foi publicado e em 1977 a Associação de Indústrias Químicas publicou um guia. O termo HAZOP foi utilizado pela primeira vez por Kletz em 1983. A figura 1.7 mostra um exemplo da relação entre as fases de um projeto e o ciclo de vida do produto (Dunjó *et al*., 2010).

É considerada atualmente a primeira ferramenta de escolha para a identificação de vulnerabilidades no desenho de um processo e é usado mundialmente nas

indústrias de processos. É usualmente aplicado em novas plantas, mas também já tem sido bem aplicado em alterações de plantas já existentes. Documentação de processos, plantas-piloto, operações laboratoriais que ofereçam perigo, operações de emergência, investigações de incidentes e atividades de comissionamento e descomissionamento são outras aplicações da ferramenta (Crawley e Tyler, 2015).

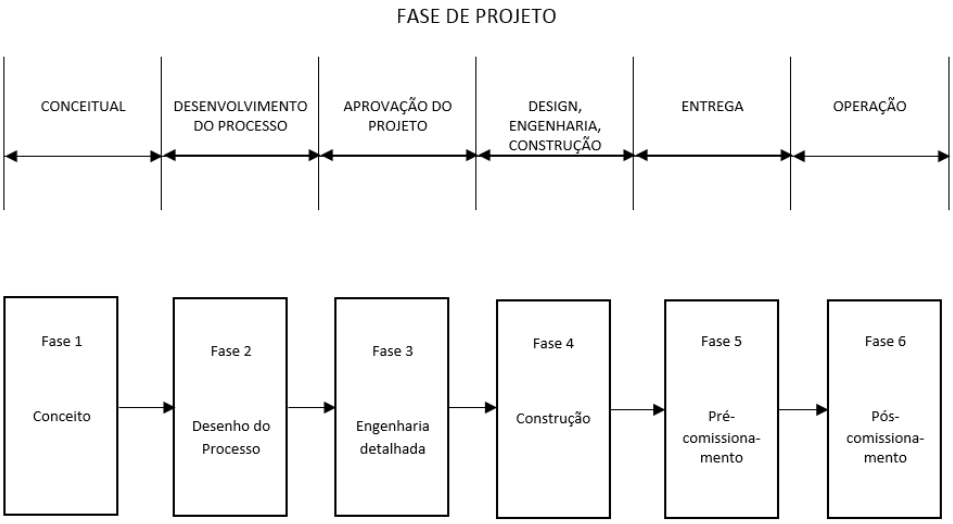

Figura 1.7 - Relação entre o estudo de um projeto de 6 fases e o ciclo de vida do produto (Adaptado de Crawley e Tyler, 2015).

O estudo do HAZOP é baseado na análise estruturada de um sistema, processo ou operação onde informações detalhadas de design são disponibilizadas e tratadas por uma equipe multidisciplinar. O trabalho dessa equipe multidisciplinar favorece o estímulo individual de criação da equipe envolvida, minimiza os riscos de haver esquecimentos de algum ponto importante e favorece a interação de diferentes setores da empresa através de colaboradores que irão compartilhar conhecimentos diversos do sistema e/ou operação em estudo para que os objetivos finais sejam atingidos (IEC 61882/2001).

Para que um estudo utilizando HAZOP seja efetivo, alguns fatores são importantes (Crawley e Tyler, 2015):

- grau de precisão e complementação dos documentos e outros dados utilizados na fase de estudo;
- *expertise* da equipe técnica;

- habilidade da equipe em visualizar adequadamente os desvios, suas causas e consequências;
- capacidade da equipe em focar os esforços nos perigos mais importantes e prioritários.

Como toda ferramenta de análise de risco, o HAZOP tem vantagens e desvantagens.

Vantagens:

- pode ser empregado tanto na fase do projeto de um sistema, processo ou equipamento quanto no sistema já operacional;
- sistematicidade, flexibilidade e abrangência para a identificação de perigos e problemas operacionais;
- a troca de ideias nas reuniões uniformiza o grau de conhecimento da equipe e gera informações úteis para análises subsequentes;
- maior entendimento do processo pela equipe multidisciplinar, facilitando a identificação mais rápida de desvios durante a operação.

Desvantagens:

- avalia apenas as falhas de processo para determinar as potenciais anormalidades de engenharia;
- requer equipe multidisciplinar com qualificação e experiência para implementação.

1.2.3 Sistema de Qualidade Farmacêutico - Guia Q10

Fechando o escopo de instruções orientativas, outro Guia extremamente importante na Gestão de Riscos é o ICH-Q10 que em suas diretrizes procura estabelecer e manter o estado de controle sobre produtos e processos para facilitar a melhoria continua. Nele é descrito um modelo para um sistema efetivo de gerenciamento da qualidade na indústria farmacêutica. São definidas responsabilidades gerenciais, política de qualidade, planejamento de qualidade, gerenciamento de recursos, comunicação, ciclo de vida do produto, tratamento de

desvios, controle de mudanças, monitoramento de performance do processo e de qualidade do produto. Assim como o ICH-Q8 e o seu conteúdo, o ICH-Q10 fornece ferramentas e conceitos para uma abordagem mais segura e robusta num processo de Análise de Riscos, pois geram um profundo conhecimento do processo como um todo, desde a fase do desenvolvimento de um novo produto até a sua descontinuação. Além disso, a Análise de Riscos atua como um importante componente para um efetivo sistema de qualidade.

Na indústria farmacêutica os três guias atuam conjuntamente em diferentes estágios ao longo de todo o ciclo de vida de um produto. Englobam as atividades de formulação (definição do perfil-alvo de qualidade, estudos de pré-formulação, análise da formulação, seleção e otimização), desenvolvimento de processo (análise do processo, desenvolvimento de escala laboratorial, *scale-up*) e fabricação (fabricação em escala comercial, liberação de lotes, verificação e melhoria contínua).

Um desenvolvimento científico eficiente e robusto, combinado com o gerenciamento de riscos à qualidade e o sistema de qualidade farmacêutico irão aumentar a qualidade do medicamento e a eficiência da fabricação. Juntos, ICH-Q8, ICH-Q9 e ICH-Q10 proporcionam uma abordagem sistemática e baseada no risco e na ciência ao desenvolvimento e fabricação farmacêutica (ICH-Q10, 2008).

1.3 Bio-Manguinhos

Fundado em 1976, o Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos (Bio-Manguinhos) é a unidade da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) responsável pelo desenvolvimento tecnológico e pela produção de vacinas, reativos e biofármacos voltados para atender prioritariamente às demandas da saúde pública nacional.

Bio-Manguinhos investe continuamente em inovação e desenvolvimento tecnológico e detém o domínio de tecnologias de ponta e avançados processos de produção. Os investimentos na ampliação e modernização da infraestrutura, a readequação e expansão das áreas já existentes e a aquisição e manutenção de equipamentos são partes integrantes do processo de inovação de Bio-Manguinhos (Bio-Manguinhos/FIOCRUZ, 2016).

Pensando na modernização de produtos e processos, para manter a excelência na readequação das áreas de processo, bem como para buscar processos com um menor nível de risco possível, foi feita a aquisição de uma nova linha de envase de vacinas e biofármacos que ficará localizada no Centro de Processamento Final (CPFI)

de Bio-Manguinhos. Nosso trabalho vai ao encontro a estas novas iniciativas e propusemos um estudo de caso para avaliar e gerenciar os riscos à qualidade do processo de envase nessa nova linha de envase.

Nosso estudo de caso se refere a linha de envase para a embalagem primária da Vacina Pneumocócica 10-valente, uma vacina conjugada polissacarídica indicada para vacinação ativa (World Health Organization - WHO, 2007).

Essa vacina faz parte de um processo de transferência de tecnologia junto à empresa *GlaxoSmithkline Biologicals SA*.

1.4 Gerenciamento de riscos em Bio-Manguinhos

Bio-Manguinhos estabeleceu um programa de Gerenciamento de Riscos à Qualidade baseando-se em normas e guias de órgãos reguladores nacionais e internacionais, como é mostrado na figura 1.8. O objetivo é definir a estrutura para o gerenciamento de riscos à qualidade de processos, sistemas e equipamentos (operantes ou em fase de projeto) que possam interferir na qualidade do produto ou que estejam sujeitos a exigências regulatórias.

No programa foi definido um grupo de trabalho com o objetivo de elaborar o Programa de Gerenciamento de Riscos à Qualidade, elaborar os procedimentos referentes às ferramentas de análise de riscos, realizar análise de riscos para processos e projetos, identificar ações de mitigação e recomendações para tratamento dos riscos e acompanhamento dos planos de ação estabelecidos para tratamento dos riscos (Bio-Manguinhos/FIOCRUZ, 2016).

Fazem parte deste grupo de trabalho especialistas de diversas áreas, formando uma equipe multidisciplinar de especialistas com *expertise* em áreas distintas. Ainda nesse programa são atribuídas responsabilidades de cada membro do grupo de especialistas, são definidos termos técnicos utilizados durante todo o processo de gerenciamento de riscos, são desenhados os modelos de relatórios e, finalmente, facilitada a comunicação dos riscos.

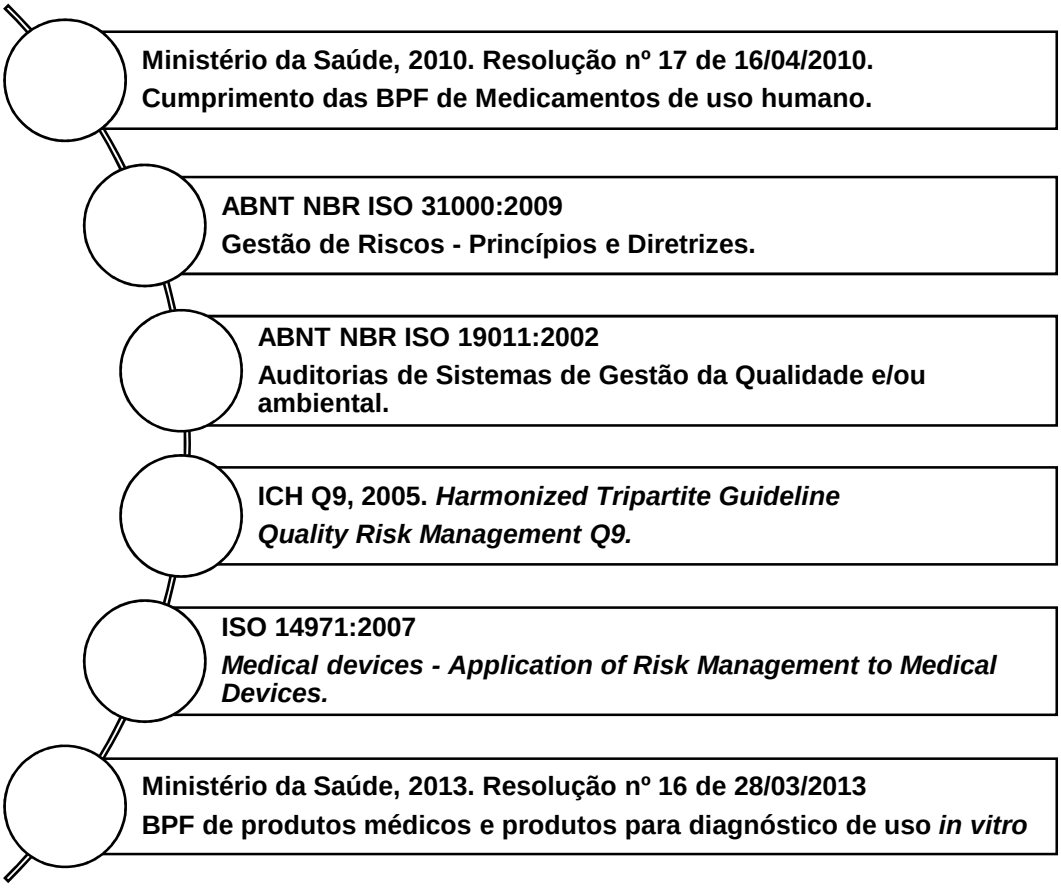

Figura 1.8 - Normas e guias de órgãos reguladores (Bio-Manguinhos, 2016)

Apoiado neste programa de Gerenciamento de Riscos à Qualidade de Bio-Manguinhos, este trabalho visa contribuir, não só para a adequação às recomendações das agências reguladoras como também para a melhoria dos processos no Centro de Processamento Final (CPFI), através do estudo de sistemas de envase e da tecnologia de isoladores.

1.5 Sistemas de Envase

Existem hoje diferentes tecnologias de envase asséptico bem estabelecidas no mercado. Frascos abertos, ampolas, *blow-fill-seal* (sopro-enchimento-selagem/BFS) e seringas pré-envasadas são algumas dessas tecnologias. Mais recentemente, nos anos 2000, foi desenvolvida a tecnologia de envase em frascos fechados (*closed-vial technology*) (Verjans, 2012).

No entanto, recipientes (frascos, ampolas, seringas, etc), sistemas de fechamento (rolhas, êmbolos) e as agulhas de enchimento (mesmo operando em

condições de ambiente controlado), estão sujeitas a um tempo de exposição e a uma área de superfície exposta, o que pode oferecer um risco de contaminação.

1.5.1 Linha de Envase Groninger

O estudo deste trabalho se baseia na análise em uma linha de envase, marca Groninger, totalmente automatizada, em fluxo unidirecional, composta por 4 distintos módulos: I) módulo de lavagem de frascos, composto por 4 componentes; II) túnel de Despirogenização, composto por 3 componentes; III) módulo de envase e inserção de rolha, composto por 4 componentes e; IV) módulo de recravação, composto por 2 componentes, que podem ser visualizados na figura 1.9. O equipamento tem uma capacidade de produção de até 36.000 frascos/hora, dependendo das características do produto, volume a ser envasado e tamanho do frasco. Toda a operação de envase ocorre sob um sistema isolador. No entanto, a sala em que a linha de envase será montada foi definida como uma sala de classificação de ar limpo grau D.

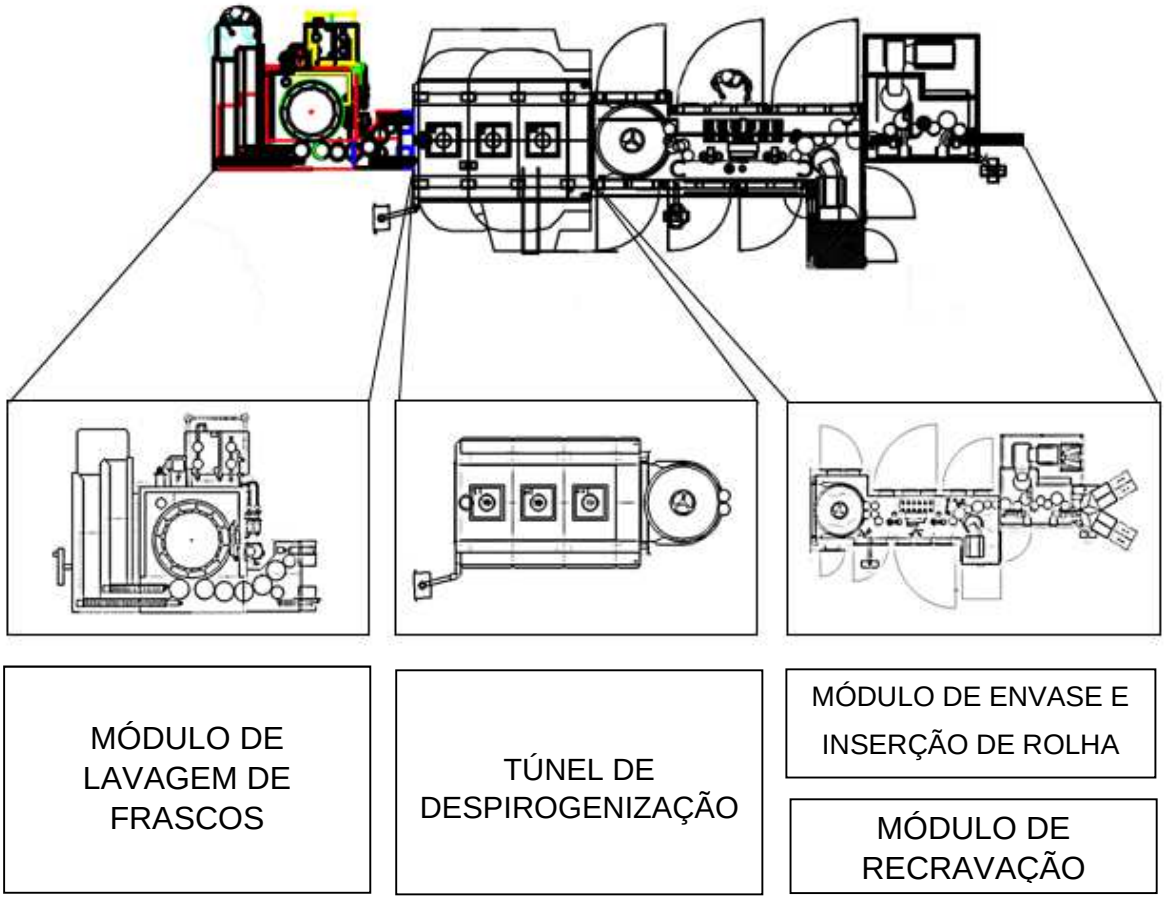

Figura 1.9 – *Layout* da linha de envase (Adaptado de Groninger, 2015)

1.5.1.1 Módulo de Lavagem de Frascos

No módulo de lavagem de frascos, há quatro grandes componentes: o conjunto de esteiras de alimentação, o carrossel principal, a estação de reciclagem e o sistema de descarga de frascos. A Figura 1.10 mostra, em detalhes, o módulo de lavagem de frascos.

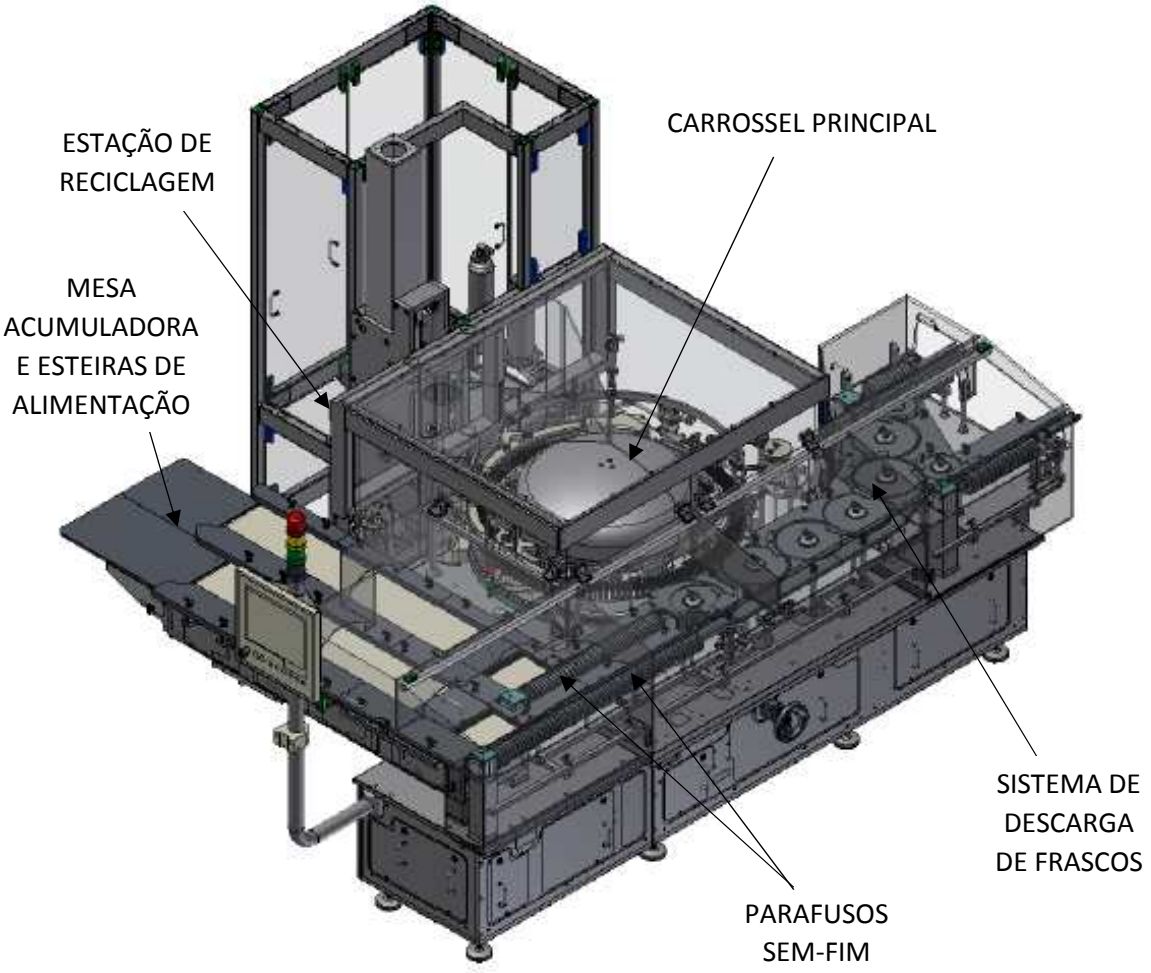

Figura 1.10 – Lavadora da Linha de Envase (Adaptado de Groninger – Doc. 9734_bfp)

Neste módulo os frascos são alimentados manualmente pelo operador através de duas mesas acumuladoras, de onde serão transportados pelas esteiras de alimentação até os dois parafusos “sem-fim”. Ao sair desses parafusos, uma “estrela”, dotada de um sensor de presença, transfere os frascos ao carrossel principal.

É no carrossel principal onde ocorrem as etapas mais críticas do módulo de lavagem. No carrossel principal os frascos são seguros por pinças (figura 1.11), sofrem um giro de 180º, e são transportados às estações de trabalho, onde serão

lavados, interna e externamente, e siliconizados. São sete etapas neste processo, sendo que nas etapas 1 e 2 é utilizada a água reciclada para lavagem interna e externa (água purificada - PW), nas etapas 3 e 4 é utilizada água de grau WFI [1], também interna e externamente, nas etapas 5 e 6 ocorre o enxague e secagem por ar instrumental e na etapa 7 ocorre finalmente a siliconização. Ao fim desse processo, os frascos são novamente girados em 180º e são transferidos ao sistema de descarga de frascos.

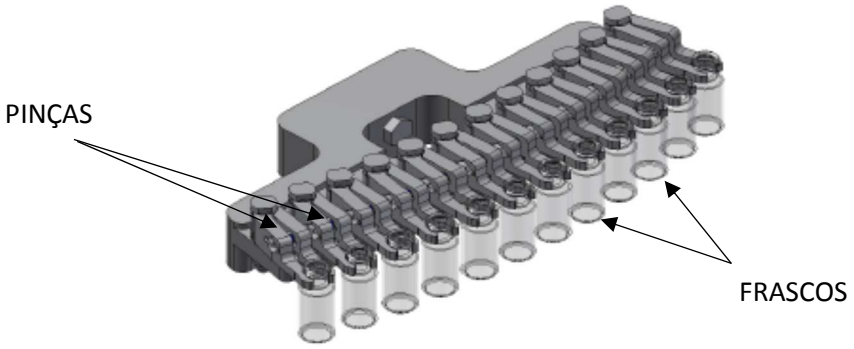

Figura 1.11 – Pinças de transporte (Adaptado de Groninger – Doc. 9734_bfp)

O sistema de descarga de frascos, composto por um conjunto de 7 estrelas, é responsável pelo transporte e a entrega dos frascos ao túnel de despirogenização. É a etapa final do módulo de lavagem e é mostrada na figura 1.12. No sistema de descarga de frascos há um sensor responsável pelo *check* de acumulação. Se houver acúmulo de frascos a máquina para e aguarda em modo *stand by* até que o processo volte à normalidade.

No final deste módulo encontra-se a estação de reciclagem, também chamada de estação de bombeamento inverso, que pode ser vista mais detalhadamente na figura 1.13. Nela, os insumos de limpeza já utilizados são tratados para que possam ser reutilizados. Visa principalmente a economia de energia e insumos e é constituída por uma rede de filtração, barras de aquecimento, bomba de recirculação e um recipiente para a coleta dos insumos a serem tratados. Pressão e temperatura dos meios de limpeza são continuamente checados através de sensores e mostrados no painel de operação do equipamento.

[1] WFI – *Water for injection* (Água para injeção)

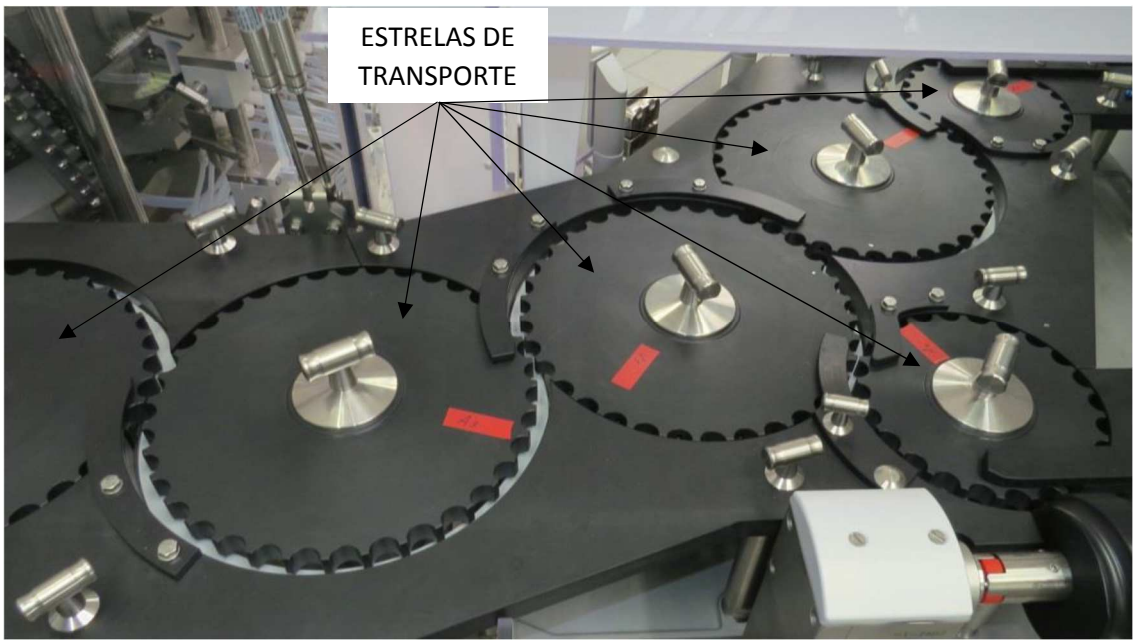

Figura 1.12 – Sistema de descarga de frascos (Adaptado de Groninger – Doc. 9734_bfp)

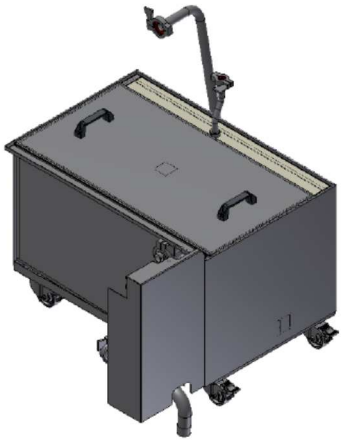

Figura 1.13 – Estrutura externa da Estação de Reciclagem (Adaptado de Groninger – Doc. 9734_bfp)

1.5.1.2 Túnel de Despirogenização

O túnel de despirogenização é composto por três componentes: zona de alimentação, zona de aquecimento e zona de resfriamento. A figura 1.14 mostra o túnel de despirogenização.

O transporte dos frascos ao longo do túnel de despirogenização é feito através de um sistema de esteiras controlado por um motor e um sistema de engrenagens dotados de um controlador que registra a distância percorrida pela esteira, garantindo,

desta forma, a constância da velocidade da esteira, parâmetro relevante ao processo. O sistema de transporte funciona continuamente e somente é interrompido em caso de falhas. Para garantir um transporte suave e seguro dos frascos durante a despirogenização, o sistema de transporte possui *flaps* laterais que evitam o atrito entre as guias laterais e os frascos e um controle de ajuste de velocidade monitorado e dependente do tamanho.

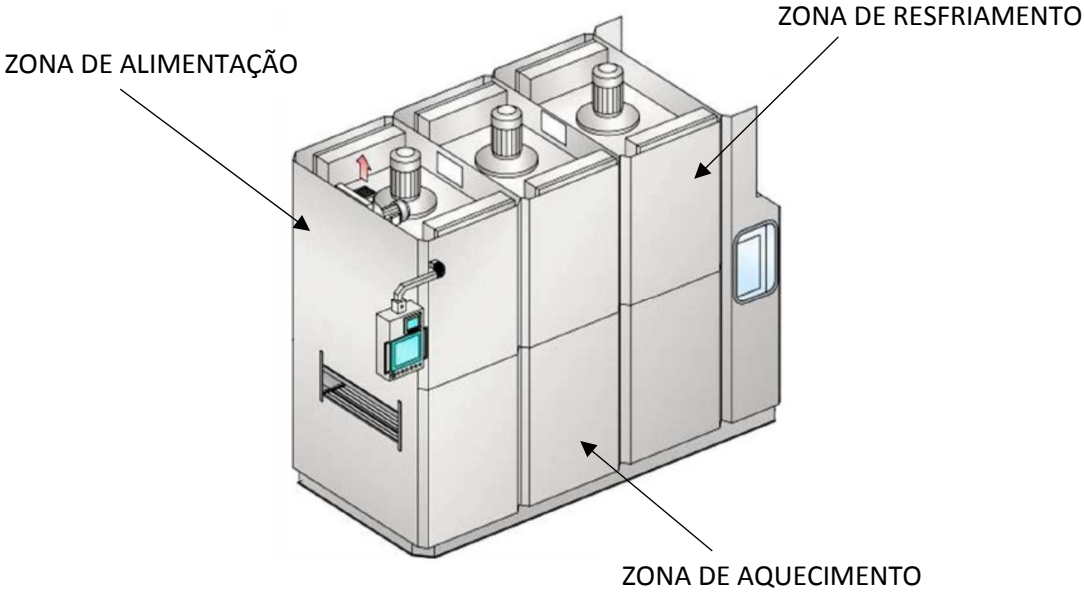

Figura 1.14 – Túnel de Despirogenização (Adaptado de Groninger – Doc. 8756_bfp)

Por ser um sistema modular, o túnel de despirogenização pode ser complementado, de acordo com a necessidade, com módulos de aquecimento e resfriamento (figura 1.15).

O acesso de entrada à zona de alimentação é controlado eletronicamente. A zona de alimentação é composta por uma unidade de fluxo laminar com velocidade de ar controlada, geradores de infravermelho e regulagem de pressão para garantir o fluxo da área de lavagem para a zona de alimentação. A transição entre as zonas de alimentação e aquecimento também é controlada eletronicamente.

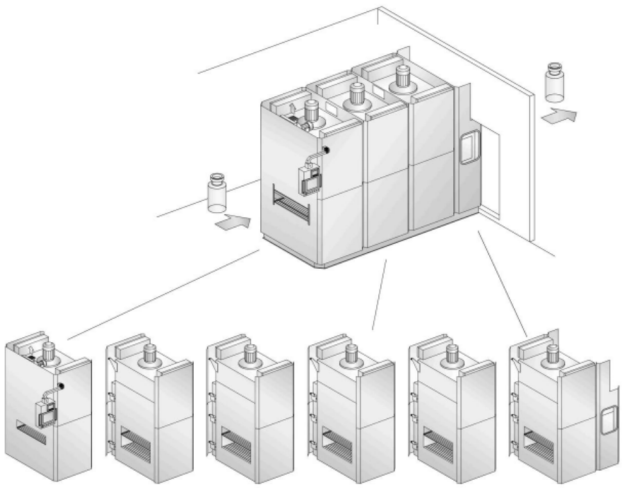

Figura 1.15 – Adição de módulos de aquecimento e resfriamento (Adaptado de Groninger – Doc. 8756_bfp)

Na zona de alimentação o fundo dos frascos é aquecido. A velocidade do ar na zona de alimentação é de 0,5 a 0,6 m/s. O fluxo e a pressão do ar são medidos e controlados regularmente. O ar deve estar em constante circulação, o que melhora a sua qualidade e diminui o risco de contaminação. O ar direcionado aos frascos é filtrado por fitros do tipo HEPA[2]. A temperatura, outro parâmetro relevante do processo, na zona de alimentação deve estar entre 50 ºC e 60 ºC e é regulada por um controlador de exaustão e recirculação de ar com um obturador bidirecional ajustável. O aquecimento do fundo dos frascos é feito por emissores de radiação infravermelha localizados abaixo da esteira e tem como objetivo principal a evaporação da umidade residual dos frascos, prevenindo assim a entrada de ar úmido na zona de aquecimento. Os principais componentes da zona de aquecimento são visualizados na figura 1.16.

Temperatura, pressão e velocidade do ar são os principais parâmetros monitorados neste módulo.

Em sequência ao módulo da zona de alimentação está o módulo da zona de aquecimento. Assim como na zona de alimentação, a zona de aquecimento tem fluxo laminar com velocidade de ar controlada por um ventilador, na direção de cima para baixo. A velocidade do ar é de 0,6 m/s a 0,9 m/s. A temperatura do ar deve estar

[2] HEPA – *High Efficiency Particulate Arrestance* (Filtro de Alta Eficiência)

sempre na faixa de 250 ºC a 320 ºC, e o ar é aquecido por componentes fixos às paredes laterais do túnel, controlados eletronicamente.

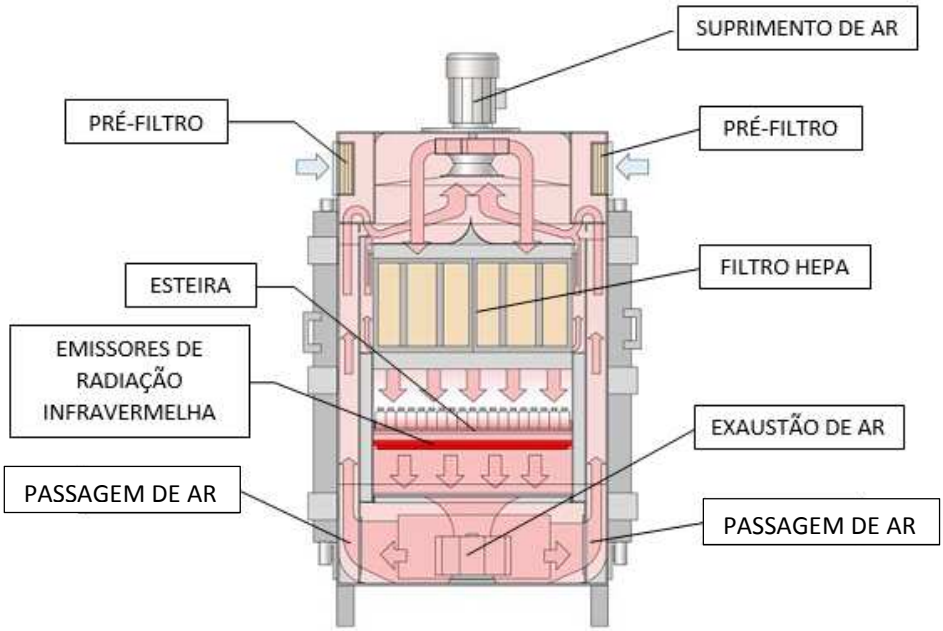

Figura 1.16 – Zona de alimentação (Adaptado de Groninger – Doc. 8756_bfp)

Neste módulo os frascos são aquecidos e despirogenizados. Sensores monitoram fluxo de ar, pressão e temperatura. A pressão na zona de aquecimento deve ser maior do que a pressão da zona de alimentação para prevenir a entrada de ar contaminado por fluxo cruzado. Como na zona de alimentação, o ar da zona de aquecimento também deve estar sempre em circulação, o que melhora sua qualidade e diminui o risco de contaminação. O ar direcionado aos frascos também é filtrado em filtros HEPA.

A transmissão do calor gerado pelos componentes localizados nas paredes laterais do túnel e garantida por mantas de óxido de magnésio e a temperatura é medida por sensores localizados abaixo do filtro.

Caso haja quebra de frascos nesta etapa, há uma bandeja abaixo da esteira onde os cacos de vidro são depositados.

A zona de aquecimento é mostrada na figura 1.17.

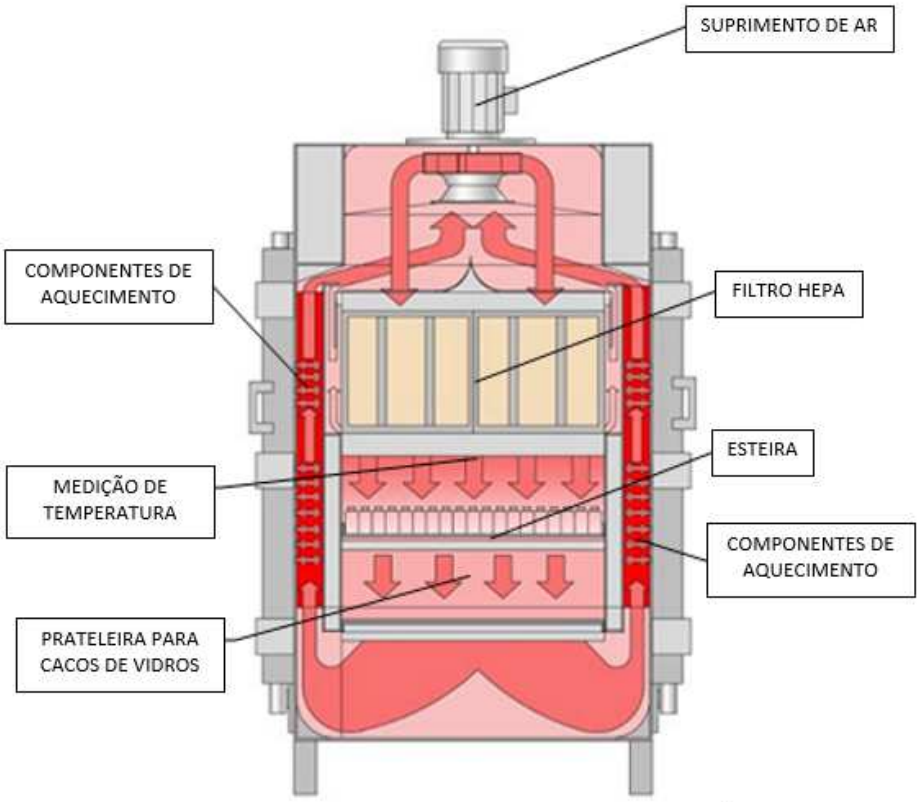

Figura 1.17 – Zona de aquecimento (Adaptado de Groninger – Doc. 8756_bfp)

O terceiro e último módulo do túnel de despirogenização é a zona de resfriamento. Na zona de resfriamento os frascos são resfriados sob fluxo laminar, onde a velocidade do ar fica contida entre 0,5 m/s – 0,7 m/s e é controlada por um ventilador que fornece o ar. O ar é resfriado por trocadores de calor localizados abaixo do sistema de esteiras do túnel e é recirculado simetricamente por portas laterais do túnel. O ar direcionado aos frascos, assim como nas zonas de alimentação e aquecimento, é filtrado por filtros HEPA.

Nesta zona há uma compensação de pressão por um pré-filtro e regulada por um ventilador de exaustão. A temperatura do ar é controlada por dois pontos de regulação na corrente de circulação de água resfriada. Na variação de temperatura para limites fora da faixa pré-determinada, uma válvula presente neste módulo abre ou fecha, para abaixar ou aumentar a temperatura, respectivamente. Pressão e fluxo de água gelada também são monitorados.

Após resfriamento, os frascos são transferidos à estação de envase. O esquema da zona de resfriamento é mostrado na figura 1.18.

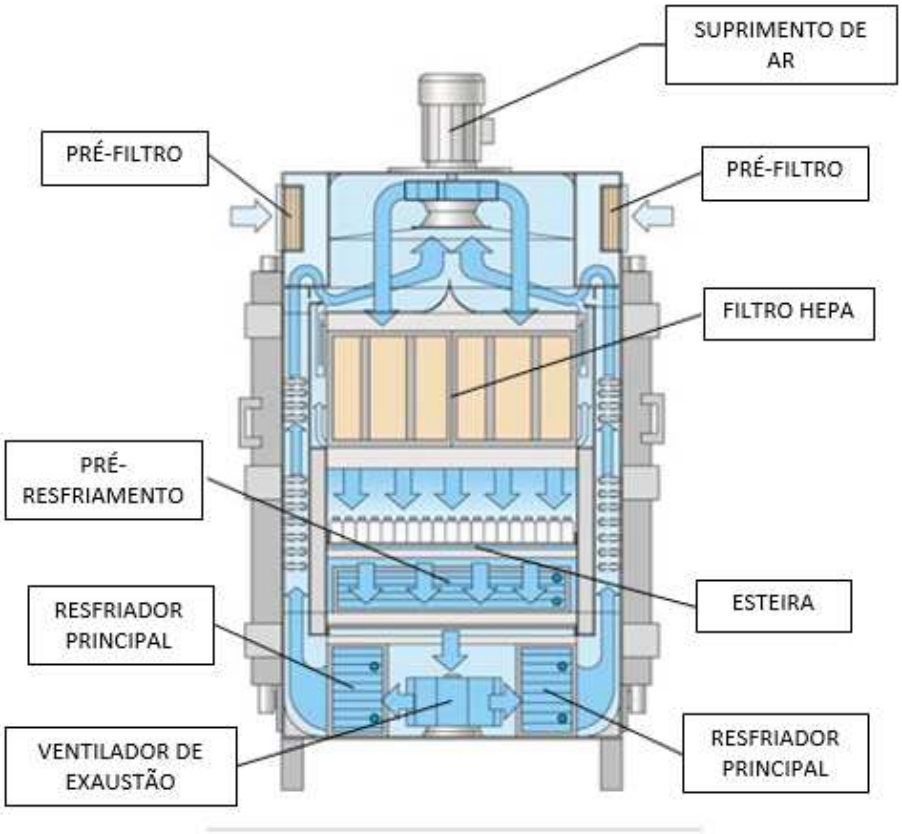

Figura 1.18 – Zona de resfriamento (Adaptado de Groninger – Doc. 8756_bfp)

1.5.1.3 Módulo de Envase e Inserção de Rolha

O módulo de envase é composto por quatro partes relevantes: mesa acumuladora, estações de envase, estação de inserção de rolhas e sistema de descarga de frascos.

As etapas que compõem o processo deste módulo estão descritas a seguir:

- entrada de frascos através da mesa acumuladora;
- checagem da presença de frascos;
- enchimento dos frascos nas estações de envase;
- inserção das rolhas na estação de inserção de rolhas;
- checagem da presença da rolha;
- checagem da altura da rolha.

Verifica-se também que para este módulo em especial há seis interfaces do equipamento com o processo produtivo:

- sensor da acumulação de frasco na alimentação da máquina;
- célula de carga no tanque de produto;
- sensor de nível no recipiente vibratório de dispensação de rolhas (“panela”);
- sensores de acumulação nas guias de alimentação de rolhas;
- sensor de acumulação na estação de rejeição de frascos defeituosos;
- sensor de acumulação no sistema de descarga de frascos.

A figura 1.19 ilustra o módulo de envase e inserção de rolha.

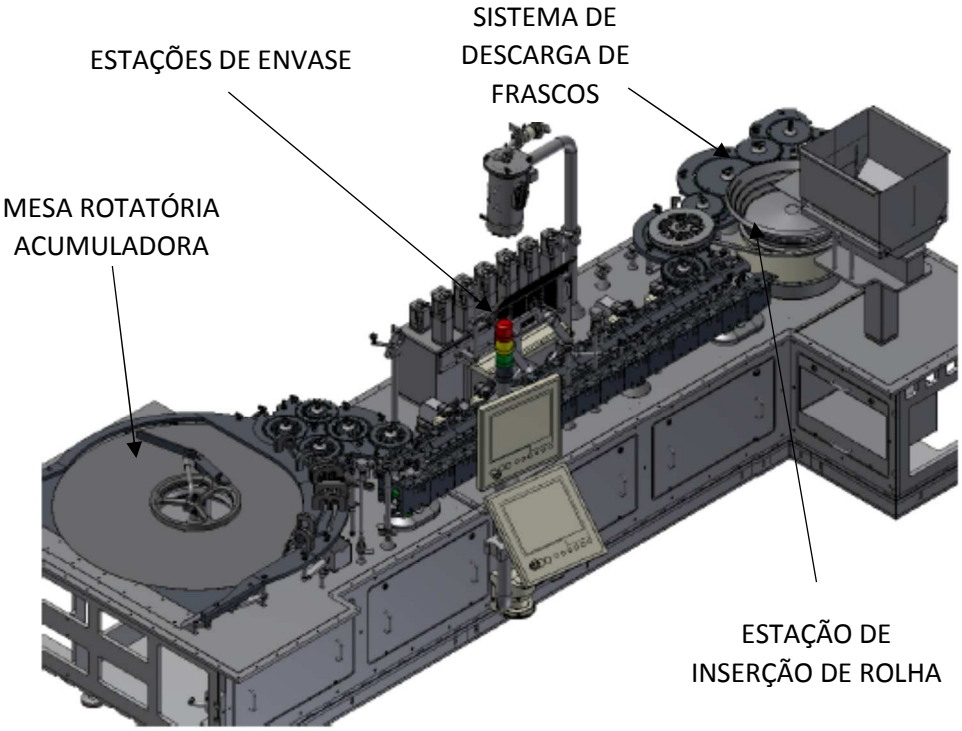

Figura 1.19 – Módulo de envase e inserção de rolha (Adaptado de Groninger – Doc. 8758_bfp)

O sistema de transporte de frascos ao longo deste módulo se dá através de uma esteira. O transporte é contínuo e ininterrupto e o equipamento é projetado para prevenir danos e arranhões aos frascos. A mesa rotatória acumuladora é o ponto de entrada do módulo. Através de duas esteiras de transporte os frascos são transferidos da mesa acumuladora para as estações de enchimento de frascos (figura 1.20). Neste ponto há um sensor que detecta a presença dos frascos.

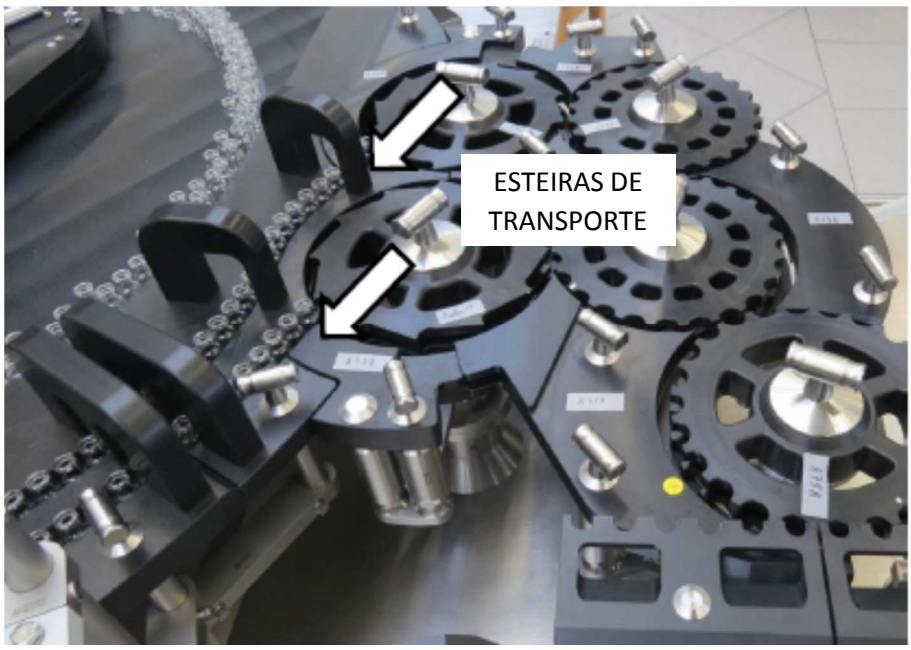

Figura 1.20 – Área de transferência entre a mesa acumuladora e as estações de enchimento (Adaptado de Groninger – Doc. 8758_bfp)

Um sistema de guias móveis assume o transporte dos frascos para as estações de enchimento e fechamento. Uma guia superior e uma inferior funcionam alternadamente de forma que os frascos são transportados por ciclos e em linha reta ao longo do módulo. Há uma checagem eletrônica para o caso de acúmulo no sistema de guias (figura 1.21).

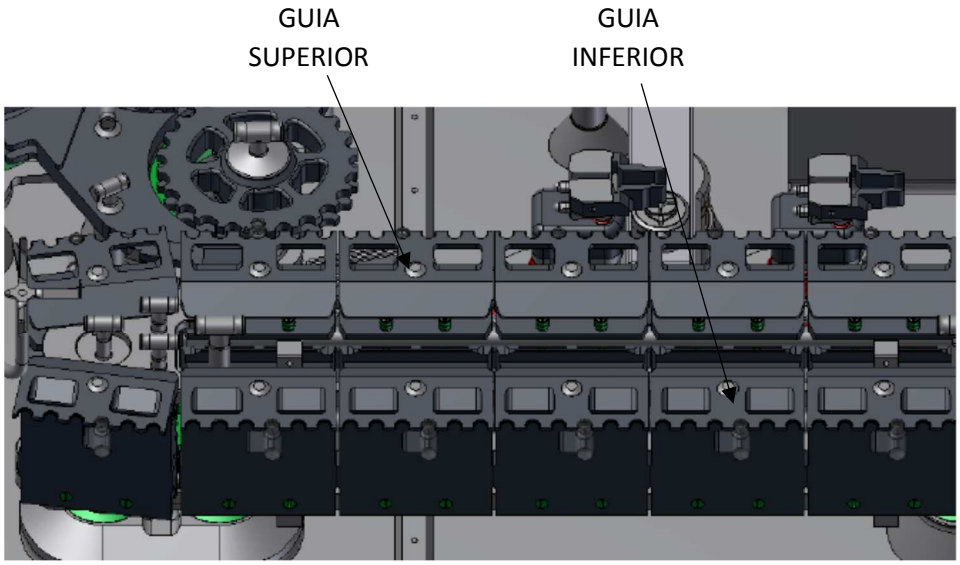

Figura 1.21 – Sistema de guias móveis (Adaptado de Groninger – Doc. 8758_bfp)

Na estação de envase 12 agulhas de envase fazem o enchimento dos frascos com o produto. Além das agulhas, fazem parte do sistema de enchimento mangueiras, bombas de pistão, tanque, *manifolds* e outros acessórios. O volume de enchimento é

ajustado no painel da máquina e pode variar de 2 mL a 66 mL. As bombas só são ativadas na presença de frascos. Quando os frascos alcançam a posição de envase as agulhas são abaixadas até penetrarem nos frascos, o produto é injetado e as agulhas são recolhidas para cima (figura 1.22).

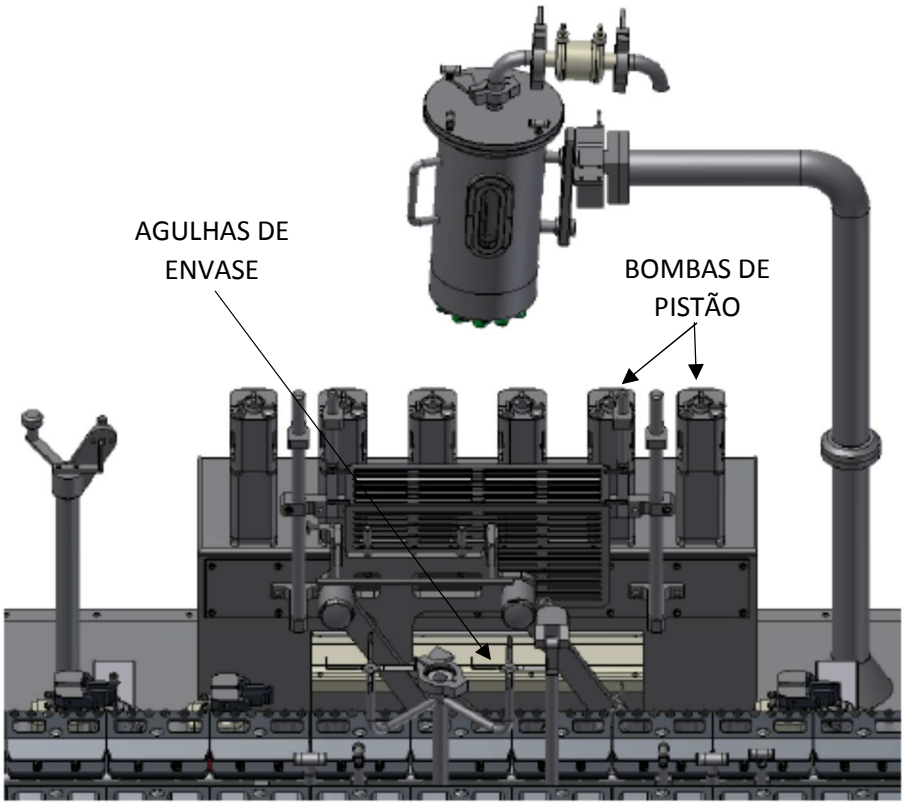

Figura 1.22 – Estação de envase (Adaptado de Groninger – Doc. 8758_bfp)

Após o enchimento dos frascos ocorre a aplicação da rolha na estação de inserção de rolhas. A estação é composta por um recipiente de suprimento de rolhas, alimentado manualmente por um operador, um recipiente vibratório de seleção e dispensação de rolhas (“panela”), uma guia de alimentação e os dispositivos de inserção (figura 1.23).

O recipiente de suprimento de rolhas é equipado com um sensor de nível que, ao detectar que o nível de enchimento do recipiente está baixo, uma mensagem é mostrada no painel de operação.

O recipiente vibratório possui um dispositivo de trava rápida. Se houver frasco na posição de inserção de rolhas, o processo de inserção é ativado. Caso contrário, se a posição estiver vazia o processo de inserção se mantém desativado.

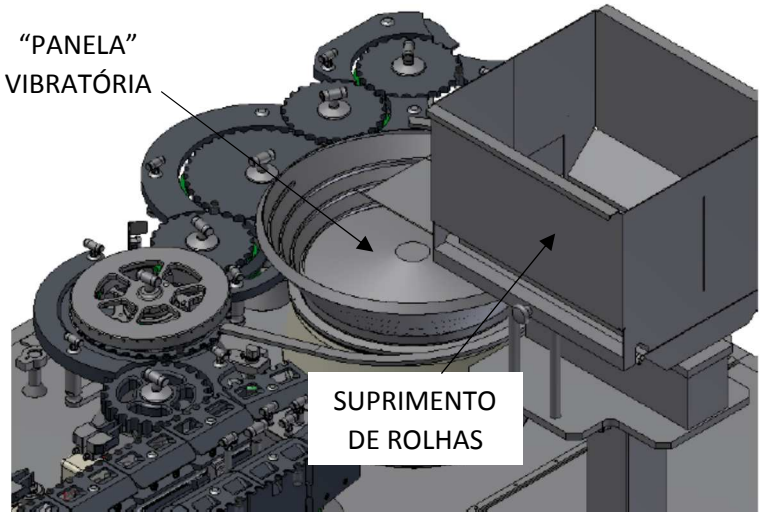

Figura 1.23 – Estação de inserção de rolhas (Adaptado de Groninger – Doc. 8758_bfp)

As rolhas são transportadas do recipiente de suprimento de rolhas para a "panela" onde são posicionadas na posição correta e transportadas à guia de alimentação. No trecho final da guia de alimentação as rolhas são entregues aos dispositivos de inserção que inserem as rolhas nos frascos. Inseridas as rolhas, os frascos são transportados por uma estrela transportadora com uma roda de inserção acima. Essa roda de inserção gira em sincronia com a estrela transportadora e tem a função de pressionar as rolhas nos frascos. Ainda nessa estrela transportadora os frascos passam por duas checagens, a de presença das rolhas e a de altura das rolhas (figura 1.24).

Figura 1.24 – Sensor de checagem de rolhas (Adaptado de Groninger – Doc. 8758_bfp)

Com as rolhas inseridas, os frascos são transportados através do sistema de descarga de frascos do módulo de enchimento e fechamento de frascos, composto por quatro estrelas, de onde serão transferidos ao módulo de recravação.

1.5.1.4 Módulo de Recravação

A recravação é o ato de aplicar e dobrar o selo na abertura dos frascos, deixando-os completamente selados. O módulo de recravação é responsável pela aplicação dos selos. Neste equipamento serão utilizados selos do tipo *flip off*. É composto por duas partes relevantes: a estação de aplicação de selo e a estação de recravação.

As etapas do processo são:

- aplicação do selo nos frascos na estação de recravação;
- checagem da tensão da rolha;
- checagem da presença do selo antes e após a recravação;
- rejeição de frascos defeituosos;
- transporte ao sistema de descarga de frascos.

Na estação de recravação há um recipiente de suprimento de selos (funil), um recipiente vibratório de seleção e dispensação equipado com um dispositivo de trava rápida (panela), uma guia de alimentação, um transferidor de selos e rotor, *drive* e dispositivos de selagem.

A figura 1.25 ilustra o módulo de recravação.

O processo de recravação se dá como mostrado na figura 1.26. Ao entrar na estação de recravação o frasco fica posicionado sobre o assento giratório de frascos e recebe o selo que fica fixo pelo sistema de assentamento da cabeça do frasco. No ato da recravação, cada frasco passa girando pelo disco de recravação que vai pressionar a borda inferior do selo de recravação até que todo o sistema de recravação fixe firmemente o selo no pescoço do frasco.

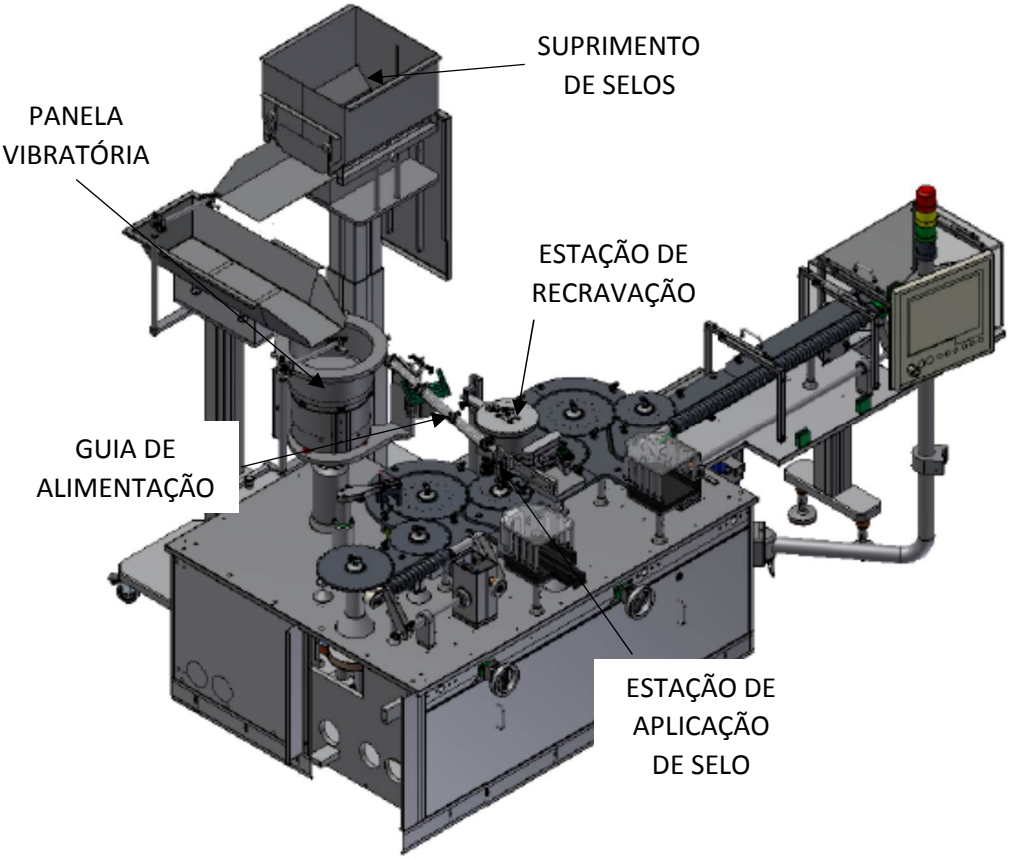

Figura 1.25 – Módulo de recravação (Adaptado de Groninger – Doc. 8758_bfp)

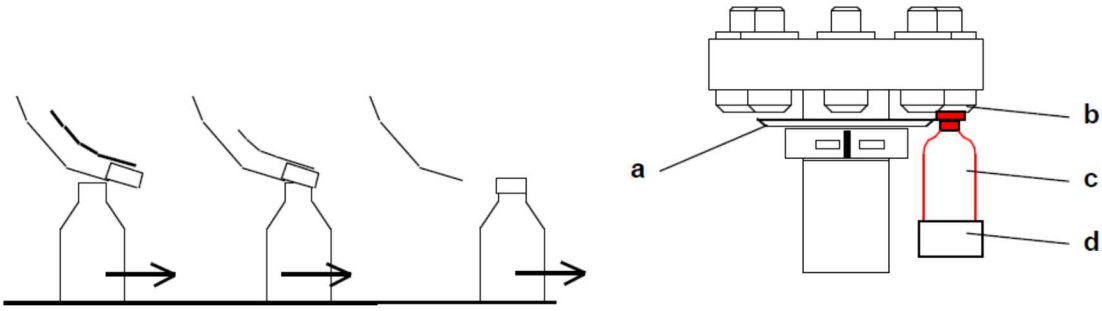

Figura 1.26 – Processo de recravação. Alimentação dos selos e recravação. a) Disco de recravar; b) Sistema de assentamento da cabeça do frasco; c) Frasco; d) Assento giratório de frascos. (Adaptado de Groninger – Doc. 8758_bfp)

Sensores estão distribuídos ao longo de todo o processo de recravação. Há um sensor para a detecção de selos. Esse sensor verificará se o selo está presente e se foi processado corretamente. Se não houver selo, ou se esse selo não foi processado corretamente, o frasco é rejeitado (figura 1.27).

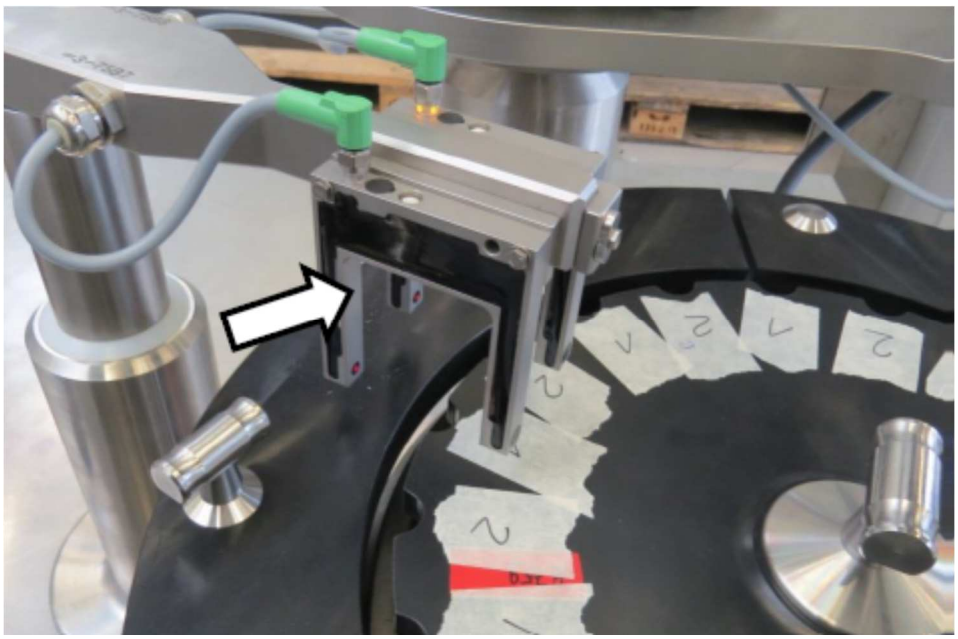

Figura 1.27 – Sensor de verificação de presença de selo. (Adaptado de Groninger – Doc. 8758_bfp)

Mais dois sensores verificam os selos. O primeiro deles verifica a presença dos selos antes da recravação e o segundo sensor verifica se os selos estão presentes nos frascos após a recravação.

Os frascos que passaram por todas as estações de trabalho e controle e que foram especificados como frascos bons seguem pela esteira até o sistema de descarga de frascos. Se houver acúmulo de frascos no sistema de descarga, um sensor emite um sinal e a máquina para. É exibida também uma mensagem no painel do equipamento. A máquina fica em modo *standby* até que não haja mais acúmulo, e é reiniciada automaticamente.

1.6 Tecnologia de Isoladores

- **Características**

O sistema isolador é definido como ambiente controlado por possuir parâmetros de: temperatura, umidade, pressão e barreira física eficiente de operadores na área de trabalho.

Consiste de uma barreira física entre os operadores e o processo. O objetivo dessa barreira é proteger o processo e o produto dos operadores, assim como proteger também os operadores de possíveis contaminações do processo. Dentro dessa barreira, onde se encontra a área de trabalho, deve ter qualidade definida, que

será determinada por parâmetros selecionados de acordo com a intenção do processo: parâmetros microbiológicos, número de partículas em suspensão, umidade, quantidade de oxigênio, entre outros.

Essa barreira pode ser total, de forma que o processo esteja sempre por trás de uma “parede” física ou de filtros HEPA, ou parcial, onde o processo pode ser segregado apenas por um fluxo de ar, por exemplo.

Os isoladores atendem fundamentalmente a dois conceitos: 1) são equipamentos destinados a limitar/isolar/confinar um processo (analítico ou produtivo) considerado de alto risco de segurança para o produto, para o operador ou para o ambiente; 2) pode ser considerado com um mini ambiente controlado, hermeticamente fechado, dotado de tecnologias eficientes e seguras que protegem os componentes do processo biofarmacêutico (produto, operador e ambiente) (ISO 14464-1/2015).

Os isoladores ainda podem ser divididos em duas categorias: abertos e fechados. Podem ser também de pressão positiva, usado para proteção do produto, ou de pressão negativa, para proteção do operador (Coles, 2004).

- **Estanqueidade**

Entende-se por estanqueidade aquilo que está isento de furos, trincas ou porosidades que possam deixar sair ou entrar parte de seu conteúdo.

Segundo Coles (2012), os isoladores são projetados para criar um ambiente controlado e específico. Essa especificidade define a natureza e o desempenho desejado da contenção, que pode ser definida pela escolha dos filtros do sistema de ventilação ou pela qualidade da barreira física. Dessa forma, a estanqueidade do isolador deve ser definida ainda na fase de seu projeto e quantificada na fase de validação.

Duas análises avaliam problemas referentes à estanqueidade: a medida da taxa de vazamento e a detecção de vazamento. Enquanto a taxa de vazamento pode ser definida como a quantidade de ar perdido de um isolador positivo ou ganho por um isolador negativo num determinado intervalo de tempo, a detecção de vazamento é utilizada quando o isolador falha no teste de taxa de vazamento e necessita, então, localizar o local desse vazamento.

Os guias ISO 14644-7:2007 (2007) e ISO 10648-2:1994 (1994) especificam quatro classes de estanqueidade:

a) classe 1: 0,05% de perda de volume por hora;
b) classe 2: 0,25% de perda de volume por hora;
c) classe 3: 1,0% de perda de volume por hora;
d) classe 4: 10,0% de perda de volume por hora.

De uma forma geral, dependendo do processo a ser utilizado e do grau de contenção desejado, define-se a classe de estanqueidade que se deseja possuir. Coles (2012) sugere:

a) classe 1: cabines de segurança microbiológicas classe III e isoladores de alta contenção;
b) classe 2: isoladores assépticos de pressão negativa;
c) classe 3: isoladores assépticos de pressão positiva;
d) classe 4: isoladores que não são apropriados para uso farmacêutico.

Influenciará também na classe de estanqueidade necessária o grau da sala limpa onde estará operando o isolador. Salas com grau de limpeza maior podem permitir uma taxa de vazamento maior, por exemplo (Coles, 2012).

Existem alguns métodos para se quantificar a taxa de vazamento de um isolador:

a) queda de pressão: é o método mais simples e consiste no fechamento de todas as portas e válvulas para a detecção do diferencial de pressão em relação ao ambiente durante um tempo determinado;
b) manutenção de pressão: consiste no fechamento total do isolador seguido de insuflação de ar até uma determinada pressão, a qual deve ser mantida estável;
c) diluição de Nitrogênio: o isolador é preenchido com nitrogênio e mantido em pressão negativa. Um sensor de oxigênio dentro do isolador detecta a sua concentração no caso de vazamento para dentro do isolador;
d) métodos de Parjo e Fosco: detectam taxas de vazamento muito baixas e consiste no uso de um tubo contendo uma bolha que se move com a presença de vazamento. A taxa de vazamento é medida pela velocidade de movimento da bolha (Coles, 2012).

Para se detectar um vazamento, Coles (2004) cita cinco métodos:

a) uso do gás hélio: é o método mais utilizado. O isolador fechado é levado a uma pressão de 100 Pa ou 200 Pa com gás hélio e um detector do gás é utilizado para procurar pontos de vazamento;
b) dispersão de partículas de óleo (DOP – *Dispersed Oil* Particulates): utiliza-se um gerador de fumaça que irá introduzir essa fumaça dentro do isolador, que é então selado e submetido a um teste de pressão. O vazamento é localizado através de um contador de partículas ou de um fotômetro;
c) uso de amônia: consiste na colocação de uma garrafa contendo amônia dentro do isolador. Após selagem do isolador, a amônia é espalhada por dentro do isolador com o auxílio de um pano embebido. A pressão interna do isolador é então elevada a 100 Pa. São aplicados então panos com bromofenol nas juntas do isolador que, em caso de vazamento, se tornarão azuis na presença de amônia;
d) solução de sabão e detecção ultrassônica: segue o mesmo princípio que é utilizado para testes de vazamento em pneus. É um método barato e sensível, porém trabalhoso e confuso;
e) eliminação progressiva: usado quando todos os outros testes falham e é feito com a selagem progressiva de todas as seções do isolador.

- **Monitoramento**

A seleção dos testes e procedimentos de monitoramento em isoladores vai depender do desenho, da configuração e do fim a que se destina o isolador. O produto e seus requerimentos também serão decisivos na seleção dos testes para monitoramento. O suprimento de ar e os sistemas de exaustão devem ser monitorados periodicamente.

Em algumas situações específicas, pode não ser possível fazer um determinado monitoramento durante as operações. Nesse caso, monitora-se em situações alternativas, como por exemplo antes ou depois das operações, porém ainda em condições operacionais.

Os parâmetros a serem monitorados devem ser bem definidos ainda no projeto e serão selecionados de acordo com a intenção do projeto.

A ISO 14644-7:2007 (2007) recomenda alguns testes que devem ser feitos regularmente e a sua periodicidade pode variar de acordo com o processo ou o produto:

a) teste de luvas;
b) teste de pressão;
c) teste de indução;
d) teste de Instrumentação e sistema de alarme.

a) Monitoramento ambiental

O monitoramento ambiental é um processo de coleta de dados, estudo e acompanhamento contínuo e sistemático das variáveis ambientais de um sistema ou sala, com o objetivo de identificar e avaliar – qualitativa e quantitativamente – as condições ambientais de um processo em um determinado momento, assim como as tendências ao longo do tempo.

Desta forma, o monitoramento ambiental dentro dos isoladores também deve ser executado. Um dos principais Guias neste tema (*Guidance for Industry – Sterile Drug Products Produced by Asseptic Proessing – Current Good Manufacturing Practices* - FDA) determina que um programa apropriado de monitoramento ambiental deve ser estabelecido de forma a garantir, sistematicamente, a qualidade microbiológica do ar, das superfícies e das luvas como aceitável dentro dos parâmetros prá-estabelecidos, bem como os níveis de partículas dentro de isoladores (FDA, 2004).

O principal objetivo do monitoramento ambiental é avaliar o perfil microbiológico da área, considerando essencialmente a susceptibilidade de contaminação dos medicamentos nela fabricados. Com base na análise de risco, devem ser definidas e documentadas a natureza, a periodicidade e a extensão do monitoramento (Brasil, 2013).

Bem planejado e bem executado, o monitoramento ambiental vai assegurar maior qualidade do produto, principalmente quando num processo asséptico. Seus resultados devem ser considerados essenciais na liberação de um lote, pois representa uma ferramenta importante para avaliar a eficácia das medidas de controle de contaminação, para a identificação de riscos à qualidade do produto e para a segurança do produto.

Uma série de outras informações pode ser levantada a partir de dados obtidos no monitoramento ambiental: estrutura predial, desempenho do sistema AVAC[3], procedimentos de paramentação e limpeza de operadores, equipamentos e procedimentos de limpeza.

Além de fornecer informações a respeito do perfil microbiano presente em áreas limpas, o monitoramento ambiental fornece também dados para a identificação de tendências de contagem microbiana e de crescimento de novas microfloras em áreas limpas (FDA, 2004).

As áreas limpas devem ser projetadas, qualificadas e operadas de acordo com os critérios das Boas Práticas de Fabricação. Devem possuir desenhos, fluxos de pessoal e material, sistemas de tratamento de ar, utilidades e operadores qualificados. De acordo com suas condições ambientais em relação às quantidades de partículas viáveis e, eventualmente, não viáveis, as áreas limpas recebem classificações.

A RDC 17/2010 classifica as áreas em graus A, B, C e D e estabelece valores para as quantidades de partículas em situação de repouso e em situação operacional (Brasil, 2010). A tabela 1.1 mostra esses valores.

Tabela 1.1 - Limites de partículas não viáveis em áreas classificadas (Brasil, 2010 e Brasil, 2013)

Grau	**Em descanso (em repouso)**		**Em operação**	
	Nº máximo permitido de partículas/m³			
	≥ 0,5 µm	**≥ 5 µm**	**≥ 0,5 µm**	**≥ 5 µm**
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

[3] AVAC – Aquecimento, Ventilação e Ar-condicionado

Os limites de contaminação microbiológica também são recomendados pela ANVISA (RDC 17/2010), e são mostrados na tabela 1.2.

Tabela 1.2 - Limites recomendados para avaliação da contaminação microbiológica em áreas classificadas (Brasil 2010 e Brasil, 2013)

Grau	Amostra de Ar (cfu/m^3)	Placas (d=90 mm) (cfu/4 horas)	Placas de contato (d=55 mm) (cfu/placa)	Impressão de luva de 5 dedos (cfu/luva)
A	<1	<1	<1	<1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

b) Monitoramento de partículas não viáveis

Um plano de amostragem rotineiro para o monitoramento de partículas não viáveis em um isolador deve ser feito após se realizar uma análise do *layout*, dos materiais, dos componentes do equipamento, dos operadores, do tipo de atividade e dos riscos existentes para o produto. Neste plano de conter a frequência, os pontos de amostragem e os volumes que devem ser amostrados, assim como um desenho do sistema com os pontos de amostragem e o registro da justificativa para cada ponto selecionado. Durante o monitoramento o isolador deve permanecer selado.

A frequência para o monitoramento de partículas não viáveis é mostrada na tabela 1.3, e segue as recomendações do Guia da Qualidade para Sistemas de Tratamento de Ar e Monitoramento Ambiental na Indústria Farmacêutica (Brasil, 2013).

Tabela 1.3 – Frequência do monitoramento de partículas durante operações de rotina (Brasil, 2013)

CLASSIFICAÇÃO	AMOSTRAGEM ROTINEIRA DE PARTÍCULAS NÃO VIÁVEIS (EM OPERAÇÃO)
Grau A (envase asséptico)	Por toda a duração da operação
Grau B	Dias em que são executadas operações
Grau C	Semanalmente
Grau D	Não requerido
Estações de fluxo de ar unidirecional em áreas grau B	Dias em que são executadas operações
Estações de fluxo de ar unidirecional em áreas grau C	Semanalmente
Estações de fluxo de ar unidirecional em áreas grau D	Mensalmente
Estações de fluxo de ar unidirecional em áreas não classificadas	Requalificações periódicas são suficientes

c) Monitoramento ambiental de micro-organismos

Quatro técnicas, segundo recomendação da RDC de Boas Práticas de Fabricação da ANVISA (2010), são aplicadas para o monitoramento de micro-organismos em salas limpas:

a) amostragem volumétrica de ar – pode quantificar bactérias e fungos em suspensão no ar ao redor do produto exposto. Os pontos e a frequência de amostragem são baseados em análise de risco;
b) placas de sedimentação – podem detectar bactérias e fungos sedimentados na coluna de ar acima da placa. É o único método de monitoramento contínuo de micro-organismos em área produtiva;
c) placas de contato – detectam contaminação por micro-organismos nas imediações da área de trabalho e são utilizadas em superfícies passíveis de levar contaminação ao produto. O sistema de amostragem também deve ser elaborado com base na análise de risco. Usam-se também *swabs* para esse tipo de amostragem;
d) amostras das superfícies das luvas dos operadores.

O programa para o monitoramento ambiental de micro-organismos deve ser embasado na análise de riscos e devem constar nele os locais de exposição do produto, os pontos onde há manipulação de materiais que entrarão em contato com o produto, a escolha dos locais de monitoramento e a frequência desse monitoramento.

A frequência de monitoramento de rotina de micro-organismos vai depender das atividades realizadas na área e do tempo de paradas diversas, como por exemplo, manutenções de equipamentos e/ou utilidades e interrupção de programação. O Guia da Qualidade para Sistemas de Tratamento de Ar e Monitoramento Ambiental na Indústria Farmacêutica (Brasil, 2013) recomenda uma frequência como indicada na tabela 1.4.

Tabela 1.4 - Frequências de monitoramento de rotina de micro-organismos (em operação) (Brasil, 2013)

Classificação	**Amostra de Ar (cfu/m^3)**	**Placas (d=90 mm) (cfu/4 horas)**	**Placas de contato (d=55 mm) (cfu/placa)**	**Impressão de luva de 5 dedos (cfu/luva)**
Grau A	1x / turno	Durante toda a operação	1x / turno	1x / turno
Grau B	Diariamente	Diariamente	Diariamente	Diariamente
Grau C	Semanalmente	Semanalmente	Semanalmente	N/A
Grau D	Mensalmente	Mensalmente	N/A	N/A
Estações de fluxo de ar unidirecional em áreas grau B	1x / turno	1x / turno	1x / turno	1x / turno
Estações de fluxo de ar unidirecional em áreas grau C	Semanalmente	Semanalmente	Semanalmente	Semanalmente
Estações de fluxo de ar unidirecional em áreas grau D	Mensalmente	Mensalmente	Mensalmente	N/A

- **Fluxo de ar e diferencial de pressão**

Os sistemas de tratamento de ar de um isolador têm importante influência na qualidade dos produtos farmacêuticos. Dentre suas funções, destacam-se:

a) Proteção ao produto durante o processo produtivo e
b) Proteção do meio ambiente da contaminação com produtos oriundos dá área do processo fabril.

Parâmetros tais como temperatura, umidade, diferenciais de pressão e renovação e limpeza do ar devem ser constantemente monitorados. Contaminações cruzadas e contaminação microbiana devem ser prevenidas e, por isso, devem ser consideradas na elaboração do projeto de um sistema de tratamento de ar.

A qualidade do ar presente no interior de um isolador vai depender da contaminação da fonte abastecedora desse ar, da eficiência do sistema em remover os contaminantes presentes e do processo propriamente dito, isto é, contaminação oriunda dos materiais utilizados.

Os requisitos de qualidade requeridos em áreas produtivas dependem de uma série de características associadas ao sistema de tratamento de ar. Aquecimento, arrefecimento, umidificação e desumidificação, renovação, filtragem, ventilação e pressurização do ar dentro do isolador são funções que devem ser consideradas para se atingir uma qualidade requerida.

Todo sistema de tratamento de ar deve ter um sistema de filtragem. O objetivo é fornecer um ar com níveis de contaminantes dentro dos parâmetros aceitáveis. Esse grau de pureza é obtido através da correta utilização dos filtros nas vias de abastecimento e retorno. Os filtros podem ser grossos, finos e médios ou absolutos (HEPA).

Numa área produtiva, o sistema de tratamento de ar normalmente possui uma sequência de filtros, iniciada pelos filtros de menor eficiência (pré-filtros) e seguida pelos filtros de maior eficiência, chamados de filtros finais. Os pré-filtros protegem os filtros de maior eficiência, evitando a saturação acelerada. Tanto os pré-filtros quanto os filtros de maior eficiência devem ser periodicamente monitorados e submetidos a testes que garantam seu funcionamento adequado (Brasil, 2013).

a) Fluxo de ar

Em áreas produtivas, a contaminação pode ser controlada pela diluição ou pela substituição do ar. Em ambos os casos, é o insuflamento do ar tratado o responsável por essas funções. Esse insuflamento pode ser unidirecional ou turbulento.

Em áreas onde é requerida uma qualidade de ar grau A, o fluxo de ar é o unidirecional e deve possuir uma velocidade homogênea de cerca de 0,36-0,54 m/s (Brasil, 2013)

b) Diferencial de pressão

Além da presença de barreiras físicas (caso dos isoladores), existem outras técnicas para o controle de contaminação de produtos por meio do ar. As principais delas são o diferencial de pressão e a substituição do ar.

Utilizado para se obter uma contenção entre duas áreas adjacentes de diferentes classificações em relação ao número limite de partículas, a técnica de diferencial de pressão é normalmente utilizada em áreas com pouca ou nenhuma geração de pó, e pode ser aplicada de forma isolada ou associada a outras técnicas, como por exemplo o uso de antecâmaras.

Medidores de pressão garantem a manutenção dos diferenciais de pressão entre áreas dentro dos valores estipulados no projeto. As faixas de operação devem ser bem definidas assim como os limites de alerta. Antecâmaras são também importantes ferramentas no ajuste e manutenção de sistemas de diferenciais de pressão e no auxílio para limitar a contaminação. São projetadas para separação de áreas de diferentes graus de pressão e para movimentações de pessoas e materiais. São classificadas de acordo com os padrões de fluxo de ar e podem ser classificadas em três diferentes tipos: cascata, bolha e pia (Brasil, 2013).

O conceito de substituição do ar é baseado no abastecimento de ar aos corredores produtivos. Esse ar entra nas salas produtivas através de grelhas nas portas e é retirado no fundo dessa sala em velocidades suficientemente altas para evitar a turbulência. É aplicado a processos em que há geração de grande quantidade de pó. Plantas produtivas mais antigas ainda utilizam essa técnica.

Os isoladores são considerados barreiras físicas impermeáveis e previnem a contaminação entre duas diferentes zonas. Além dos isoladores, *gloveboxes* e

sistemas de transferência por bombas peristálticas ou a vácuo também são considerados barreiras físicas.

Áreas produtivas devem ser mantidas a uma pressão positiva em relação ao ambiente exterior, evitando, dessa forma, a entrada de contaminantes. No caso de produtos estéreis, o requerimento é que a área de produção possua pressão superior aos corredores, isto é, pressão maior nas áreas limpas (FDA, 2004).

- **Ciclos de descontaminação**

O peróxido de hidrogênio em fase gasosa (VHP – *vapor-phase hydrogen peroxide*) é o agente esterilizante mais comumente utilizado nos sistemas de descontaminação em isoladores. Nos isoladores mais modernos os ciclos de descontaminação são normalmente programados através de geradores de VHP que gerenciam os tempos e os parâmetros necessário para a realização de cada ciclo (Fisher e Caputo, 2004).

De uma forma geral, os geradores de VHP operam em quatro fases:

a) condicionamento – é a fase de preparo do ambiente interno do isolador para a descontaminação. Consiste na retirada do ar do isolador para aumentar a temperatura e ajustar a umidade relativa aos níveis desejados;
b) aumento gradual – injeção de altas concentrações de peróxido de hidrogênio para um rápido aumento da concentração de VHP dentro do isolador;
c) descontaminação – a concentração desejada de VHP é mantida no nível desejado durante um período de tempo determinado. É nessa fase que os organismos são inativados;
d) aeração – remoção do VHP de dentro do isolador após a descontaminação.

- **Vantagens e desvantagens no uso de isoladores**

Segundo Coles (2004), de uma forma geral, as principais vantagens e desvantagens na utilização da tecnologia de isoladores são:

Vantagens:

- **Incremento na qualidade do produto** – muitas preparações farmacêuticas podem ser esterilizadas ao fim de um processo, seja por autoclavação ou por

irradiação gama, por exemplo. Entretanto, alguns produtos são sensíveis a esses processos. Nesses casos, eles devem ser produzidos em sistemas assépticos, como aqueles executados em salas limpas. Porém, por mais tecnicamente avançadas e bem operadas que sejam as salas limpas, há sempre a possibilidade de um grande número de partículas em suspensão geradas pelos operadores que podem contaminar o produto. Diferente das partículas geradas por equipamentos, as partículas oriundas de operadores são mais propensas a contaminação dos produtos. No entanto, ao se utilizar o sistema isolador, o potencial risco de contaminação proveniente do operador é eliminado e, consequentemente, a esterilidade do produto não é afetada.

- **Redução nos custos** – o valor de investimento e o custo de operação para uma sala preparada para um processo asséptico são altos, não sendo raro uma estrutura predial dedicada a esse fim. Além disso, requer muita energia para manter as condições ambientais ar e mover grandes fluxos de ar, o aparato a ser usado pelos operadores é caro e as necessidades de limpeza e monitoramento são constantes. Com o uso de isoladores, esse investimento é consideravelmente reduzido, pois, embora o investimento inicial também seja considerado como elevado (normalmente são projetos únicos, não podendo ser replicados, a integração com outros equipamentos pode significar mais gastos, custo alto de fabricação/acabamentos e controle/instrumentação), o custo de operação na rotina é significativamente mais baixo do que o de uma sala limpa convencional.
- **Melhorias na segurança** – a necessidade de reduzir os perigos aos operadores, ao ambiente e, principalmente ao produto faz dos isoladores um importante dispositivo na redução dos níveis de contaminação. É ampla a sua aplicação em processos estéreis na indústria biofarmacêutica. Drogas citotóxicas são também um exemplo de aplicação de isoladores para a promoção da segurança, tanto do produto quanto dos operadores.
- **Flexibilidade** – Isoladores podem se adequar a plantas já existentes e o comissionamento ser feito mais rapidamente. Além disso, se houver mudanças de demandas da planta, um isolador pode ser removido e transferido para outro local, enquanto que salas limpas são estruturas permanentes. A tecnologia de isoladores permite um uso mais eficiente do espaço e do tempo.
- **Condições especiais** – em alguns processos e/ou sistemas, algumas condições especiais, tais como a necessidade de uma atmosfera inerte,

umidade baixa ou baixas concentrações de oxigênio podem ser necessárias para evitar a deterioração dos materiais ou produtos durante o processo. A contenção criada pela tecnologia de isoladores é capaz de gerar essas condições especiais em áreas restritas.

- **Qualificação** – qualificação de instalação (QI) e de operação (QO) ficam mais rápidas e simples.

Desvantagens:

- **Descontaminação** – sempre que um isolador é aberto, um novo ciclo de descontaminação deve ser executado. Manutenção, troca de formato e troca de produto são algumas das razões pelas quais se faz necessária uma descontaminação. Todos os equipamentos contidos no isolador e as superfícies do isolador devem passar por esse processo de descontaminação.
- **Tempo de aeração** – após a fase de aeração, todo o peróxido de hidrogênio deve ser removido do isolador com ar filtrado. Dependendo do sistema de descontaminação, do tamanho do isolador, das áreas de superfícies e da capacidade dos filtros de ar, esse processo pode levar até dez horas, o que impossibilita o seu uso nesse período.
- **Operação manuais** – as operações manuais são mais difíceis na presença de um isolador. A manipulação é feita através de luvas, o que requer maior precisão e um nível de automação do equipamento contido no isolador maior do que em uma sala limpa tradicional.
- **Equipamentos** – os equipamentos que ficarão contidos no isolador devem possuir elevada confiabilidade, pois frequentes manutenções devem ser evitadas.

1.6.1 Isolador e oRABS SKAN

A linha de envase Groninger, descrita anteriormente, por especificação e para atender a quesitos regulatórios, parte dos módulos ficarão posicionados abaixo de um isolador, e outra parte em um oRABS[4], ambos da marca SKAN.

[4] oRABS – (open) *Restricted Access Barrier System*

O sistema isolador consiste de uma barreira asséptica que será integrada à linha de envase Groninger, garantindo a total segregação entre o processo e a área circundante, oferecendo segurança ao produto e aos operadores. O sistema proverá um ambiente adequado para a execução dos processos e é equipado com um sistema integrado de peróxido de hidrogênio, destinado à descontaminação.

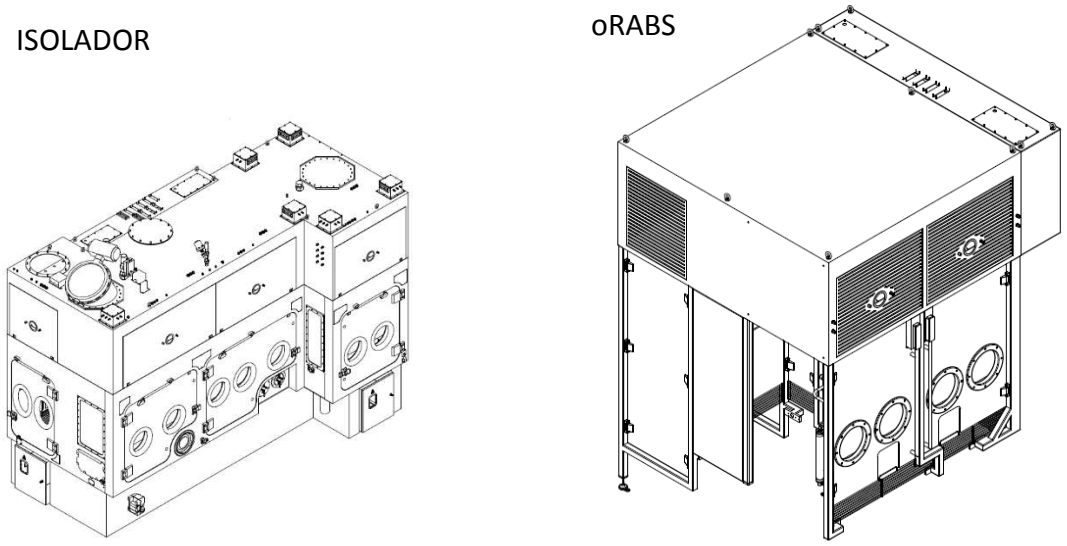

Figura 1.28 – Isolador e oRABS SKAN

Os materiais a serem utilizados na área de trabalho do isolador são transferidos para o seu interior através do SARA-P, um *airlock* de passagem rápida e a sua câmara possui um sistema independente de descontaminação por peróxido de hidrogênio para a descontaminação de todos os itens a serem transferidos.

O módulo de recravação ficará contido em uma extensão do isolador, um sistema RABS aberto (oRABS). O RABS é uma alternativa a isoladores e salas limpas. Seu conceito também inclui uma barreira física entre o operador e a área de trabalho, porém essa barreira é limitada. O RABS não requer um sistema próprio de descontaminação. Comparado a um sistema isolador tradicional, o RABS tem a vantagem de ter maior flexibilidade e validação menos complexa (Rauschnabel, 2007).

A figura 1.29 mostra o esquema do sistema isolador. O módulo de envase e inserção de rolha da linha de envase Groninger ficará contido no Isolador, enquanto que o módulo de recravação ficará contido no oRABS. A lavadora de frascos e o túnel de despirogenização não estão sob isolador.

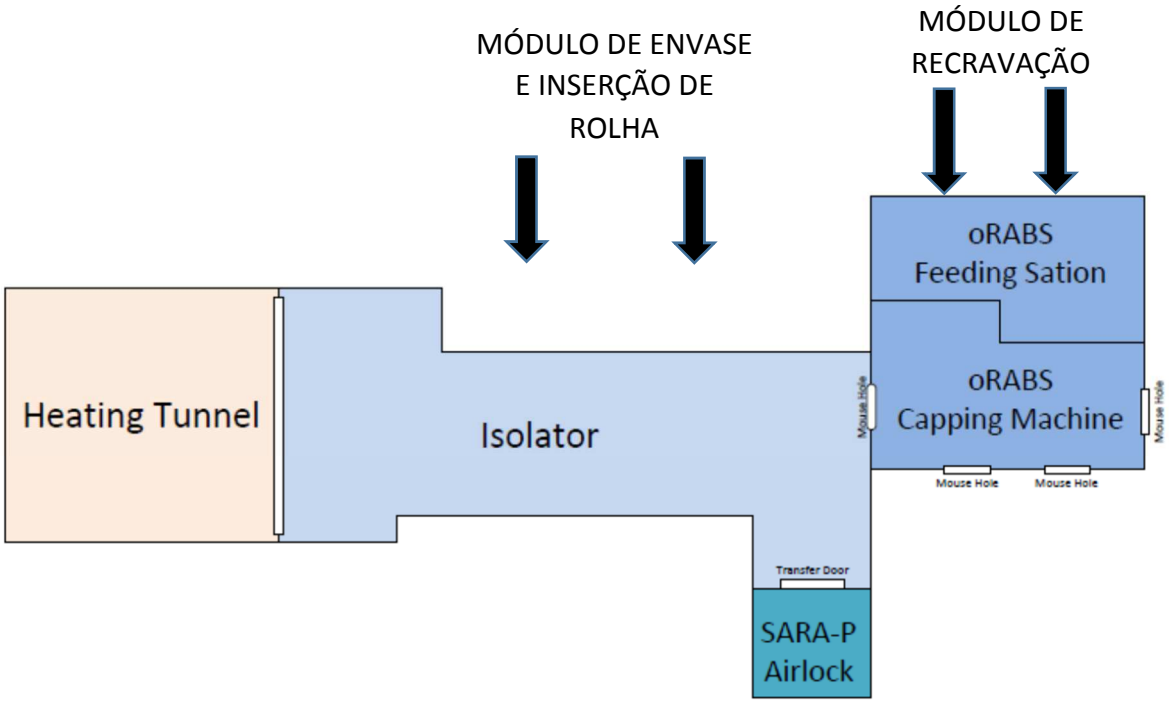

Figura 1.29 – Esquema do isolador e oRABS

O sistema isolador adquirido por Bio-Manguinhos para a sua linha de envase é basicamente constituído pelos seguintes itens:

- isolador sobre o módulo de envase da linha Groninger;
- *airlock* SARA-P, para a transferência de itens para o interior do isolador;
- oRABS sobre o módulo de recravação da linha Groninger;
- unidade de tratamento de ar com conversor catalítico integrado, localizado na área técnica;
- dutos de ar ligando a unidade de tratamento de ar e a área técnica;
- gabinetes elétricos, localizados na área técnica.

A classificação das áreas envolvidas no processo é descrita na tabela 1.5 e esquematizada na figura 1.30.

Tabela 1.5 – Classificação das áreas envolvidas no processo

Área	Grau	Cor
Isolador – Módulo de Envase	A	
oRABS	A	
***Airlock* SARA-P**	A	
Sala de Envase	D	

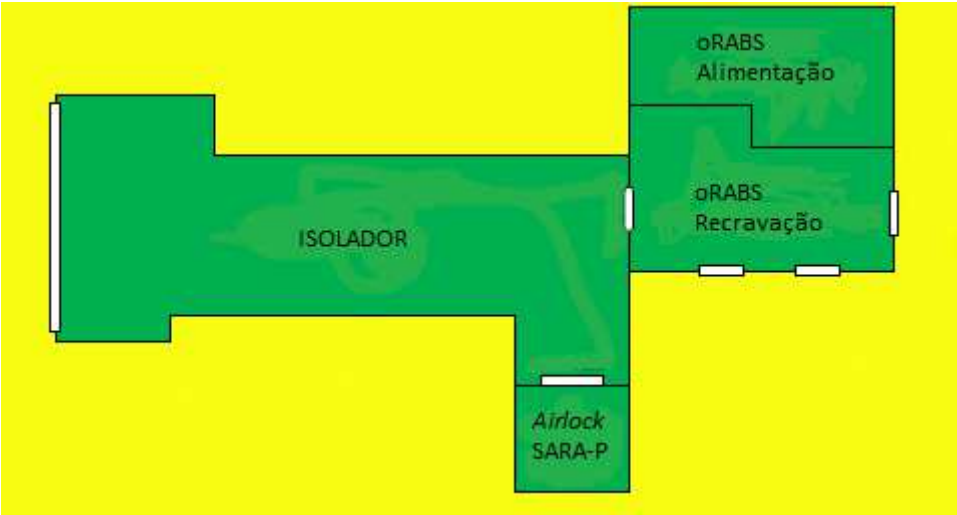

Figura 1.30 – Classificação das áreas envolvidas no processo

1.6.1.1 Parâmetros do Sistema Isolador

Toda a atividade de processo dentro do isolador envolve uma série de etapas dos quais cinco parâmetros são considerados principais durante as atividades: pressão, fluxo de ar, velocidade do ar, temperatura e umidade.

1) Pressão

O sistema isolador controla e mantém um diferencial de pressão positivo definido em relação ao ambiente externo durante a fase de descontaminação e durante o modo (ou fase) de produção.

A tabela 1.6 mostra os valores definidos de pressão quando o isolador se encontra em produção.

Tabela 1.6 – Configurações de pressão no modo Produção

Seção	Teste de estanqueidade	Descontaminação	Aeração	Produção ou modo *standby*
Linha de envase	+50 Pa (controlada)	≥ 15 Pa	≥ 15 Pa	+30 Pa (controlada)
***Airlock* SARA-P (com porta de transferência para o isolador aberta)**	+50 Pa (controlada pelo isolador)	≥ 15 Pa (controlada pelo isolador)	≥ 15 Pa (controlada pelo isolador)	+30 Pa (controlada pelo isolador)
***Airlock* SARA-P (com porta de transferência para o isolador fechada)**	Sem teste de estanqueidade	≥ 15 Pa	+30 Pa (controlada)	+30 Pa (controlada)
oRABS	oRABS desligado	oRABS desligado	oRABS desligado	0 Pa Pressão igual à da sala

2) Fluxo de ar

O fluxo de ar é definido pela “cascata” de pressão e se desloca da câmara do isolador para o túnel de despirogenização a uma velocidade de 3.9 m/s e para o módulo de recravação, através do orifício (*mouse hole*) a uma velocidade de 7.1 m/s.

3) Velocidade do ar

O fluxo de ar dentro da área de trabalho do isolador deve ser dimensionado e determinado de forma a obter um fluxo de ar filtrado por filtros do tipo HEPA constante e otimizado. O oRABS também gera fluxo de ar filtrado por filtro HEPA unidirecional. Na tabela 1.7 são exibidas as velocidades de ar especificadas para cada seção do isolador e em seus modos de operação.

Tabela 1.7 – Velocidade do ar

Seção	Tipo de fluxo	Descontaminação	Aeração	Produção e modo *standby*
Linha de envase	Unidirecional vertical	0.2 m/s ± 0.1 m/s	> 0.2 m/s	0.45 m/s ± 20%
oRABS	Unidirecional vertical	Sem operação	Sem operação	0.45 m/s ± 20%
***Airlock* SARA-P**	Unidirecional vertical	Sem operação	0.45 m/s	0.45 m/s ± 20%

4) Temperatura

O isolador da linha de envase controla e garante uma temperatura definida na câmara do isolador durante os modos de produção e *standby.* O controle de operação se inicia na fase de aeração e objetiva que a temperatura definida de trabalho seja alcançada quando se inicia o modo produção.

Na área de trabalho a temperatura é controlada e monitorada por pontos definidos de operação, alerta e alarme, e é regulada por um refrigerador do ar circulante. O controle da temperatura é definido nos valores expressos na tabela 1.8.

Tabela 1.8 – Controle de temperatura

Seção	Pré-condicionamento	Descontaminação	Aeração	Produção e modo *standby*
Linha de envase	< 40º C	Não controlada	+ 18º C	+ 18º C ± 1º C
oRABS	Não controlada	Não controlada	Não controlada	Não controlada
***Airlock* SARA-P**	< 40º C	Não controlada	Não controlada	Não controlada

5) Umidade

O sistema isolador é projetado para prover um ponto inicial de umidade relativa definida dentro da área de trabalho para a fase de descontaminação e o modo de produção. Para que isso possa ocorrer, a unidade de tratamento de ar do sistema isolador é equipada com um secador de ar. Durante a fase de pré-condicionamento e antes do início do ciclo de descontaminação, o ar que entra na área de trabalho é desumidificado para que possa se estabelecer condições iniciais reprodutíveis.

Durante os modos *standby* e produção o ar que entra também é desumidificado para que o envase de produtos frios ocorra sem que haja condensação dentro do isolador.

Tabela 1.9 – Controle de umidade

Seção	Pré-condicionamento	Descontaminação	Aeração	Produção e modo *standby*
Linha de envase	< 20% UR	Não controlada	Não controlada	a) Produto normal - 20% UR b) Produto 2º C a 8º C – ponto de condensação 1.5º C
oRABS	Não controlada	Não controlada	Não controlada	Não controlada
***Airlock* SARA-P**	Não controlada	Não controlada	Não controlada	Não controlada

1.6.1.2 Ciclos de descontaminação

O sistema isolador SKAN de Bio-Manguinhos apresenta duas opções de descontaminação.

Na primeira opção, chamada de ciclo de descontaminação combinada, a descontaminação da seção de envase é feita em conjunto com a do *airlock* SARA-P. A porta de transferência entre a área de trabalho e o SARA-P deve estar aberta para que todas as superfícies possam ser descontaminadas.

A segunda opção ocorre após o primeiro ciclo de descontaminação combinada, quando o *airlock* SARA-P é carregado com os materiais requeridos. Um pequeno ciclo de descontaminação necessita ser realizado antes da transferência dos materiais para dentro do isolador.

O sistema isolador SKAN possui um sistema específico para a realização dos ciclos de descontaminação denominado SIS 700. O SIS 700 é um processo para a aplicação de peróxido de hidrogênio (H_2O_2) para a descontaminação de superfícies em sistemas de contenção, como por exemplo o isolador e o *airlock* SARA-P. Durante o processo a redução microbiana desejada é alcançada pela liberação de peróxido de hidrogênio na forma gasosa dentro da câmara e da indução de doses letais ao longo do tempo. O SIS 700 e todas as suas funções são totalmente integrados ao sistema isolador.

Como na maioria dos ciclos de descontaminação, o ciclo do sistema SIS 700 da SKAN, também é dividido em quatro fases e pode ser esquematizado como mostra a figura 1.31:

- Fase 1: Pré-condicionamento – nesta fase são criadas na câmara do isolador todas as condições iniciais necessárias para a descontaminação. Para isso, o ar da câmara é condicionado para um valor requerido e pré-definido de umidade relativa. É feito também o aquecimento das placas vaporizadoras e o enchimento dos flexíveis com peróxido de hidrogênio.
- Fase 2: Condicionamento – fase em que a quantidade requerida de peróxido de hidrogênio gasoso é vaporizada diretamente no ar circulante do sistema isolador.
- Fase 3: Descontaminação – o efeito de descontaminação alcançado é mantido estável pelo tempo necessário e requerido.
- Fase 4: Aeração 1 & 2 – durante a fase de aeração o ar fresco, filtrado através de filtros HEPA, insuflado dentro da câmara do isolador garante a obtenção da concentração máxima residual requerida de peróxido de hidrogênio de 1 ppm.

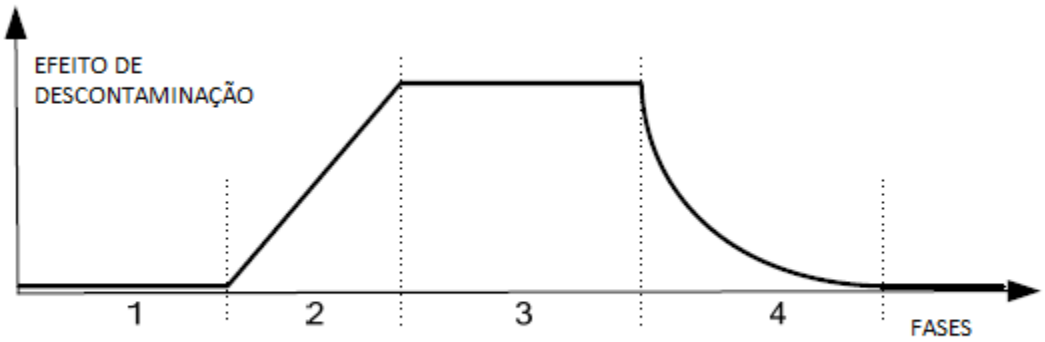

Figura 1.31 – Visão geral das fases do ciclo de descontaminação

1.6.1.3 Grupos funcionais

Os grupos funcionais representam todo aquele conjunto de funções que são relevantes ao sistema isolador durante os modos (operação, descontaminação, *standby*) e suas respectivas fases.

São divididos em dois grandes grupos: os grupos funcionais do Isolador e os grupos funcionais do sistema de descontaminação do isolador.

1) Grupos funcionais do sistema isolador

Os grupos funcionais do isolador estão relacionados a todas as atividades, parâmetros, tipos de controles, limites operacionais que, de alguma forma, tem relevância nos modos de operação do sistema, ou seja, quando em operação, em ciclo de descontaminação ou em *stand by*.

São 17 os grupos funcionais e estão relacionados abaixo:

- Pressão diferencial
- Transição da fase de controle de pressão
- Alta concentração de peróxido de hidrogênio
- Controle de temperatura com o refrigerador de ar
- Velocidade do ar
- *Loop* de descontaminação
- Fluxo de ar unidirecional no oRABS
- Porta pneumática, entrada de serviço e gaxetas dos orifícios (*mouse holes*)
- Componentes à prova de falhas
- Pressão diferencial dos filtros
- Baixa concentração de peróxido de hidrogênio
- Valor limite de peróxido de hidrogênio
- Monitoramento da posição de válvulas de *flaps*
- Teste de estanqueidade
- Iluminação
- Desumidificação com secador de ar
- Salvaguardas de barreiras de luz e escâner de *laser* para segurança do operador

2) Grupos funcionais do sistema de descontaminação

Os grupos funcionais do sistema de descontaminação estão diretamente ligados aos dispositivos e às operações relacionadas ao processo de descontaminação do sistema.

São 4 grupos funcionais:

- Unidade vaporizadora
- Monitoramento do fluxo de peróxido de hidrogênio
- Unidade de pesagem
- Unidade de bombeamento

1.7 Justificativa

Existem poucos trabalhos e artigos publicados sobre o tema, uma vez que são os fornecedores e fabricantes de equipamentos e acessórios aqueles que detém a tecnologia e que proveem a maioria da informação técnica disponível. Há uma lacuna bibliográfica que este trabalho visa preencher.

O conjunto de sistemas de Linha de envase e Isolador aqui descrito é parte integrante de um projeto de transferência de tecnologia que traz a Bio-Manguinhos um conceito ainda não utilizado em suas atividades produtivas, que é o envase de produtos estéreis líquidos dentro de sistemas isoladores, uma tendência mundial em envases assépticos. Segundo Agalloco, Akers e Madsen (2004), desde 1988, quando o primeiro sistema de envase asséptico em sistema isolador foi implementado, que o número de sistemas com essas características tem aumentado significativamente.

Considerando que os sistemas ainda não estão instalados, uma das propostas deste trabalho é, de forma prospectiva, dar suporte, não só ao início das operações, como também nas etapas previstas para a instalação dos equipamentos como, por exemplo, SAT[5], qualificações (QI/QO/QD), treinamentos e validações.

Além disso, a identificação prévia de falhas e inconsistências pode gerar ações corretivas e, principalmente, preventivas, fazendo com que os equipamentos entrem em operação de forma mais assertiva.

Por fim, com a ampliação de seu parque industrial e a operação futura em uma nova planta, Bio-Manguinhos pode utilizar esse estudo, agregando informações importantes, para a escolha e aquisição de novas linhas de envase operando em sistemas isoladores.

[5] SAT – *Site Acceptance Test* (Teste de aceitação da planta)

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

O objetivo principal deste trabalho é efetuar uma análise dos riscos inerentes ao processo de embalagem primária de imunobiológicos em uma linha de envase operando sob isolador aplicando a ferramenta de análise de risco HAZOP.

2.2 Objetivos Específicos

- Identificar e classificar as etapas mais críticas do processo para aplicação da ferramenta de análise de risco.
- Executar o processo de gerenciamento de riscos nestas etapas.
- Elaborar um relatório com a identificação de desvios, causas e consequências de potenciais desvios para aplicação da ferramenta de análise de risco HAZOP.
- Propor medidas para mitigar os riscos potenciais na operação de envase sob sistema isolador.

3. METODOLOGIA

3.1 Metodologia de estudo de caso

Nessa dissertação é usada a metodologia de estudo de caso, que permite estudar um objeto, fenômeno ou evento em que todos os resultados obtidos são válidos somente para o caso aqui estudado (Yin, 1994).

Como suporte para o desenvolvimento do estudo de caso foi utilizada a ferramenta de análise de riscos HAZOP que se propõe a analisar o conjunto e seus fenômenos, e criar hipóteses para posterior verificação ao longo do processo, o que permite um maior conhecimento do sistema estudado.

No método do estudo de caso todas as etapas de planejamento, coleta e análise de dados e apresentação dos resultados são consideradas relevantes, o que contribui para a compreensão que se tem dos fenômenos individuais. O estudo de caso permite uma investigação em que as características holísticas e significativas dos eventos são preservadas. Em resumo, o estudo de caso representa uma maneira de se investigar um tópico empírico seguindo-se um conjunto de procedimentos pré-especificados (Herrera, 2013).

A proposta de Yin (1994) para estabelecer a metodologia de estudo de caso é aqui aplicada e segue o procedimento como mostrado na figura 3.1.

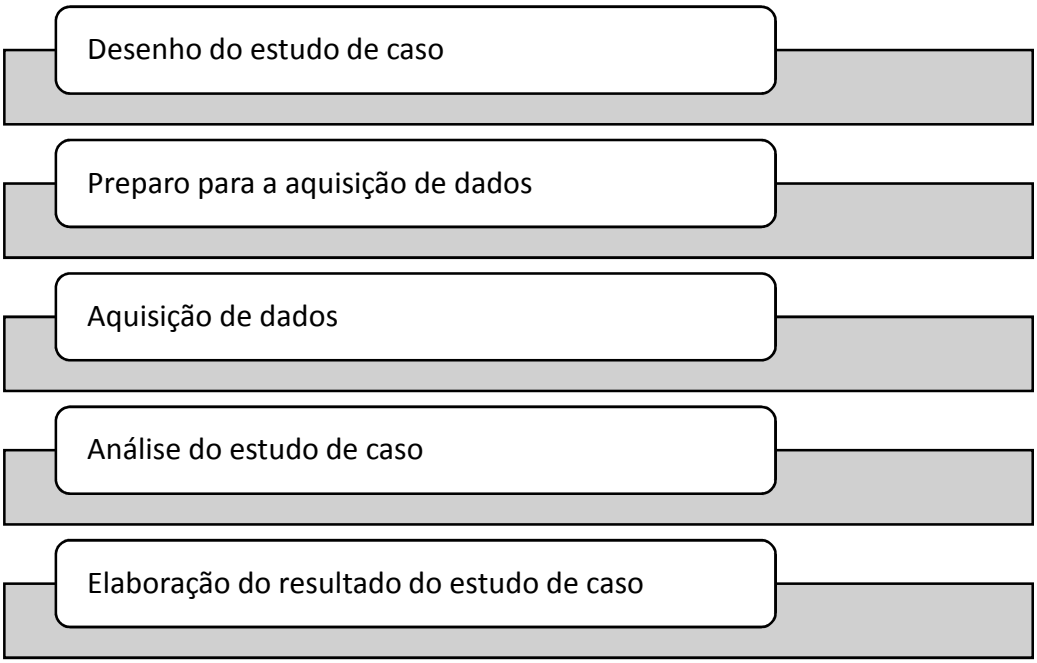

Figura 3.1 - Procedimento para estabelecimento de metodologia de estudo (YIN, 1994)

3.1.1 Desenho do estudo de caso

Segundo Yin (1994), para projetar um estudo de caso é necessário que haja um plano ou projeto de pesquisa, que é a sequência lógica que conecta os dados empíricos às questões de pesquisa iniciais do estudo e às suas conclusões.

Cinco componentes fazem parte do projeto de pesquisa:

- As questões do estudo de caso: proporciona uma indicação importante relacionada ao método de pesquisa mais relevante a ser usado. “Como e Por que”; “Que e Quais”, por exemplo, são mais apropriadas para a pesquisa de estudo de caso. Seu objetivo inicial é esclarecer, precisamente, a natureza das questões do estudo a esse respeito.
- As proposições do estudo: dirigem a atenção para aquilo que deve ser analisado dentro do escopo do estudo. Trazendo para este estudo de caso, podemos exemplificar da seguinte maneira: “quais os limites máximo e mínimo dos parâmetros de temperatura, umidade e pressão deve operar o equipamento?”. A questão “quais” mostra o que é importante em uma determinada etapa do processo e que contribui para a pesquisa de estudo de caso como metodologia apropriada. As proposições indicam uma direção.

- As unidades de análise: a unidade de análise deste trabalho é uma linha de envase de imunobiológicos, operando sob isolador, no Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos Bio-Manguinhos, FIOCRUZ.
- A lógica que une os dados às proposições: é a relação lógica entre questionamentos e respostas. Indica, antecipadamente, o passo-a-passo da análise dos dados do estudo. Cada evento do sistema é explicado de forma isolada a partir dos questionamentos feitos.
- Os critérios para interpretar as constatações: a comparação com abordagens existentes para a mitigação dos riscos encontrados no estudo deste trabalho servirá como uma alternativa estratégica para interpretação dos dados obtidos. Por se tratar de um sistema que ainda não se encontra em funcionamento, não será possível a utilização de dados estatísticos como forma de comparação. Dessa forma, será uma análise essencialmente qualitativa.

3.1.2 Preparo para a aquisição de dados

Nesta etapa, as fontes relevantes de evidências devem estar acessíveis para a administração do estudo de caso. A equipe multidisciplinar deve ser orientada a saber porque este estudo está sendo realizado, que evidências estão sendo procuradas, as variações que podem ser antecipadas e que provas podem ser contrárias às proposições dadas.

Na etapa de aquisição de dados devem estar contempladas as seguintes etapas:

- visão geral do projeto/proposta: apresentação prévia do projeto e seu objetivo;
- procedimentos: fontes de informação disponíveis, mapas, manuais, esquemas, figuras e a possível restrição de uso das informações destes procedimentos, base de dados acessível aos participantes do objeto de estudo;
- questões do estudo: questões específicas necessárias para a coleta dos dados;
- guia para o relatório do estudo.

3.1.3 Aquisição de dados

A metodologia para estudo de caso recomenda que os dados sejam adquiridos de fontes diversas, como por exemplo documentos, arquivos, entrevistas, observações, entre outras.

Neste estudo, as principais fontes de consulta utilizadas foram:

- informações obtidas em reuniões com equipe multidisciplinar de especialistas;
- documentações técnicas referentes ao equipamento. Manuais, P&ID's, requisitos do usuário, etc;
- projeto do equipamento;
- especificações de utilidades;
- plantas de instalação;
- fluxogramas de processo.

3.1.4 Análise do estudo de caso

Os dados foram analisados, categorizados e classificados em planilhas e/ou tabelas oriundas da ferramenta de análise de riscos HAZOP. A partir da confecção de uma de matriz de risco, foram elencados os riscos identificados para serem categorizados pelas suas severidades e frequências.

A escolha da ferramenta HAZOP foi baseada nas características do sistema aqui avaliado e que estão relacionadas aos seguintes pontos:

- o HAZOP consiste de uma técnica estruturada e sistemática para a análise de um sistema já definido, onde todas as suas partes relevantes são examinadas profundamente (BS IEC, 2001);
- o HAZOP foi desenvolvido, entre outras finalidades, para identificar riscos e problemas operacionais através da identificação de desvios a partir do desenho de um sistema inserido num processo industrial (Galante, Bordalo e Nobrega, 2014);
- o HAZOP pode ser efetivamente utilizado em qualquer estágio de vida de uma planta industrial;

- a partir do desenho (projeto) de um processo ou equipamento, o HAZOP é capaz de identificar aqueles desvios que podem afetar as condições pré-estabelecidas para o funcionamento adequado do sistema (Dunjó *et al*., 2011);
- o HAZOP estuda problemas de operabilidade que podem causar perdas produtivas, afetar a qualidade do produto ou a eficiência do processo;
- o HAZOP identifica como um processo pode se desviar do seu objetivo pré-estabelecido.

A linha de envase da Groninger com sistema isolador, foco deste estudo, apresenta todas as características acima mencionadas, pois trata-se de um sistema extremamente definido e difundido comercialmente, com um projeto que se encontra inserido nos processos industriais do Departamento de Processamento Final, localizado em uma planta de processamento asséptico de Bio-Manguinhos já em funcionamento, onde se espera que o processo, altamente automatizado, seja eficiente, com perdas mínimas e um alto grau de qualidade assegurada.

3.1.5 Elaboração do resultado do estudo de caso

Após a identificação de todos riscos na unidade de análise através da ferramenta de análise de riscos HAZOP, foi gerado um relatório, onde foram relatadas as causas desses riscos, bem como as possíveis consequências de suas ocorrências. A severidade e a frequência de ocorrência de cada desvio foram caracterizadas qualitativamente para estabelecimento do nível de risco. A cada evento identificado foram associadas as medidas já existentes no sistema para a contenção desses riscos. Medidas de mitigação e controle de riscos foram relacionadas, assim como ações corretivas foram sugeridas.

3.2 A ferramenta HAZOP (Hazard and Operability Studies)

A ferramenta HAZOP permite a identificação, em cada etapa do processo, dos problemas de operabilidade dos equipamentos constituintes deste estudo.

A HAZOP foi aplicada para analisar separadamente as seções individuais dos diferentes componentes dos 4 módulos da linha de envase e do sistema isolador no presente estudo de caso. Cada seção foi identificada como um nó do sistema. Essa divisão em nós favorece uma análise mais criteriosa de cada etapa e um agrupamento

de informações com um mesmo perfil de desvio. Para cada seção (nó) foram identificados os seus componentes e os parâmetros relevantes para seu funcionamento.

Nó é definido como uma seção específica do sistema onde ocorre a avaliação dos desvios do projeto ou do processo. Os nós de estudo representam os diferentes pontos do sistema, onde foram feitas as investigações minuciosas e metódicas para descobrir os possíveis desvios das condições normais de operação, identificando causas e consequências. Um nó pode ser um módulo, um grupo de funções, uma função ou função básica secundária assim como partes de um equipamento ou acessórios (Herrera, 2013). Cada nó é avaliado separadamente.

3.2.1 *Brainstorming*

Ao longo de todo o processo de aplicação da ferramenta HAZOP foram realizadas reuniões com a presença de uma equipe multidisciplinar, onde foram analisadas todas as seções que fazem parte da linha de envase em estudo. Essa equipe foi constituída por profissionais com experiência e conhecimento em diferentes áreas, como manutenção, engenharia, validação, qualidade e produção.

O objetivo da técnica de *brainstorming* é identificar, classificar, agrupar e sugerir ações para o tratamento dos desvios do sistema.

O uso desta técnica permite explorar a criatividade dos membros da equipe na busca dos objetivos pré-definidos, encorajando-os a emitir suas opiniões e a propor ideias e soluções.

Como regra básica, todas as opiniões foram respeitadas, restringindo as críticas às opiniões e sugestões dos participantes. A criatividade foi estimulada e o maior número possível de sugestões considerado.

O processo de *brainstorming* é de suma importância para a identificação dos perigos e de suas causas e consequências.

3.2.2 Especificação da seção a ser analisada

Um entendimento completo de cada seção a ser analisado é fundamental. Todas as informações sobre a linha de envase foram compiladas de forma a se criar um modelo conceitual adequado.

Dois grandes sistemas foram avaliados neste trabalho:

- Sistema Linha de Envase;
- Sistema Isolador.

Os dois sistemas foram divididos em módulos e, subsequentemente, definidos os nós de cada módulo. A tabela 3.1 mostra a seleção adotada.

Tabela 3.1 – Seleção de Sistemas, Módulos e Nós.

SISTEMAS	MÓDULOS	NÓS
Linha de Envase	Lavadora	• Esteira de alimentação • Carrossel principal • Estação de reciclagem • Sistema de descarga de frascos
	Túnel de Despirogenização	• Zona de alimentação • Zona de aquecimento • Zona de resfriamento
	Envase e Inserção de Rolha	• Mesa acumuladora • Estações de envase • Estação de inserção de rolha • Sistema de descarga de frascos
	Recravação	• Estação de aplicação de selo • Estação de recravação
Isolador	Isolador	• Unidade dosadora e placas vaporizadoras • Cabine pneumática • Área de trabalho • Unidade de tratamento de ar • SARA-P
	oRABS	• Área de trabalho

3.2.3 Descrição da seção, limites operacionais e intenção do projeto

Cada seção foi apresentada detalhadamente, com descrição de todos os seus componentes e parâmetros imprescindíveis para o adequado funcionamento da etapa do processo.

Os limites operacionais pretendidos da seção foram apresentados à equipe multidisciplinar para que situações de variações para fora desses limites pudessem ser reconhecidas como desvios. A intenção do projeto foi elaborada e registrada. Entende-se por intenção do projeto um “quadro informativo” do que deve acontecer em cada seção e que contém todos os parâmetros que devem ser avaliados e seus limites operacionais.

Foi feita também a interligação da intenção do projeto com a descrição de cada seção e com os parâmetros pré-estabelecidos para essa seção.

Além disso, a intenção do projeto fez referência aos itens do equipamento em sua respectiva seção, aos materiais, às condições de operação do equipamento, às entradas e saídas do sistema, à mudanças e transferências e a meios de controle e tempos de operação.

3.2.4 Seleção de nós

Na metologia de aplicação da ferramenta é importante deixar bem definido como foi feita a seleção dos nós com o objetivo de facilitar a análise. O agrupamento dos nós de acordo com a sua função elimina a necessidade de se repetir uma determinada análise em diferentes seções para componentes que executem a mesma função (Herrera, 2013). Dessa forma, foram utilizados alguns critérios para que essa seleção de nós pudesse ser feita:

- equipamentos que constituem uma única seção com parâmetros de processos distintos (volume, pressão, temperatura, umidade, vazão, etc);
- seções que possuem interfaces com atividades de outros sistemas e que possam interferir com o sistema em estudo;
- etapas sujeitas a controle microbiológico;
- dependência da utilização de utilidades tais como ar comprimido, água, vapor, etc.

Ao se iniciar o estudo com a ferramenta HAZOP, é essencial que a equipe envolvida tenha um completo entendimento da etapa ou sistema a ser analisado. Deve ser elaborada uma completa descrição do sistema (princípios do desenho), com todos os parâmetros-chave descritos e no relatório gerado o desenho do processo deve ser incluído. O fim a que se destina a etapa e/ou o sistema deve ser registrado, incluindo os limites operacionais pretendidos para que a equipe possa identificar como desvios aquelas situações em que há variações fora dos limites estabelecidos. Os princípios do desenho devem ser interligados à descrição da etapa e/ou sistema e, consequentemente, ao desenho dos parâmetros do equipamento envolvido. Esses princípios podem também fazer referências a itens do equipamento, a materiais, condições, origens e destinos, alterações e mudanças, bem como os modos de controle e tempos de operação.

Na análise dos nós do sistema foram utilizados os P&ID's, o documento de Requisitos dos Usuários (ERU), manuais do equipamento, relatórios técnicos gerados no FAT (*Factory Acceptance Test*) e certificados de peças e materiais.

Os nós do sistema foram selecionados e agrupados de acordo com suas funcionalidades, sendo que cada grupo foi analisado separadamente. Foram descritas as justificativas para a seleção de cada nó.

Uma lista com os parâmetros operacionais do sistema e os possíveis desvios para cada nó foi criada.

Na aplicação do HAZOP são utilizadas palavras-chave (palavras-guia) para a análise. Elas foram utilizadas como um guia para os integrantes dos grupos multidisciplinares. Crawley e Tyler (2015) estabelecem um conjunto padrão de palavras-guia mais comuns que auxiliam a equipe, como mostrado na tabela 3.2. O objetivo do uso dessas palavras-guia é auxiliar a equipe em uma busca criativa e minuciosa por desvios relevantes. Entretanto, nada impede que as empresas criem seu próprio conjunto de palavras-guia para que se adequem a tecnologias mais específicas. Ressalta-se também que duas ou mais palavras-guia podem ser aplicadas a um mesmo nó. A grande vantagem desta técnica de discussão em uma equipe multidisciplinar é o estímulo da criatividade e a geração de ideias.

A figura 3.2 descreve o procedimento detalhado para estudo do HAZOP (Crawley e Tyler, 2015).

Tabela 3.2 – Palavras-guia mais comuns utilizadas para apuração de desvios (Crawley e Tyler, 2015)

Palavras-guia padrão e seus significados genéricos	
Palavra-guia	**Significado**
Não ou Nenhum	Completa negação das intenções do projeto
Mais ou Maior	Aumento quantitativo de um parâmetro
Menos ou Menor	Diminuição quantitativa de um parâmetro
Também ou Bem como	Aumento qualitativo
Parte de	Diminuição qualitativa
Reverso	Oposto lógico da intenção do projeto
Outro que	Substituição completa
Outras palavras-guia úteis	
Onde mais	Aplicável a fluxos, transferências, origens e destinos
Ante/Depois	Etapa efetuada fora da sequência
Cedo/Tarde	Tempo diferente do tempo da intenção
Mais rápido/Mais devagar	Etapa feita no tempo errado
Interpretações das palavras-guia para sistemas controlados por computador (*Programmable Electronic System,* PES) dadas pelo guia de aplicação de HAZOP do IEC.	

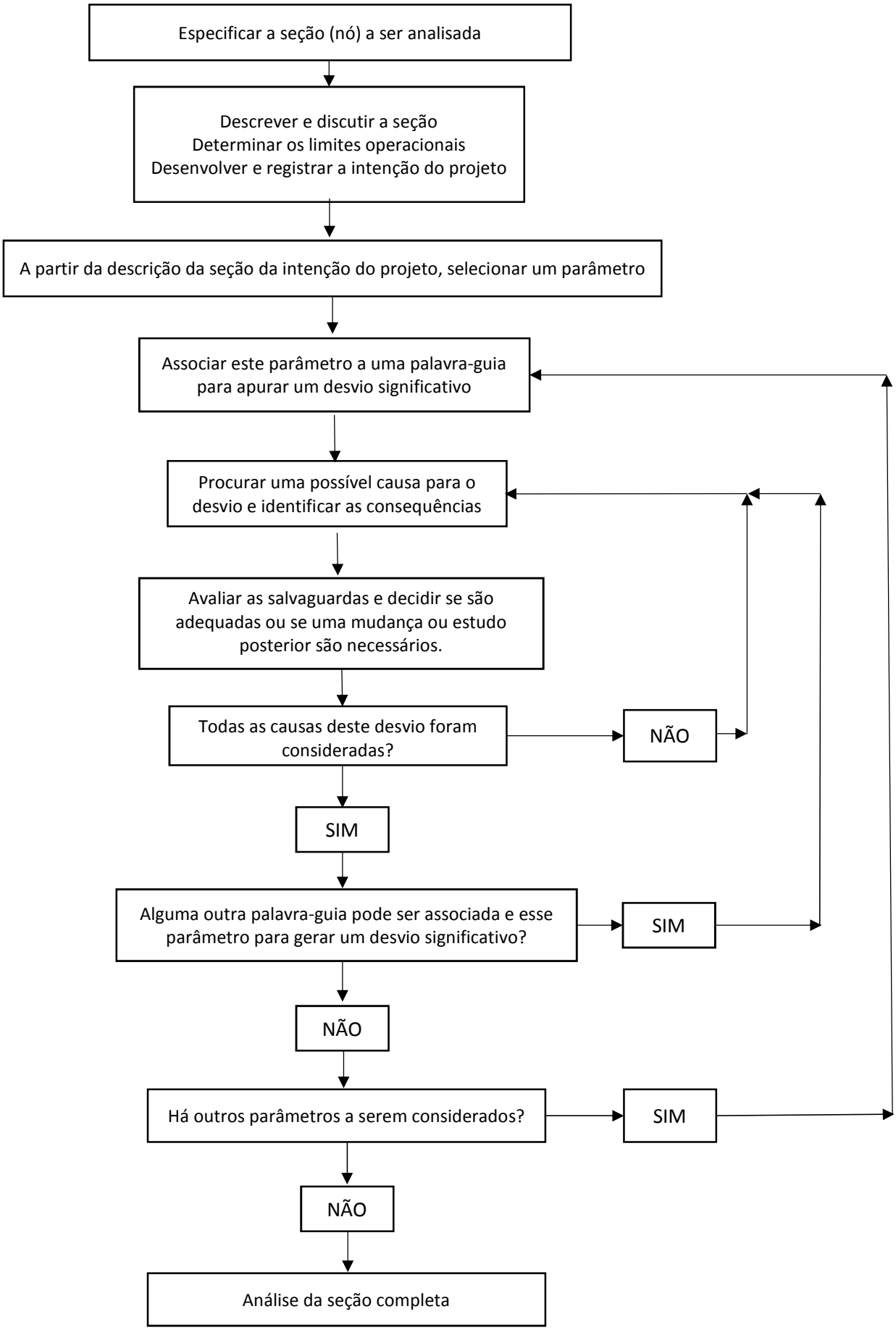

Figura 3.2 – Diagrama de fluxo para análise HAZOP de uma seção/estágio de uma operação (Adaptado de Crawley e Tyler, 2015)

3.2.5 Seleção de parâmetro

A partir da descrição da seção e da intenção do projeto, foram selecionados os parâmetros envolvidos em cada etapa do processo. A seleção dos parâmetros foi identificada nas reuniões com a equipe multidisciplinar.

3.2.6 Associação do parâmetro à palavra-guia para apuração de desvio

Nesta fase do trabalho, os parâmetros selecionados para cada seção do processo foram desafiados com palavras-guias para a identificação de desvios significativos.

Para cada etapa foi usado um conjunto específico de palavras-guia que foram selecionadas de acordo com suas associações a cada parâmetro selecionado.

3.2.7 Causas e consequências do desvio

Após identificação de um desvio, a primeira ação subsequente é a identificação da causa desse desvio. Aqui, pode ser de grande utilidade a criação de um banco de dados com as causas de ocorrência mais frequentes, pois isso garante que causas repetidas não sejam avaliadas repetidamente. As causas devem ser bem descritas, pois causas similares podem levar a consequências bem distintas e, nesse caso, devem ser tratadas separadamente.

Apenas desvios que geraram consequências com efeitos significativos tiveram suas causas investigadas. Para isso, foi importante a capacidade da equipe em avaliar a significância de um dado desvio.

Na avaliação das consequências foi avaliado se o sistema foi levado a operar fora dos limites pré-estabelecidos de operação. Foram também identificadas se são causas de efeito imediato ou de efeito posterior ao evento, bem como se o efeito atingiu apenas aquela seção/estágio ou se teve efeito em outras etapas do processo.

3.2.8 Avaliação das salvaguardas

Entende-se por salvaguardas as proteções que estão presentes no sistema. Há duas opções:

- analisar um evento ignorando as salvaguardas existentes. Nesse caso, ao se detectar um evento crítico, as salvaguardas para este evento são registradas e a equipe pondera a necessidade de tomar uma ação; e
- considerar as salvaguardas já existentes no projeto.

Em ambos os casos é recomendável que as salvaguardas sejam registradas no relatório do estudo.

As salvaguardas para cada seção foram identificadas e avaliadas e, para cada caso, foi analisado se aquela salvaguarda é, de fato, efetiva e quais ações deveriam ser tomadas.

3.2.9 Associação de outras palavras-guia ao parâmetro

Finalizada a etapa anterior (avaliação das salvaguardas), é feito o mesmo procedimento a partir do item 3.2.6 (Associação do parâmetro à palavra-guia para apuração do desvio), dessa vez utilizando outra palavra-guia.

3.2.10 Outros parâmetros

Ao final da etapa anterior, são analisados outros parâmetros e o procedimento se repete a partir do item 3.2.5.

3.2.11 Término da análise da etapa/estágio

A análise da etapa foi finalizada após a avaliação completa de todos os parâmetros e as associações às palavras-guia. É essencial o registro de todas as conclusões alcançadas pela equipe. O relatório gerado com o registro das conclusões faz parte da documentação final do estudo de caso.

3.2.12 Documentação

Importante também é a documentação a ser utilizada num estudo de HAZOP. É fortemente recomendável que estejam disponíveis P&Id’s (Diagramas de Tubulação

e Instrumentação), fluxogramas de processo e balanço de materiais, plantas da instalação, memorial descritivo do projeto, dados de equipamentos, especificações das utilidades, desenhos mostrando interfaces e conexões com outros equipamentos e/ou sistemas e outros mais que se façam necessários.

Foram identificados também os dispositivos de controle e monitoramento da operação, bem como os procedimentos que foram utilizados para diminuir as consequências de um desvio.

3.3 Matriz de risco

Uma vez que o HAZOP é uma ferramenta qualitativa e, consequentemente, que não quantifica riscos, foi utilizada, de forma complementar, uma matriz de risco.

A matriz de riscos é uma ferramenta auxiliar que quantifica o nível de desvio dos riscos, permitindo identificar os riscos mais críticos dos sistemas avaliados. Os riscos envolvem a avaliação de sua severidade e frequência e o nível é estimado pelo cruzamento dessas coordenadas (Herrera, 2013).

Na matriz de riscos são quantificadas a severidade e a frequência com que ocorre cada risco identificado. A categorização desses critérios é subjetiva e é intrínseca a cada processo específico de avaliação de risco (Melo, Gueiros Junior e Morgado, 2002).

Com base na identificação e quantificação dos riscos, foram registrados comentários, ações recomendadas e sugestões que poderão ser utilizados em futuras revisões e adequações ao processo (Alberton, 1996).

3.3.1 Severidade

No trabalho aqui apresentado, na avaliação da severidade vários critérios foram utilizados: qualidade final do produto, danos aos operadores, danos aos pacientes, exigências regulatórias, perdas de produto, custos, efeitos negativos ao processo, entre outros. Considerando esses critérios, cinco níveis de severidade foram definidos e são mostrados na tabela 3.3.

Dividida por cores para uma melhor visualização, a tabela foi dividida em 5 graus de severidade, sendo o grau 1 (mínima) como aquele de menor impacto e os graus 4 e 5 (alta e muito alta) os de maior impacto. Vale ressaltar que os critérios

avaliados para os graus 4 e 5 foram identificados pela mesma cor em função do alto impacto que possuem, pois são desvios inaceitáveis ao processo.

No caso de desvios em que diferentes graus de severidade possam ser associados, considerou-se sempre a severidade em que o impacto é maior (Herrera, 2013).

Tabela 3.3 - Critérios de avaliação para o grau de severidade dos desvios identificados

Grau de severidade	Denominação	Critérios
1	Mínima	• Não afeta a qualidade final do produto • Não afeta a segurança dos pacientes • Não descumpre exigências regulatórias (*) • Não causa danos aos operadores • Não causa danos à propriedade • Não causa danos ao meio ambiente • Não causa perdas • Não causa paralização do processo • Não tem efeito em outras etapas do processo
2	Pequena	• Não afeta a qualidade final do produto • Não afeta a segurança dos pacientes • Não descumpre exigências regulatórias (*) • Afeta de modo pouco significativo a segurança dos operadores • Causa danos à propriedade pouco significativos e restritos ao local do equipamento • Causa poucos danos ao meio ambiente • Perdas de produtos insignificantes • Causa paradas, porém com rápida retomada • Causa pouco efeito em etapas adjacentes do processo
3	Moderada	• Não afeta a qualidade final do produto • Não afeta a segurança dos pacientes • Provoca pendências regulatórias (*) • Danos moderados aos operadores com possibilidade de afastamento • Causa danos moderados e restritos ao local do equipamento • Causa danos moderados ao meio ambiente • Paradas operacionais com necessidade de avaliação para retorno • Perda parcial de produtos • Efeito pouco significativo no desempenho do processo
4	Alta	• Possibilidade alta de afetar a qualidade do produto • Possibilidade alta de afetar a segurança dos pacientes • Descumpre regulamentação • Afeta de forma significante a segurança dos operadores • Causa danos significativos à propriedade • Causa danos significativos ao meio ambiente • Causa paradas operacionais prolongadas com necessidade de avaliação para retorno • Elevada perda de produtos • Efeito muito elevado no desempenho do processo
5	Muito alta	• Afeta a qualidade final do produto • Afeta a segurança dos pacientes • Descumpre regulamentações • Risco de morte aos operadores • Destruição da propriedade • Causa danos graves ao meio ambiente • Causa interrupção total do processo sem possibilidade de retorno • Perda total dos produtos • Desempenho do processo totalmente comprometido

(*) Entende-se por Exigências Regulatórias as medidas constantes das Boas Práticas de Fabricação (BPF) da RDC nº 17/2010 da ANVISA.

3.3.2 Probabilidade

A tabela 3.4 define as probabilidades de ocorrência dos desvios identificados no processo. Como na tabela de severidade, foram categorizados cinco níveis distintos, sendo o nível 1 (remota) como de menor ocorrência, enquanto que o nível 5 (muito alta), o de maior possibilidade de ocorrência.

Por se tratar de equipamentos ainda não instalados e, consequentemente, não utilizados, os critérios escolhidos se basearam na experiência pregressa da equipe multidisciplinar com equipamentos de operações semelhantes e baseado em informações dadas pelos fornecedores dos equipamentos, uma vez que não há dados históricos ou registros de desvios para que se possa definir a probabilidade de forma mais assertiva.

Os eventos identificados como mais prováveis de ocorrer (probabilidades alta e muito alta) foram priorizados no tratamento e mitigação do desvio, havendo a necessidade da elaboração de estratégias com o objetivo de reduzir a sua ocorrência. Eventos de baixa ocorrência (probabilidade remota ou pequena) não são priorizados e seu tratamento não implica na alocação de recursos. Eventos de probabilidade moderada, por fim, necessitam de uma avaliação com o intuito de diminuir a sua ocorrência.

Tabela 3.4 - Níveis de probabilidade de ocorrência de desvios por tempo de operação do sistema

Probabilidade		Critério
Denominação	Índice	
Remota	1	Pode ocorrer uma vez a cada 12 meses
Pequena	2	Pode ocorrer uma vez a cada 6 meses
Moderada	3	Pode ocorrer uma vez a cada 3 meses
Alta	4	Pode ocorrer uma vez por mês
Muito Alta	5	Pode ocorrer continuamente

3.3.3 Nível de risco

O nível de cada risco foi avaliado através da utilização de matriz de riscos, como mostrada na tabela 3.5, e é calculado pelo produto do grau de severidade do risco com o seu nível de frequência.

Tabela 3.5 - Matriz de risco

MATRIZ DE RISCO						
Probabilidade		**Remota**	**Pequena**	**Moderada**	**Alta**	**Muito alta**
Severidade		**1**	**2**	**3**	**4**	**5**
Mínima	**1**	Insignificante 1	Insignificante 2	Insignificante 3	Insignificante 4	Insignificante 5
Pequena	**2**	Insignificante 2	Insignificante 4	Aceitável 6	Aceitável 8	Aceitável 10
Moderada	**3**	Insignificante 3	Aceitável 6	Aceitável 9	Não desejável 12	Não desejável 15
Alta	**4**	Insignificante 4	Aceitável 8	Não desejável 12	Não desejável 16	Inaceitável 20
Muito alta	**5**	Insignificante 5	Aceitável 10	Não desejável 15	Inaceitável 20	Inaceitável 25

Foram definidos quatro níveis de riscos: insignificante, aceitável, não desejável e inaceitável. Suas definições podem variar de acordo com característica do risco, o local de ocorrência, o quão dispendioso pode ser o seu tratamento e o impacto que pode ter na qualidade final do produto, no paciente, no operador ou no ambiente.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A partir da análise de toda a documentação dos equipamentos e das reuniões com a equipe multidisciplinar foram classificadas as etapas mais críticas do processo nos dois grandes Sistemas, o primeiro composto pela Linha de Envase e o segundo pelo Isolador, como foi mostrado na tabela 3.1 da página 70. As informações referentes às causas, consequências, salvaguardas, aos níveis de risco e recomendações para a tratativa dos desvios identificados e discutidas neste capítulo são detalhadamente descritas no relatório do estudo HAZOP, exibidos nos anexos deste trabalho. Aqui são discutidas as informações de maior relevância e que requerem um olhar mais criterioso.

4.1 Análise de Risco da Linha de Envase Groninger

Foi aplicada na análise de risco da linha de envase Groninger a metodologia HAZOP, onde as etapas críticas foram mapeadas nos 4 principais módulos:

- módulo 01 – Lavadora, composta por 4 nós de análise;
- módulo 02 – Túnel de Despirogenização, composto por 3 nós de análise;
- módulo 03 – Envase e Inserção de Rolha, composto por 4 nós de análise;
- módulo 04 – Recravação, composto por 2 nós de análise.

A seguir são apresentados os principais resultados dos diferentes nós avaliados individualmente.

4.1.1 Módulo 01 - Lavadora

O módulo Lavadora é o segmento da linha de envase onde os frascos são lavados, interna e externamente, e é composto por 4 nós, selecionados a partir de suas relevâncias para o processo.

4.1.1.1 Nó 01 - Esteiras de Alimentação

O conjunto das esteiras de alimentação é constituído por mesa de alimentação, duas esteiras de acúmulo de frascos, dois parafusos sem fim e uma estrela de transferência, responsável pelo transporte dos frascos das esteiras de acúmulo ao carrossel de alimentação do módulo de lavagem. Há também um sensor de acumulação de frascos presente em cada esteira de acúmulo de frascos. A presença de frascos é checada através de um outro sensor localizado na entrada do carrossel de alimentação da máquina lavadora.

A importância da seleção deste nó está intrinsecamente ligada à disponibilização dos frascos para todo o sistema de envase. É a primeira etapa do processo de envase e é, a partir daqui, que os frascos iniciam toda a cadeia de lavagem, despirogenização, envase, fechamento e recravação, nesta sequência. As interfaces deste módulo são com o sensor de acumulação de frascos na alimentação da máquina e com a entrada do carrossel principal através da estrela de transferência, onde atua um sensor de presença de frascos.

Os componentes de maior interesse presentes neste nó são basicamente os motores de acionamento das esteiras e da estrela de transferência e os sensores de presença e acumulação de frascos presentes nas duas esteiras de acúmulo de frascos. Deles dependem o correto funcionamento deste segmento, pois a eles são associados os dois parâmetros relevantes nesta etapa.

Os dois parâmetros relevantes selecionados nesse nó foram a **velocidade**, associada às esteiras de transporte de frascos ao longo de todo o módulo, e a **presença de frascos**, associada aos sensores de acumulação e presença.

a) Parâmetro Velocidade

Critério de seleção. O parâmetro velocidade foi selecionado devido à interferência por ele causada na movimentação dos frascos. Quaisquer alterações no

parâmetro velocidade podem ter causas que culminem com uma causa maior, que é a parada de processo. O equipamento, ao início de qualquer processo, é ajustado para trabalhar numa faixa de velocidade especificada. Variações para fora dessa faixa interferem no perfeito funcionamento, podendo interferir no sincronismo de todo o equipamento.

Palavras-guia. Para o parâmetro velocidade, três palavras-guia foram utilizadas para a identificação de desvios: MAIS, MENOS, NÃO. A seleção dessas palavras-guia baseou-se na análise das características do nó em questão (Herrera, 2013).

Causas e Consequências. Por meio da técnica de *brainstorming,* foram determinadas as causas e as consequências dos desvios identificados.

Foram essencialmente três as causas de maior incidência para esse parâmetro:

- falha no motor das esteiras;
- falha no inversor de frequência das esteiras;
- ajuste inadequado de velocidade.

Diversas consequências foram identificadas, porém todas, independente de seus graus de severidade, culminaram com a parada de processo. As consequências ocorrem em cadeia e seguem uma lógica; o tombamento de frascos leva à quebra de frascos, causando acúmulo no transporte ao longo do sistema, gerando paradas intermitentes e, por fim, a mais crítica, que é a parada de processo.

Salvaguardas. Devido ao elevado grau de automação do equipamento em estudo, há uma série de dispositivos acoplados ao sistema que garantem a rápida identificação dos desvios. No caso específico do parâmetro velocidade, a parada automática da máquina, que pode ser uma consequência do acúmulo de frascos em alguma interface ou da queda destes no segmento, é a principal proteção do sistema ao ocorrer esses desvios. Associada à parada do equipamento, é emitido um sinal de alerta e a exibição do motivo da parada na IHM.

Classificação do risco. Nenhum dos desvios encontrados para o parâmetro velocidade deste nó representaram um risco considerável que necessitasse de uma priorização para tratamento (tabela 4.1).

Tabela 4.1 – Classificação de risco para o parâmetro velocidade no nó Esteiras de Alimentação

VELOCIDADE				
Desvio	**Severidade**	**Probabilidade**	**Nível de risco**	
Mais	Pequena	Remota (1 vez/ano)		Insignificante
Menos	Mínima	Pequena (1 vez/sem)		Insignificante
Não	Pequena	Remota (1 vez/ano)		Insignificante

b) Parâmetro Detecção de frascos

Critério de seleção. A detecção da presença de frascos é essencial para o correto andamento do processo no sistema da linha de envase. A falha de um sensor de presença pode acarretar intermitência do processo, com possibilidade de chegar a uma parada total do processo, seja pelo acúmulo de frascos ou pela falta dos mesmos. Os sensores de presença de frascos funcionam, de uma forma geral, com a lógica “sim-não”, isto é, detecta ou não detecta. Existe também a possibilidade da ocorrência de parcialidade no seu funcionamento, onde parte dos objetos podem ser detectados, parte pode não ser detectada.

Palavras-guia. Duas palavras-guia foram aplicadas no parâmetro aqui discutido. NÃO, para a completa falta de detecção de frascos, e PARTE DE, onde parte dos frascos pode não ser detectada pelos sensores. O modo de funcionamento dos sensores de presença determinou a seleção dessas palavras-guia.

Causas e Consequências. Na aplicação das palavras-guia utilizadas para este parâmetro específico, três causas foram comuns a ambas:

- falha no sensor de presença;
- presença de sujeira no sensor;
- falha elétrica.

A falha total no funcionamento do sensor, bem como o seu posicionamento incorreto são causas inerentes apenas a completa falta de detecção, enquanto que a variação no posicionamento do sensor gera oscilação da detecção, justificando assim a aplicação da palavra-guia PARTE DE.

Como consequência de qualquer desvio associado a este parâmetro, a parada de processo é a mais crítica, seja pelo acúmulo de frascos na estrela de transferência ao carrossel principal, seja pela falha na detecção de frascos nas esteiras de acúmulo de frascos. No Anexo 01 consta a lista completa de causas e consequências para os desvios identificados neste nó.

Salvaguardas. Alarmes sonoros e visuais, assim como a exibição de mensagens de erro no IHM do equipamento previnem a ocorrência dos desvios. A definição da quantidade de erros consecutivos pela qual a máquina deve parar minimiza a ocorrência dos desvios.

Classificação do risco. Como no parâmetro velocidade, os desvios aqui identificados representam um risco baixo a operação do sistema, uma vez que não há consequências levadas às etapas mais críticas da linha de envase. A tabela 4.2 mostra a classificação dos riscos identificados para o parâmetro Presença de Frascos no nó Esteiras de Alimentação.

Tabela 4.2 - Classificação de risco para o parâmetro Detecção de Frascos no nó Esteiras de Alimentação

DETECÇÃO DE FRASCOS				
Desvio	**Severidade**	**Probabilidade**	**Nível de risco**	
Não	Pequena	Remota (1 vez/ano)		Insignificante
Parte de	Mínima	Remota (1 vez/ano)		Insignificante

4.1.1.2 Nó 02 - Carrossel Principal

O carrossel principal recebe os frascos das Esteiras de Alimentação através de uma estrela de transferência, onde pinças de transporte os seguram, fazem um giro de 180º, fazendo com que suas aberturas fiquem voltadas para baixo e os transportam às estações de trabalho. O processo de limpeza dos frascos acontece nas estações de 1 a 6 enquanto que o processo de siliconização acontece na estação de trabalho 7. Os frascos são lavados e siliconizados por dentro e por fora. A lavagem externa é feita por bicos enquanto que a lavagem interna é feita por agulhas que são introduzidas nos frascos sem tocá-los. Na etapa seguinte os frascos sofrem um novo

giro de 180º, ficando novamente as aberturas dos frascos voltadas para cima. Por fim, os frascos são transferidos a um sistema de descarga constituído por 7 estrelas.

O carrossel principal é o “coração” do módulo Lavadora. É nele que ocorrem as principais etapas do segmento, que são a lavagem e a siliconização dos frascos. E foi por esse motivo que este nó foi selecionado. Sem a lavagem interna e externa, os frascos podem carrear sujidades e provocar contaminação do produto.

Motores de acionamento de movimentação, sensores de monitoramento e controle, válvulas e bombas estão presentes neste nó e auxiliaram na determinação dos parâmetros avaliados.

Velocidade, giro 180º, pressão, temperatura, posição, fluxo, tempo, volume e distribuição da emulsão de silicone foram parâmetros avaliados nas diferentes etapas do processo e foram descritos um a um adiante.

a) Parâmetro Velocidade

Critério de seleção. Envolvido na movimentação dos frascos ao longo do carrossel principal, o critério para a seleção do parâmetro velocidade foi o mesmo utilizado para o nó 01 (Esteiras de Alimentação). A diferença entre os nós está nas suas interfaces. Aqui, as principais interfaces são com as estações de trabalho do carrossel principal e com o sistema de descarga de frascos. Como no nó 01, a operação do sistema fora das faixas especificadas de velocidade durante o processo favorece a ocorrência de desvios.

Palavras-guia. MAIS, MENOS e NÃO foram os desvios considerados na avaliação do parâmetro velocidade, considerando sempre as características específicas da operação neste segmento.

Causas e Consequências. Na avaliação dos riscos associados ao parâmetro, as principais causas identificadas foram:

- falha no motor de acionamento do carrossel principal;
- falha no inversor de frequência do motor de acionamento do carrossel principal;
- ajuste inadequado do parâmetro

As causas aqui apresentadas são muito similares às causas apresentadas para o mesmo parâmetro no nó 01, porém, as consequências são bem diferentes, principalmente devido à natureza das operações que ocorrem neste nó.

As consequências estão todas descritas na planilha constante do Anexo 02, entretanto, cabe ressaltar aqui que, quando o parâmetro é associado ao desvio MAIS, uma das consequências é a geração de produto impróprio para o consumo, o que geraria perdas à empresa. Entretanto, como sua frequência é mínima, o risco se configura como aceitável.

Salvaguardas. O sistema possui alarmes sonoros e visuais que indicam desvios ocorridos durante o processo e que sejam relacionados ao parâmetro velocidade. Sensores de presença e acúmulo de frascos também contribuem para que os desvios não ocorram.

Classificação do risco. Na tabela 4.3 é exibida a classificação dos riscos quando associados ao parâmetro velocidade no transporte dos frascos ao longo do carrossel principal do módulo lavadora de frascos.

Tabela 4.3 - Classificação de risco para o parâmetro velocidade no nó Carrossel Principal

VELOCIDADE				
Desvio	**Severidade**	**Probabilidade**	**Nível de risco**	
Mais	Muito alta	Remota (1 vez/ano)		Insignificante
Menos	Pequena	Pequena (1 vez/sem)		Insignificante
Não	Mínima	Pequena (1 vez/sem)		Insignificante

.

b) Parâmetro Rotação 180º

Critério de seleção. Em determinado momento da passagem dos frascos pelo carrossel principal, uma rotação de 180º é aplicada para que possam ser lavados, enxaguados e siliconizados adequadamente. Apesar de não ser um parâmetro usualmente utilizado em análises de risco desta natureza, a sua seleção aqui foi estratégica, uma vez que, sem a execução desta atividade, não ocorre a lavagem dos frascos e, consequentemente, incorre-se no risco de frascos contaminados e/ou com a presença de sujidades serem encaminhados às etapas seguintes do envase.

Palavras-guia. NÃO e OUTRO QUE foram os dois desvios aplicados ao parâmetro de Rotação 180º. A rotação pode não ser executada e, nesse caso, aplica-se a palavra-guia NÃO. Para o caso de ocorrer uma rotação menor ou maior do que os 180º pré-estabelecido, foi aplicada a palavra-guia OUTRO QUE. Ressalta-se aqui a opção por utilizar a aplicação do desvio OUTRO QUE, considerando que se poderia desmembrar o desvio em MAIS e MENOS. A explicação para esta opção é que, independente da rotação ocorrer numa angulação maior ou menor do que os 180º estipulados, as consequências do desvio seriam as mesmas.

Causas e Consequências. Tanto para o desvio de NÃO ocorrer a rotação, quanto para o de ocorrer uma rotação em OUTRO (ângulo) QUE não seja o de 180º, as causas e as consequências são as mesmas, pois em ambos os casos o desvio pode ocorrer por uma falha no motor responsável pelo acionamento da rotação ou por falha na retenção do frasco pela pinça de transporte que é responsável por segurar o frasco durante o seu percurso ao longo das estações de trabalho do carrossel principal. Dessa forma, as principais causas identificadas para o desvio foram:

- falha mecânica no acionamento da rotação;
- mau funcionamento do motor que aciona a rotação;
- falha na retenção do frasco pela pinça de transporte;
- defeito na mola responsável por segurar os frascos na pinça de transporte.

As consequências detalhadas estão descritas na planilha constante do Anexo 02 e, dentre elas, vale citar a de maior criticidade que está relacionada ao fato de frascos não serem adequadamente lavados, enxaguados e siliconizados.

Salvaguardas. Como na maioria dos casos, o equipamento dispõe de dispositivos em que, ao se detectar alguma não-conformidade, a atividade é interrompida e alarmes sonoro e visuais são emitidos, além de exposição de mensagem de erro na IHM.

Classificação do risco. Após a identificação das possíveis causas e consequências para cada desvio, os riscos foram classificados de acordo com a sua severidade e com a sua frequência estimada de ocorrência. Foi então aplicada a matriz de risco para a classificação dos riscos associada ao parâmetro selecionado e mostrada na tabela 4.4.

Tabela 4.4 - Classificação de risco para o parâmetro Rotação 180º no nó Carrossel Principal

ROTAÇÃO 180º				
Desvio	**Severidade**	**Probabilidade**	**Nível de risco**	
Não	Muito alta	Remota (1 vez/ano)		Insignificante
Outro que	Muito alta	Pequena (1 vez/sem)		Aceitável

c) Parâmetro Pressão

Critério de seleção. A linha de envase Groninger possui diversos dispositivos dependentes da pressão. Três utilidades utilizadas neste nó precisam da pressão para exercerem suas funções: WFI, água reciclada e ar estéril. A utilização de WFI, água reciclada e ar estéril tem fundamental importância nos processos de lavagem, enxague e secagem dos frascos e dependem da operação em uma faixa de pressão pré-definida. A falta ou o excesso de pressão interferem diretamente nos processos que ocorrem no carrossel principal. O fornecimento de WFI, de água reciclada e de ar comprimido dependem e precisam de um valor de pressão definido para que os fins a que se destinam sejam alcançados.

Palavras-guia. Três desvios foram identificados para o parâmetro pressão no nó 02. MAIS pressão, MENOS pressão e a ausência de pressão (NÃO). O excesso de pressão na utilização de WFI e água reciclada utilizadas na lavagem externa e interna dos frascos pode diminuir a qualidade da assepsia dos frascos, assim como na aplicação do ar estéril, causando turbulência. Baixos níveis ou a ausência de pressão também prejudicam a correta lavagem dos frascos e tem interferência na qualidade final do produto.

Causas e Consequências. Todas as causas e consequências são descritas no Anexo 02. Vale ressaltar que falhas ou mau funcionamento das válvulas que regulam a pressão de cada utilidade são associadas aos três desvios passíveis de ocorrência. Sensores responsáveis pelo monitoramento dessas utilidades também podem apresentar erros e serem causas para os três desvios. Abaixo, na tabela 4.5, as causas e consequências dos desvios de pressão para cada utilidade.

Tabela 4.5 – Causas e consequências dos desvios de pressão no nó Carrossel Principal

PRESSÃO			
Utilidade	**Desvio**	**Causas**	**Consequências**
WFI e Água reciclada	**Menos**	- Pressão fora dos parâmetros - Ajuste incorreto dos parâmetros - Falha no monitoramento - Vazamento nas linhas - Falha no sensor - Mau funcionamento da válvula	- Pouca pressão para lavagem - Partículas sem remoção - Frascos com partículas - Reprovação de lote - Risco ao paciente
	Mais	- Pressão fora dos parâmetros - Ajuste incorreto dos parâmetros - Falha no monitoramento - Falha no sensor - Mau funcionamento da válvula	- Jato de água muito forte - Má qualidade na lavagem
	Não	- Pressão fora dos parâmetros - Ajuste incorreto dos parâmetros - Falha no monitoramento - Vazamento nas linhas - Falha no sensor - Mau funcionamento da válvula	- Não ocorre lavagem - Partículas sem remoção - Frascos com partículas - Reprovação de lote - Risco ao paciente
Ar	**Menos**	- Falha no fornecimento - Vazamento na linha - Falha no sensor - Ajuste incorreto do parâmetro - Mau funcionamento da válvula - Agulhas defeituosas - Obstrução de filtros	- Frascos molhados - Sem remoção de água contaminada - Risco de contaminação do lote
	Mais	- Ajuste incorreto de parâmetros	- Sopro incorreto - Turbulência - Má qualidade da lavagem
	Não	- Falha no fornecimento - Vazamento na linha - Falha no sensor - Ajuste incorreto do parâmetro - Mau funcionamento da válvula - Agulhas defeituosas - Obstrução de filtros	- Frascos molhados - Sem remoção de água contaminada - Risco de contaminação do lote

Salvaguardas. Sensores de pressão distribuídos por pontos onde a pressão é considerada essencial ao processo, alarmes sonoros e visuais em casos de variações de pressão para fora da faixa pré-determinada e indicação em tempo real na IHM do equipamento de qualquer variação da pressão são fatores de proteção presentes no sistema e auxiliam na prevenção de ocorrência de desvios.

Classificação do risco. Identificadas as causas e consequências de cada desvio, foi aplicada a matriz de risco e determinada a classificação de cada risco (tabela 4.6).

Tabela 4.6 - Classificação de risco para o parâmetro Pressão no nó Carrossel Principal

PRESSÃO				
Desvio	**Severidade**	**Probabilidade**	**Nível de risco**	
WFI / ÁGUA RECICLADA				
Mais	Alta	Remota (1 vez/ano)		Insignificante
Menos	Muito alta	Pequena (1 vez/sem)		Aceitável
Não	Muito alta	Remota (1 vez/ano)		Insignificante
AR				
Mais	Pequena	Pequena (1 vez/sem)		Insignificante
Menos	Muito alta	Pequena (1 vez/sem)		Aceitável
Não	Muito alta	Remota (1 vez/ano)		Insignificante

d) Parâmetro Temperatura

Critério de seleção. A temperatura em um processo de lavagem deve ser criteriosamente monitorada e controlada. Uma lavagem com qualidade e eficiência necessita que todos os parâmetros a ela associados devam ser bem detalhados e acompanhados. Oscilações de temperatura para fora da faixa de operação pré-estabelecida podem representar um elevado risco à lavagem e, por consequência, aos pacientes. Meios de lavagem devem ter controle rígido da temperatura de operação.

Palavras-guia. Dois possíveis desvios foram associados ao parâmetro temperatura: MAIS e MENOS. A temperatura na tubulação de WFI e de água reciclada é monitorada permanentemente, assim como também a temperatura dessas utilidades na estação de reciclagem. Incursões de temperatura para fora da faixa especificada de operação podem afetar a qualidade da lavagem dos frascos e, por consequência, oferecer riscos ao produto e ao paciente.

Causas e Consequências. As principais razões pelas quais a temperatura pode levar à ocorrência de um desvio são:

- ajuste incorreto do parâmetro;
- falha no monitoramento automático;

- tempo de aquecimento curto;
- resfriamento de água devido a parada de máquina;
- falha no aquecimento;
- falha no sensor responsável pelo monitoramento.

As causas descritas acima se aplicam para os dois possíveis tipos de desvios, isto é, variações para mais ou variações para menos. Em caso de uma variação da temperatura para um valor abaixo do especificado, uma outra possível causa é o resfriamento da utilidade devido a parada de máquina.

As consequências estão descritas em planilha presente no Anexo 02 e podem, no pior caso, levar a uma situação de risco ao paciente, decorrente de uma lavagem ineficiente por variações de temperatura.

Salvaguardas. O equipamento dispõe de sensores de monitoramento de temperatura que, em caso de oscilação do parâmetro para faixas abaixo ou acima do especificado, emitem sinal que gera parada do equipamento. Além disso, diferentes níveis de acesso são controlados por senhas pessoais, permitindo apenas aqueles operadores previamente designados realizar os ajustes do parâmetro ao início de todo processo. Para se evitar o resfriamento das utilidades por parada de máquina, antes de se iniciar um novo processo, ou após longas paradas, deve-se drenar toda a WFI ou água reciclada das tubulações antes de um novo início.

Classificação do risco. Com as causas e as consequências identificadas e avaliadas, foi gerada a matriz de risco onde cada desvio foi classificado em relação a sua severidade e a sua frequência, como pode ser visto na tabela 4.7.

Tabela 4.7 - Classificação de risco para o parâmetro Temperatura no nó Carrossel Principal

TEMPERATURA				
Desvio	**Severidade**	**Probabilidade**	**Nível de risco**	
WFI / ÁGUA RECICLADA				
Mais	Mínima	Pequena (1 vez/sem)		Insignificante
Menos	Muito alta	Pequena (1 vez/sem)		Aceitável

e) Parâmetro Posição de bicos e agulhas

Critério de seleção. Como o parâmetro Rotação 180°, o parâmetro Posição de bicos e agulhas não é um parâmetro usualmente utilizado neste tipo de análise, porém, devido à criticidade que advém do correto posicionamento dos bicos e agulhas para a realização das atividades de lavagem externa e interna dos frascos, bem como da siliconização, foi necessário considerar esta situação como um parâmetro essencial ao funcionamento adequado do nó. O posicionamento incorreto de bicos e agulhas pode provocar uma lavagem ineficiente ou até mesmo a ausência total de lavagem.

Palavras-guia. Apenas uma palavra-guia foi aplicada a este parâmetro: OUTRA QUE, indicando que, em caso de um bico ou uma agulha não estar na posição correta, em sua respectiva estação de trabalho e no momento em que é feita a aplicação do meio (WFI ou água reciclada), é identificado um desvio.

Causas e Consequências. Três principais causas foram identificadas na possível ocorrência de um desvio por posição incorreta de um bico ou agulha:

- bico ou agulha fora da posição correta;
- bico ou agulha defeituosa (tortos ou empenados);
- falha no ajuste do posicionamento dos bicos ou agulhas.

A planilha do Anexo 02 em que há a descrição detalhada do desvio relaciona as diversas consequências que podem haver em caso de ocorrência do desvio. Duas consequências podem ser consideradas críticas, pois podem afetar a qualidade final do produto, devido à presença de partículas nos frascos, levando, por consequência, à reprovação de lote, e a segurança dos pacientes.

Salvaguardas. O equipamento possui um dispositivo de parada de processo pela ocorrência de erros consecutivos, que pode ser ajustado antes de se iniciar o processo.

Classificação do risco. A tabela 4.8 mostra a classificação do nível do risco após a aplicação da severidade e da frequência pela matriz de risco. O desvio identificado foi considerado Não desejável para os dois meios em função da alta criticidade das consequências passíveis de acontecer.

Tabela 4.8 - Classificação de risco para o parâmetro Posição de bicos e agulhas no nó Carrossel Principal

POSIÇÃO DE BICOS E AGULHAS

Desvio	Severidade	Probabilidade	Nível de risco	
WFI / ÁGUA RECICLADA				
Outra que	Muito alta	Moderada (1 vez/trim)		Não desejável

f) Parâmetro Fluxo nos bicos e agulhas

Critério de seleção. O fluxo de WFI e água reciclada através de bicos e agulhas tem influência direta na qualidade da lavagem interna e externa dos frascos, e por isso foi selecionado como um parâmetro importante a ser avaliado no nó Carrossel Principal. Desvios associados a esse parâmetro podem ter grande influência na qualidade final do produto, além de oferecer riscos aos pacientes.

Palavras-guia. Foram identificados dois desvios, para duas utilidades (meios de lavagem), no parâmetro aqui analisado. MENOS, onde o fluxo dos meios através dos bicos e agulhas é menor do que aquele especificado ou NÃO, onde não há fluxo algum através de bicos ou agulhas.

Causas e Consequências. Nos dois desvios identificados as causas são semelhantes e foram associadas a problemas de peças e componentes do sistema, tais como válvulas, bicos, agulhas, gaxetas e tubulações:

- agulhas e bicos defeituosos (tortos ou empenados);
- entupimento de agulhas e bicos;
- instalação incorreta de gaxetas;
- vazamentos nas linhas de abastecimento dos meios.

Como consequências mais graves identificadas nos desvios associados ao parâmetro estão o risco à qualidade final do produto e o risco ao paciente, ambos devido à ineficiência na lavagem dos frascos por WFI e água reciclada.

Salvaguardas. As válvulas que regulam o fluxo de WFI e água reciclada são monitoradas automaticamente. Há também sensores de monitoramento de fluxo que, em caso de variações de fluxo para fora da faixa especificada de trabalho, provocam parada de máquina e indicações na IHM do equipamento.

Classificação do risco. Os riscos foram classificados em relação ao seu nível de acordo com os seus graus de severidade e suas frequências de ocorrência e são mostrados na tabela 4.9.

Tabela 4.9 - Classificação de risco para o parâmetro Fluxo nos bicos e agulhas no nó Carrossel Principal

FLUXO NOS BICOS E AGULHAS				
Desvio	**Severidade**	**Probabilidade**	**Nível de risco**	
WFI / ÁGUA RECICLADA				
Menos	Muito alta	Pequena (1 vez/sem)		Aceitável
Não	Muito alta	Pequena (1 vez/sem)		Aceitável

g) Parâmetro Tempo de injeção

Critério de seleção. O tempo de injeção pode afetar a utilização de WFI e água reciclada no processo de lavagem dos frascos. Se o tempo de injeção desses meios for menor do que tempo, de fato, necessário para as atividades de lavagem, o efeito pode levar a frascos envasados com presença de partículas, o que fica caracterizado como desvio. Por isso, o tempo de injeção é considerado um parâmetro crítico do processo e deve ser avaliado criteriosamente. O ar, utilizado para secagem dos frascos, também é afetado pelo tempo de injeção, pois um tempo insuficiente de insuflamento de ar dentro dos frascos pode levar à contaminação de um produto por carreamento de água contaminada.

Palavras-guia. A palavra-guia MENOS foi aplicada para quando o tempo de injeção dos meios é menor do que o tempo necessário para que os processos de lavagem e secagem dos frascos sejam eficientes. São três os meios que podem ser afetados pelo desvio: WFI, água reciclada e ar.

Causas e Consequências. Os meios WFI e água reciclada tiveram identificadas as mesmas causas no caso de ocorrência do desvio, pois são meios que trabalham de forma semelhante no nó carrossel principal do módulo lavadora. As causas normalmente estão associadas a algum problema no funcionamento das válvulas que controlam o tempo de injeção desses meios. Pode ser um problema mecânico ou um problema no momento de acionamento dessas válvulas. Uma outra

possível causa é uma falha no ajuste da “receita” do parâmetro, pois se o tempo de injeção for programado incorretamente, há a ocorrência do desvio. No caso do meio ar, foram identificadas causas semelhantes, relacionadas também ao mau funcionamento de válvulas de controle e *setup* incorreto.

As consequências estão detalhadamente descritas nas planilhas do Anexo 02, mas vale destacar que em todos os casos, a consequência mais grave é a contaminação do produto final, seja pelo carreamento de partículas contaminadas dentro dos frascos por consequência de uma lavagem insuficiente, seja pela remoção inadequada de água de lavagem.

Salvaguardas. O equipamento possui monitoramento automático de todas as válvulas de controle de parâmetros críticos ao processo. As válvulas que controlam os tempos de injeção da WFI, água reciclada e ar possuem esse monitoramento.

Classificação do risco. Na tabela 4.10 é mostrada a classificação dos riscos após sua aplicação na matriz de risco, levando em conta a severidade e a frequência com que podem ocorrer. Nos três meios em que o tempo de injeção tem influência direta, os níveis de risco foram classificados como Aceitáveis, pois possuem severidade muito alta em decorrência do risco que oferecem à qualidade do produto final e ao paciente.

Tabela 4.10 - Classificação de risco para o parâmetro Tempo de injeção no nó Carrossel Principal

TEMPO DE INJEÇÃO				
Desvio	**Severidade**	**Probabilidade**	**Nível de risco**	
WFI / ÁGUA RECICLADA				
Menos	Muito alta	Pequena (1 vez/sem)		Aceitável
AR				
Menos	Muito alta	Pequena (1 vez/sem)		Aceitável

h) Parâmetro Volume de injeção

Critério de seleção. Aplicado à etapa de siliconização dos frascos, o parâmetro volume de injeção interfere principalmente na distribuição da solução de silicone pelo frasco, podendo, em casos de má distribuição, gerar problemas em

etapas posteriores do processo, principalmente naquelas relacionadas à movimentação e transporte de frascos ao longo de todo o sistema de envase.

Palavras-guia. São dois os desvios associados ao volume de injeção: MAIS e MENOS, para aplicação de volumes de solução de silicone maiores do que o especificado e para aplicação de volumes menores, respectivamente.

Causas e Consequências. O ajuste incorreto do parâmetro é uma causa comum aos dois desvios e depende exclusivamente do operador que é o responsável pelo ajuste. Outras causas identificadas foram:

- variações de pressão para fora da faixa estabelecida de operação;
- obstrução dos bicos de aplicação;
- mau funcionamento da válvula de controle de injeção;
- falta de solução no tanque.

As consequências identificadas para os dois desvios são iguais e tem relação com a distribuição heterogênea de silicone pelos frascos, o que leva a problemas de movimentação desses frascos pela linha de envase.

Salvaguardas. O equipamento possui dispositivos que vão prevenir a ocorrência dos desvios associados ao parâmetro volume de injeção. Sensores responsáveis pelo monitoramento da pressão de injeção e pelo controle de nível do tanque da solução de silicone e o controle de acesso por senha às funções de ajuste de parâmetros são salvaguardas presentes no processo.

Classificação do risco. Utilizando a matriz de risco aqui elaborada, os dois riscos identificados foram classificados de acordo com a sua severidade e a sua probabilidade de ocorrência, e são mostrados na tabela 4.11.

Tabela 4.11 - Classificação de risco para o parâmetro Volume de injeção no nó Carrossel Principal

VOLUME DE INJEÇÃO				
Desvio	**Severidade**	**Probabilidade**	**Nível de risco**	
Menos	Pequena	Pequena (1 vez/sem)		Insignificante
Mais	Pequena	Remota (1 vez/ano)		Insignificante

i) Parâmetro Distribuição (solução de silicone)

Critério de seleção. A aplicação da solução de silicone pode ser externa e interna aos frascos, e possuem diferentes funções. A distribuição homogênea da solução de silicone, quando aplicada externamente é essencial para que os frascos possam deslizar suavemente ao longo de toda a linha de envase. Uma distribuição desigual pode provocar o tombamento de frascos nas esteiras, bem como aumentar o atrito dos frascos com as superfícies do equipamento ou entre frascos, provocando danos a sua estrutura. Internamente, a solução de silicone favorece o escoamento de todo o conteúdo líquido dos frascos, evitando, dessa forma, perda de produto.

Palavras-guia. Apenas um desvio foi associado à distribuição da solução de silicone pelos frascos e está relacionado com a sua homogeneidade. O desvio OUTRA QUE indica que não houve uma distribuição necessária para que a solução de silicone pudesse ser aplicada de forma homogênea por todo o corpo dos frascos, interna e externamente.

Causas e Consequências. As causas para a possibilidade de ocorrência de desvios relacionados com a má distribuição da solução de silicone nos frascos podem ser oriundas de erros de operação e, mais raramente, de problemas ligados ao equipamento. As principais causas identificadas foram:

- ajuste errado do formato em operação;
- ajuste incorreto dos parâmetros de siliconização;
- obstrução de bicos e agulhas;
- bicos e agulhas em posição incorreta;
- agulhas defeituosas;
- formação de gotas de silicone.

As consequências para a ocorrência de desvios nesse parâmetro, assim como as causas, estão descritas em planilha presente no Anexo 02 e, em sua maioria, estão associadas a aderência dos frascos, seja externamente, onde a siliconização heterogênea pode causar atrito dos frascos entre si e com partes do equipamento, gerando quedas e/ou danos, seja internamente, provocando retenção de produto nos frascos, gerando perdas.

Salvaguardas. O equipamento possui um sistema de monitoramento de pressão de injeção da solução de silicone, o que pode vir a minimizar a ocorrência do desvio. Para os casos em que o desvio é provocado por ajustes incorretos de

parâmetros ou de formato, existe um controle de acesso por senhas limitado aqueles devidamente qualificados e treinados para essa atividade.

Classificação do risco. O nível de risco desse desvio é mostrado na tabela 4.12 e foi classificado de acordo com a sua severidade e a sua probabilidade de ocorrência. Vale ressaltar que a severidade “pequena” deve-se, principalmente, por ser um desvio que não afeta a qualidade final do produto e que não oferece risco à saúde do paciente, além de gerar poucas perdas de produto.

Tabela 4.12 - Classificação de risco para o parâmetro Distribuição (solução de silicone) no nó Carrossel Principal

DISTRIBUIÇÃO (SOLUÇÃO DE SILICONE)				
Desvio	**Severidade**	**Probabilidade**	**Nível de risco**	
Outra que	Pequena	Moderada (1 vez/trim)		Aceitável

4.1.1.3 Nó 03 - Estação de reciclagem e recirculação

Estação para múltiplos usos de meios de limpeza. Nela é feito o tratamento dos insumos de limpeza já utilizados e que serão reutilizados O processo de limpeza dos frascos por meio da estação de reciclagem e recirculação visa a economia de energia e insumos. Constituído por uma rede de filtração com uma chapa coletora de sujeira para a retenção de óleo e partículas flutuantes, barras de aquecimento para aquecimento dos meios recirculantes, bomba de recirculação e recipiente coletor dos insumos a serem tratados.

Na estação de reciclagem e recirculação há um tanque coletor para a água reciclada de 80 L. Ao início do processo, o tanque é abastecido com WFI, que é então aquecida a temperatura estabelecida para o processo. Iniciado o processo, a água é então bombeada para as estações de trabalho do carrossel principal onde ocorre a pré-lavagem dos frascos. Essa água de pré-lavagem é então recirculada através da estação de reciclagem e recirculação onde passa por um tratamento para reutilização.

a) Parâmetro Pressão

Critério de seleção. Para que a pré-lavagem dos frascos seja eficiente, a pressão deve ser um parâmetro com rígido controle. É a pressão de água reciclada que vai ser responsável pela remoção de partículas e sujidades do interior dos frascos nas estações de trabalho do carrossel principal.

Palavras-guia. Como ocorre com o parâmetro pressão de água reciclada e WFI no carrossel principal, foram três os desvios identificados na estação de reciclagem e recirculação: MENOS, MAIS e NÃO. A falta de pressão, assim como a baixa pressão na recirculação da água de pré-lavagem

Causas e Consequências. O que diferencia as causas aqui identificadas das causas identificadas para esse mesmo parâmetro no nó 02 (Carrossel Principal) é a obstrução na rede de filtração da estação de reciclagem. Todas as outras causas se assemelham e são descritas abaixo:

- pressão fora dos parâmetros;
- ajuste incorreto dos parâmetros;
- falha no monitoramento;
- vazamento nas linhas;
- falha no sensor;
- mau funcionamento da válvula.

A consequência principal para a ocorrência de desvio com o parâmetro pressão para este nó é o envase de frascos com a presença de partículas em seu interior por decorrência da falta de pressão de água reciclada suficiente para sua remoção. Essa consequência pode culminar em perda total de um lote por representar risco à qualidade do produto ou ao paciente. A lista completa das consequências está descrita em planilha presente no Anexo 03.

Salvaguardas. As salvaguardas também são semelhantes às salvaguardas presentes no nó 02 para esse mesmo parâmetro. Sensores de pressão com acionamento de alarmes sonoros e visuais em caso de variações para fora da faixa de trabalho pré-estabelecida, controle de acesso por senha para diferentes níveis de operação, limitando assim o registro de informações de processo somente aqueles operadores devidamente treinados para a atividade e o monitoramento automáticos de válvulas de controle.

Classificação do risco. A tabela 4.13 mostra a classificação do risco de acordo com a sua severidade e probabilidade de ocorrência. Todos os riscos aqui classificados tiveram um nível insignificante, sendo que apenas um foi classificado como aceitável. Essa classificação se deveu principalmente à baixa probabilidade de ocorrência dos três desvios.

Tabela 4.13 - Classificação de risco para o parâmetro Pressão no nó Estação de Reciclagem e Recirculação

PRESSÃO				
Desvio	**Severidade**	**Probabilidade**	**Nível de risco**	
Mais	Muito alta	Remota (1 vez/ano)		Insignificante
Menos	Muito alta	Pequena (1 vez/sem)		Aceitável
Não	Muito alta	Remota (1 vez/ano)		Insignificante

b) Parâmetro Temperatura

Critério de seleção. Na estação de reciclagem e recirculação, a água que será reaproveitada para a pré-lavagem dos frascos deve ser aquecida a 75ºC. Por essa razão, o parâmetro temperatura é tratado como um parâmetro essencial ao cumprimento dos requisitos necessários para uma operação de lavagem eficiente.

Palavras-guia. Apenas um desvio foi associado a esse parâmetro. MENOS indica que a temperatura não alcançou o valor necessário para que o processo ocorra de maneira eficiente, dificultando assim a remoção de partículas do interior dos frascos.

Causas e Consequências. As causas para que não haja o aquecimento suficiente da água reciclada são exatamente as mesmas causas para esse mesmo parâmetro no nó 02, e estão relacionadas a:

- ajuste incorreto do parâmetro;
- falha no monitoramento automático;
- tempo de aquecimento curto;
- resfriamento de água devido a parada de máquina;
- falha no aquecimento;

- falha no sensor responsável pelo monitoramento.

As consequências também são semelhantes e, assim como naquele nó, a consequência mais grave é o risco de contaminação de frasco pela falha na remoção de partículas e/ou sujidades do interior dos frascos.

Salvaguardas. Sensores de monitoramento de temperatura que detectam as variações de temperatura para fora da faixa especificada, alarmes sonoros e visuais e indicação na IHM do equipamento em caso de excursões de temperatura são proteções presentes no sistema e funcionam como salvaguardas contra a ocorrência de desvios.

Classificação do risco. Apesar de o único desvio aqui identificado tenha apresentado uma severidade muito alta, sua remota probabilidade de ocorrência classifica o nível de risco como insignificante, como mostrado na tabela 4.14.

Tabela 4.14 - Classificação de risco para o parâmetro Pressão no nó Estação de Reciclagem e Recirculação

TEMPERATURA				
Desvio	**Severidade**	**Probabilidade**	**Nível de risco**	
Menos	Muito alta	Remota (1 vez/ano)		Insignificante

4.1.1.4 Nó 04 - Sistema de descarga de frascos

O sistema de descarga de frascos é composto por um conjunto de 7 estrelas que são responsáveis pelo transporte e "entrega" dos frascos ao túnel de esterilização através de dois parafusos "sem-fim", um longo e um curto. É a etapa de transição entre os módulos 01 (Lavadora) e 02 (Túnel de despirogenização). Os frascos passam por aqui já lavados e siliconizados e, ao final do sistema de descarga de frascos, são introduzidos no túnel de despirogenização.

Dois parâmetros foram avaliados neste nó: VELOCIDADE e DETECÇÃO DE FRASCOS. São exatamente os dois parâmetros avaliados no nó 01 (Esteiras de alimentação), pois as características e as funções são as mesmas. Critérios de seleção, palavras-guia, causas, salvaguardas e classificação do risco são idênticos aos do nó 01 para ambos os parâmetros. A diferença reside apenas em algumas consequências, principalmente devido às diferentes interfaces de cada nó. As

consequências são todas apresentadas em planilha do Anexo 04, com destaque para “parada do processo” como consequência mais relevante em caso de ocorrência de desvio para o parâmetro VELOCIDADE.

A classificação dos riscos é mostrada na Tabela 4.15 e compila os dois parâmetros do nó Sistema de descarga de frascos.

Tabela 4.15 – Classificação de risco para os parâmetros velocidade e detecção de frascos no nó Sistema de Descarga de Frascos

VELOCIDADE				
Desvio	**Severidade**	**Probabilidade**	**Nível de risco**	
Mais	Pequena	Remota (1 vez/ano)		Insignificante
Menos	Mínima	Pequena (1 vez/sem)		Insignificante
Não	Pequena	Remota (1 vez/ano)		Insignificante
DETECÇÃO DE FRASCOS				
Desvio	**Severidade**	**Probabilidade**	**Nível de risco**	
Não	Pequena	Remota (1 vez/ano)		Insignificante
Parte de	Mínima	Remota (1 vez/ano)		Insignificante

4.1.2 Módulo 02 – Túnel de Despirogenização

O módulo Túnel de Despirogenização tem impacto direto na qualidade final do produto, pois é o responsável pela esterilização dos frascos a serem envasados, feita por calor seco. Através dele os frascos são transportados de forma contínua em um sistema de esteiras de transporte com velocidade controlada. A temperatura, parâmetro mais crítico deste segmento, também é controlada. É composto por três segmentos: zona de alimentação, zona de aquecimento e zona de resfriamento. O ar que é fornecido em todos os segmentos é filtrado por filtros do tipo HEPA.

4.1.2.1 Nó 01 - Zona de Alimentação

A zona de alimentação é composta por um acesso de entrada controlado eletronicamente, uma unidade de fluxo laminar com fluxo com velocidade de ar controlada por um ventilador, geradores de infravermelho para pré-aquecimento do

fundo dos frascos, regulagem de pressão para garantir o fluxo da área de lavagem para a zona de alimentação e acesso à zona de aquecimento controlado eletronicamente.

Sua principal função é fazer a transferência dos frascos, sob um fluxo laminar, da entrada do túnel para a zona de aquecimento. A corrente de ar dentro do fluxo laminar é controlada por um ventilador que faz o suprimento de ar. A velocidade de ar na zona de alimentação deve ficar entre 0,5 m/seg – 0,6 m/seg. O fluxo é controlado pelo *Wilson Flow Grid,* um sensor de pressão usado para controlar a velocidade ou o volume de fluxo em vias de ar. A corrente de ar fica em constante movimentação, o que aumenta a qualidade do ar e diminui o risco de contaminação. O ar que é direcionado aos frascos é filtrado por um filtro do tipo HEPA H14.

A temperatura na zona de alimentação deve estar entre 50ºC – 60ºC e é regulada pela exaustão e um controlador de ar circulante com *slides* ajustáveis na base da estrutura. *Slides* à direita e à esquerda das portas regulam o ar circulante e um empurrador regula a exaustão do ar. Os *slides* são acionados por um servomotor. Se a temperatura ficar muito alta, os *slides* do ar circulante são fechados e o ar quente é descartado através da exaustão.

a) Parâmetro Detecção de frascos

Critério de seleção, palavras-guia, causas e salvaguardas foram iguais às identificadas no nó 01 (Esteiras de alimentação) do módulo 01 (Lavadora), descritas na seção 4.1.1.1, alínea “b”. O racional para a avaliação do parâmetro está basicamente relacionado ao funcionamento de sensores de presença e, independente de sua localização, o modo de operação é sempre o mesmo, isto é, “sim ou não” para a presença de frascos.

O que diferenciou a análise do parâmetro neste nó foram apenas as interfaces do segmento e, por consequência, as consequências. A principal delas foi a falha na alimentação da zona de esterilização, decorrente de uma possível intermitência do processo. Todas as consequências estão descritas em planilha do Anexo 05 deste trabalho.

Classificação do risco. Como no nó 01 do módulo 01, os dois desvios identificados foram classificados aplicando-se a matriz de risco através do cruzamento do grau de severidade e da probabilidade de ocorrência. A tabela 4.16 demonstra os níveis de riscos identificados.

Tabela 4.16 - Classificação de risco para o parâmetro Detecção de Frascos no nó Zona de Alimentação

DETECÇÃO DE FRASCOS				
Desvio	**Severidade**	**Probabilidade**	**Nível de risco**	
Não	Pequena	Remota (1 vez/ano)		Insignificante
Parte de	Mínima	Remota (1 vez/ano)		Insignificante

b) Parâmetro Velocidade da Esteira de Transporte

Critério de seleção. A velocidade da esteira de transporte de frascos tem função primordial no cumprimento do objetivo a que se destina este nó, ou seja, introduzir os frascos oriundos da lavadora no túnel de despirogenização, transferi-los à zona de aquecimento e aquecer o fundo dos frascos para a remoção de umidade residual em seus interiores, prevenindo assim a entrada de ar úmido na zona de aquecimento. A velocidade pode ser ajustada de acordo com o formato do objeto de trabalho e o tamanho do túnel, lembrando sempre que, por ser uma estrutura modular, o tamanho de cada segmento do túnel pode ser aumentado ou diminuído. A velocidade máxima de operação é de 300 mm/minuto.

Palavras-guia. MAIS, MENOS e NÃO foram os três desvios identificados a avaliados neste nó. Variações de velocidade para valores superiores ou inferiores ao estabelecido, assim como a parada total, geram problemas para o processo, não só nesta etapa, como também nas etapas subsequentes.

Causas e Consequências. As causas para a ocorrência dos desvios relacionados à velocidade da esteira de transporte de frascos são diversas e estão todas descritas em planilha do Anexo 05. Aqui estão relacionadas as causas que são comuns aos três desvios identificados:

- falha no motor de engranagem responsável pela movimentação da esteira;
- falha no controlador de posição responsável por registrar a distância percorrida pela esteira;
- falha no ajuste do parâmetro;
- falha no monitoramento da velocidade da esteira.

Duas consequências de elevada gravidade foram encontradas: a possibilidade de perda de lote e o risco ao paciente, identificadas nos desvios MENOS e NÃO. Em ambos os casos, a velocidade de esteira de transporte baixa ou ausente impedem a transferência correta de frascos entre lavadora e zona de aquecimento.

Salvaguardas. As principais proteções do sistema para que desvios relacionados ao parâmetro velocidade ocorram são os alarmes sonoros e visuais, a presença de sensores que fazem o monitoramento constante da velocidade da esteira de transporte e a indicação no painel elétrico do equipamento de qualquer variação do parâmetro para faixas fora da faixa especificada.

Classificação do risco. Avaliadas a severidade e a probabilidade de ocorrência dos desvios identificados, seus níveis de risco foram classificados com a utilização da matriz de risco, como exposta na tabela 4.17.

Tabela 4.17 – Classificação de risco para o parâmetro velocidade no nó Zona de Alimentação

VELOCIDADE DA ESTEIRA DE TRANSPORTE				
Desvio	**Severidade**	**Probabilidade**	**Nível de risco**	
Mais	Alta	Remota (1 vez/ano)		Insignificante
Menos	Muito alta	Pequena (1 vez/sem)		Aceitável
Não	Muito alta	Remota (1 vez/ano)		Insignificante

c) Parâmetro Posição

Critério de seleção. Este parâmetro está relacionado a dois dispositivos presentes no equipamento denominados de cinta de aproximação (*Approach Strip*) e cinta de descarga (*Discharge Strip*). Essa cinta de aproximação garante que os primeiros frascos são introduzidos no túnel de forma suave, evitando assim o seu tombamento. Daí, evidencia-se a importância de sua seleção para análise, pois frascos tombados não poderiam ser devidamente transportados e despirogenizados nas etapas seguintes. A cinta de descarga garante a remoção total dos frascos do interior do túnel e evita o tombamento dos últimos frascos.

Palavras-guia. Somente um desvio foi identificado quando da análise do parâmetro. OUTRA QUE representa um posicionamento das cintas de aproximação e

de descarga diferentes daquelas necessárias para que se evite o tombamento dos primeiros e dos últimos frascos, assim como a remoção total dos últimos frascos do interior do túnel.

Causas e Consequências. Foram duas as causas identificadas no caso de ocorrência de desvios para esse parâmetro:

- posicionamento incorreto das cintas de aproximação e de descarga;
- falha na movimentação das cintas.

As consequências principais são o tombamento dos frascos, o transporte de frascos na posição incorreta, parada de processo, despirogenização insuficiente e falha na remoção de frascos do túnel.

Salvaguardas. Não foram identificadas salvaguardas presentes no equipamento que possam prevenir a ocorrência do risco identificado.

Classificação do risco. Na tabela 4.18 é mostrada a classificação do nível do risco quando avaliadas a severidade e a probabilidade de ocorrência.

Tabela 4.18 – Classificação de risco para o parâmetro posição no nó Zona de Alimentação

VELOCIDADE				
Desvio	**Severidade**	**Probabilidade**	**Nível de risco**	
Outra que	Pequena	Pequena (1 vez/sem)		Insignificante

d) Parâmetro Temperatura

Critério de seleção. O parâmetro temperatura é o parâmetro mais relevante no nó túnel de despirogenização. Para que o processo de despirogenização seja eficiente, o controle da temperatura deve ser rigoroso e quaisquer variações são determinantes nos resultados. É essa relevância do parâmetro que o leva a ser avaliado individualmente. A temperatura na zona de alimentação deve estar entre 50 ^{o}C – 60 ^{o}C.

Palavras-guia. Foram dois os desvios associados ao parâmetro temperatura. MAIS, para quando a temperatura ultrapassa o limite superior pré-estabelecido e MENOS, em situações em que a temperatura não alcança o valor mínimo esperado para se ter eficiência no processo.

Causas e Consequências. Para o caso de um desvio onde a temperatura necessária não foi atingida, uma causa específica é atribuída e está relacionada a uma falha dos geradores de radiação infravermelha, responsáveis pelo aquecimento da base dos frascos. As outras causas são comuns aos dois desvios e estão relacionadas abaixo:

- falha no controlador de temperatura;
- falha na exaustão de ar (aberta em temperaturas baixas ou fechada em temperaturas altas);
- falha nos sensores de temperatura;
- falha nos motores de controle de movimentação dos *slides* (*slides* fechados em temperaturas baixas ou abertos em temperaturas altas).

Como consequência mais relevante decorrente de um desvio relacionado à temperatura fora da faixa, foi identificado o risco de contaminação de frascos em função do carreamento de umidade residual devido a um aquecimento insuficiente de suas bases. Todas as outras consequências identificadas estão descritas em planilha presente no Anexo 05.

Salvaguardas. O equipamento dispõe de proteções para a prevenção da ocorrência de desvios relacionados à temperatura. Há um controlador que monitora e regula a temperatura do ar circulante dentro da zona de alimentação. Sensores também detectam variações para além dos limites inferior e superior, gerando sinais que são traduzidos em mensagens ao operador via IHM. Temperaturas elevadas são detectadas e provocam o desligamento dos aquecedores. Há também monitores de temperatura dos geradores de infravermelho que, em caso de falhas no aquecimento, emitem sinais para o seu desligamento. E, em caso de ocorrência dos dois desvios, o equipamento interrompe a movimentação das esteiras de transporte como forma de preservar a eficiência do processo.

Classificação do risco. Os riscos identificados foram avaliados em relação à severidade e à probabilidade de ocorrência e tiveram seus níveis classificados utilizando a matriz de risco presente na metodologia deste trabalho. Os resultados são mostrados na tabela 4.19.

Tabela 4.19 - Classificação de risco para o parâmetro temperatura no nó Zona de Alimentação

TEMPERATURA				
Desvio	**Severidade**	**Probabilidade**	**Nível de risco**	
Menos	Alta	Pequena (1 vez/sem)		Aceitável
Mais	Mínima	Pequena (1 vez/sem)		Insignificante

e) Parâmetro Pressão

Critério de seleção. A pressão é outro parâmetro relevante ao processo de despirogenização e contribui para o processo de esterilização dos frascos. O diferencial de pressão também indica o nível de saturação de filtros e pré-filtros de ar presentes no sistema.

Palavras-guia. MAIS, indicando um desvio onde a pressão é maior do que a especificada; MENOS, em que há um decréscimo de pressão para uma faixa inferior ao limite mínimo e NÃO, quando não há pressão no sistema.

Causas e Consequências. Abaixo estão descritas as principais causas identificadas para os que os três desvios identificados ocorram:

- falha no sensor de pressão (para os três desvios);
- excesso de pressão na área de lavagem (desvio MAIS);
- baixa pressão na área de lavagem (desvio MENOS);
- obstrução de filtros (desvios MENOS e NÃO);
- vazamento nas linhas (desvios MENOS e NÃO);
- obstrução do tubo de exaustão de ar (desvio MAIS);
- ajuste incorreto na altura das divisórias (desvios MAIS e MENOS).

A consequência mais relevante na ocorrência de um desvio nesse parâmetro é para o caso da ausência total de pressão, situação em que não ocorre despirogenização dos frascos. Todas as outras consequências estão descritas em planilha presente no Anexo 05 deste trabalho.

Salvaguardas. As salvaguardas presentes no sistema incluem o monitoramento constante do diferencial de pressão por meio de sensores e reajustes automáticos que são feitos em casos de problemas com o ventilador de exaustão e

com o posicionamento das divisórias do segmento. Excursão de valores de diferencial de pressão para fora da faixa especificada também provocam parada da esteira de transporte de frascos com exibição de mensagem no painel do operador.

Classificação do risco. Identificados os desvios, eles foram classificados pelo seu nível, cruzando as informações de severidade e probabilidade. Essa classificação é mostrada na tabela 4.20.

Tabela 4.20 – Classificação de risco para o parâmetro pressão no nó Zona de Alimentação

PRESSÃO				
Desvio	**Severidade**	**Probabilidade**	**Nível de risco**	
Mais	Alta	Pequena (1 vez/sem)		Aceitável
Menos	Alta	Pequena (1 vez/sem)		Aceitável
Não	Muito alta	Remota (1 vez/ano)		Insignificante

f) Parâmetro Velocidade do Ar

Critério de seleção. Assim como a pressão e a temperatura, a velocidade do fluxo de ar dentro, não só da zona de alimentação, como também de todo o túnel de despirogenização tem papel essencial no processo de esterilização e despirogenizaçao dos frascos. Através da análise do parâmetro foram identificadas consequências que justificam a escolha do parâmetro como um ponto de análise.

Palavras-guia. MAIS, MENOS e NÃO foram os três desvios identificados e indicam um fluxo de ar maior do que o limite máximo especificado, um fluxo menor do que o limite mínimo especificado e a ausência total de fluxo de ar, respectivamente.

Causas e Consequências. As principais causas estão ligadas à integridade dos filtros de ar presentes no sistema estão presentes nos três desvios. Além das causas ligadas aos filtros, outras causas foram identificadas:

- controle incorreto de parâmetros;
- falha de motores, sensores e controladores;
- vazamento na linhas de fornecimento da utilidade.

O risco de contaminação e a possibilidade de não ocorrer a despirogenização dos frascos são as consequências mais graves passíveis de ocorrência. Existem algumas outras consequências, e elas estão todas descritas em planilha do Anexo 05.

Salvaguardas. O monitoramento do fluxo de ar por meio de sensores é a principal salvaguarda presente no sistema. Variações irregulares também são indicadas ao operador na IHM do equipamento, assim como ocorre a parada de esteira de transporte de frascos.

Classificação do risco. Os riscos identificados foram classificados pela severidade e probabilidade de ocorrência e nivelados através da matriz de risco, como mostrada na tabela 4.21.

Tabela 4.21 – Classificação de risco para o parâmetro velocidade do ar no nó Zona de Alimentação

VELOCIDADE DO AR				
Desvio	**Severidade**	**Probabilidade**	**Nível de risco**	
Mais	Alta	Remota (1 vez/ano)		Aceitável
Menos	Alta	Moderada (1 vez/trim)		Não desejável
Não	Muito alta	Remota (1 vez/ano)		Insignificante

4.1.2.2 Nó 02 - Zona de Aquecimento

É na zona de aquecimento que ocorre a esterilização dos frascos por ar quente. Aqui os frascos são aquecidos e esterilizados sob uma unidade de fluxo laminar com fluxo de ar quente que flui verticalmente de cima para baixo com velocidade de ar controlada por um ventilador, ar quente (250 ºC – 320 ºC) gerado por componentes fixos às paredes laterais do túnel e controlados eletronicamente. O ar aquecido é direcionado aos frascos através de filtros.

a) Parâmetro Velocidade da Esteira de Transporte

Toda a descrição do parâmetro é idêntica à descrição para o mesmo parâmetro no nó 01 (Zona de alimentação). O sistema de transporte de frascos ao longo dos três segmentos do túnel de despirogenização é o mesmo, ou seja, é composto por uma

única esteira. Sendo assim, a avaliação do parâmetro é exatamente a mesma nos três segmentos.

b) Parâmetro Temperatura

Apenas uma diferença existe na descrição do parâmetro temperatura entre os nós 01 e 02 e é relativa à consequência. Enquanto que no nó 01 a consequência pela ocorrência de um desvio de temperatura menor do que a especificada é o aquecimento do fundo dos frascos e o carreamento de umidade para a zona de aquecimento, neste nó, pelo mesmo desvio, a consequência é o aquecimento insuficiente do frasco.

c) Parâmetro Pressão

Como no parâmetro temperatura, critérios de seleção, palavras-guia, causas e consequências, salvaguardas e classificação do risco seguem a mesma avaliação feita para este mesmo parâmetro no nó 01 (zona de alimentação). A influência da pressão é a mesma para os três segmentos. As únicas diferenças entre os nós são as interfaces de cada segmento, porém, esta diferença não interfere na avaliação final.

d) Parâmetro Velocidade do Ar

Segue o mesmo racional do parâmetro no nó 01 (zona de alimentação). A avaliação do parâmetro velocidade do ar é similar nos três segmentos do módulo túnel de despirogenização, diferenciando-se apenas em algumas consequências, pois cada segmento tem uma função.

4.1.2.3 Nó 03 - Zona de Resfriamento

A zona de resfriamento é composta por uma barreira controlada eletronicamente na sua entrada, uma unidade de fluxo laminar com fluxo com velocidade de ar controlada por um ventilador, um trocador de calor localizado abaixo da esteira do túnel, filtros no retorno do ar resfriado, regulagem de pressão, de forma a garantir o fluxo cruzado da zona de resfriamento para a zona de alimentação, e sistema de esterilização.

Na zona de resfriamento os frascos são resfriados para que não haja, principalmente, interferências de altas temperaturas na etapa de envase. Cabe ressaltar que o produto a ser envasado neste equipamento tem a recomendação de submissão a temperaturas entre 2 ºC e 8 ºC.

a) Parâmetro Velocidade da Esteira de Transporte

Toda a descrição do parâmetro é idêntica à descrição para o mesmo parâmetro no nó 01 (Zona de alimentação). Como citado na avaliação deste mesmo parâmetro no nó 02 (zona de aquecimento), o sistema de transporte de frascos ao longo dos três segmentos do túnel de despirogenização é o mesmo, ou seja, é composto por uma única esteira. Sendo assim, a avaliação do parâmetro é exatamente a mesma nos três segmentos.

b) Parâmetro Temperatura

Critério de seleção. O parâmetro temperatura neste segmento tem a função oposta a dos segmentos anteriores, porém não menos importante. A atividade principal que ocorre neste nó é o resfriamento dos frascos após o processo de despirogenização. A temperatura com que circula o ar dentro deste segmento é obtida através de um trocador de calor que é abastecido por água gelada. Um conjunto de válvulas regula a circulação da água gelada, fazendo assim o controle da temperatura do ar circulante. O resfriamento dos frascos é importante para que não haja qualquer tipo de problema com o produto envasado.

Palavras-guia. Os desvios identificados podem ser decorrentes de temperaturas menores do que a faixa especificada (MENOS) ou de temperaturas maiores (MAIS).

Causas e Consequências. As causas para a ocorrência dos desvios estão principalmente ligadas ao funcionamento das válvulas de controle do fluxo de água gelada, ao mau funcionamento dos sensores responsáveis pelas medições e controles de temperatura na zona de resfriamento e ao fornecimento da água gelada responsável pelo resfriamento do ar circulante, e estão todas descritas em planilha do Anexo 07.

As consequências identificadas na ocorrência dos desvios de variação de temperatura para fora da faixa especificada estão ligadas ao resfriamento em excesso

dos frascos ou ao resfriamento insuficiente, o que pode levar a um risco à qualidade do produto a ser envasado.

Salvaguardas. A principal proteção do sistema para este nó é o controle automático de abertura e fechamento das válvulas que controlam o fluxo de água gelada para o resfriamento do ar circulante. Além dessa salvaguarda, outras estão presentes no segmento, e incluem os sensores de monitoramento e controle de temperatura do ar circulante, os sensores de monitoramento da água gelada e a parada das esteira de transporte dos frascos em caso de excursões de temperatura.

Classificação do risco. Na avaliação pela sua severidade e pela sua probabilidade de ocorrência, os riscos identificados foram classificados e nivelados e o resultado é mostrado na tabela 4.22.

Tabela 4.22 - Classificação de risco para o parâmetro temperatura no nó Zona de Resfriamento

TEMPERATURA				
Desvio	**Severidade**	**Probabilidade**	**Nível de risco**	
Menos	Alta	Pequena (1 vez/sem)		Aceitável
Mais	Pequena	Pequena (1 vez/sem)		Insignificante

c) Parâmetro Pressão

A avaliação do parâmetro pressão na zona de resfriamento segue os mesmos critérios de seleção, palavras-guia, causas e consequências, salvaguardas e classificação do risco feitos nos nós 01 (zona de alimentação) e 02 (zona de aquecimento). A influência da pressão é a mesma para os três segmentos. Como citado anteriormente, as únicas diferenças entre os nós são as interfaces de cada segmento, porém, esta diferença não interfere na avaliação final.

d) Parâmetro Velocidade do Ar

Segue o mesmo racional do parâmetro no nó 01 (zona de alimentação). Como citado na avaliação do nó anterior, a análise do parâmetro velocidade do ar é similar nos três segmentos do módulo túnel de despirogenização, diferenciando-se apenas em algumas consequências, pois cada segmento tem uma função.

4.1.3 Módulo 03 – Envase e Inserção de Rolha

O módulo 03 é composto pelas estações de envase e de inserção de rolhas, e executa as seguintes operações:

- alimentação de frascos via mesa rotatória de acumulação e alimentação;
- checagem de presença de frascos;
- envase dos frascos nas estações de envase;
- inserção de rolha na estação de inserção de rolhas;
- checagem de presença de rolha;
- checagem da altura da rolha.

Como em todos os outros segmentos da linha de envase, este módulo de envase dispõe de um sistema de transporte de frascos por meio de esteiras que vão conduzir os frascos, desde a mesa rotatória de alimentação até o sistema de descarga de frascos, de onde serão direcionados ao módulo de recravação.

Após a alimentação pela mesa rotatória acumuladora os frascos são transportados pelo sistema de transporte até a estação de envase e fechamento, onde são recolhidos por um sistema de duas barras móveis, cada um com uma barra superior e uma inferior, que trabalham alternadamente. Por meio de ciclos, os frascos são levados por essas barras móveis até as estações de envase e fechamento. Após envase e inserção da rolha, os frascos são encaminhados ao sistema de descarga.

4.1.3.1 Nó 01 – Mesa Rotatória Acumuladora

Mesa para acúmulo de frascos localizada imediatamente após a saída do túnel de esterilização com ciclo de acumulação para parada da esteira do túnel. Nela há sensores de acumulação de frascos que, na detecção da ausência de frascos, promovem a parada da máquina.

a) Parâmetro Detecção de Frascos

Toda a avaliação segue o mesmo racional da avaliação deste parâmetro feita no módulo 01 (Lavadora), nó 01 (Esteiras de alimentação). Como mencionado na referida avaliação, o racional para a avaliação do parâmetro está basicamente

relacionado ao funcionamento de sensores de presença e, independente de sua localização, o modo de operação é sempre o mesmo, isto é, “sim ou não” para a presença de frascos.

Da mesma forma que no módulo Lavadora, foram encontrados dois desvios que forma classificados como insignificantes. O primeiro para quando não há detecção de frascos e o segundo para quando apenas parte dos frascos são detectados.

b) Parâmetro Velocidade

Critério de seleção. Este parâmetro está associado à velocidade de rotação da mesa rotatória acumuladora. Para que não ocorram paradas de processo por falta de frascos ou por tombamento e avarias durante a rotação, esse parâmetro foi selecionado para ser avaliado.

Palavras-guia. MAIS, MENOS e NÃO foram os três desvios identificados para avaliação do parâmetro velocidade. A mesa rotatória acumuladora foi projetada para operar em uma velocidade especificada em que variações para valores mais altos ou mais baixos podem comprometer a continuidade do processo, provocando acúmulo ou falta de frascos, dependendo da situação.

Causas e Consequências. Em todos os desvios identificados, as causas foram as mesmas, e estão relacionadas a falhas mecânicas ou de operação. A seguir são descritas as causas:

- falha no motor da mesa rotatória acumuladora;
- ajuste inadequado de velocidade;
- falha no inversor de frequência da mesa acumuladora.

Quando a velocidade é superior àquela esperada, a principal consequência é a queda de frascos e, a partir desta ocorrência, outras consequências foram identificadas, como por exemplo, frascos que não são envasados, intermitência do processo ou até mesmo parada de processo. Em ocorrências de velocidade de rotação inferior, pôde-se identificar como consequência a falta de frascos na estação de envase, o que também vai gerar intermitência do processo e parada do equipamento.

Todas as causas e consequências estão descritas em planilha presente no Anexo 08.

Salvaguardas. O sistema dispões de dispositivos de segurança que podem prevenir a ocorrência dos desvios aqui descritos. Entre eles, foram destacados a presença de alarmes sonoros e visuais, a exibição de mensagens de erro no painel de operação do equipamento e o descarte de objetos tombados antes do envase.

Classificação do risco. Avaliadas a severidade e a probabilidade de ocorrência, cada risco teve o seu nível quantificado e nivelado e o resultado é mostrado na tabela 4.23.

Tabela 4.23 - Classificação de risco para o parâmetro velocidade no nó Mesa Rotatória Acumuladora

VELOCIDADE				
Desvio	**Severidade**	**Probabilidade**	**Nível de risco**	
Menos	Pequena	Pequena (1 vez/sem)		Insignificante
Mais	Moderada	Pequena (1 vez/sem)		Aceitável
Não	Mínima	Remota (1 vez/ano)		Insignificante

4.1.3.2 Nó 02 – Estações de Envase

Seção do equipamento onde ocorre o envase dos frascos, que se dá por meio de seis bombas de pistão rotatórias. Um tanque faz o armazenamento do produto a ser envasado. Um sistema de barras móveis superior e inferior recebe e movimenta os frascos pela seção de envase.

a) Parâmetro Velocidade

Critério de seleção. Parâmetro associado ao sistema de transporte de frascos ao longo do módulo de envase. A velocidade é determinante para que os frascos alcancem a posição correta das estações de envase e de inserção de rolha, permitindo assim que o processo transcorra como o esperado.

Palavras-guia. Três desvios foram identificados para este parâmetro: MAIS, MENOS e NÃO, e representam velocidades superiores à especificada para o formato a ser envasado, inferiores à especificada e a negação total, quando não há velocidade e o sistema de transporte não atua.

Causas e Consequências. As causas para a ocorrência dos desvios relacionados à velocidade do sistema de transporte são as mesmas causas descritas nos nós 01 (Esteiras de alimentação) e 04 (Sistema de descarga de frascos) do módulo 01 (Lavadora).

As consequências diferem das consequências daqueles nós principalmente por dois motivos: porque as interfaces de cada nó são diferentes e porque a atividade-fim executada em cada nó também é diferente. Aqui as principais consequências na ocorrência dos desvios de velocidade neste nó estão relacionadas à operação de envase, sendo que a consequência mais grave é a possibilidade de não envasar algum frasco. Todas as causas e consequências estão descritas em planilha presente no Anexo 09.

Salvaguardas. Além das salvaguardas já descritas nos nós 01 (Esteiras de alimentação) e 04 (Sistema de descarga de frascos) do módulo 01 (Lavadora), aqui uma outra salvaguarda está presente. O equipamento possui um sistema de proteção para a sobrecarga no transporte, evitando que mais de um frasco alcance uma mesma estação de envase e, consequentemente, não ocorra o envase.

Classificação do risco. A tabela 4.24 mostra os níveis de risco identificados no nó avaliado quando quantificadas a severidade e a probabilidade de ocorrência.

Tabela 4.24 - Classificação de risco para o parâmetro velocidade no nó Estações de Envase

VELOCIDADE				
Desvio	**Severidade**	**Probabilidade**	**Nível de risco**	
Menos	Pequena	Pequena (1 vez/sem)		Insignificante
Mais	Moderada	Moderada (1 vez/trim		Aceitável
Não	Pequena	Remota (1 vez/ano)		Insignificante

b) Parâmetro Presença de Impurezas

Critério de seleção. Durante a operação de envase pode ocorrer que, junto ao produto, alguma partícula seja introduzida nos frascos, podendo levar até a reprovação de um lote. É exatamente essa criticidade que faz desse parâmetro uma seleção obrigatória. O produto envasado neste equipamento não permite que haja qualquer tipo de partícula em seu conteúdo.

Palavras-guia. Um desvio é passível de ocorrência para este parâmetro (SIM), e indica a presença de partículas no frasco.

Causas e Consequências. Foram identificadas três causas principais que podem gerar a ocorrência do desvio aqui avaliado:

- má qualidade de componentes (mangueiras, tanque, agulhas, filtros);
- desgaste de componentes;
- presença de partículas na área de envase.

Também foram três as consequências encontradas no caso de ocorrência do desvio:

- presença de impurezas no produto final;
- reprovação de lote;
- efeitos negativos nos pacientes.

A característica requerida pelo produto a ser envasado neste sistema não permite que haja a presença de partículas dentro dos frascos. Qualquer tipo de partícula detectada leva à reprovação de lote. E se o produto chegar ao mercado, pode vir a trazer efeitos negativos aos pacientes.

Salvaguardas. As principais salvaguardas mencionadas aqui não são dispositivos do sistema linha de envase, mas do sistema isolador. A presença do isolador, por si só, já é uma proteção à presença de partículas na área de envase, assim como amostradores de ar que monitoram em tempo real a quantidade de partículas presentes no ar.

Classificação do risco. O único risco identificado para este parâmetro está mostrado na tabela 4.25, e é resultado de avaliação de sua severidade e probabilidade de ocorrência.

Tabela 4.25 - Classificação de risco para o parâmetro presença de impurezas no nó Estações de Envase

PRESENÇA DE IMPUREZAS			
Desvio	**Severidade**	**Probabilidade**	**Nível de risco**
Sim	Muito alta	Pequena (1 vez/sem)	Aceitável

c) Parâmetro Volume

Critério de seleção. O parâmetro volume é o principal parâmetro no nó 02, estações de envase. O volume em cada frasco precisa ser exato, uma vez que um volume menor pode levar à ineficácia do produto quando aplicado a um paciente, enquanto que um volume maior pode gerar perdas de produto, com um baixo rendimento de produção do lote.

Palavras-guia. Foram avaliados três desvios possíveis no parâmetro questão. MAIS, para volumes envasados maiores do que aqueles especificados; MENOS, para volumes envasados abaixo da faixa mínima especificada; e NÃO, quando não ocorre o envase.

Causas e Consequências. As causas para a ocorrência de desvios de volume envasado podem ser de natureza humana, ou seja, por falha do operador, ou de natureza mecânica, quando o problema ocorre com o equipamento. Abaixo estão descritas as causas encontradas para envase de volumes incorretos:

- alta pressão entre o tanque e as bombas peristálticas (MAIS);
- ajuste incorreto dos parâmetros;
- desgaste de mangueiras;
- vazamentos na linha de alimentação (MENOS e NÃO);
- entupimento da linha (MENOS e NÃO);
- presença de ar na linha (formação de bolhas) (MENOS).

A dosagem incorreta, levando a possíveis efeitos indesejados aos pacientes é a consequência mais relevante na ocorrência de um desvio relacionado a volumes errados de envase. Todas as causas e consequências estão descritas em planilha presente no Anexo 09.

Salvaguardas. A principal proteção existente no sistema é o controle em processo, onde o volume é checado regularmente. Outra salvaguarda presente foi a instalação do tanque com o produto a ser envasado na mesma altura das bombas peristálticas, responsáveis por levar o produto até as agulhas de envase.

Classificação do risco. Os três riscos foram classificados de acordo com a severidade e a probabilidade de ocorrência, obtendo assim um nível para cada um. A tabela 4.26 mostra a classificação do nível de cada risco.

Tabela 4.26 - Classificação de risco para o parâmetro volume no nó Estações de Envase

VOLUME				
Desvio	**Severidade**	**Probabilidade**	**Nível de risco**	
Mais	Alta	Moderada (1 vez/trim)		Não desejável
Menos	Alta	Moderada (1 vez/trim)		Não desejável
Não	Mínima	Remota (1 vez/ano)		Insignificante

4.1.3.3 Nó 03 – Estação de Inserção de Rolha

Imediatamente após as estações de envase está a estação de inserção de rolhas. Nessa seção as rolhas são aplicadas na abertura superior dos frascos. Após aplicação das rolhas, sensores detectam sua presença e sua altura. Após as checagens, os frascos são direcionados ao módulo de recravação.

a) Parâmetro Velocidade

A avaliação deste parâmetro segue o mesmo racional da avaliação deste mesmo parâmetro feita no nó 02 (Estações de envase), isto é, a velocidade aqui avaliada também é determinante para que os frascos alcancem a posição correta na estação de inserção de rolha, assim como devem alcançar na estação de envase, permitindo assim que o processo transcorra como o esperado. A única diferença reside na atividade fim de cada nó. Enquanto que nas estações de envase as principais consequências em caso de ocorrência de desvios são problemas relacionados ao envase, aqui, as principais consequências estão relacionadas a problemas na inserção das rolhas nos frascos.

Todas as causas, consequências e salvaguardas estão descritas em planilha do Anexo 10.

Classificação do risco. Na tabela 4.27 pode ser vista a classificação do risco para este parâmetro no nó avaliado.

Tabela 4.27 - Classificação de risco para o parâmetro velocidade no nó Estação de Inserção de Rolha

VELOCIDADE				
Desvio	**Severidade**	**Probabilidade**	**Nível de risco**	
Menos	Pequena	Pequena (1 vez/sem)		Insignificante
Mais	Moderada	Moderada (1 vez/trim		Aceitável
Não	Pequena	Remota (1 vez/ano)		Insignificante

b) Parâmetro Posição

Critério de seleção. O parâmetro posição está associado à atividade de aplicação das rolhas nos frascos. Para que as rolhas sejam corretamente aplicadas, os frascos devem estar na posição correta, assim como o aplicador de rolhas, que também deve estar corretamente posicionado. A aplicação incorreta vai resultar em frascos mal fechados, podendo levar à contaminação do produto e perdas.

Palavras-guia. Um desvio foi identificado na associação ao parâmetro (OUTRA QUE) e indica que a posição para a inserção de rolhas não está conforme o especificado para a correta aplicação.

Causas e Consequências. Todas as causas encontradas estão descritas abaixo e podem estar relacionadas não só ao equipamento como também à qualidade dos insumos:

- posicionamento errado do aplicador de rolhas;
- rolha fora da especificação;
- acúmulo de rolhas na linha de alimentação;
- falha na orientação da panela vibratória;
- falha nos sensores de presença;
- falta de rolhas no recipiente.

As consequências estão sempre relacionadas ao mau fechamento dos frascos e do que isso pode gerar, como por exemplo, perda de produto por apresentação fora da especificação requerida. Todas as causas e consequências estão descritas em planilha presente no Anexo 10.

Salvaguardas. Sensores de presença de rolhas, tanto no aplicador quanto no recipiente de armazenamento e alimentação (panela vibratória) são proteções para evitar que frascos não recebem a rolha, seja por acúmulo e obstrução na linha de alimentação ou por falta na panela vibratória, respectivamente.

Classificação do risco. Avaliado o desvio, o risco que ele representa foi quantificado pela severidade e pela probabilidade de ocorrência, chegando-se ao seu nível, como mostrado na tabela 4.28.

Tabela 4.28 - Classificação de risco para o parâmetro posição no nó Estação de Inserção de Rolha

POSIÇÃO			
Desvio	**Severidade**	**Probabilidade**	**Nível de risco**
Outra que	Moderada	Moderada (1 vez/trim)	Aceitável

c) Parâmetro Altura

Critério de seleção. Como no parâmetro anteriormente avaliado (posição), este parâmetro também está associado à atividade de aplicação das rolhas nos frascos. As rolhas, ao serem aplicadas aos frascos, devem ficar em uma altura específica. Alturas diferentes da especificada geram frascos não-conformes.

Palavras-guia. O mesmo desvio identificado no parâmetro anterior também foi identificado neste parâmetro (OUTRA QUE), indicando que a rolha aplicada a um frasco não está na altura especificada para o correto fechamento.

Causas e Consequências. As causas encontradas podem estar relacionadas tanto à qualidade dos insumos utilizados quanto a questões ligadas a ajustes incorretos do equipamento ou mal funcionamento de sensores. A seguir estão descritas as principais causas encontradas:

- defeito do frasco (tamanho do "pescoço);
- defeito da rolha;
- ajuste incorreto da altura;
- posicionamento incorreto do equipamento;
- falha nos sensores de altura.

Frascos mal fechados ou sem rolha são as consequências primárias encontradas e todas as outras consequências são decorrentes dessas primeiras, que podem ser a perda de produto, por exemplo. Todas as causas e consequências estão descritas em planilha presente no Anexo 10.

Salvaguardas. O equipamento possui sensores de altura, responsáveis por identificar a altura correta das rolhas após sua aplicação aos frascos. A parada de máquina por erros consecutivos também é uma proteção presente no equipamento.

Classificação do risco. Avaliado o desvio, o risco que ele representa foi quantificado pela severidade e pela probabilidade de ocorrência, chegando-se ao seu nível, como mostrado na tabela 4.29.

Tabela 4.29 - Classificação de risco para o parâmetro altura no nó Estação de Inserção de Rolha

ALTURA			
Desvio	**Severidade**	**Probabilidade**	**Nível de risco**
Outra que	Moderada	Moderada (1 vez/trim)	Aceitável

4.1.3.4 Nó 04 – Sistema de Descarga de Frascos

Composto por um conjunto de quatro estrelas, este sistema é responsável pelo transporte dos frascos da seção de envase para a seção de recravação. nesta seção, os frascos que foram identificados como frascos defeituosos são rejeitados e os frascos bons seguem para a etapa de recravação.

Parâmetros

Como no nó 04 (Sistema de descarga de frascos) do módulo 01 (Lavadora), dois parâmetros foram avaliados neste nó: VELOCIDADE e DETECÇÃO DE FRASCOS. Todas as avaliações feitas seguem o mesmo racional da avaliação daquele nó. Os critérios de seleção, palavras-guia, causas, consequências, salvaguardas e classificação de riscos são os mesmos para os dois parâmetros. O que vai diferenciar a análise de risco entre os nós citados são apenas as interfaces de cada sistema. No nó aqui apresentado as interfaces são com a estação de inserção de rolhas e com o módulo de fechamento dos frascos, antes e após o nó,

respectivamente. Todas as causas, consequências e salvaguardas estão descritas em planilha presente no Anexo 11.

A classificação dos riscos é mostrada na Tabela 4.30 e compila os dois parâmetros do nó Sistema de descarga de frascos.

Tabela 4.30 – Classificação de risco para os parâmetros velocidade e detecção de frascos no nó Sistema de Descarga de Frascos

VELOCIDADE				
Desvio	**Severidade**	**Probabilidade**	**Nível de risco**	
Mais	Pequena	Remota (1 vez/ano)		Insignificante
Menos	Mínima	Pequena (1 vez/sem)		Insignificante
Não	Pequena	Remota (1 vez/ano)		Insignificante
DETECÇÃO DE FRASCOS				
Desvio	**Severidade**	**Probabilidade**	**Nível de risco**	
Não	Pequena	Remota (1 vez/ano)		Insignificante
Parte de	Mínima	Remota (1 vez/ano)		Insignificante

4.1.4 Módulo 04 - Recravação

Conjunto composto pela estação de aplicação de selos e pela estação de recravação. Também chamada de “rebordamento”, a recravação consiste na fixação de um selo de alumínio do tipo *flip-off* sobre a rolha já aplicada no frasco e tem como objetivos, entre outros, garantir estanqueidade ao conteúdo do frasco e aumentar a segurança do produto contido na embalagem primária. Um processo de recravação eficiente garante melhores condições de manuseio e estocagem do produto final.

4.1.4.1 Nó 01 – Estação de Aplicação de Selo

A estação de aplicação de selos é composta por um sem-fim de entrada, ligado a uma estrela de alimentação, uma estrela de processamento, uma estrela distribuidora, onde os selos são aplicados aos frascos e transportados até a estação de recravação. Um recipiente de suprimento de selos ligado a um outro recipiente vibratório são responsáveis pela alimentação dos selos.

Os selos são abastecidos ao recipiente de suprimento de selos manualmente, de onde são levados, por calhas até o recipiente vibratório. A vibração deste recipiente faz com que os selos sejam direcionados até guias que os direciona até a posição correta nos frascos.

a) Parâmetro Posição

Critério de seleção. Para que a recravação ocorra adequadamente é necessário que o selo esteja na posição correta. Qualquer variação neste posicionamento vai conduzir os frascos até a posição de recravação sem que os mesmos estejam prontos para o processo. Frascos mal recravados podem representar riscos aos pacientes, uma vez que o produto deve estar totalmente isolado do ambiente externo, evitando assim possíveis problemas de contaminação.

Palavras-guia. OUTRA QUE foi o desvio identificado para este parâmetro e indica que o selo foi aplicado numa posição incorreta, levando assim a uma recravação fora do padrão requerido.

Causas e Consequências. Existem causas que foram relacionadas à qualidade dos insumos e causas relacionadas ao equipamento:

- selo fora da especificação;
- posicionamento errado do aplicador de selos;
- acúmulo de selos na linha de alimentação;
- falha na orientação da panela vibratória;
- falta de selos no recipiente;
- falha nos sensores de presença.

A consequência mais relevante é a possibilidade de não ocorrer a recravação correta dos frascos, levando assim a problemas de perda de produto e riscos aos pacientes. Em planilha constante do Anexo 12 deste trabalho podem ser consultadas todas as causas e consequência identificadas na análise deste nó.

Salvaguardas. A principal salvaguarda para este segmento é a presença de sensores em diferentes posições e com diferentes funções. Há sensores de nível no recipiente de suprimento de selos, sensores acúmulo no recipiente vibratório e sensores de presença de selos nos frascos para que ocorra a recravação adequadamente. Além disso, alarmes sonoros e visuais alertam para a ocorrência de

inconsistências no processo e parada de processo pela ocorrência de erros consecutivos.

Classificação do risco. Após avaliação do desvio, foi feita a quantificação do risco pela análise de sua severidade e pela sua probabilidade de ocorrência, chegando-se ao seu nível, como mostrado na tabela 4.31.

Tabela 4.31 - Classificação de risco para o parâmetro posição no nó Estação de Aplicação de Selo

POSIÇÃO			
Desvio	**Severidade**	**Probabilidade**	**Nível de risco**
Outra que	Moderada	Moderada (1 vez/trim)	Aceitável

b) Parâmetro Detecção de Selo

Critério de seleção. Esse parâmetro está associado à presença do selo após sua aplicação sobre o frasco. Um sensor é responsável por essa detecção. A ausência de detecção da presença de um selo num frasco vai impedir que o processo de recravação ocorra corretamente, podendo levar a ocorrência de frascos não-conformes ao mercado.

Palavras-guia. NÃO e PARTE DE foram os dois desvios identificados e tem as mesmas características descritas para este mesmo parâmetro no módulo 01 (Lavadora), nó 01 (Esteiras de alimentação).

Causas e Consequências. As causas também são exatamente as mesmas das encontradas no módulo 01 (Lavadora), nó 01 (Esteiras de alimentação), e estão descritas em planilha presente no Anexo 12.

O que vai diferir da avaliação daquele módulo são as consequências, pois as interfaces aqui são diferentes, assim como o objeto de detecção. Assim, a consequência mais grave detectada na ocorrência de desvio neste nó é a possibilidade de frascos não serem recravados.

Salvaguardas. As salvaguardas presentes nesta seção do equipamento também são as mesmas que as presentes no módulo 01 (Lavadora), nó 01 (Esteiras de alimentação).

Classificação do risco. Os riscos foram classificados de acordo com a sua severidade e probabilidade de ocorrência, chegando-se ao seu nível, como mostrado na tabela 4.32.

Tabela 4.32 - Classificação de risco para o parâmetro detecção de Selo no nó Estação de Aplicação de Selo

DETECÇÃO DE SELO				
Desvio	**Severidade**	**Probabilidade**	**Nível de risco**	
Não	Pequena	Remota (1 vez/ano)		Insignificante
Parte de	Mínima	Remota (1 vez/ano)		Insignificante

4.1.4.2 Nó 02 – Estação de Recravação

A estação de recravação é composta por um rotor-recravador, cuja função é recravar os selos, uma segunda estrela distribuidora, uma segunda estrela de processamento, onde frascos não-conformes são separados dos frascos bons e são rejeitados, uma segunda estrela distribuidora e um sem-fim de saída.

a) Parâmetro Detecção de Selo

A avaliação deste parâmetro é exatamente igual à avaliação deste mesmo parâmetro no nó anterior. Como lá descrito, aqui a ausência de detecção da presença de um selo num frasco vai impedir que o processo de recravação ocorra corretamente, podendo levar a ocorrência de frascos não-conformes ao mercado.

A única diferença é a posição em que é feita a detecção de presença do selo. No parâmetro anterior é feita a detecção para a presença do selo antes do processo de recravação. Neste nó a detecção é feita após o processo de recravação.

Seguindo a lógica da avaliação do nó anterior, também foram identificados dois desvios associados a esse parâmetro no nó aqui avaliado, e esses dois desvios também foram classificados como insignificantes. Um deles para quando não há a detecção dos frascos e o outro para quando a detecção é parcial.

b) Parâmetro Pressão

Critério de seleção. A pressão é critério determinante na fixação do selo ao frasco. Sem a devida pressão os frascos podem ser mal recravados ou até mesmo não ocorrer a recravação. No momento em que ocorre a operação de recravação, uma pressão é aplicada para que o selo se prenda ao frasco. Válvulas exercem o controle de pressão.

Palavras-guia. Os três desvios identificados foram MENOS, MAIS e NÃO. Nos três casos a ocorrência do desvio leva a produção de frascos mal recravados.

Causas e Consequências. Estão descritas aqui as duas causas que são comuns aos três desvios:

- mau funcionamento das válvulas;
- ajuste incorreto dos parâmetros.

A lista completa das causas está descrita na planilha referente a este nó e que está presente no Anexo 13 deste trabalho.

Salvaguardas. Como ocorre em todo equipamento onde o parâmetro pressão é necessário, as salvaguardas presentes também são aplicadas aqui, ou seja, sensores de pressão, monitoramento automático das válvulas de controle, indicação de variações de pressão na IHM do equipamento e controle de acesso protegidos por senha são dispositivos existentes que protegem o processo da ocorrência dos desvios identificados.

Classificação do risco. Os desvios tiveram seus níveis de risco classificados de acordo com a quantificação do grau de severidade e da probabilidade de ocorrência e são mostrados na tabela 4.33.

Tabela 4.33 - Classificação de risco para o parâmetro pressão no nó Estação de Recravação

PRESSÃO				
Desvio	**Severidade**	**Probabilidade**	**Nível de risco**	
Mais	Muito alta	Moderada (1 vez/trim)		Não desejável
Menos	Alta	Pequena (1 vez/sem)		Aceitável
Não	Moderada	Moderada (1 vez/trim)		Aceitável

4.2 Análise de Risco do Sistema Isolador SKAN

O sistema isolador aqui avaliado é composto por dois módulos: o módulo isolador, propriamente dito e o módulo oRABS.

O módulo isolador consiste de uma barreira física, isolando a área de trabalho do operador e do meio ambiente, proporcionando assim um ambiente com características de acordo com a necessidade do processo. A área do módulo isolador aqui em estudo abrange todo o módulo de envase da linha de envase Groninger, que é onde há “exposição” do produto ao meio ambiente. Daí sua área de trabalho ter Grau A, segundo classificação da ANVISA, como mostrado na tabela 1.1. Parâmetros como temperatura, pressão, umidade e integridade são essenciais para garantir a manutenção dessa condição.

Já o módulo oRABS está posicionado sobre o módulo de recravação da linha de envase Groninger. A classificação da área nele contida também é Grau A.

4.2.1 Módulo 01 - Isolador

Composto por cinco nós: unidade dosadora e placas dosadoras, cabine pneumática, área de trabalho, unidade de tratamento de ar e SARA-P. É dentro da área deste módulo que se dá a operação de envase. Parâmetros como temperatura, umidade, fluxo de ar, pressão e integridade tem controles rigorosos e qualquer variação pode oferecer riscos ao produto envasado. Ciclos de descontaminação por peróxido de hidrogênio são realizados em seu interior para garantir a esterilidade da área.

4.2.1.1 Nó 01 – Unidade Dosadora e Placas Vaporizadoras

A unidade dosadora consiste de uma garrafa posicionada sobre uma balança e é abastecida por uma solução de peróxido de hidrogênio. Através de mangueiras de silicone e bombas, a solução de peróxido de hidrogênio é conduzida às placas vaporizadoras, controladas por temperatura. O peróxido de hidrogênio vaporizado é então dispersado na área de trabalho, passando por filtros HEPA, e distribuído por fluxo unidirecional. O conjunto faz parte do sistema do ciclo de descontaminação do isolador.

a) Parâmetro Peso

Critério de seleção. A quantidade de solução de peróxido de hidrogênio a ser vaporizada na área de trabalho durante o ciclo de descontaminação deve ser precisa. Quantidades maiores ou menores do que as estabelecidas podem causar ineficiência do ciclo. Essa quantidade de peróxido de hidrogênio é controlada pelo peso da solução que está contido na garrafa.

Palavras-guia. Os três desvios identificados foram MENOS, MAIS e NÃO, indicando pouca quantidade de peróxido de hidrogênio, maior quantidade e ausência de solução. Nos três casos a ocorrência do desvio pode levar a ciclos de descontaminação ineficientes.

Causas e Consequências. No caso de ocorrência de desvios onde a quantidade de solução de peróxido de hidrogênio é menor ou mais do que a especificada, as causas podem estar relacionadas a uma falha do operador no preparo da solução, a uma falha da balança por calibração incorreta ou a uma falha mecânica da balança. Para a ocorrência do desvio NÃO, as possíveis causas são a falta de abastecimento da garrafa com a solução de peróxido de hidrogênio e uma falha mecânica da balança.

A consequência principal no caso de ocorrência de qualquer um dos três desvios identificados é a ineficiência do ciclo de descontaminação, podendo acarretar contaminação na área de trabalho do sistema isolador. A lista completa das causas e consequências está descrita na planilha referente a este nó e que está presente no Anexo 14 deste trabalho.

Salvaguardas. O sistema isolador dispõe de um sistema de monitoramento da concentração de peróxido de hidrogênio durante os ciclos de descontaminação. Qualquer variação para fora dos limites pré-estabelecidos gera um alarme sonoro e visual. A balança sob a garrafa da solução de peróxido de hidrogênio possui um indicador visual do peso e, em casos de quantidades insuficientes ou de ausência de solução, o ciclo de descontaminação não é iniciado.

Classificação do risco. Os três riscos foram quantificados pela severidade e probabilidade de ocorrência. Utilizando a matriz de risco, foram nivelados, com mostrado na tabela 4.34.

Tabela 4.34 - Classificação de risco para o parâmetro peso no nó Unidade Dosadora e Placas Vaporizadoras

PESO				
Desvio	**Severidade**	**Probabilidade**	**Nível de risco**	
Mais	Muito alta	Pequena (1 vez/sem)		Aceitável
Menos	Muito alta	Pequena (1 vez/sem)		Aceitável
Não	Mínima	Remota (1 vez/ano)		Insignificante

b) Parâmetro Tempo

Critério de seleção. O peróxido de hidrogênio, quando vaporizado e distribuído na área de trabalho para que ocorra o ciclo de descontaminação, Três bombas fazem o peróxido de hidrogênio passar pelas placas vaporizadoras, sendo cada bomba conectada a uma placa vaporizadora. O intervalo de tempo de bombeamento do peróxido de hidrogênio se dá durante a fase de descontaminação do ciclo e deve ser constante para que a sua concentração se mantenha suficientemente mínima para que ocorra, de fato, a descontaminação da área.

Palavras-guia. Os intervalos de tempo podem variar e incorrer em desvios, sendo MENOS para intervalos de tempo menores e MAIS para intervalos de tempo de bombeamento maiores do que o pré-estabelecido.

Causas e Consequências. Ajuste incorreto do parâmetro por parte do operador e o mau funcionamento de uma ou mais bombas levam à ocorrência de desvios, seja para intervalos de tempo maiores, seja para intervalos menores do que os preconizados. Um vazamento nas linhas de condução do peróxido de hidrogênio também pode afetar a quantidade de peróxido vaporizado a cada intervalo de tempo.

Em qualquer que seja o desvio ocorrido, as consequências ficam sempre associadas à descaracterização do ciclo de descontaminação, o que pode gerar contaminação da área de trabalho por uma ineficiente descontaminação, ou pela falta, ou pelo excesso de peróxido de hidrogênio.

Salvaguardas. O sistema isolador possui dois sensores de concentração de peróxido de hidrogênio. Um deles se localiza no topo da área de trabalho do isolador e mede altas concentrações de peróxido de hidrogênio. O outro sensor, responsável

por detectar as baixas concentrações de peróxido, fica localizado fora da câmara do isolador, porém acoplado a um amostrador que fica dentro da câmara.

Além dos sensores, o equipamento exibe permanentemente as concentrações do peróxido durante o ciclo de descontaminação e possui alarmes sonoros de alerta para concentrações fora das especificadas para cada etapa do ciclo de descontaminação.

Classificação do risco. Avaliadas a severidade e a probabilidade de ocorrência, os desvios foram quantificados e, utilizando a matriz de risco, tiveram seus níveis obtidos. A tabela 4.35 mostra a classificação do nível de risco dos desvios.

Tabela 4.35 - Classificação de risco para o parâmetro tempo no nó Unidade Dosadora e Placas Vaporizadoras

TEMPO				
Desvio	**Severidade**	**Probabilidade**	**Nível de risco**	
Mais	Muito alta	Remota (1 vez/ano)		Insignificante
Menos	Muito alta	Remota (1 vez/ano)		Insignificante

c) Parâmetro Temperatura

Critério de seleção. Para que haja a vaporização da solução de peróxido de hidrogênio, a mesma deve ser aquecida a uma temperatura pré-estabelecida. Há cartuchos de aquecimento que são os dispositivos responsáveis por aquecer a solução e a temperatura é critério essencial nesta atividade.

Palavras-guia. Dois desvios foram identificados para o parâmetro temperatura. MAIS, em situações em que a temperatura exceder o limite máximo permitido e MENOS, quando a temperatura não alcançar (ou cair) valores abaixo do limite mínimo para a vaporização da solução de peróxido de hidrogênio.

Causas e Consequências. As causas identificadas para a ocorrência dos dois desvios são as mesmas e estão descritas abaixo:

- mau funcionamento dos cartuchos de aquecimento;
- ajuste incorreto de parâmetros;
- falha nos sensores de monitoramento de temperatura.

As consequências estão descritas em planilhas presentes no Anexo 14 deste trabalho, mas destaca-se que, como mais grave consequência, a execução de um ciclo de descontaminação ineficiente, podendo levar à contaminação de área de trabalho do sistema isolador e, consequentemente, à reprovação de um lote por contaminação microbiológica.

Salvaguardas. Os sensores que monitoram a temperatura de aquecimento para vaporização da solução de peróxido de hidrogênio e o alarme de excursão de temperatura, além da parada do processo de descontaminação são as proteções disponíveis no sistema.

Classificação do risco. Abaixo, na tabela 4.36, é mostrada a classificação dos dois desvios identificados, após análise e quantificação pela severidade e probabilidade de ocorrência.

Tabela 4.36 - Classificação de risco para o parâmetro temperatura no nó Unidade Dosadora e Placas Vaporizadoras

TEMPERATURA				
Desvio	**Severidade**	**Probabilidade**	**Nível de risco**	
Mais	Muito alta	Remota (1 vez/ano)		Insignificante
Menos	Muito alta	Pequena (1 vez/sem)		Aceitável

d) Parâmetro Fluxo

Critério de seleção. O parâmetro fluxo está relacionado ao fluxo da solução de peróxido de hidrogênio pelo sistema de tubos que vai levar a solução até as placas vaporizadoras durante o ciclo de descontaminação. O sistema de tubos é preenchido por uma bomba e, ao atingir essa condição, um interruptor emite um sinal de que o sistema está preenchido e pronto para início do processo de vaporização.

Palavras-guia. Foram dois os desvios identificados. MENOS, para situações em que o fluxo é insuficiente para o enchimento do sistema de tubos e início da vaporização e NÃO, quando não há fluxo da solução de peróxido de hidrogênio para o sistema de tubos por algum impeditivo.

Causas e Consequências. Em diferentes escalas, que vão determinar a ausência total de fluxo ou a ausência parcial, as causas identificadas para a ocorrência do desvio foram as mesmas para a ocorrência dos dois desvios:

- obstrução das mangueiras;
- obstrução dos filtros HEPA;
- perda de integridade dos filtros;
- mau funcionamento das bombas;
- falha nos sensores de fluxo.

Mais uma vez as consequências estão ligadas ao ciclo de descontaminação, tornando-o ineficiente ou impossibilitado de ocorrer, o que pode levar à contaminação da área de trabalho.

Salvaguardas. O equipamento possui sensores de fluxo e indicadores de nível do sistema de tubos, que avisam quando o sistema está totalmente preenchido e pronto para início da operação de vaporização de solução de peróxido de hidrogênio. As situações irregulares são exibidas na IHM do equipamento e alarmes sonoros e visuais são emitidos.

Classificação do risco. Avaliados os desvios em relação à severidade e à probabilidade de ocorrência, seus níveis foram classificados com a utilização da matriz de risco e os resultados são exibidos na tabela 4.37.

Tabela 4.37 - Classificação de risco para o parâmetro fluxo no nó Unidade Dosadora e Placas Vaporizadoras

FLUXO				
Desvio	**Severidade**	**Probabilidade**	**Nível de risco**	
Não	Muito alta	Remota (1 vez/ano)		Insignificante
Menos	Muito alta	Pequena (1 vez/sem)		Aceitável

4.2.1.2 Nó 02 – Cabine Pneumática

Unidade responsável pelo controle do suprimento de ar comprimido para a seção de circulação de ar do isolador. Nela estão localizadas válvulas reguladoras

que controlam o diferencial de pressão da câmara do isolador, importante no teste de vazamento e no controle de abertura e fechamento dos flaps de entrada e exaustão de ar durante o ciclo de descontaminação.

a) Parâmetro Fluxo

Critério de seleção. O ar que abastece todo o interior do sistema isolador, SARA-P, gaxetas infláveis das portas, conexões para os testes de estanqueidade das luvas, *flaps* e portas de serviço é distribuído através da cabine pneumática. Uma série de válvulas controla a distribuição desse ar e qualquer desvio pode levar a falha ou ineficiência no funcionamento do sistema. Daí a importância do parâmetro na avaliação de risco do sistema.

Palavras-guia. Duas palavras-guia foram identificadas na análise de risco do nó: NÃO, quando ocorre a ausência total de fluxo de ar, e MENOS, quando o fluxo de ar ainda existe, porém é reduzido.

Causas e Consequências. Abaixo estão descritas as causas identificadas na ocorrência dos dois desvios:

- falha no fornecimento de ar comprimido;
- obstrução de filtro;
- obstrução na linha de fornecimento de ar comprimido;
- rompimento na linha de fornecimento de ar comprimido;
- válvulas de saída com mau funcionamento.

Em relação aos filtros citados nas causas, ressalta-se que, antes de acessar qualquer área de trabalho do sistema, seja do isolador, do SARA-P ou do RABS, todo o ar deve ser filtrado, o que minimiza os riscos de carreamento de partículas e uma consequente contaminação dessas áreas. Posto isso, pode-se concluir que a obstrução de qualquer filtro pode provocar uma diminuição no fluxo de ar na cabine pneumática.

Além da parada do processo por falta ou diminuição do fluxo de ar, a consequência mais crítica identificada foi o risco de contaminação das áreas de serviço. A relação de todas as causas e consequências é mostrada em planilha do Anexo 15.

Salvaguardas. O sistema isolador possui sensores de fluxo e monitoramento automático de abertura e fechamento de válvulas que protegem o sistema da ocorrência dos desvios.

Classificação do risco. Os dois desvios tiveram seus níveis de risco classificados de acordo com a avaliação da severidade e da probabilidade de ocorrência de cada um, e são mostrados na tabela 4.38.

Tabela 4.38 - Classificação de risco para o parâmetro fluxo no nó Cabine Pneumática

FLUXO				
Desvio	**Severidade**	**Probabilidade**	**Nível de risco**	
Não	Muito alta	Pequena (1 vez/sem)		Aceitável
Menos	Muito alta	Moderada (1 vez/trim)		Não desejável

4.2.1.3 Nó 03 – Área de Trabalho

É o “coração” do sistema isolador. É na área de trabalho onde ocorrem as operações de envase. Consiste de um sistema de barreira isoladora, integrado a uma linha de envase, garantindo a completa separação entre o processo e a área circundante, oferecendo máxima proteção ao produto e aos operadores. O fluxo de ar estabelecido dentro da câmara é dimensionado para que seja alcançado um fluxo de ar, filtrado por filtros HEPA, constante e otimizado. A operação na área de trabalho se dá em grau A. O diferencial de pressão em relação à área circundante deve ser positivo durante a produção e a fase de descontaminação.

a) Parâmetro Pressão

Critério de seleção. Todo o funcionamento do sistema isolador, seja no modo de operação ou no modo de descontaminação, depende da pressão. Oscilações do parâmetro para fora das faixas pré-estabelecidas podem comprometer as operações e levar a ciclos de descontaminação ineficientes, culminando com a contaminação da área de trabalho.

Palavras-guia. Foram três os desvios identificados para o parâmetro pressão: NÃO, MAIS e MENOS, e indicam a ausência total de pressão, valores de pressão maiores do que o determinado para a operação e valores menores, respectivamente.

Causas e Consequências. Diversas foram as causas identificadas e que podem contribuir para a ocorrência dos desvios citados acima:

- falha no fornecimento de ar comprimido;
- obstrução de filtros;
- obstrução na linha de fornecimento de ar comprimido;
- rompimento na linha de fornecimento de ar comprimido;
- mau funcionamento de válvulas;
- falha no flap de alívio de sobrepressão (MAIS).

As consequências identificadas foram:

- não atingimento da pressão necessária para operação ou ciclo de descontaminação (MENOS E NÃO);
- risco de contaminação na área de trabalho (MENOS E NÃO);
- ciclo de descontaminação ineficiente (MENOS E NÃO);
- inversão de pressão.

Salvaguardas. Reguladores de pressão e sensores de diferencial de pressão estão distribuídos por diferentes pontos do sistema e alertam para excursão de valores de pressão específicos para o modo em que o sistema isolador se encontra. Os *flaps* de entrada e exaustão de ar possuem monitoramento automático, assim como as válvulas de controle. Além disso, mensagens de alarme são exibidas na IHM do equipamento quando ocorrem variações irregulares.

Classificação do risco. A tabela 4.39 mostra a classificação de risco dos desvios identificados no nó área de trabalho.

Tabela 4.39 - Classificação de risco para o parâmetro pressão no nó Área de Trabalho

PRESSÃO				
Desvio	**Severidade**	**Probabilidade**	**Nível de risco**	
Não	Muito alta	Remota (1 vez/ano)		Insignificante
Mais	Muito alta	Remota (1 vez/ano)		Insignificante
Menos	Muito alta	Pequena (1 vez/sem)		Aceitável

b) Parâmetro Temperatura

Critério de seleção. A temperatura é, na maior parte dos casos, um parâmetro crucial quando se trabalha com imunobiológicos. Oscilações de temperatura para fora da faixa de operação pré-estabelecida podem representar um elevado risco ao produto e, por consequência, aos pacientes. Dentro da área de trabalho a temperatura deve ser mantida constante e excursões são considerados desvios.

Palavras-guia. MAIS e MENOS foram os dois desvios identificados, indicando temperaturas abaixo da faixa especificada e acima, respectivamente.

Causas e Consequências. Abaixo são descritas as causas e as consequências associadas aos desvios identificados:

Causas:

- falha no cooler;
- falha na válvula de balanceamento;
- falha no controle da temperatura;
- ajuste incorreto do parâmetro;
- falha no isolamento térmico.

Consequências:

- danos aos meios de amostragem;
- alteração das características do produto;
- etapas de operação e ciclos descontaminação fora dos parâmetros;
- ciclo de descontaminação ineficiente.

Salvaguardas. O sistema isolador é equipado com sensores de temperatura, alarmes sonoros e visuais que são ativados em casos de excursão de temperatura e a exibição constante e em tempo real dos valores de temperatura na IHM do equipamento.

Classificação do risco. A classificação dos riscos identificados é mostrada na tabela 4.40.

Tabela 4.40 - Classificação de risco para o parâmetro temperatura no nó Área de Trabalho

TEMPERATURA				
Desvio	**Severidade**	**Probabilidade**	**Nível de risco**	
Mais	Muito alta	Pequena (1 vez/sem)		Aceitável
Menos	Muito alta	Pequena (1 vez/sem)		Aceitável

c) Parâmetro Fluxo

O fluxo de ar dentro da câmara do isolador é gerado pela cabine pneumática, cuja avaliação já foi discutida no nó cabine pneumática. É originado da cabine pneumática todo o ar que abastece o interior do sistema isolador, SARA-P, gaxetas infláveis das portas, conexões para os testes de estanqueidade das luvas, *flaps* e portas de serviço. A avaliação é feita em cima das mesmas válvulas que controlam a distribuição do ar pela cabine pneumática. Portanto, a avaliação é a mesma, assim como os desvios identificados que foram dois, sendo um insignificante.

Como a avaliação foi rigorosamente a mesma que a feita na cabine pneumática, os desvios identificados também foram os mesmos, sendo um aceitável (ausência de fluxo) e um não desejável (menos fluxo do que o requerido).

Todas as causas e consequências estão expostas em planilha do Anexo 16.

d) Parâmetro Umidade

Critério de seleção. A presença de umidade no ar que abastece a área de trabalho do sistema isolador é um fator crítico ao processo, pois seu excesso pode levar à condensação e, por consequência, à contaminação microbiológica. A principal causa de ser ter umidade elevada presente na área de trabalho do sistema isolador é

a condensação de água e está relacionada ao mau funcionamento do secador de ar, um dos dispositivos presentes no nó Unidade de Tratamento de Ar.

Palavras-guia. MAIS foi o desvio identificado para este parâmetro e está associado a valores de umidade acima da faixa permitida.

Causas e Consequências. As principais causas identificadas para a presença de umidade foram:

- suprimento de ar com presença de água;
- falha no secador de ar;
- falha no dreno de água condensada;
- presença de vazamento na linha de ar;
- mau funcionamento das válvulas de controle.

E as consequências foram:

- condensação na área de trabalho;
- ciclo de descontaminação ineficiente;
- contaminação na área de trabalho;
- operação fora dos parâmetros pré-definidos;
- crescimento microbiológico;
- contaminação do produto.

Salvaguardas. Sensores de umidade, sensor de ponto de condensação, exposição contínua do parâmetro na IHM, controle automático de funcionamento das válvulas e alarme em caso de registro de umidade fora dá faixa de trabalho especificada são proteções presentes no sistema.

Classificação do risco. A tabela 4.41 mostra a classificação do risco identificado no nó.

Tabela 4.41 - Classificação de risco para o parâmetro umidade no nó Área de Trabalho

UMIDADE				
Desvio	**Severidade**	**Probabilidade**	**Nível de risco**	
Mais	Muito alta	Moderada (1 vez/trim)		Não desejável

e) Parâmetro Integridade

Critério de seleção. Um dos objetivos do isolador é manter a área de trabalho totalmente segregada do ambiente que a circunda, garantindo assim segurança ao produto e aos operadores. Para que essa condição seja alcançada e mantida, a área de trabalho deve possuir um grau de integridade total.

Palavras-guia. Apenas um desvio foi identificado, e ele está relacionado à perda da integridade da área de trabalho. O desvio é NÃO, e indica que a câmara do isolador, por alguma razão, não está mais íntegra.

Causas e Consequências. As principais causas identificadas para a perda de integridade foram:

- presença de furo nas luvas;
- teste de integridade feito de maneira errada;
- material de composição das luvas errado;
- montagem errada das luvas;
- má vedação das portas de transferência (RTP) e de transferência rápida asséptica (SART).

Para qualquer uma das causas identificadas a consequência é sempre a mesma, e representa um grande risco ao produto envasado, pois em caso de perda de integridade da área de trabalho tem-se o risco de contaminação microbiológica.

Salvaguardas. O sistema isolador possui um teste automático de vazamento que detecta se houve perda de integridade da área de trabalho.

Classificação do risco. A tabela 4.42 mostra a classificação do risco identificado no nó.

Tabela 4.42 - Classificação de risco para o parâmetro integridade no nó Área de Trabalho

INTEGRIDADE			
Desvio	**Severidade**	**Probabilidade**	**Nível de risco**
Não	Muito alta	Moderada (1 vez/trim)	Não desejável

4.2.1.4 Nó 04 – Unidade de Tratamento de Ar

O sistema isolador possui uma unidade de tratamento de ar dedicada que garante e controla uma temperatura definida dentro da área de trabalho durante as fases relevantes do processo. Essa unidade é composta por um secador de ar, responsável por remover a umidade presente no ar de entrada, um *cooler*, um catalisador, dois filtros HEPA, um filtro para partículas finas, dois ventiladores, sendo um no secador de ar e um imediatamente antes do *cooler* e diferentes tipos de válvulas que controlam os fluxos de ar.

a) Parâmetro umidade

Toda a avaliação para este parâmetro segue o mesmo racional da avaliação feita no nó área de trabalho, pois todas as causas e consequências relacionadas a ocorrência dos desvios identificados, assim como as salvaguardas e avaliação do nível de risco dos desvios, são as mesmas daquele nó, uma vez que a correta operação na área de trabalho depende do correto funcionamento da unidade de tratamento de ar.

4.2.1.5 Nó 05 – SARA-P

O SARA-P (*Safe and rapid* airlock) é um dispositivo que permite frequentes transferências de materiais não-autoclaváveis para um ambiente estéril. Faz a interface entre áreas com diferentes classificações, permitindo uma transferência rápida e segura de insumos para dentro da área de trabalho. A cada passagem é realizado um ciclo de descontaminação, reduzindo assim a carga microbiológica dos materiais transferidos. O processo é totalmente automatizado.

Toda a avaliação dos riscos inerentes a este nó segue o mesmo racional da avaliação da área de trabalho, com exceção do parâmetro integridade, pois neste

caso, a operação do SARA-P não ocorre em sistema fechado durante todo o processo operacional. Sendo assim, os parâmetros e critérios de análise são os mesmos da área de trabalho.

Foram identificados 8 desvios, sendo 2 insignificantes (pressão maior e pressão ausente), 4 aceitáveis (pressão menor, temperatura maior ou menor e fluxo ausente) e 2 não desejáveis (fluxo menor e umidade maior)

4.2.2 Módulo 02 - oRABS

O oRABS (open *Restricted access barrier systems*) é um sistema de processamento asséptico que provê um ambiente delimitado para reduzir o risco de contaminação do produto. Possui paredes rígidas e sistema de fluxo de ar unidirecional vertical. Parâmetros como temperatura, umidade e pressão não são controlados nesta área, uma vez que se trata de um sistema aberto.

4.2.2.1 Nó 01 – Área de Trabalho

É a área onde ocorrem as operações de recravação dos frascos já envasados. O acesso dos operadores durante o processo produtivo é feito através de luvas. Todo material utilizado no oRABS deve ser autoclavado antes de acessar a área de trabalho.

a) Parâmetro Fluxo de Ar

A avaliação deste parâmetro é a mesma feita no nó 02, cabine pneumática, pois o ar que abastece todo o interior do módulo oRABS é também dela originado. Assim todos os efeitos causados, assim como as consequências pela ocorrência de desvios, as salvaguardas, classificação de riscos e recomendações são as mesmas.

Todas as causas e consequências estão expostas em planilha do Anexo 19.

4.3 Avaliação do Nível de Risco dos Sistemas

4.3.1 Sistema Linha de Envase

Na avaliação de risco do Sistema Linha de Envase foram avaliados 13 nós, sendo 04 nós pertencentes ao módulo Lavadora, 03 ao módulo Túnel de Despirogenização, 04 ao módulo Envase e 02 ao módulo Recravação.

A figura 4.1 apresenta um resumo da distribuição percentual dos 13 nós avaliados no Sistema Linha de Envase.

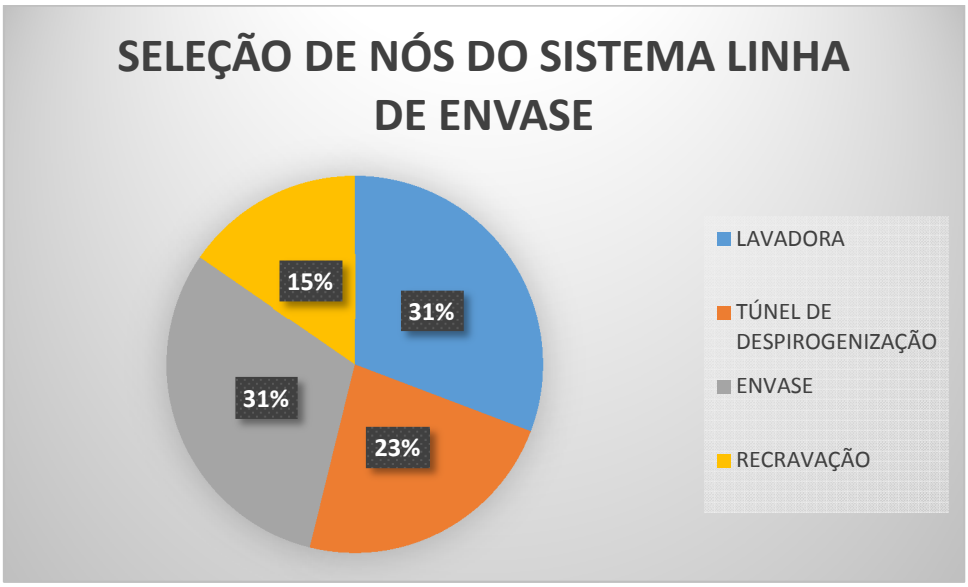

Figura 4.1 – Seleção de nós do sistema Linha de Envase

Na análise de risco de cada módulo foram identificados e quantificados os desvios para cada nó.

a) Módulo 01 - Lavadora

No módulo Lavadora, nos 04 nós estudados, foram analisados 19 parâmetros e identificados 44 desvios, distribuído conforme a figura 4.2

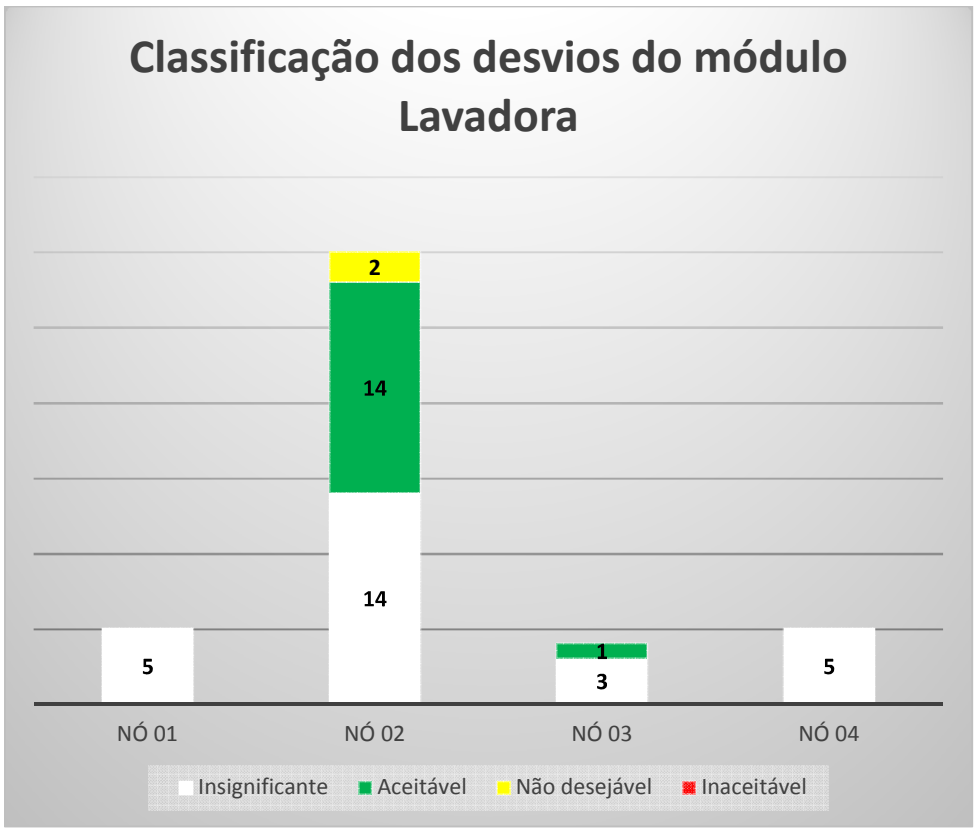

Figura 4.2 – Classificação dos desvios do módulo Lavadora

Dois desvios não desejáveis foram identificados neste módulo, sendo os dois no mesmo nó (Carrossel Principal). Os dois desvios foram atribuídos ao mesmo parâmetro, posição de bicos e agulhas, porém associados a diferentes etapas do processo (pré-lavagem com água reciclada e lavagem com WFI), indicando que, especificamente, o parâmetro posição de bicos e agulhas, quando associado ao nó Carrossel Principal merece uma atenção especial quando da qualificação de operação.

Foram também encontrados 27 desvios com nível de risco insignificante e 15 desvios com nível de risco aceitável.

b) Módulo 02 - Túnel de Despirogenização

No módulo Túnel de Despirogenização foram avaliados 14 parâmetros e identificados 36 desvios. A figura 4.3 mostra a distribuição dos desvios por cada nó do módulo.

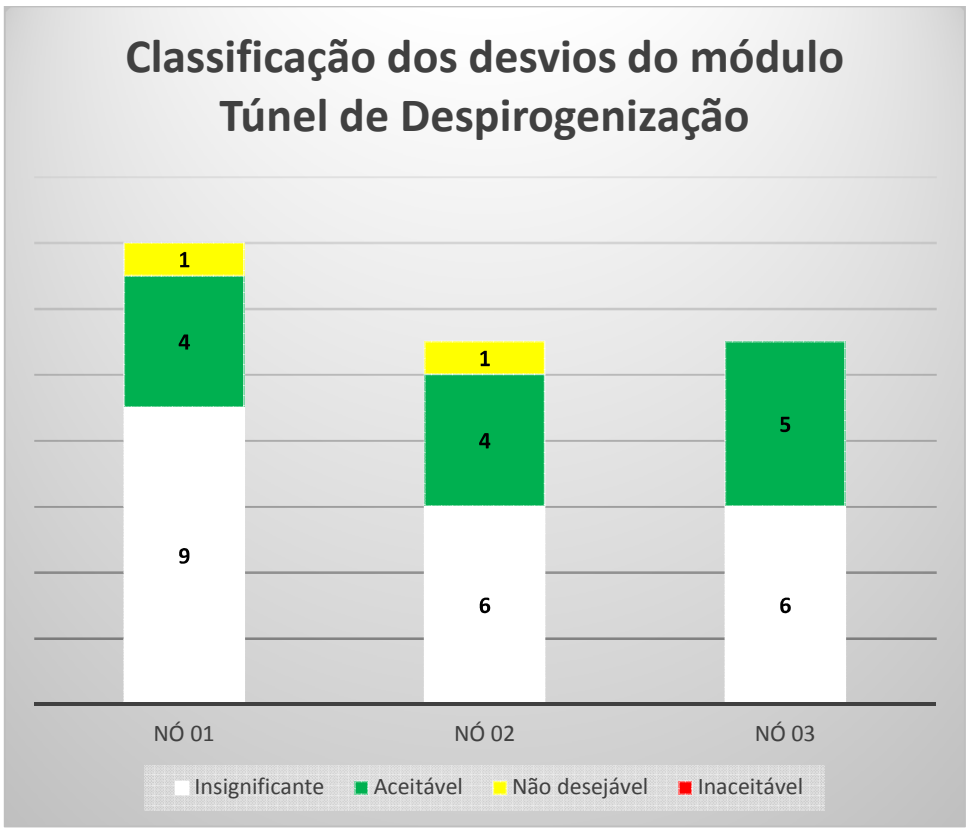

Figura 4.3 – Classificação dos desvios do módulo Túnel de Despirogenização

Foram identificados dois desvios de maior criticidade neste módulo, estando divididos em dois nós distintos. Da mesma forma como ocorreu no módulo 01, os dois desvios não desejáveis estão associados a um mesmo parâmetro (velocidade do ar), indicando também que este é um ponto que merece uma atenção especial nas etapas de qualificação do equipamento.

Além destes desvios foram totalizados 21 desvios com nível de risco insignificante e 13 desvios com nível de risco aceitável.

c) Módulo 03 - Envase e Inserção de Rolha

No módulo Túnel de Envase e Inserção de Rolha foram avaliados 10 parâmetros e identificados 22 desvios. A figura 4.4 mostra a distribuição dos desvios por cada nó do módulo.

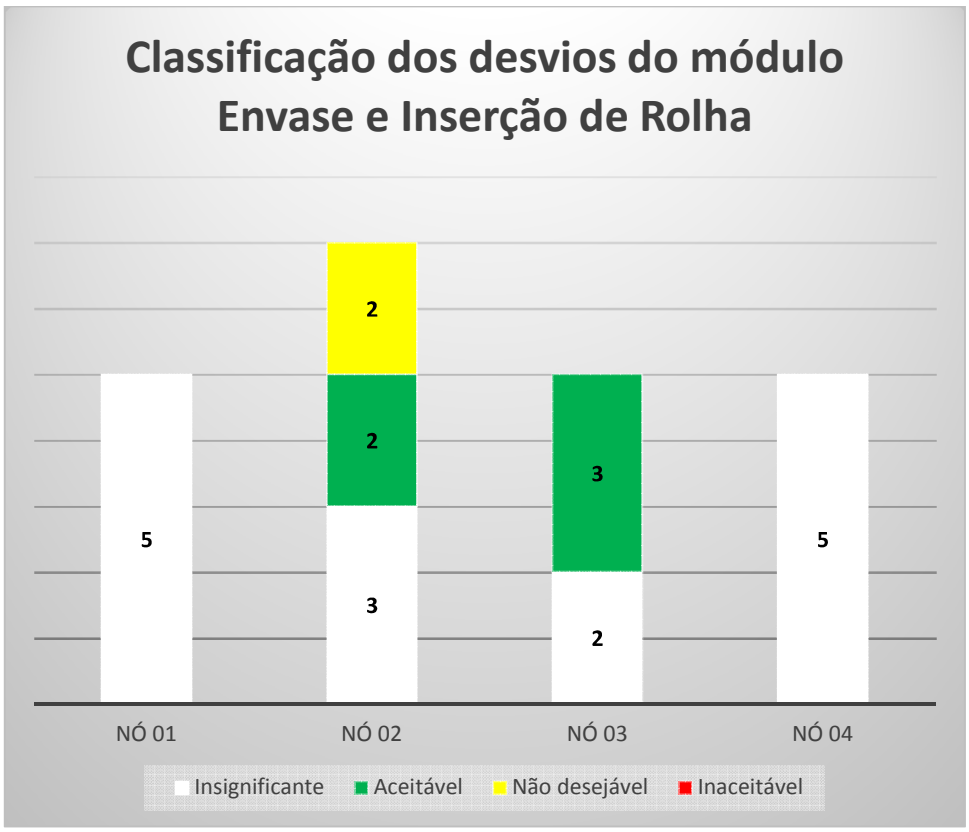

Figura 4.4 – Classificação dos desvios do módulo Envase e Inserção de Rolha

Este módulo apresentou dois desvios não desejáveis, concentrado em um único nó. Associados ao mesmo parâmetro (volume de enchimento dos frascos) esses desvios foram considerados como não desejáveis devido à criticidade da etapa a qual estão ligados, e que é a etapa-fim do processo, o envase.

Foram contabilizados também 15 desvios com nível de risco insignificante e 05 desvios com nível de risco aceitável.

d) Módulo 04 - Recravação

No módulo Recravação de Rolha foram avaliados apenas 04 parâmetros e identificados 08 desvios. A figura 4.5 mostra a distribuição dos desvios por cada nó do módulo.

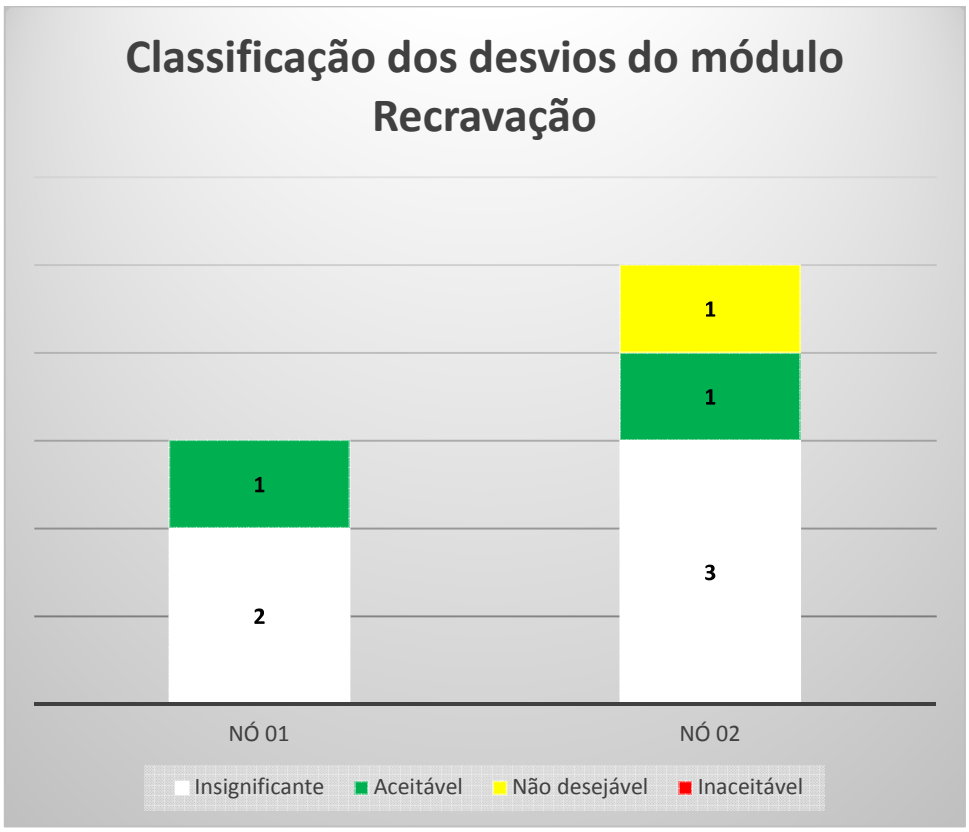

Figura 4.5 – Classificação dos desvios do módulo Recravação

Apenas um desvio não desejável foi identificado no módulo 04 e ele está associado ao nó 02 (Estação de Recravação). O parâmetro cujo desvio está associado é a pressão e deverá ter uma atenção especial durante a qualificação de operação do equipamento. Além deste desvio foram encontrados 05 desvios com nível de risco insignificante e 02 desvios com nível de risco aceitável.

De uma forma geral, neste sistema Linha de Envase foram analisados 47 parâmetros nos diferentes nós. Percebe-se que muitos destes parâmetros se repetem em função da especificidade dos componentes do maquinário.

Na figura 4.6 observamos que, num total de 110 desvios identificados, apenas 6% (7 desvios) representam desvios não desejáveis, e que demandam tratamento especial, seja na qualificação de operação do equipamento, seja durante a manutenção preventiva conforme estabelecido no Plano Mestre de Manutenção que será definido para e entrada em operação do sistema.

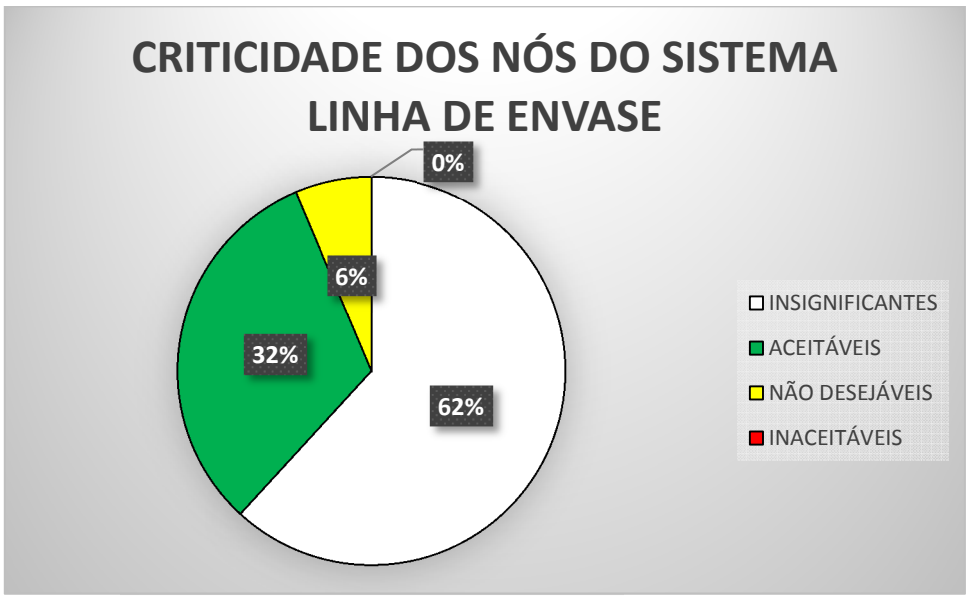

Figura 4.6 – Criticidade dos nós do sistema Linha de Envase

Em parâmetros como pressão e fluxo, é citada como consequência mais grave a reprovação de um lote por presença de partículas ou sujidades no interior dos frascos decorrentes de uma lavagem ineficiente por desvios de pressão e/ou fluxo. Foram desvios que tiveram sua severidade classificada como “muito alta”. Cabe destacar que os produtos envasados e recravados na linha de envase aqui avaliada, numa etapa posterior, serão submetidos a inspeções automática e visual manual (IVM), diminuindo assim o risco de frascos com presença de partículas serem destinados ao mercado. Porém, como o escopo deste trabalho contempla apenas a linha de envase, os riscos foram classificados considerando apenas as atividades processadas nos limites do equipamento.

4.3.2 Sistema Isolador

A figura 4.7 apresenta um resumo da distribuição percentual dos 06 nós avaliados no Sistema Isolador.

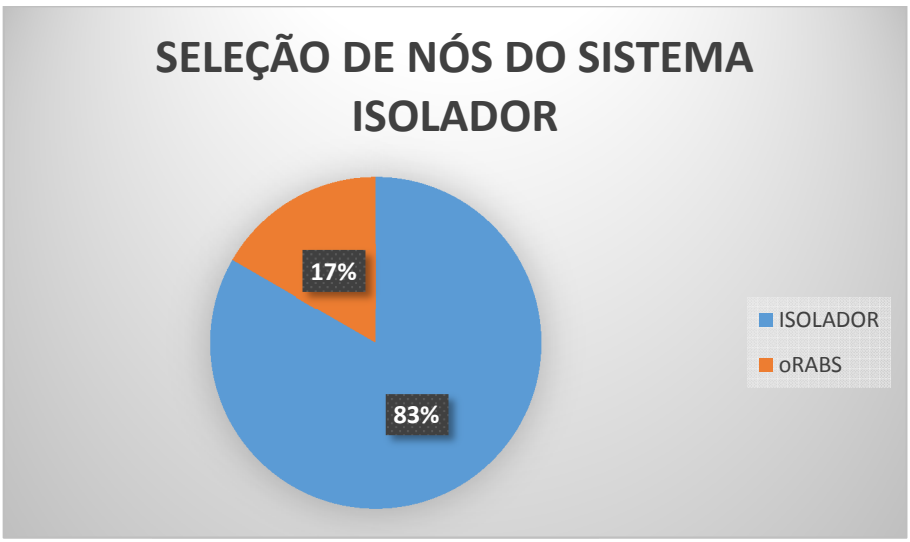

Figura 4.7 – Seleção de nós do Sistema Isolador

Na análise de risco de cada módulo foram identificados e quantificados os desvios para cada nó.

a) Módulo 01 - Isolador

No módulo Isolador foram analisados 15 parâmetros e identificados 29 desvios. A figura 4.8 mostra a distribuição dos desvios por cada nó do módulo.

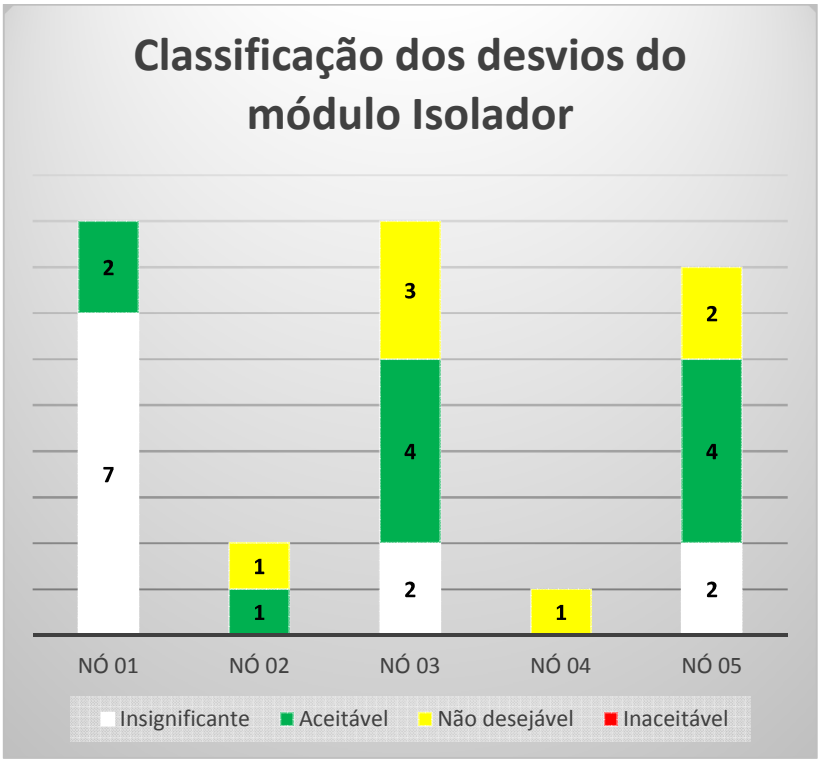

Figura 4.8 – Classificação dos desvios do módulo Isolador

Sete desvios não desejáveis foram identificados no módulo Isolador e estão associados a quatro nós distintos. O primeiro desvio não desejável foi identificado no nó 02, a cabine pneumática, e tem relação com o parâmetro fluxo de ar. O nó 03 (área de trabalho) apresentou três desvios de risco não desejável, riscos esses associados aos parâmetros fluxo de ar, umidade e integridade. O nó 04, a unidade de tratamento de ar, teve um desvio com risco não desejável em seu único parâmetro avaliado, a umidade. E, por fim, mais dois desvios com nível de risco não desejável foram identificados no nó 05 (SARA-P), associados ao fluxo de ar e à presença de umidade.

b) Módulo 02 - oRABS

No módulo oRABS foi analisado um parâmetro e identificados 2 desvios. A figura 4.9 mostra a distribuição dos desvios por cada nó do módulo.

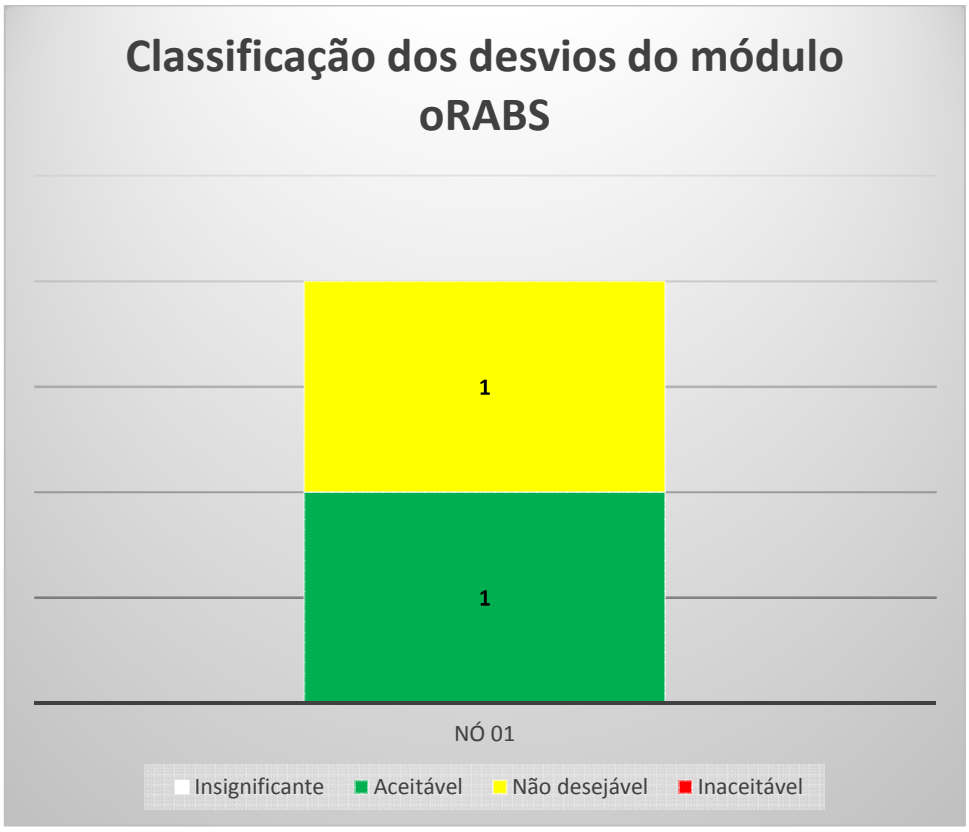

Figura 4.9 – Classificação dos desvios do módulo oRABS

O único desvio não desejável identificado no módulo oRABS está relacionado ao fluxo de ar, quando este é reduzido.

Após a avaliação do Sistema Isolador, pode-se observar, como mostrado na figura 4.10, que o percentual de desvios identificados como de risco não desejável foi bem maior do que o identificado no Sistema Linha de Envase. 26% dos desvios obtiveram essa classificação e isso pode ser explicado pela criticidade da operação e da função de um sistema isolador.

Fluxo de ar e umidade foram os parâmetros que tiveram mais desvios não desejáveis. O parâmetro umidade, nos três nós em que foi avaliado, teve seus riscos classificados como não desejáveis, e isto deve-se ao fato de que a presença de umidade acima do especificado pode levar a contaminação de um lote de produto.

Os nós Área de trabalho e SARA-P foram os nós que apresentaram o maior número de desvios classificados como não desejáveis. Essa polarização pode ser explicada pela atividade que se desenvolve nessas áreas. São nelas onde há contato direto do produto e dos insumos (frascos e rolhas) com o ambiente circundante. Assim, a umidade e o fluxo de ar podem interferir diretamente na carga microbiológica desses nós.

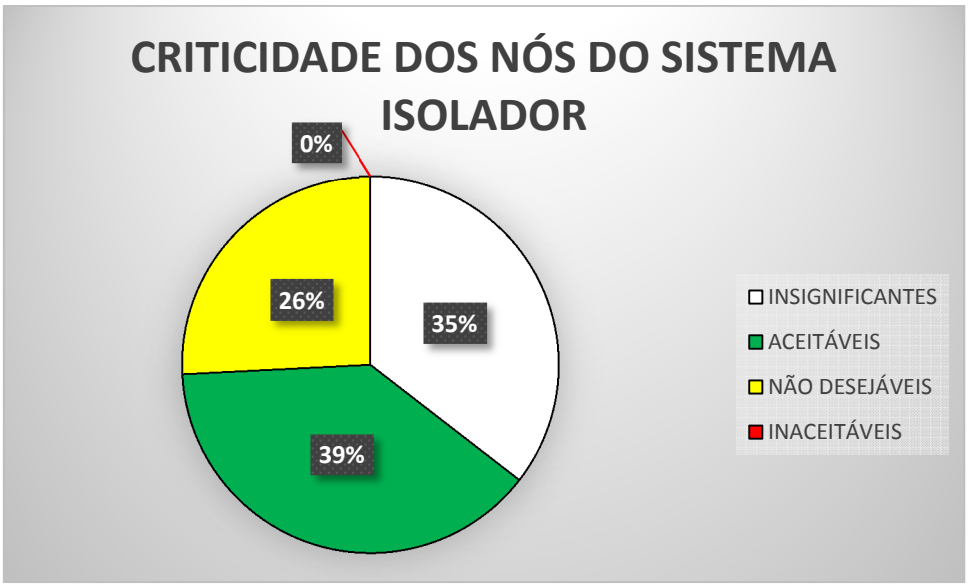

Figura 4.10 – Criticidade dos nós do Sistema Isolador

4.4 Recomendações

Ao longo de todo o processo da avaliação de risco dos dois sistemas, para cada desvio analisado, foram identificadas causas, consequências, salvaguardas, severidade e probabilidade de ocorrência. Independente da classificação do nível de

cada risco, foram propostas recomendações que pudessem prevenir a ocorrência desses desvios e, mais ainda, o seu controle. Essas recomendações foram propostas com o intuito de evitar incidentes e reduzir impactos aos equipamentos, ao produto, aos operadores e ao ambiente (Herrera, 2013), para que assim, atendam à regulamentação sanitária vigente. Nas planilhas constantes do anexo a este trabalho podem ser identificadas recomendações mais específicas, sempre de acordo com a natureza do desvio. Entretanto, a maioria das recomendações é comum a diversos desvios e, por isso, estão descritas abaixo de forma genérica.

a) Qualificação de equipamentos

À luz dos resultados obtidos no estudo aqui realizado recomenda-se que, pela identificação dos desvios, associados aos seus respectivos parâmetros, sejam realizadas as ações de qualificação dos equipamentos (QI/QO/QD) com o auxílio desses dados, já priorizando, de forma prospectiva, os pontos identificados nos sistemas avaliados pelo estudo como mais vulneráveis e passíveis da ocorrência de falhas, podendo assim, evitar sua recorrência quando do início da operação do equipamento.

b) Planos de Manutenção

A principal indicação para a elaboração e realização periódica de planos de manutenção é a prevenção na ocorrência dos desvios aqui identificados. É de suma importância que, para que os planos possam ser efetivamente aplicados, os profissionais sejam qualificados e tenham à sua disposição todas as ferramentas necessárias para a execução das atividades pertinentes. Os planos de manutenção devem também ser contemplados na programação de produção de forma antecipada e sempre com o foco na prevenção, e não apenas na correção.

c) Treinamento de Operadores

Mais especificamente, e em resposta aos resultados obtidos no estudo aqui realizado, o foco desses treinamentos deve ser voltado para a tomada de ações específicas, objetivando a prevenção na ocorrência dos desvios identificados e, dessa

forma, diminuindo a sua probabilidade de ocorrência e a redução dos impactos desses desvios.

d) Elaboração e aplicação de procedimentos operacionais

Com os resultados obtidos nesse trabalho, recomenda-se que a elaboração dos procedimentos operacionais seja feita de forma direcionada, prevendo não só a operação propriamente dita dos equipamentos, mas também dando destaque àquelas etapas mais críticas e passíveis da ocorrência de falhas identificadas neste estudo. Assim, espera-se uma diminuição na probabilidade de ocorrência das falhas identificadas.

e) Comissionamento

A identificação prévia de possíveis desvios realizada nesse estudo, assim como as causas que levam à sua ocorrência e as consequências delas resultantes, devem servir como base de informação para o comissionamento dos sistemas, gerando dessa forma, um ambiente mais seguro e funcional, e garantindo a operação dos equipamentos de acordo com o projeto elaborado e em alinhamento com as expectativas de melhoria contínua dos processos de Bio-Manguinhos. Os resultados obtidos vão colaborar para que as ações pertinentes ao comissionamento assegurem que os equipamentos e seus componentes sejam instalados e mantidos de acordo com as especificações de requisitos de usuários.

5. CONCLUSÃO

O objetivo principal deste trabalho foi efetuar a análise de riscos do processo de embalagem primária de uma linha de envase, contida em um isolador, aplicando a ferramenta HAZOP. Finalizada a avaliação, a ferramenta mostrou-se como uma excelente alternativa na avaliação prospectiva para a identificação de riscos à qualidade presentes nos dois sistemas avaliados. Sua indicação para a aplicação em sistemas e processos ainda em fase pré-operacional ou de projeto foi determinante para o sucesso da avaliação, e será de grande importância para o início da operação dos sistemas.

A ferramenta propiciou um olhar mais crítico de entendimento dos diferentes Módulos do Sistema, sem falar do ganho quanto às recomendações sugeridas para facilitar, seja nas operações de qualificação, no estabelecimento de plano de mestre de validação ou os principais pontos para o treinamento de operadores. Sobre este último ponto, pode-se dizer que se pode implementar treinamentos mais inovadores de forma a que o operador foque as atividades conforme a criticidade das operações, e que os mesmos poderão inclusive ajudar na validação desta análise prospectiva, quando o equipamento estiver em operação.

Com a execução do processo de gerenciamento de risco dos sistemas aqui estudados foi possível identificar e classificar as etapas mais críticas do processo para aplicação do HAZOP, elaborar o relatório com a identificação de desvios, causas e consequências, salvaguardas e classificação dos riscos, propondo medidas para mitigar os riscos potenciais na operação de envase sob sistema isolador. Com estes elementos executados, o processo de Gerenciamento de Riscos desta análise prospectiva fica finalizado. No entanto, deverá ser reavaliado como parte do processo de melhoria contínua quando os sistemas estiverem em operação.

A avaliação de risco realizada neste estudo poderá servir de suporte aos processos de qualificação de instalação (QI), de operação (QO) e de desempenho (QD), uma vez que identificados os desvios ainda na fase pré-operacional, podem já ser tratados e, de alguma forma, mitigados com ações nestas etapas de qualificação.

Essa característica do uso da ferramenta HAZOP para avaliação de sistemas e processos ainda em fase de projeto, e cuja importância aqui ficou evidenciada, provou também a possibilidade de se constituir como um importante elemento de suporte ao gerenciamento de risco de Bio-Manguinhos, onde a ampla carteira de projetos em fases de implementação, ainda demandará a aquisição de novos equipamentos e o estabelecimento de novos processos.

A avaliação de riscos anterior à operação do sistema, identificando os riscos antes de sua ocorrência, será também de grande utilidade na elaboração de procedimentos de operação (POP) e de planos de manutenção preventiva. Os procedimentos de operação poderão conter *checklists* de liberação de linha baseados nesta análise, onde etapas críticas aqui identificadas sejam destacadas. O estudo identificou também acessórios e dispositivos dos sistemas que tem a recomendação para sua inclusão em futuros planos de manutenção preventiva, mitigando assim a ocorrência dos desvios aqui relatados.

Foi mostrado ainda, através da avaliação de riscos, que em algumas etapas, a possibilidade da ocorrência de riscos não depende diretamente da operabilidade dos sistemas avaliados, mas de fatores externos como, por exemplo, a qualidade de insumos, de materiais de embalagem primária, tubos e mangueiras e do fornecimento adequado de utilidades, como água gelada e ar comprimido. Essa é uma característica inerente a equipamentos com auto grau de automação, onde pequenas variações nos padrões especificados para insumos e utilidades podem interferir, ou até mesmo, inviabilizar um processo.

A participação de equipe multidisciplinar, característica da ferramenta HAZOP, foi determinante no atingimento dos objetivos aqui estabelecidos, uma vez que, pela ausência de dados históricos de operação, a experiência pregressa destes profissionais foi essencial na obtenção de informações, não só do funcionamento básico do equipamento e todos os seus acessórios e dispositivos, mas também de graus de severidade e de probabilidade de ocorrência dos desvios identificados.

Por fim, vale ressaltar os resultados encontrados na avaliação dos riscos deste estudo. Ficou aqui evidenciado o elevado grau de confiabilidade e segurança dos equipamentos estudados, uma vez que não foi identificado nenhum desvio classificado como inaceitável. Dos 141 desvios identificados, apenas 15 (10,64%) foram classificados como desvios de risco não desejável.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

Agalloco J, Akers J, Madsen R. **Asept Processing: A Review of Current Industry Practice.** Pharmaceutical Technology, Outubro 2014.

Alberton, A. **Uma metodologia para auxiliar no gerenciamento de riscos e na seleção de alternativas de investimentos em segurança.** Santa Catarina, 1996. Mestrado [Dissertação em Engenharia de Produção] – Universidade Federal de Santa Catarina.

Associação Brasileira de Normas Técnicas - ABNT: **NBR ISO 14644-7:2007: Salas limpas e ambientes controlados associados – Parte 7: Dispositivos de separação (compartimentos de ar limpo, gloveboxes, isoladores e miniambientes)**, 2007.

Associação Brasileira de Normas Técnicas - ABNT: **NBR ISO/IEC 31010:2012: Gestão de Riscos – Técnicas para o processo de avaliação de riscos**, 2012.

Belém, ZR, Muller FF, Pagliotto AS, Milanez ML. **Abordagem de Processos na Qualificação de Equipamentos em uma Empresa Produtora de Soluções Parenterais de Grande Volume (SPGV).** Fármacos & Medicamentos 2008; 50: 18-26.

Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada nº 17, de 16 de abril de 2010. **Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos**. Diário Oficial da União, 19 de abril de 2010.

Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Guia da Qualidade para Sistemas de Tratamento de Ar e Monitoramento Ambiental na Indústria Farmacêutica.** 1ª Edição, Brasília, 2013.

British Standards Institution. **BS IEC 61882:2001 Hazard and operability studies (HAZOP studies) – Application guide.** 2003.

Carvalho A. **Consolidação de conceitos no gerenciamento de riscos.** Revista da Sociedade Brasileira de Controle de Contaminação, março/abril 2009; 6-11.

Clemens PL. **Fault Tree Analysis.** 4th Edition: Jacobs Sverdrup; 2002.

Coles T. **Isolation Technology: A Practical Guide.** Second Edition: CRC Press**;** 2004.

Coles T. **Leak rate measurement for pharmaceutical isolators: Practical guidance for operators and test engineers.** Clean Air and Containment Review 2012.

Comissão Europeia**. EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use.** Comunidade Europeia, 2008. Annex 1- Manufactured of Medicinal Products. Novembro 2008.

Crawley F, Tyler B. **HAZOP: Guide to Best Practice. Guidelines to Best Practice for the Process and Chemical Industries.** Third Edition: Elsevier; 2015.

Crockford GN. **The Bibliography and History of Risk Management: Some Preliminary Observations.** The Geneva Papers on Risk and Insurance 1992; 7:169-179.

Cusato S, Tavolaro P, Oliveira CAF. **Implementation of Hazard Analysis and Critical Control Points System in the Food Industry: Impact on Safety and the Environment.** Novel Technologies in Food Science. Vol. 7, Chapter 2: 21-37 2011.

D'Arcy SP. **Enterprise Risk Management.** Forthcoming in the Journal of Risk Management of Korea 2001; 12(1).

De Cicco F, Fantazzini ML. **A identificação e análise de riscos.** Revista Proteção – Suplemento especial 1994; 2(28).

Dionne G. **Risk Management: History, Definition and Critique.** Centre interuniversitaire de recherche sur les réseaux d'enterprise, la logistique et le transport. CIRRELT-2013-2017; March, 2013.

Dunjó J, Fthenakis VM, Darbra RM, Vílches JA, Arnaldos J. **Conducting HAZOPs in continuous chemical processes: Part I. Criteria, tools and guidelines for selecting nodes.** Process Safety and Environmental Protection 2011; 89(4): 214-223.

Dunjó J, Fthenakis VM, Vílches JA, Arnaldos J. **Hazard and operability (HAZOP) analysis. A literature review.** Journal of Hazardous Materials 2010; 173: 19-32.

Ferreira DFL. **ICH Q8/Q9/Q10 Guidelines: Changing Paradigm in Pharmaceutical Development.** Portugal; 2004. Mestrado [Tecnologias do Medicamento] - Universidade de Coimbra.

Figueiredo VF, Neto PLOC. **Implantação do HACCP na Indústria de Alimentos.** Gestão & Produção 2001; 8(1):100-111.

Fisher J, Caputo RA. **Barrier Isolator Decontamination Systems.** Pharmaceutical Technology; November 2004.

Food and Drug Administration, FDA. **Guidance for Industry. Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing – Current Good Manufacturing Practice.** 2004

Galante E, Bordalo D, Nobrega M. **Risk Assessment Methodology: Quantitative HazOp.** Journal of Safety Engineering 2014; 3(2): 31-36.

Herrera MAO**. Utilização de técnica de análise de risco numa unidade de produção de proteínas recombinantes: estudo de caso da ferramenta de análise de risco – HAZOP.** Rio de Janeiro; 2013. Mestrado [Dissertação em Bioprocessos e Tecnologia Ambiental] – Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Herrera MAO, Luna AS, Costa ACA, Lemes, EMB. **A structural approach to the HAZOP – Hazard and Operability technique in the biopharmaceutical industry.** Journal of Loss Prevention in the Process Industries 2015; 35:1-11.

Hirschmann, DM. **Gerência de Riscos.** 2001

International Eletrotechnical Commission, IEC. **Fault Tree Analysis (FTA), 61025**. Geneva:1990.

International Eletrotechnical Commission, IEC. **Hazard and Operability Studies (HAZOP), 61882**. Geneva:2001.

International Eletrotechnical Commission, IEC. **Analysis techniques for system reliability – procedure for failure mode and effects analysis (FMEA), 60812**. Geneva:2006.

International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). **ICH *Harmonised Tripartite Guideline Quality Risk Management – Q9***. Curreverjnt Step 4. 2005.

International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). **ICH *Harmonised Tripartite Guideline Pharmaceutical Quality System – Q10***. Current Step 4. 2008.

International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). **ICH *Harmonised Tripartite Guideline Pharmaceutical Development – Q8(R2)***. Current Step 4. 2009.

International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) [Internet]. 2009 [acesso em jan 2016]. Disponível em: http://www.ich.org.

ISO – *International Organization for Standardization*. **ISO 10648-2:1994 Containment enclosures – Part 2: Classification according to leak tightness and associated checking methods.** 1994.

Krapohl S. **Credible Commitment in Non-Independent Regulatory Agencies: A Comparative Analysis of the European Agencies for Pharmaceuticals and Foodstuffs.** European Law Journal – Review of European Law in Context 2004; 10(5): 518-538.

Lucchese G. **A Internacionalização da Regulamentação Sanitária.** Ciência & Saúde Coletiva 2003; 8(2):537-555.

Marques, SCCA. **Qualificação de Equipamentos em Indústria Farmacêutica.** Lisboa; 2015. Mestrado [Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em Engenharia Química e Bioquímica] – Faculdade de Ciências e Tecnologia. Universidade Nova de Lisboa. Portugal.

Melo CH, Gueiros Junior JMS, Morgado CRV. **Avaliação de Riscos para Priorização do Plano de Segurança.** Congresso Nacional de Excelência em Gestão, 2002.

Santos Neto NR. **Gerenciamento de riscos dos projetos – uma proposta de modelo de maturidade.** Campinas; 2007. Doutorado [Tese em Materiais e Processos de Fabricação] – Universidade Estadual de Campinas.

Pierson MD, Corlett Jr, DA. **HACCP: Principles and Applications.** Chapman & Hall; 1992.

Rauschnabel J. **The Advantages of Restricted-Access Barrier Systems.** Pharmaceutical Technology, 2007.

Saldanha PH. **A tragédia da Talidomida e o advento da teratologia experimental.** Revista Brasileira de Genética 1994; 17(4):449-64.

Slovic P, Finucane ML, Peters E, Macgregor DG. **Risk as Analysis and Risk as Feelings: Some Thoughts about Affect, Reason, Risk, and Rationality.** Risk Analysis 2004; 24(2).

Van der Laan JW, Degeorge JJ. **Global Approach in Safety Testing: ICH Guidelines Explained, Chapter 1: The International Conference on Harmonisation.** History of Safety Guidelines, 2013.

Verjans B, Reed CH. **Assessing Filling Technologies for Contamination Risk.** International BioPharm. 2012.

Wessiani NA, Sarwoko SO. **Risk Analysis of Poultry Feed Production using Fussy FMEA.** Industrial Engineering and Service Science 2015, IESS 2015.

Williams A, Heins M.H. **Risk Management and Insurance.** McGraw-Hill, New York; 1995.

World Health Organization, WHO. **Pneumococcal conjugate vaccine for childhood immunization –** WHO position paper. Wkly Epidemiol Rec, 82 (12):93-104, 2007.

Yin RK. **Estudo de Caso: Planejamento e Métodos.** 5ª Ed. Brasil: Bookman; 201

Anexo 01

Bio-Manguinhos FIOCRUZ		Sistema: Linha de Envase Módulo Lavadora Nó 01: Esteiras de alimentação Descrição: Sistema de alimentação de frascos. É constituído por mesa de alimentação, duas esteiras de acúmulo de frascos, dois parafusos sem fim e uma estrela de transferência, responsável pelo transporte dos frascos das esteiras de acúmulo ao carrossel de alimentação do módulo de lavagem. A presença de frascos é checada através de um sensor localizado na entrada do carrossel de alimentação da máquina lavadora.						2016/2017
Parâmetro	**Desvio**	**Causas**	**Consequências**	**Salvaguardas**	**Severidade**	**Probabilidade**	**NR**	**Recomendações**
Transporte de frascos								
Velocidade	Mais	· Falha no motor das esteiras · Ajuste de velocidade inadequado · Falha no inversor de frequência da esteira	· Acúmulo de frascos na entrada do carrossel de alimentação do módulo de lavagem · Quebra de frascos na chegada ao parafuso sem fim · Parada do processo	· Alarme sonoro e visual de parada de máquina · Sensor de presença de frascos · Indicação de parada na IHM	2	1	2	· Qualificação do equipamento · Estabelecer plano de manutenção de motores · Treinamento dos operadores · Aplicação de procedimento de operação
	Menos	· Falha no motor das esteiras · Ajuste de velocidade inadequado · Falha no inversor de frequência da esteira	· Falha na alimentação do carrossel de alimentação do módulo de lavagem · Processo intermitente		1	2	2	
	Não	· Falha no motor das esteiras · Falta de energia	· Não alimenta o módulo de lavagem · Não inicia o processo		2	1	2	
Sensores de presença de frascos								
Detecção de frascos	Não	· Falha no sensor de presença · Sensor de presença fora de posição · Presença de sujeira no sensor · Sensor inoperante · Falha elétrica no sistema de detecção	· Parada do processo · Acúmulo e quebra de frascos	· Alarme sonoro e visual de parada de máquina · Indicação de parada na IHM · Parada de máquina pela ocorrência de erros consecutivos	2	1	2	· Qualificação do equipamento · Estabelecimento de plano de manutenção de sensores · Treinamento dos operadores · Elaboração de procedimento de operação
	Parte de	· Falha no sensor de presença · Variação no posicionamento do sensor de presença · Presença de sujeira no sensor · Falha elétrica no sistema de detecção	· Processo intermitente · Falha na alimentação do carrossel de alimentação do módulo de lavagem · Acionamento irregular das estações do módulo de lavagem		1	1	1	

Anexo 02

Bio-Manguinhos FIOCRUZ		Sistema: Linha de Envase						2016/2017
		Módulo Lavadora						
		Nó 02: Carrossel principal						
		Descrição: Os frascos são transferidos para o carrossel principal, através de uma estrela de transferência, onde pinças de transporte os seguram, fazem um giro de 180° nos frascos fazendo com que as suas aberturas fiquem voltadas para baixo e os transportam às estações de trabalho. O processo de limpeza dos frascos acontece nas estações de 1 a 6 enquanto que o processo de siliconização acontece na estação de trabalho 7. Os frascos são lavados e siliconizados por dentro e por fora. A lavagem externa é feita por bicos enquanto que a lavagem interna é feita por agulhas que são introduzidas nos frascos sem tocá-los. Na etapa seguinte os frascos sofrem um novo giro de 180°, ficando novamente a abertura do frasco voltada para cima. Por fim, os frascos são transferidos a um sistema de descarga constituído por 7 estrelas.						
Parâmetro	**Desvio**	**Causas**	**Consequências**	**Salvaguardas**	**Severidade**	**Probabilidade**	**NR**	**Recomendações**
Transporte de frascos								
Velocidade	Mais	· Falha no motor do carrossel principal · Ajuste de velocidade inadequado · Falha no inversor de frequência do carrossel principal	· Frascos com lavagem ineficiente · Frascos com siliconização ineficiente · Frascos com secagem ineficiente após a lavagem · Quebra de frascos durante o transporte pelo carrossel · Sobrecarga dos componentes do carrossel · Carreamento de sujidades no frasco · Produto com presença de particulado · Produto impróprio para consumo	· Alarme sonoro e visual de parada de máquina · Sensor de presença de frascos · Indicação de parada na IHM	5	1	5	· Qualificação do equipamento · Manutenção periódica de sensores e motores · Treinamento dos operadores · Elaboração de procedimento de operação
	Menos	· Falha no motor do carrossel principal · Ajuste de velocidade inadequado · Falha no inversor de frequência do carrossel principal	· Falta de frasco nas estações de lavagem ou siliconização · Processo intermitente		2	2	4	
	Não	· Falha no motor do carrossel principal · Ajuste de velocidade inadequado · Falha no inversor de frequência do carrossel principal	· Não alimenta as estações de lavagem e siliconização · Parada do processo		1	2	2	

Bio-Manguinhos FIOCRUZ		Sistema: Linha de Envase Módulo Lavadora Nó 02: Carrossel principal Descrição: Os frascos são transferidos para o carrossel principal, através de uma estrela de transferência, onde pinças de transporte os seguram, fazem um giro de 180° nos frascos fazendo com que as suas aberturas fiquem voltadas para baixo e os transportam às estações de trabalho. O processo de limpeza dos frascos acontece nas estações de 1 a 6 enquanto que o processo de siliconização acontece na estação de trabalho 7. Os frascos são lavados e siliconizados por dentro e por fora. A lavagem externa é feita por bicos enquanto que a lavagem interna é feita por agulhas que são introduzidas nos frascos sem tocá-los. Na etapa seguinte os frascos sofrem um novo giro de 180°, ficando novamente a abertura do frasco voltada para cima. Por fim, os frascos são transferidos a um sistema de descarga constituído por 7 estrelas.						2016/2017
Parâmetro	**Desvio**	**Causas**	**Consequências**	**Salvaguardas**	**Severidade**	**Probabilidade**	**NR**	**Recomendações**
Pinças de transporte								
Rotação (Giro 180°)	Não	· Falha mecânica no acionamento do giro · Mau funcionamento do motor que aciona o giro · Falha na retenção do frasco pela pinça de transporte · Defeito na mola responsável por segurar os frascos na pinça de transporte	Pinças de transporte não levam os frascos às estações de lavagem e siliconização na posição correta · Frascos não são virados 180° para lavagem e siliconização · Não ocorre lavagem e siliconização dos frascos	· Alarme sonoro e visual de parada de máquina · Sensor de presença de frascos · Indicação de parada na IHM	5	1	5	· Qualificação do equipamento · Manutenção periódica de componentes mecânicos · Treinamento dos operadores · Elaboração de procedimento de operação
	Outro que	· Falha mecânica no acionamento do giro · Mau funcionamento do motor que aciona o giro · Falha na retenção do frasco pela pinça de transporte · Defeito na mola responsável por segurar os frascos na pinça de transporte	· Pinças de transporte não levam os frascos às estações de lavagem e siliconização na posição correta · Frascos não são virados 180° para lavagem e siliconização · Não ocorre lavagem e siliconização correta dos frascos		5	2	10	

Bio-Manguinhos FIOCRUZ		Sistema: Linha de Envase Módulo Lavadora Nó 02: Carrossel principal Descrição: Os frascos são transferidos para o carrossel principal, através de uma estrela de transferência, onde pinças de transporte os seguram, fazem um giro de 180º nos frascos fazendo com que as suas aberturas fiquem voltadas para baixo e os transportam às estações de trabalho. O processo de limpeza dos frascos acontece nas estações de 1 a 6 enquanto que o processo de siliconização acontece na estação de trabalho 7. Os frascos são lavados e siliconizados por dentro e por fora. A lavagem externa é feita por bicos enquanto que a lavagem interna é feita por agulhas que são introduzidas nos frascos sem tocá-los. Na etapa seguinte os frascos sofrem um novo giro de 180º, ficando novamente a abertura do frasco voltada para cima. Por fim, os frascos são transferidos a um sistema de descarga constituído por 7 estrelas.						2016/2017
Parâmetro	**Desvio**	**Causas**	**Consequências**	**Salvaguardas**	**Severidade**	**Probabilidade**	**NR**	**Recomendações**
				WFI				
Pressão	Mais	· Pressão da água fora dos parâmetros especificados · Ajuste incorreto dos parâmetros de operação · Falha no monitoramento automático de pressão · Falha no sensor de pressão · Mau funcionamento da válvula de controle de pressão	· Jato de água forte dentro dos frascos, diminuindo a qualidade da lavagem	· Sensores de pressão · Indicação de variações de pressão na IHM · Níveis de acesso protegidos por senha · Sensor à prova de falhas · Monitoramento automático de válvulas	4	1	4	· Qualificação do equipamento · Manutenção periódica de sensores, válvulas e motores · Treinamento dos operadores · Elaboração de procedimento de operação
	Menos	· Pressão da água fora dos parâmetros especificados · Ajuste incorreto dos parâmetros de operação · Falha no monitoramento automático de pressão · Falha no sensor de pressão · Presença de vazamento nas linhas de fornecimento da utilidade · Mau funcionamento da válvula de controle de pressão	· Limpeza feita com pouca pressão · Partículas não são desprendidas dos frascos · Presença de partículas nos frascos · Reprovação de lote por presença de partículas · Risco ao paciente		5	2	10	
	Não	· Pressão da água fora dos parâmetros especificados · Ajuste incorreto dos parâmetros de operação · Falha no monitoramento automático de pressão · Falha no sensor de pressão · Presença de vazamento nas linhas de fornecimento da utilidade · Mau funcionamento da válvula de controle de pressão	· Não ocorre lavagem dos frascos · Partículas não são desprendidas dos frascos · Presença de partículas nos frascos · Reprovação de lote por presença de partículas · Risco ao paciente		5	1	5	

Bio-Manguinhos FIOCRUZ		Sistema: Linha de Envase Módulo Lavadora Nó 02: Carrossel principal Descrição: Os frascos são transferidos para o carrossel principal, através de uma estrela de transferência, onde pinças de transporte os seguram, fazem um giro de 180° nos frascos fazendo com que as suas aberturas fiquem voltadas para baixo e os transportam às estações de trabalho. O processo de limpeza dos frascos acontece nas estações de 1 a 6 enquanto que o processo de siliconização acontece na estação de trabalho 7. Os frascos são lavados e siliconizados por dentro e por fora. A lavagem externa é feita por bicos enquanto que a lavagem interna é feita por agulhas que são introduzidas nos frascos sem tocá-los. Na etapa seguinte os frascos sofrem um novo giro de 180°, ficando novamente a abertura do frasco voltada para cima. Por fim, os frascos são transferidos a um sistema de descarga constituído por 7 estrelas.						2016/2017
Parâmetro	**Desvio**	**Causas**	**Consequências**	**Salvaguardas**	**Severidade**	**Probabilidade**	**NR**	**Recomendações**
				WFI				
Temperatura	Mais	· Ajuste incorreto dos parâmetros de temperatura · Tempo de aquecimento longo · Falha no aquecimento · Falha no monitoramento automático da temperatura · Falha no sensor de monitoramento de temperatura	· Parada de processo · Lavagem incorreta	· Sensores de temperatura · Indicação de variações de temperatura na IHM · Sensor a prova de falhas · Parada de máquina	1	2	2	· Drenagem da água antes do início de um novo processo · Monitoramento constante da temperatura · Qualificação do equipamento · Manutenção periódica de sensores e motores · Treinamento dos operadores · Elaboração de procedimento de operação
	Menos	· Ajuste incorreto dos parâmetros de temperatura · Tempo de aquecimento curto · Falha no aquecimento · Resfriamento da água devido a parada de máquina · Falha no monitoramento automático da temperatura · Falha no sensor de monitoramento de temperatura	· Parada de processo · Partículas não são removidas · Remoção parcial de partículas · Presença de partículas no frasco · Reprovação de lote por presença de partículas · Risco ao paciente		5	2	10	

Bio-Manguinhos FIOCRUZ		Sistema: Linha de Envase						2016/2017
		Módulo Lavadora						
		Nó 02: Carrossel principal						
		Descrição: Os frascos são transferidos para o carrossel principal, através de uma estrela de transferência, onde pinças de transporte os seguram, fazem um giro de 180º nos frascos fazendo com que as suas aberturas fiquem voltadas para baixo e os transportam às estações de trabalho. O processo de limpeza dos frascos acontece nas estações de 1 a 6 enquanto que o processo de siliconização acontece na estação de trabalho 7. Os frascos são lavados e siliconizados por dentro e por fora. A lavagem externa é feita por bicos enquanto que a lavagem interna é feita por agulhas que são introduzidas nos frascos sem tocá-los. Na etapa seguinte os frascos sofrem um novo giro de 180º, ficando novamente a abertura do frasco voltada para cima. Por fim, os frascos são transferidos a um sistema de descarga constituído por 7 estrelas.						
Parâmetro	**Desvio**	**Causas**	**Consequências**	**Salvaguardas**	**Severidade**	**Probabilidade**	**NR**	**Recomendações**
WFI								
Posição dos bicos/agulhas	Outra que	· Agulhas/bicos defeituosos (tortos ou empenados) · Falha no ajuste do posicionamento da máquina	· Agulhas não entram nos frascos · Bicos não se posicionam sobre os frascos · Frascos não são lavados internamente · Frascos não são lavados externamente · Partículas não são removidas · Remoção parcial de partículas · Presença de partículas no frasco · Reprovação de lote por presença de partículas · Risco ao paciente	· Parada de processo por erros consecutivos	5	3	15	· Comissionamento · Inspeção visual dos bicos/agulhas periódica · Treinamento dos operadores · Elaboração de procedimento de operação

Bio-Manguinhos FIOCRUZ		Sistema: Linha de Envase Módulo Lavadora Nó 02: Carrossel principal Descrição: Os frascos são transferidos para o carrossel principal, através de uma estrela de transferência, onde pinças de transporte os seguram, fazem um giro de 180° nos frascos fazendo com que as suas aberturas fiquem voltadas para baixo e os transportam às estações de trabalho. O processo de limpeza dos frascos acontece nas estações de 1 a 6 enquanto que o processo de siliconização acontece na estação de trabalho 7. Os frascos são lavados e siliconizados por dentro e por fora. A lavagem externa é feita por bicos enquanto que a lavagem interna é feita por agulhas que são introduzidas nos frascos sem tocá-los. Na etapa seguinte os frascos sofrem um novo giro de 180°, ficando novamente a abertura do frasco voltada para cima. Por fim, os frascos são transferidos a um sistema de descarga constituído por 7 estrelas.						2016/2017
Parâmetro	**Desvio**	**Causas**	**Consequências**	**Salvaguardas**	**Severidade**	**Probabilidade**	**NR**	**Recomendações**
				WFI				
Fluxo nos bicos/agulhas	Menos	· Agulhas/bicos defeituosos (tortos ou empenados) · Agulhas/bicos entupidos · Gaxeta mal instalada · Mau funcionamento da válvula · Vazamento nas linhas de abastecimento	· Partículas não são removidas · Remoção parcial de partículas · Presença de partículas no frasco · Reprovação de lote por presença de partículas · Risco ao paciente · Frascos não são lavados internamente de maneira adequada · Frascos não são lavados externamente de maneira adequada	· Monitoramento automático das válvulas · Monitoramento automático da pressão de ar comprimido · Monitoramento automático do fluxo	5	2	10	· Comissionamento · Treinamento dos operadores · Elaboração de procedimento de operação · Qualificação do equipamento · Manutenção periódica de válvulas e sensores
	Não	· Agulhas/bicos entupidos · Gaxeta mal instalada · Mau funcionamento da válvula · Vazamento nas linhas de abastecimento	· Partículas não são removidas · Presença de partículas no frasco · Reprovação de lote por presença de partículas · Risco ao paciente · Frascos não são lavados internamente · Frascos não são lavados externamente		5	2	10	

Bio-Manguinhos FIOCRUZ		Sistema: Linha de Envase Módulo Lavadora Nó 02: Carrossel principal Descrição: Os frascos são transferidos para o carrossel principal, através de uma estrela de transferência, onde pinças de transporte os seguram, fazem um giro de 180° nos frascos fazendo com que as suas aberturas fiquem voltadas para baixo e os transportam às estações de trabalho. O processo de limpeza dos frascos acontece nas estações de 1 a 6 enquanto que o processo de siliconização acontece na estação de trabalho 7. Os frascos são lavados e siliconizados por dentro e por fora. A lavagem externa é feita por bicos enquanto que a lavagem interna é feita por agulhas que são introduzidas nos frascos sem tocá-los. Na etapa seguinte os frascos sofrem um novo giro de 180°, ficando novamente a abertura do frasco voltada para cima. Por fim, os frascos são transferidos a um sistema de descarga constituído por 7 estrelas.						2016/2017
Parâmetro	**Desvio**	**Causas**	**Consequências**	**Salvaguardas**	**Severidade**	**Probabilidade**	**NR**	**Recomendações**
				WFI				
Tempo de injeção	Menos	· Falha mecânica · Acionamento da válvula no momento incorreto · Falha na "receita"	· Tempo de lavagem insuficiente · Partículas não são removidas · Remoção parcial de partículas · Presença de partículas no frasco · Reprovação de lote por presença de partículas · Risco ao paciente · Frascos não são lavados internamente de maneira adequada · Frascos não são lavados externamente de maneira adequada	· Monitoramento automático das válvulas · Monitoramento automático do fluxo por meio de sensores	5	2	10	· Qualificação do equipamento · Manutenção periódica de sensores, válvulas e motores · Treinamento dos operadores · Elaboração de procedimento de operação

Bio-Manguinhos FIOCRUZ		Sistema: Linha de Envase Módulo Lavadora Nó 02: Carrossel principal Descrição: Os frascos são transferidos para o carrossel principal, através de uma estrela de transferência, onde pinças de transporte os seguram, fazem um giro de 180º nos frascos fazendo com que as suas aberturas fiquem voltadas para baixo e os transportam às estações de trabalho. O processo de limpeza dos frascos acontece nas estações de 1 a 6 enquanto que o processo de siliconização acontece na estação de trabalho 7. Os frascos são lavados e siliconizados por dentro e por fora. A lavagem externa é feita por bicos enquanto que a lavagem interna é feita por agulhas que são introduzidas nos frascos sem tocá-los. Na etapa seguinte os frascos sofrem um novo giro de 180º, ficando novamente a abertura do frasco voltada para cima. Por fim, os frascos são transferidos a um sistema de descarga constituído por 7 estrelas.						2016/2017
Parâmetro	**Desvio**	**Causas**	**Consequências**	**Salvaguardas**	**Severidade**	**Probabilidade**	**NR**	**Recomendações**
Água reciclada								
Pressão	Mais	· Pressão da água fora dos parâmetros especificados · Ajuste incorreto dos parâmetros de operação · Falha no monitoramento automático de pressão · Falha no sensor de pressão · Mau funcionamento da válvula de controle de pressão	· Jato de água forte dentro dos frascos, diminuindo a qualidade da lavagem	· Sensores de pressão · Indicação de variações de pressão na IHM · Níveis de acesso protegidos por senha · Sensor à prova de falhas · Monitoramento automático de válvulas	4	1	4	· Qualificação do equipamento · Manutenção periódica de sensores, válvulas e motores · Treinamento dos operadores · Elaboração de procedimento de operação
	Menos	· Pressão da água fora dos parâmetros especificados · Ajuste incorreto dos parâmetros de operação · Falha no monitoramento automático de pressão · Falha no sensor de pressão · Presença de vazamento nas linhas de fornecimento da utilidade · Mau funcionamento da válvula de controle de pressão	· Limpeza feita com pouca pressão · Partículas não são desprendidas dos frascos · Presença de partículas nos frascos · Reprovação de lote por presença de partículas · Risco ao paciente		5	2	10	
	Não	· Pressão da água fora dos parâmetros especificados · Ajuste incorreto dos parâmetros de operação · Falha no monitoramento automático de pressão · Falha no sensor de pressão · Presença de vazamento nas linhas de fornecimento da utilidade · Mau funcionamento da válvula de controle de pressão	· Não ocorre lavagem dos frascos · Partículas não são desprendidas dos frascos · Presença de partículas nos frascos · Reprovação de lote por presença de partículas · Risco ao paciente		5	1	5	

Bio-Manguinhos FIOCRUZ		Sistema: Linha de Envase Módulo Lavadora Nó 02: Carrossel principal Descrição: Os frascos são transferidos para o carrossel principal, através de uma estrela de transferência, onde pinças de transporte os seguram, fazem um giro de 180° nos frascos fazendo com que as suas aberturas fiquem voltadas para baixo e os transportam às estações de trabalho. O processo de limpeza dos frascos acontece nas estações de 1 a 6 enquanto que o processo de siliconização acontece na estação de trabalho 7. Os frascos são lavados e siliconizados por dentro e por fora. A lavagem externa é feita por bicos enquanto que a lavagem interna é feita por agulhas que são introduzidas nos frascos sem tocá-los. Na etapa seguinte os frascos sofrem um novo giro de 180°, ficando novamente a abertura do frasco voltada para cima. Por fim, os frascos são transferidos a um sistema de descarga constituído por 7 estrelas.						2016/2017
Parâmetro	**Desvio**	**Causas**	**Consequências**	**Salvaguardas**	**Severidade**	**Probabilidade**	**NR**	**Recomendações**
Água reciclada								
Temperatura	Mais	· Ajuste incorreto dos parâmetros de temperatura · Tempo de aquecimento longo · Falha no aquecimento · Falha no monitoramento automático da temperatura · Falha no sensor de monitoramento de temperatura	· Parada de processo · Lavagem incorreta	· Sensores de temperatura · Indicação de variações de temperatura na IHM · Sensor a prova de falhas · Parada de máquina	1	2	2	· Drenagem da água antes do início de um novo processo · Monitoramento constante da temperatura · Qualificação do equipamento · Manutenção periódica de sensores e motores · Treinamento dos operadores · Elaboração de procedimento de operação
	Menos	· Ajuste incorreto dos parâmetros de temperatura · Tempo de aquecimento curto · Falha no aquecimento · Resfriamento da água devido a parada de máquina · Falha no monitoramento automático da temperatura · Falha no sensor de monitoramento de temperatura	· Parada de processo · Partículas não são removidas · Remoção parcial de partículas · Presença de partículas no frasco · Reprovação de lote por presença de partículas · Risco ao paciente		5	2	10	

Bio-Manguinhos FIOCRUZ		Sistema: Linha de Envase						2016/2017
		Módulo Lavadora						
		Nó 02: Carrossel principal						
		Descrição: Os frascos são transferidos para o carrossel principal, através de uma estrela de transferência, onde pinças de transporte os seguram, fazem um giro de 180º nos frascos fazendo com que as suas aberturas fiquem voltadas para baixo e os transportam às estações de trabalho. O processo de limpeza dos frascos acontece nas estações de 1 a 6 enquanto que o processo de siliconização acontece na estação de trabalho 7. Os frascos são lavados e siliconizados por dentro e por fora. A lavagem externa é feita por bicos enquanto que a lavagem interna é feita por agulhas que são introduzidas nos frascos sem tocá-los. Na etapa seguinte os frascos sofrem um novo giro de 180º, ficando novamente a abertura do frasco voltada para cima. Por fim, os frascos são transferidos a um sistema de descarga constituído por 7 estrelas.						
Parâmetro	**Desvio**	**Causas**	**Consequências**	**Salvaguardas**	**Severidade**	**Probabilidade**	**NR**	**Recomendações**
Água reciclada								
Posição dos bicos/agulhas	Outra que	· Bicos/agulhas fora da posição correta · Agulhas defeituosas (tortas ou empenadas) · Falha no ajuste do posicionamento da máquina	· Agulhas não entram nos frascos · Bicos não se posicionam sobre os frascos · Frascos não são lavados internamente · Frascos não são lavados externamente · Partículas não são removidas adequadamente · Reprovação de lote por presença de partículas · Risco ao paciente	· Parada de processo por erros consecutivos	5	3	15	· Comissionamento · Inspeção visual dos bicos/agulhas periódica · Treinamento dos operadores · Elaboração de procedimento de operação

Bio-Manguinhos FIOCRUZ		Sistema: Linha de Envase Módulo Lavadora Nó 02: Carrossel principal Descrição: Os frascos são transferidos para o carrossel principal, através de uma estrela de transferência, onde pinças de transporte os seguram, fazem um giro de 180° nos frascos fazendo com que as suas aberturas fiquem voltadas para baixo e os transportam às estações de trabalho. O processo de limpeza dos frascos acontece nas estações de 1 a 6 enquanto que o processo de siliconização acontece na estação de trabalho 7. Os frascos são lavados e siliconizados por dentro e por fora. A lavagem externa é feita por bicos enquanto que a lavagem interna é feita por agulhas que são introduzidas nos frascos sem tocá-los. Na etapa seguinte os frascos sofrem um novo giro de 180°, ficando novamente a abertura do frasco voltada para cima. Por fim, os frascos são transferidos a um sistema de descarga constituído por 7 estrelas.						2016/2017
Parâmetro	**Desvio**	**Causas**	**Consequências**	**Salvaguardas**	**Severidade**	**Probabilidade**	**NR**	**Recomendações**
Água reciclada								
Fluxo nos bicos/agulhas	Menos	· Agulhas/bicos defeituosos (tortos ou empenados) · Agulhas/bicos entupidos · Gaxeta mal instalada · Mau funcionamento da válvula · Vazamento nas linhas de abastecimento	· Partículas não são removidas · Remoção parcial de partículas · Presença de partículas no frasco · Reprovação de lote por presença de partículas · Risco ao paciente · Frascos não são lavados internamente de maneira adequada · Frascos não são lavados externamente de maneira adequada	· Monitoramento automático das válvulas · Monitoramento automático do fluxo por meio de sensores	5	2	10	· Comissionamento · Treinamento dos operadores · Elaboração de procedimento de operação · Qualificação do equipamento · Manutenção periódica de válvulas e sensores
	Não	· Agulhas/bicos entupidos · Gaxeta mal instalada · Mau funcionamento da válvula · Vazamento nas linhas de abastecimento	· Partículas não são removidas · Presença de partículas no frasco · Reprovação de lote por presença de partículas · Risco ao paciente · Frascos não são lavados internamente · Frascos não são lavados externamente		5	2	10	

Bio-Manguinhos FIOCRUZ		Sistema: Linha de Envase Módulo Lavadora Nó 02: Carrossel principal Descrição: Os frascos são transferidos para o carrossel principal, através de uma estrela de transferência, onde pinças de transporte os seguram, fazem um giro de 180º nos frascos fazendo com que as suas aberturas fiquem voltadas para baixo e os transportam às estações de trabalho. O processo de limpeza dos frascos acontece nas estações de 1 a 6 enquanto que o processo de siliconização acontece na estação de trabalho 7. Os frascos são lavados e siliconizados por dentro e por fora. A lavagem externa é feita por bicos enquanto que a lavagem interna é feita por agulhas que são introduzidas nos frascos sem tocá-los. Na etapa seguinte os frascos sofrem um novo giro de 180º, ficando novamente a abertura do frasco voltada para cima. Por fim, os frascos são transferidos a um sistema de descarga constituído por 7 estrelas.						2016/2017
Parâmetro	**Desvio**	**Causas**	**Consequências**	**Salvaguardas**	**Severidade**	**Probabilidade**	**NR**	**Recomendações**
Água reciclada								
Tempo de injeção	Menos	· Falha mecânica · Acionamento da válvula no momento incorreto · Falha na "receita"	· Tempo de lavagem insuficiente · Partículas não são removidas · Remoção parcial de partículas · Presença de partículas no frasco · Reprovação de lote por presença de partículas · Risco ao paciente · Frascos não são lavados internamente de maneira adequada · Frascos não são lavados externamente de maneira adequada	· Monitoramento automático das válvulas · Monitoramento automático da pressão de ar comprimido · Monitoramento automático do fluxo	5	2	10	· Qualificação do equipamento · Manutenção periódica de sensores, válvulas e motores · Treinamento dos operadores · Elaboração de procedimento de operação

Bio-Manguinhos FIOCRUZ		Sistema: Linha de Envase Módulo Lavadora Nó 02: Carrossel principal Descrição: Os frascos são transferidos para o carrossel principal, através de uma estrela de transferência, onde pinças de transporte os seguram, fazem um giro de 180º nos frascos fazendo com que as suas aberturas fiquem voltadas para baixo e os transportam às estações de trabalho. O processo de limpeza dos frascos acontece nas estações de 1 a 6 enquanto que o processo de siliconização acontece na estação de trabalho 7. Os frascos são lavados e siliconizados por dentro e por fora. A lavagem externa é feita por bicos enquanto que a lavagem interna é feita por agulhas que são introduzidas nos frascos sem tocá-los. Na etapa seguinte os frascos sofrem um novo giro de 180º, ficando novamente a abertura do frasco voltada para cima. Por fim, os frascos são transferidos a um sistema de descarga constituído por 7 estrelas.						2016/2017
Parâmetro	**Desvio**	**Causas**	**Consequências**	**Salvaguardas**	**Severidade**	**Probabilidade**	**NR**	**Recomendações**
				Ar				
Pressão	Menos	· Falha no fornecimento da utilidade · Vazamentos na linha de suprimento da utilidade · Falha no sensor de controle da utilidade · Ajuste incorreto do parêmetro · Falha mecânica no funcionamento da válvulas · Agulhas defeituosas (tortas ou empenadas) · Obstrução de filtros	· Frascos permanecem molhados · Água contaminada não é completamente removida · Risco de contaminação do lote	· Sensores de pressão · Indicação de variações de pressão na IHM	5	2	10	· Qualificação do equipamento · Manutenção periódica de sensores e motores · Treinamento dos operadores · Elaboração de procedimento de operação
	Mais	· Ajuste incorreto dos parâmetros	· Sopro de ar incorreto · Turbulência e diminuição da qualidade da lavagem		2	2	4	
	Não	· Falha no fornecimento da utilidade · Vazamentos na linha de suprimento da utilidade · Falha no sensor de controle da utilidade · Ajuste incorreto do parêmetro · Falha mecânica no funcionamento da válvulas · Agulhas defeituosas (tortas ou empenadas) · Obstrução de filtros	· Frascos permanecem molhados · Água contaminada não é completamente removida · Risco de contaminação do lote		5	1	5	
Tempo de injeção	Menos	· Falha no *setup* do equipamento · Falha mecânica no funcionamento da válvulas	· Frascos permanecem molhados · Água contaminada não é completamente removida · Risco de contaminação do lote	· Sistema de monitoramento de ar comprimido · Controle de abertura e fechamento de válvulas	5	2	10	· Qualificação do equipamento · Manutenção periódica de sensores e motores · Treinamento dos operadores · Elaboração de procedimento de operação

Bio-Manguinhos FIOCRUZ		Sistema: Linha de Envase Módulo Lavadora Nó 02: Carrossel principal Descrição: Os frascos são transferidos para o carrossel principal, através de uma estrela de transferência, onde pinças de transporte os seguram, fazem um giro de 180° nos frascos fazendo com que as suas aberturas fiquem voltadas para baixo e os transportam às estações de trabalho. O processo de limpeza dos frascos acontece nas estações de 1 a 6 enquanto que o processo de siliconização acontece na estação de trabalho 7. Os frascos são lavados e siliconizados por dentro e por fora. A lavagem externa é feita por bicos enquanto que a lavagem interna é feita por agulhas que são introduzidas nos frascos sem tocá-los. Na etapa seguinte os frascos sofrem um novo giro de 180°, ficando novamente a abertura do frasco voltada para cima. Por fim, os frascos são transferidos a um sistema de descarga constituído por 7 estrelas.						2016/2017
Parâmetro	**Desvio**	**Causas**	**Consequências**	**Salvaguardas**	**Severidade**	**Probabilidade**	**NR**	**Recomendações**
Siliconização								
Volume de injeção	Mais	· Alta pressão de injeção · Ajuste errado do volume · Mau funcionamento da válvula de controle de injeção	·Distribuição heterogênea de silicone · Problemas nas etapas posteriores ao envase	· Sistema de monitoramento da pressão de injeção · Controle de acesso por senhas · Sensor de nível no tanque da emulsão de silicone · Controle de abertura e fechamento de válvulas	2	1	2	· Qualificação do equipamento · Manutenção periódica de sensores, válvulas e motores · Treinamento dos operadores · Elaboração de procedimento de operação
	Menos	· Obstrução dos bicos · Baixa pressão de injeção · Ajuste errado do volume · Tanque de silicone vazio · Mau funcionamento da válvula de controle de injeção	·Distribuição heterogênea de silicone · Problemas nas etapas posteriores ao envase		2	2	4	
Distribuição da emulsão de silicone	Outra que	· Parâmetros errados de siliconização · Obstrução de bicos e agulhas · Bicos/agulhas fora da posição correta · Agulhas defeituosas (tortas ou empenadas) · Ajuste errado de formato · Formação de gotas de silicone	· Distribuição heterogênea da siliconização · Atrito entre frascos · Atrito de frascos com o equipamento · Perda de produto por escoamento ruim	· Sistema de monitoramento da pressão de injeção · Controle de acesso por senhas	2	3	6	· Qualificação do equipamento · Manutenção periódica de sensores e motores · Treinamento dos operadores · Elaboração de procedimento de operação

Anexo 03

Bio-Manguinhos FIOCRUZ	Sistema: Linha de Envase Módulo Lavadora Nó 03: Estação de reciclagem e recirculação Descrição: Estação para múltiplos usos de meios de limpeza. Nela é feito o tratamento dos insumos de limpeza já utilizados e que serão reutilizados O processo de limpeza dos frascos por meio da estação de reciclagem visa a economia de energia e insumos. Constituído por uma rede de filtração com uma chapa coletora de sujeira para a retenção de óleo e partículas flutuantes, barras de aquecimento para aquecimento dos meios recirculantes, bomba de recirculação e recipiente coletor dos insumos a serem tratados.						2016/2017
Parâmetro	**Desvio**	**Causas**	**Consequências**	**Salvaguardas**	**Severidade**	**Probabilidade**	**NR**	**Recomendações**
Água reciclada								
Pressão	Menos	· Pressão da água fora dos parâmetros especificados · Ajuste incorreto dos parâmetros de operação · Mau funcionamento da bomba de recirculação · Falha no monitoramento automático de pressão · Falha no sensor de pressão · Mau funcionamento da válvula de controle de pressão · Obstrução na rede de filtração	· Limpeza feita com pouca pressão · Partículas não são desprendidas dos frascos · Presença de partículas nos frascos · Reprovação de lote por presença de partículas · Risco ao paciente	· Sensores de pressão · Indicação de variações de pressão na IHM · Níveis de acesso protegidos por senha · Sensor à prova de falhas · Monitoramento automático de válvulas	5	2	10	· Qualificação do equipamento · Manutenção periódica de sensores e motores · Treinamento dos operadores · Elaboração de procedimento de operação
	Mais	· Pressão da água fora dos parâmetros especificados · Ajuste incorreto dos parâmetros de operação · Falha no monitoramento automático de pressão · Falha no sensor de pressão · Mau funcionamento da válvula de controle de pressão · Ressuspensão de sujidades e partículas	· Jato de água forte dentro dos frascos, diminuindo a qualidade da lavagem · Carreamento de sujidades e partículas		5	1	5	
	Não	· Obstrução na rede de filtração · Válvulas fechadas · Falha da bomba de recirculação	· Limpeza feita sem pressão · Partículas não são desprendidas dos frascos · Presença de partículas nos frascos · Reprovação de lote por presença de partículas · Risco ao paciente		5	1	5	

Bio-Manguinhos FIOCRUZ		Sistema: Linha de Envase						2016/2017
		Módulo Lavadora						
		Nó 03: Estação de reciclagem e recirculação						
		Descrição: Estação para múltiplos usos de meios de limpeza. Nela é feito o tratamento dos insumos de limpeza já utilizados e que serão reutilizados O processo de limpeza dos frascos por meio da estação de reciclagem visa a economia de energia e insumos. Constituído por uma rede de filtração com uma chapa coletora de sujeira para a retenção de óleo e partículas flutuantes, barras de aquecimento para aquecimento dos meios recirculantes, bomba de recirculação e recipiente coletor dos insumos a serem tratados.						
Parâmetro	**Desvio**	**Causas**	**Consequências**	**Salvaguardas**	**Severidade**	**Probabilidade**	**NR**	**Recomendações**
Água reciclada								
Temperatura	Menos	· Ajuste incorreto dos parâmetros de temperatura · Tempo de aquecimento curto · Falha no aquecimento · Resfriamento da água devido a parada de máquina · Falha no monitoramento automático da temperatura · Falha no sensor de monitoramento de temperatura	· Partículas não são removidas · Remoção parcial de partículas · Presença de partículas no frasco · Reprovação de lote por presença de partículas · Risco ao paciente	· Sensores de temperatura · Indicação de variações de temperatura na IHM · Sensor a prova de falhas	5	1	5	· Qualificação do equipamento · Manutenção periódica de sensores · Treinamento dos operadores · Elaboração de procedimento de operação

Anexo 04

Bio-Manguinhos FIOCRUZ	Sistema: Linha de Envase Módulo Lavadora Nó 04: Sistema de descarga de frascos Descrição: Sistema composto por um conjunto de 7 estrelas que são responsáves pelo transporte e "entrega" dos frascos ao túnel de esterilização através de dois parafusos "sem-fim", um longo e um curto.							2016/2017
Parâmetro	**Desvio**	**Causas**	**Consequências**	**Salvaguardas**	**Severidade**	**Frequência**	**NR**	**Recomendações**
Transporte de frascos								
Velocidade	Mais	· Falha no motor das esteiras · Ajuste de velocidade inadequado · Falha no inversor de frequência da esteira	· Acúmulo de frascos na entrada do sistema de descarga de frascos · Quebra de frascos no sistema de descarga de frascos · Parada do processo · Ajuste incorreto da velocidade	· Alarme sonoro e visual de parada de máquina · Sensor de presença de frascos · Indicação de parada na IHM	2	1	2	· Qualificação do equipamento · Manutenção periódica de sensores e motores · Treinamento dos operadores · Elaboração de procedimento de operação
	Menos	· Falha no motor das esteiras · Ajuste de velocidade inadequado · Falha no inversor de frequência da esteira	· Falha na alimentação do carrossel de alimentação do módulo de lavagem · Processo intermitente · Ajuste incorreto da velocidade		1	2	2	
	Não	· Falha no motor das esteiras · Falta de energia	· Não alimenta o túnel de esterilização · Parada do processo		2	1	2	
Sensor de presença no sistema de descarga de frascos								
Detecção de frascos	Não	· Falha no sensor de presença · Sensor de presença fora de posição · Presença de sujeira no sensor · Sensor inoperante · Falha elétrica no sistema de detecção	· Parada do processo · Acúmulo e quebra de frascos	· Alarme sonoro e visual de parada de máquina · Indicação de parada na IHM	2	1	2	· Qualificação do equipamento · Manutenção periódica de sensores · Treinamento dos operadores · Elaboração de procedimento de operação
	Parte de	· Falha no sensor de presença · Variação no posicionamento do sensor de presença · Presença de sujeira no sensor · Falha elétrica no sistema de detecção	· Processo intermitente · Falha na alimentação do túnel de esterilização		1	1	1	

Anexo 05

Bio-Manguinhos FIOCRUZ		Sistema: Linha de Envase Módulo Túnel de despirogenização Nó 01: Zona de alimentação Descrição: Acesso de entrada controlado eletronicamente, unidade de fluxo laminar com fluxo com velocidade de ar controlada por um ventilador, geradores de infravermelho para pré-aquecimento do fundo dos frascos, regulagem de pressão para garantir o fluxo da área de lavagem para a zona de alimentação e acesso à zona de aquecimento controlado eletronicamente.						2016/2017
Parâmetro	**Desvio**	**Causas**	**Consequências**	**Salvaguardas**	**Severidade**	**Probabilidade**	**NR**	**Recomendações**
Sensor de presença de frascos								
Detecção de frascos	Não	· Falha no sensor de presença · Sensor de presença fora de posição · Presença de sujeira no sensor · Sensor inoperante · Falha elétrica no sistema de detecção	· Parada do processo · Acúmulo e quebra de frascos	· Alarme sonoro e visual de parada de máquina · Indicação de parada na IHM	2	1	2	· Qualificação do equipamento · Manutenção periódica de sensores · Treinamento dos operadores · Elaboração de procedimento de operação
	Parte de	· Falha no sensor de presença · Variação no posicionamento do sensor de presença · Presença de sujeira no sensor · Falha elétrica no sistema de detecção	· Processo intermitente · Falha na alimentação do túnel de esterilizaçao		1	1	1	

Bio-Manguinhos FIOCRUZ	Sistema: Linha de Envase Módulo Túnel de despirogenização Nó 01: Zona de alimentação Descrição: Acesso de entrada controlado eletronicamente, unidade de fluxo laminar com fluxo com velocidade de ar controlada por um ventilador, geradores de infravermelho para pré-aquecimento do fundo dos frascos, regulagem de pressão para garantir o fluxo da área de lavagem para a zona de alimentação e acesso à zona de aquecimento controlado eletronicamente.	2016/2017

Parâmetro	Desvio	Causas	Consequências	Salvaguardas	Severidade	Probabilidade	NR	Recomendações
Esteira de transporte de frascos								
Velocidade da esteira	Mais	· Falha no motor de engranagem responsável pela movimentação da esteira · Falha no controlador de posição responsável por registrar a distância percorrida pela esteira · Falha no ajuste do parâmetro · Falha no monitoramento da velocidade da esteira	· Acúmulo de frascos no túnel · Parada de processo · Passagem dos frascos mais rápida do que o suficiente para o pré-aquecimento · Pré-aquecimento insuficiente · Processo de esterilização/despirogenização ineficiente	· Alarme sonoro e visual de parada de máquina · Indicação de parada na IHM · Monitoramento constante da velocidade da esteira · Ajuste de acordo com o formato dos frascos minimiza desvios · Funções e parâmetros do túnel são continuamente checados e informados na IHM em caso de desvios	4	1	4	· Qualificação do equipamento · Manutenção periódica de sensores e motores · Treinamento dos operadores · Elaboração de procedimento de operação
	Menos	· Falha no motor de engranagem responsável pela movimentação da esteira · Falha no controlador de posição responsável por registrar a distância percorrida pela esteira · Falha no ajuste do parâmetro · Falha no monitoramento da velocidade da esteira · Dano aos *flaps* laterais responsáveis por evitar o atrito dos frasco com as laterais do túnel	· Processo intermitente · Parada de processo · Frascos contaminados no processo · Contaminação do lote · Perda do lote · Risco ao paciente		5	2	10	
	Não	· Falha no motor de engranagem responsável pela movimentação da esteira · Falha no controlador de posição responsável por registrar a distância percorrida pela esteira · Falha no ajuste do parâmetro · Falha no monitoramento da velocidade da esteira · Rompimento da esteira	· Frascos não são transportados ao longo do túnel de esterilização · Parada de processo · Não é feita esterilização/despirogenização dos frascos · Frascos contaminados no processo · Contaminação do lote · Perda do lote · Risco ao paciente		5	1	5	

Bio-Manguinhos FIOCRUZ		Sistema: Linha de Envase Módulo Túnel de despirogenização Nó 01: Zona de alimentação Descrição: Acesso de entrada controlado eletronicamente, unidade de fluxo laminar com fluxo com velocidade de ar controlada por um ventilador, geradores de infravermelho para pré-aquecimento do fundo dos frascos, regulagem de pressão para garantir o fluxo da área de lavagem para a zona de alimentação e acesso à zona de aquecimento controlado eletronicamente.						2016/2017
Parâmetro	**Desvio**	**Causas**	**Consequências**	**Salvaguardas**	**Severidade**	**Probabilidade**	**NR**	**Recomendações**
Cinta de aproximação (*Approach Strip*) e de descarga (*Discharge Strip*)								
Posiçao	Outra que	· Posicionamento errado das cintas de aproximação e de descarga · Falha na movimentação das cintas de aproximação e de descarga	· Tombamento dos frascos no túnel · Frascos não são transportados na posição correta ao longo do túnel de esterilização · Parada de processo · Não é feita esterilização/despirogenização dos frascos adequadamente · Falha na remoção total dos frascos do túnel	Não identificadas	2	2	4	· Qualificação do equipamento · Comissionamento

Bio-Manguinhos FIOCRUZ		Sistema: Linha de Envase Módulo Túnel de despirogenização Nó 01: Zona de alimentação Descrição: Acesso de entrada controlado eletronicamente, unidade de fluxo laminar com fluxo com velocidade de ar controlada por um ventilador, geradores de infravermelho para pré-aquecimento do fundo dos frascos, regulagem de pressão para garantir o fluxo da área de lavagem para a zona de alimentação e acesso à zona de aquecimento controlado eletronicamente.						2016/2017
Parâmetro	**Desvio**	**Causas**	**Consequências**	**Salvaguardas**	**Severidade**	**Probabilidade**	**NR**	**Recomendações**
				Ar				
Temperatura	Mais	· Falha no controlador de temperatura · Falha na exaustão de ar (exaustão fechada) · Falha no controlador de ar circulante (motores de controle dos *slides*) · *Slides* abertos · Falha nos sensores de temperatura	· Aquecimento excessivo dos frascos · Parada de processo	· Controlador de temperatura do ar circulante · Temperatura monitorada por sensores · Monitor do gerador de IV · Segundo sensor de contra-prova · Desligamento do aquecimneto · Parada das esteiras de transporte	1	2	2	· Qualificação do equipamento · Manutenção periódica de sensores · Treinamento dos operadores · Elaboração de procedimento de operação
	Menos	· Falha no controlador de temperatura · Falha na exaustão de ar (exaustão aberta) · Falha no controlador de ar circulante (motores de controle dos *slides*) · Slides fechados · Falha nos sensores de temperatura · Falha dos geradores de radiação infravermelha	· Frascos não são aquecidos adequadamente · Umidade residual do fundo dos frascos não é removida · Permite a entrada de ar úmido na zona de aquecimento · Risco de contaminação · Parada de processo		4	2	8	

Bio-Manguinhos FIOCRUZ		Sistema: Linha de Envase Módulo Túnel de despirogenização Nó 01: Zona de alimentação Descrição: Acesso de entrada controlado eletronicamente, unidade de fluxo laminar com fluxo com velocidade de ar controlada por um ventilador, geradores de infravermelho para pré-aquecimento do fundo dos frascos, regulagem de pressão para garantir o fluxo da área de lavagem para a zona de alimentação e acesso à zona de aquecimento controlado eletronicamente.						2016/2017
Parâmetro	**Desvio**	**Causas**	**Consequências**	**Salvaguardas**	**Severidade**	**Probabilidade**	**NR**	**Recomendações**
Ar								
Pressão	Mais	· Falha no sensor de pressão · Excesso de pressão na área de lavagem · Rompimento dos filtros · Obstrução do tubo de exaustão de ar · Ajuste incorreto da altura da divisória da zona de alimentação	· Turbulência no fluxo de ar · Ar flui em direção à seção de resfriamento · Diminuição da qualidade do ar · Risco de contaminação	· Monitoramento do diferencial de pressão · Reajuste automático do ventilador de exaustão · Reajuste automático das divisórias · Sensores à prova de falhas · Fluxo monitorado por sensor do tipo *Wilson Flow Grid* · Parada das esteiras de transporte	4	2	8	· Qualificação do equipamento · Manutenção periódica de sensores, válvulas e motores · Treinamento dos operadores · Elaboração de procedimento de operação
	Menos	· Baixa pressão na área de lavagem · Falha no sensor de pressão · Obstrução dos pré-filtros · Vazamento na linha de fornecimento da utilidade · Ajuste incorreto da altura da divisória da zona de alimentação (aberta)	· Má circulação do ar · Fluxo de ar na direção da zona de alimentação · Fluxo de ar insuficiente para a esterilização		4	2	8	
	Não	· Falha no sensor de pressão · Obstrução dos pré-filtros · Vazamento na linha de fornecimento da utilidade	· Não ocorre esterilização		5	1	5	

Bio-Manguinhos FIOCRUZ		Sistema: Linha de Envase Módulo Túnel de despirogenização Nó 01: Zona de alimentação Descrição: Acesso de entrada controlado eletronicamente, unidade de fluxo laminar com fluxo com velocidade de ar controlada por um ventilador, geradores de infravermelho para pré-aquecimento do fundo dos frascos, regulagem de pressão para garantir o fluxo da área de lavagem para a zona de alimentação e acesso à zona de aquecimento controlado eletronicamente.						2016/2017
Parâmetro	**Desvio**	**Causas**	**Consequências**	**Salvaguardas**	**Severidade**	**Probabilidade**	**NR**	**Recomendações**
Ar								
Velocidade do ar	Mais	· Rompimento dos filtros · Controle incorreto de parâmetros · Falha de motores, sensores e controladores do parâmetro	· Turbulência no fluxo de ar · Diminuição da qualidade do ar · Risco de contaminação	· Fluxo monitorado por sensor do tipo*Wilson Flow Grid* · Indicação de parada na IHM · Parada das esteiras de transporte	4	1	4	· Qualificação do equipamento · Manutenção periódica de sensores, válvulas e motores · Treinamento dos operadores · Elaboração de procedimento de operação
	Menos	· Obstrução dos pré-filtros · Vazamento na linha de fornecimento da utilidade · Controle incorreto de parâmetros · Falha de motores, sensores e controladores do parâmetro	· Diminuição da qualidade do ar · Risco de contaminação · Má circulação do ar		4	3	12	
	Não	· Obstrução dos pré-filtros · Vazamento na linha de fornecimento da utilidade · Controle incorreto de parâmetros · Falha de motores, sensores e controladores do parâmetro	· Não ocorre esterilização		5	1	5	

Anexo 06

Bio-Manguinhos FIOCRUZ	Sistema: Linha de Envase Módulo Túnel de despirogenização Nó 02: Zona de aquecimento Descrição: Zona com uma unidade de fluxo laminar com fluxo com velocidade de ar controlada por um ventilador, ar quente (250°C - 320°C) gerado por componentes fixos às paredes laterais do túnel e controlados eletronicamente. O ar aquecido é direcionado aos frascos através de filtros LF.							2016/2017
Parâmetro	**Desvio**	**Causas**	**Consequências**	**Salvaguardas**	**Severidade**	**Probabilidade**	**NR**	**Recomendações**
Esteira de transporte de frascos								
Velocidade da esteira	Mais	· Falha no motor de engranagem responsável pela movimentação da esteira · Falha no controlador de posição responsável por registrar a distância percorrida pela esteira · Falha no ajuste do parâmetro · Falha no monitoramento da velocidade da esteira	· Acúmulo de frascos no túnel · Parada de processo · Passagem dos frascos mais rápida do que o suficiente para despirogenização · Processo de esterilização/despirogenização ineficiente	· Alarme sonoro e visual de parada de máquina · Indicação de parada na IHM · Monitoramento constante da velocidade da esteira · Ajuste de acordo com o formato dos frascos minimiza desvios · Funções e parâmetros do túnel são continuamente checados e informados na IHM em caso de desvios	4	1	4	· Qualificação do equipamento · Manutenção periódica de sensores e motores · Treinamento dos operadores · Elaboração de procedimento de operação
	Menos	· Falha no motor de engranagem responsável pela movimentação da esteira · Falha no controlador de posição responsável por registrar a distância percorrida pela esteira · Falha no ajuste do parâmetro · Falha no monitoramento da velocidade da esteira · Dano aos *flaps* laterais responsáveis por evitar o atrito dos frasco com as laterais do túnel	· Processo intermitente · Parada de processo · Frascos contaminados no processo · Contaminação do lote · Perda do lote · Risco ao paciente		5	2	10	
	Não	· Falha no motor de engranagem responsável pela movimentação da esteira · Falha no controlador de posição responsável por registrar a distância percorrida pela esteira · Falha no ajuste do parâmetro · Falha no monitoramento da velocidade da esteira · Rompimento da esteira	· Frascos não são transportados ao longo do túnel de esterilização · Parada de processo · Não é feita esterilização/despirogenização dos frascos · Frascos contaminados no processo · Contaminação do lote · Perda do lote		5	1	5	

Bio-Manguinhos FIOCRUZ	Sistema: Linha de Envase Módulo Túnel de despirogenização Nó 02: Zona de aquecimento Descrição: Zona com uma unidade de fluxo laminar com fluxo com velocidade de ar controlada por um ventilador, ar quente (250°C - 320°C) gerado por componentes fixos às paredes laterais do túnel e controlados eletronicamente. O ar aquecido é direcionado aos frascos através de filtros LF.						2016/2017
Parâmetro	**Desvio**	**Causas**	**Consequências**	**Salvaguardas**	**Severidade**	**Probabilidade**	**NR**	**Recomendações**
Ar								
Temperatura	Mais	· Falha no controlador de temperatura · Falha na exaustão de ar (exaustão fechada) · Falha no controlador de ar circulante (motores de controle dos *slides*) · *Slides* abertos · Falha nos sensores de temperatura	· Aquecimento excessivo dos frascos · Parada de processo	· Controlador de temperatura do ar circulante · Temperatura monitorada por sensores · Segundo sensor de contra-prova · Desligamento do aquecimento · Parada das esteiras de transporte	1	2	2	· Qualificação do equipamento · Manutenção periódica de sensores · Treinamento dos operadores · Elaboração de procedimento de operação
	Menos	· Falha no controlador de temperatura · Falha na exaustão de ar (exaustão aberta) · Falha no controlador de ar circulante (motores de controle dos *slides*) · Slides fechados · Falha nos sensores de temperatura	· Frascos não são aquecidos adequadamente · Frascos não são aquecidos suficientemente · Risco de contaminação · Parada de processo		4	2	8	

Bio-Manguinhos FIOCRUZ		Sistema: Linha de Envase Módulo Túnel de despirogenização Nó 02: Zona de aquecimento Descrição: Zona com uma unidade de fluxo laminar com fluxo com velocidade de ar controlada por um ventilador, ar quente (250°C - 320°C) gerado por componentes fixos às paredes laterais do túnel e controlados eletronicamente. O ar aquecido é direcionado aos frascos através de filtros LF.						2016/2017
Parâmetro	**Desvio**	**Causas**	**Consequências**	**Salvaguardas**	**Severidade**	**Probabilidade**	**NR**	**Recomendações**
				Ar				
Pressão	Mais	· Falha no sensor de pressão · Diferencial de pressão alto entre zona de aquecimento e zona de alimentação · Rompimento dos filtros · Obstrução do tubo de exaustão de ar	· Turbulência no fluxo de ar · Ar flui em direção à zona de alimentação · Diminuição da qualidade do ar · Risco de contaminação	· Monitoramento do diferencial de pressão · Reajuste automático do ventilador de exaustão · Sensores à prova de falhas · Fluxo monitorado por sensor do tipo*Wilson Flow Grid* · Parada das esteiras de transporte	4	2	8	· Qualificação do equipamento · Manutenção periódica de sensores, válvulas e motores · Treinamento dos operadores · Elaboração de procedimento de operação
	Menos	· Diferencial de pressão baixo entre zona de aquecimento e zona de alimentação · Falha no sensor de pressão · Obstrução dos pré-filtros · Vazamento na linha de fornecimento da utilidade	· Má circulação do ar · Ar flui em direção à zona de aquecimento · Fluxo de ar insuficiente para a esterilização		4	2	8	
	Não	· Falha no sensor de pressão · Obstrução dos pré-filtros · Vazamento na linha de fornecimento da utilidade	· Não ocorre esterilização		5	1	5	

Bio-Manguinhos FIOCRUZ		Sistema: Linha de Envase Módulo Túnel de despirogenização Nó 02: Zona de aquecimento Descrição: Zona com uma unidade de fluxo laminar com fluxo com velocidade de ar controlada por um ventilador, ar quente (250°C - 320°C) gerado por componentes fixos às paredes laterais do túnel e controlados eletronicamente. O ar aquecido é direcionado aos frascos através de filtros LF.						2016/2017
Parâmetro	**Desvio**	**Causas**	**Consequências**	**Salvaguardas**	**Severidade**	**Probabilidade**	**NR**	**Recomendações**
				Ar				
Velocidade do ar	Mais	· Rompimento dos filtros · Controle incorreto de parâmetros · Falha de motores, sensores e controladores do parâmetro	· Turbulência no fluxo de ar · Diminuição da qualidade do ar · Risco de contaminação	· Fluxo monitorado por sensor do tipo*Wilson Flow Grid* · Indicação de parada na IHM · Parada das esteiras de transporte	4	1	4	· Qualificação do equipamento · Manutenção periódica de sensores, válvulas e motores · Treinamento dos operadores · Elaboração de procedimento de operação
	Menos	· Obstrução dos pré-filtros · Vazamento na linha de fornecimento da utilidade · Controle incorreto de parâmetros · Falha de motores, sensores e controladores do parâmetro	· Diminuição da qualidade do ar · Risco de contaminação · Má circulação do ar		4	3	12	
	Não	· Obstrução dos pré-filtros · Vazamento na linha de fornecimento da utilidade · Controle incorreto de parâmetros · Falha de motores, sensores e controladores do parâmetro	· Não ocorre esterilização		5	1	5	

Anexo 07

Bio-Manguinhos FIOCRUZ		Sistema: Linha de Envase Módulo Túnel de despirogenização Nó 03: Zona de resfriamento Descrição: Composta por uma barreira controlada eletronicamente na sua entrada, uma unidade de fluxo laminar com fluxo com velocidade de ar controlada por um ventilador, um trocador de calor localizado abaixo da esteira do túnel, filtros LF no retorno do ar resfriado, regulagem de pressão de forma a garantir o fluxo cruzado da zona de resfriamento para a zona de alimentação e sistema de esterilização.						2016/2017
Parâmetro	**Desvio**	**Causas**	**Consequências**	**Salvaguardas**	**Severidade**	**Probabilidade**	**NR**	**Recomendações**
Transporte de frascos								
Velocidade da esteira	Mais	· Falha no motor de engranagem responsável pela movimentação da esteira · Falha no controlador de posição responsável por registrar a distância percorrida pela esteira · Falha no ajuste do parâmetro · Falha no monitoramento da velocidade da esteira	· Acúmulo de frascos no túnel · Parada de processo · Passagem dos frascos mais rápida do que o suficiente para o pré-aquecimento · Pré-aquecimento insuficiente · Processo de esterilização/despirogenização ineficiente	· Alarme sonoro e visual de parada de máquina · Indicação de parada na IHM · Monitoramento constante da velocidade da esteira · Ajuste de acordo com o formato dos frascos minimiza desvios · Funções e parâmetros do túnel são continuamente checados e informados na IHM em caso de desvios	4	1	4	· Qualificação do equipamento · Manutenção periódica de sensores e motores · Treinamento dos operadores · Elaboração de procedimento de operação
	Menos	· Falha no motor de engranagem responsável pela movimentação da esteira · Falha no controlador de posição responsável por registrar a distância percorrida pela esteira · Falha no ajuste do parâmetro · Falha no monitoramento da velocidade da esteira · Dano aos *flaps* laterais responsáveis por evitar o atrito dos frasco com as laterais do túnel	· Processo intermitente · Parada de processo		5	2	10	
	Não	· Falha no motor de engranagem responsável pela movimentação da esteira · Falha no controlador de posição responsável por registrar a distância percorrida pela esteira · Falha no ajuste do parâmetro · Falha no monitoramento da velocidade da esteira · Rompimento da esteira	· Frascos não são transportados ao longo do túnel de esterilização · Parada de processo · Não é feita esterilização/despirogenização dos frascos · Frascos contaminados no processo · Contaminação do lote · Perda do lote		5	1	5	

Bio-Manguinhos FIOCRUZ	Sistema: Linha de Envase Módulo Túnel de despirogenização Nó 03: Zona de resfriamento Descrição: Composta por uma barreira controlada eletronicamente na sua entrada, uma unidade de fluxo laminar com fluxo com velocidade de ar controlada por um ventilador, um trocador de calor localizado abaixo da esteira do túnel, filtros LF no retorno do ar resfriado, regulagem de pressão de forma a garantir o fluxo cruzado da zona de resfriamento para a zona de alimentação e sistema de esterilização.							2016/2017
Parâmetro	**Desvio**	**Causas**	**Consequências**	**Salvaguardas**	**Severidade**	**Probabilidade**	**NR**	**Recomendações**
Ar								
Temperatura	Mais	· Falha nos sensores de temperatura · Falha no monitoramento da temperatura · Falha no controle de válvulas para controle de temperatura · Falha no fornecimento de água gelada · Água não suficientemente gelada	· Frascos mais quentes do que o requerido · Riscos ao produto envasado	· Controle automático de abertura e fechamento das válvulas · Controlador de temperatura do ar circulante · Temperatura da água monitorada por sensores · Parada das esteiras de transporte em caso de variações para fora dos limites	4	2	8	· Qualificação do equipamento · Manutenção periódica de sensores · Treinamento dos operadores · Elaboração de procedimento de operação
	Menos	· Falha nos sensores de temperatura · Falha no monitoramento da temperatura · Falha no controle de válvulas para controle de temperatura · Água de resfriamento muito gelada	· Frascos mais frios do que o requerido		2	2	4	

Bio-Manguinhos FIOCRUZ		Sistema: Linha de Envase Módulo Túnel de despirogenização Nó 03: Zona de resfriamento Descrição: Composta por uma barreira controlada eletronicamente na sua entrada, uma unidade de fluxo laminar com fluxo com velocidade de ar controlada por um ventilador, um trocador de calor localizado abaixo da esteira do túnel, filtros LF no retorno do ar resfriado, regulagem de pressão de forma a garantir o fluxo cruzado da zona de resfriamento para a zona de alimentação e sistema de esterilização.						2016/2017
Parâmetro	**Desvio**	**Causas**	**Consequências**	**Salvaguardas**	**Severidade**	**Probabilidade**	**NR**	**Recomendações**
				Ar				
Pressão	Mais	· Falha no sensor de pressão · Diferencial de pressão alto entre zona de resfriamento e zona de aquecimento · Rompimento dos filtros · Excesso de pressão na zona de envase	· Ar flui em direção à zona de alimentação · Decréscimo da temperatura na zona de alimentação	· Monitoramento do diferencial de pressão por sensores · Fluxo monitorado por sensor do tipo*Wilson Flow Grid* · Parada das esteiras de transporte	4	2	8	· Qualificação do equipamento · Manutenção periódica de sensores, válvulas e motores · Treinamento dos operadores · Elaboração de procedimento de operação
	Menos	· Falha no sensor de pressão · Diferencial de pressão baixo entre zona de resfriaemento e zona de aquecimento · Obstrução dos pré-filtros · Vazamento na linha de fornecimento da utilidade · Pressão baixa na zona de envase	· Ar flui da zona de aquecimento para a zona de resfriamento · Aumento da temperaturca na zona de resfriamento · Não ocorre resfriamento suficiente dos frascos · Riscos ao produto envasado		4	2	8	
	Não	· Falha no sensor de pressão · Obstrução dos pré-filtros · Vazamento na linha de fornecimento da utilidade	· Não ocorre resfriamento dos frascos · Riscos ao produto envasado		5	1	5	

Bio-Manguinhos FIOCRUZ		Sistema: Linha de Envase Módulo Túnel de despirogenização Nó 03: Zona de resfriamento Descrição: Composta por uma barreira controlada eletronicamente na sua entrada, uma unidade de fluxo laminar com fluxo com velocidade de ar controlada por um ventilador, um trocador de calor localizado abaixo da esteira do túnel, filtros LF no retorno do ar resfriado, regulagem de pressão de forma a garantir o fluxo cruzado da zona de resfriamento para a zona de alimentação e sistema de esterilização.						2016/2017
Parâmetro	**Desvio**	**Causas**	**Consequências**	**Salvaguardas**	**Severidade**	**Probabilidade**	**NR**	**Recomendações**
				Ar				
Velocidade do ar	Mais	· Rompimento dos filtros · Controle incorreto de parâmetros · Falha de motores, sensores e controladores do parâmetro	· Turbulência no fluxo de ar · Fluxo laminar comprometido	· Fluxo monitorado por sensor do tipo*Wilson Flow Grid* · Indicação de parada na IHM · Parada das esteiras de transporte	2	2	4	· Qualificação do equipamento · Manutenção periódica de sensores, válvulas e motores · Treinamento dos operadores · Elaboração de procedimento de operação
	Menos	· Vazamento na linha de fornecimento da utilidade · Controle incorreto de parâmetros · Falha de motores, sensores e controladores do parâmetro	· Fluxo laminar comprometido · Resfriamento insuficiente		4	2	8	
	Não	· Vazamento na linha de fornecimento da utilidade · Controle incorreto de parâmetros · Falha de motores, sensores e controladores do parâmetro	· Não ocorre resfriamento dos frascos		5	1	5	

Anexo 08

Bio-Manguinhos FIOCRUZ		Sistema: Linha de Envase Módulo de Envase e Inserção de Rolha Nó 01: Mesa rotatória acumuladora Descrição: Mesa para acúmulo de frascos localizada imediatamente após a saída do túnel de esterilização com ciclo de acumulação para parada da esteira do túnel.						2016/2017
Parâmetro	**Desvio**	**Causas**	**Consequências**	**Salvaguardas**	**Severidade**	**Probabilidade**	**NR**	**Recomendações**
Sensores de presença de frascos								
Detecção de frascos	Não	· Falha no sensor de presença · Sensor de presença fora de posição · Presença de sujeira no sensor · Sensor inoperante · Falha elétrica no sistema de detecção	· Parada do processo · Acúmulo e quebra de frascos	· Alarme sonoro e visual de parada de máquina · Indicação de parada na IHM · Parada de máquina pela ocorrência de erros consecutivos	2	1	2	· Qualificação do equipamento · Estabelecimento de plano de manutenção de sensores · Treinamento dos operadores · Elaboração de procedimento de operação
	Parte de	· Falha no sensor de presença · Variação no posicionamento do sensor de presença · Presença de sujeira no sensor · Falha elétrica no sistema de detecção	· Processo intermitente · Falha na alimentação e descarga da mesa acumuladora de frascos		1	1	1	

Bio-Manguinhos FIOCRUZ		Sistema: Linha de Envase Módulo de Envase e Inserção de Rolha Nó 01: Mesa rotatória acumuladora Descrição: Mesa para acúmulo de frascos localizada imediatamente após a saída do túnel de esterilização com ciclo de acumulação para parada da esteira do túnel.						2016/2017
Parâmetro	**Desvio**	**Causas**	**Consequências**	**Salvaguardas**	**Severidade**	**Probabilidade**	**NR**	**Recomendações**
Rotação da mesa rotatória acumuladora								
Velocidade	Mais	· Falha no motor da mesa acumuladora · Ajuste de velocidade inadequado · Falha no inversor de frequência da mesa acumuladora	· Queda de frascos · Frascos não são envasados · Acúmulo de frascos no túnel de estação de envase · Acúmulo de frascos nas guias de saída da mesa acumuladora · Processo intermitente · Parada do processo	· Alarme sonoro e visual de parada de máquina · Descarte de objetos tombados antes do envase · Indicação de parada na IHM	3	2	6	· Qualificação do equipamento · Manutenção periódica de sensores e motores · Treinamento dos operadores · Elaboração de procedimento de operação
	Menos	· Falha no motor da mesa acumuladora · Ajuste de velocidade inadequado · Falha no inversor de frequência da mesa acumuladora	· Acúmulo de frascos no túnel de esterilização · Falta de frascos na estação de envase · Frascos não são envasados · Processo intermitente · Parada do processo		2	2	1	
	Não	· Falha no motor da mesa acumuladora · Ajuste de velocidade inadequado · Falha no inversor de frequência da mesa acumuladora	· Acúmulo de frascos no túnel de esterilização · Falta de frascos na estação de envase · Frascos não são envasados · Processo intermitente · Parada do processo		1	1	1	

Anexo 09

Bio-Manguinhos FIOCRUZ	Sistema: Linha de Envase Módulo de Envase e Inserção de Rolha Nó 02: Estações de Envase Descrição: Composta por bombas de pistão rotatórias, responsáveis pelo enchimento dos frascos, mangueiras, agulhas, tanque, manifolds e outros acessórios							2016/2017
Parâmetro	**Desvio**	**Causas**	**Consequências**	**Salvaguardas**	**Severidade**	**Probabilidade**	**NR**	**Recomendações**
Transporte de frascos								
Velocidade	Mais	· Falha no motor de acionamento de esteira · Ajuste de velocidade inadequado · Falha no inversor de frequência do motor da esteira	· Transporte turbulento · Acúmulo de frascos na estação de envase · Queda de frascos no transporte · Quebra de frascos no transporte · Bloqueio da esteira por frascos quebrados · Frascos não são envasados · Processo intermitente · Parada de processo · Sobrecarga dos componentes do esteira	· Alarme sonoro e visual de parada de máquina · Sensor de presença de frascos · Indicação de parada na IHM · Sistema de proteção para sobrecarga no transporte	3	3	9	· Qualificação do equipamento · Manutenção periódica de sensores e motores · Treinamento dos operadores · Elaboração de procedimento de operação
	Menos	· Falha no motor de acionamento de esteira · Ajuste de velocidade inadequado · Falha no inversor de frequência do motor da esteira	· Falta de frasco nas estações de envase · Frascos não são envasados · Processo intermitente · Parada de processo		2	2	4	
	Não	· Falha no motor de acionamento de esteira · Falha no inversor de frequência do motor da esteira · Falta de energia	· Falta de frasco nas estações de envase · Falta de frascos na estação de envase · Processo intermitente · Parada de processo		2	1	2	

Bio-Manguinhos FIOCRUZ		Sistema: Linha de Envase Módulo de Envase e Inserção de Rolha Nó 02: Estações de Envase Descrição: Composta por bombas de pistão rotatórias, responsáveis pelo enchimento dos frascos, mangueiras, agulhas, tanque, manifolds e outros acessórios						2016/2017
Parâmetro	**Desvio**	**Causas**	**Consequências**	**Salvaguardas**	**Severidade**	**Probabilidade**	**NR**	**Recomendações**
Enchimento de frascos								
Presença de impurezas nos frascos	Sim	· Má qualidade de componentes (mangueiras, tanque, agulhas, filtros) · Desgaste de componentes · Presença de partículas na área de envase	· Presença de impurezas no produto final · Reprovação de lote · Efeitos negativos nos pacientes	· Presença de isolador · Monitoramento de partículas · Presença de amostrador de ar	5	2	10	· Qualificação dos fornecedores de componentes · Elaboração de procedimento de operação · Qualificação e validação do isolador · Uso de materiais com a qualidade requerida · Uso de materiais certificados
Volume	Mais	· Pressão entre o tanque e as bombas peristálticas maior do que o especificado · Ajuste incorreto dos parâmetros	· Dosagem incorreta · Efeitos negativos nos pacientes	· Controle em processo · Instalação de tanque na mesma altura das bombas	4	3	12	· Uso de materiais com a qualidade requerida · Uso de materiais certificados · Qualificação dos fornecedores de componentes · Elaboração de procedimento de operação
	Menos	· Vazamento na linha de alimentação · Desgaste de mangueiras · Presença de ar na linha · Uso incorreto de materiais (adesão às superfícies) · Ajuste incorreto dos parâmetros	· Dosagem incorreta · Ação ineficaz do produto · Efeitos negativos nos pacientes		4	3	12	
	Não	· Vazamento na linha de alimentação · Desgaste de mangueiras · Presença de ar na linha · Entupimento da linha · Uso incorreto de materiais · Ajuste incorreto dos parâmetros	· Frascos não são envasados		1	1	1	

Anexo 10

Bio-Manguinhos FIOCRUZ	Sistema: Linha de Envase Módulo de Envase e Inserção de Rolha Nó 03: Estação de Inserção de Rolha Descrição: A estação é composta por um recipiente de suprimento de rolhas, alimentado manualmente por um operador, um recipiente vibratório de seleção e dispensação de rolhas ("panela"), uma guia de alimentação e os dispositivos de inserção.							2016/2017
Parâmetro	**Desvio**	**Causas**	**Consequências**	**Salvaguardas**	**Severidade**	**Probabilidade**	**NR**	**Recomendações**
Transporte de frascos								
Velocidade	Mais	· Falha no motor de acionamento de esteira · Ajuste de velocidade inadequado · Falha no inversor de frequência do motor da esteira	· Transporte turbulento · Acúmulo de frascos na estação de envase · Queda de frascos no transporte · Quebra de frascos no transporte · Bloqueio da esteira por frascos quebrados · Frascos não recebem a rolha · Frascos abertos · Processo intermitente · Parada de processo · Sobrecarga dos componentes do esteira	· Alarme sonoro e visual de parada de máquina · Sensor de presença de rolhas · Indicação de parada na IHM · Sistema de proteção para sobrecarga no transporte	3	3	9	· Qualificação do equipamento · Manutenção periódica de sensores e motores · Treinamento dos operadores · Elaboração de procedimento de operação
	Menos	· Falha no motor de acionamento de esteira · Ajuste de velocidade inadequado · Falha no inversor de frequência do motor da esteira	· Falta de frasco nas estações de inserção de rolha · Frascos não recebem rolhas · Processo intermitente · Parada de processo		2	2	4	
	Não	· Falha no motor de acionamento de esteira · Falha no inversor de frequência do motor da esteira · Falta de energia	· Falta de frasco nas estações de inserção de rolha · Frascos não recebem rollhas · Processo intermitente · Parada de processo		2	1	2	

Bio-Manguinhos FIOCRUZ		Sistema: Linha de Envase Módulo de Envase e Inserção de Rolha Nó 03: Estação de Inserção de Rolha Descrição: A estação é composta por um recipiente de suprimento de rolhas, alimentado manualmente por um operador, um recipiente vibratório de seleção e dispensação de rolhas ("panela"), uma guia de alimentação e os dispositivos de inserção.						2016/2017
Parâmetro	**Desvio**	**Causas**	**Consequências**	**Salvaguardas**	**Severidade**	**Probabilidade**	**NR**	**Recomendações**
Aplicação de rolhas								
Posição	Outra que	· Posicionamento errado do aplicador de rolhas · Rolha fora da especificação · Acúmulo de rolhas na linha de alimentação · Falha na orientação da panela vibratória · Falta de rolhas no recipiente · Falha nos sensores de presença	· Frasco mal fechado · Frasco não é fechado · Produto descartado	· Sensor de presença de rolhas · Controle de acúmulo de rolhas na linha de alimentação · Parada de máquina por erros consecutivos	3	3	9	· Qualificação do equipamento · Manutenção periódica de sensores · Treinamento dos operadores · Elaboração de procedimento de operação · Correta especificação dos materiais
Altura	Outra que	· Ajuste incorreto da altura · Defeito da rolha · Defeito do frasco (tamanho do "pescoço) · Posicionamento incorreto do equipamento · Falha nos sensores de altura	· Frasco mal fechado · Frasco não é fechado · Produto descartado	· Sensor de altura de rolhas · Parada de máquina por erros consecutivos	3	3	9	· Qualificação do equipamento · Manutenção periódica de sensores · Treinamento dos operadores · Elaboração de procedimento de operação · Correta especificação dos materiais

Anexo 11

Bio-Manguinhos FIOCRUZ	Sistema: Linha de Envase Módulo de Envase e Inserção de Rolha Nó 04: Sistema de descarga de frascos Descrição: Sistema composto por um conjunto de 4 estrelas que são responsáves pelo transporte e "entrega" dos frascos à estação de recravação.							2016/2017
Parâmetro	**Desvio**	**Causas**	**Consequências**	**Salvaguardas**	**Severidade**	**Probabilidade**	**NR**	**Recomendações**
Transporte de frascos								
Velocidade	Mais	· Falha no motor das esteiras · Ajuste de velocidade inadequado · Falha no inversor de frequência da esteira	· Acúmulo de frascos na entrada do sistema de descarga de frascos · Quebra de frascos no sistema de descarga de frascos · Parada do processo · Ajuste incorreto da velocidade	· Alarme sonoro e visual de parada de máquina · Sensor de presença de frascos · Indicação de parada na IHM	2	1	2	· Qualificação do equipamento · Manutenção periódica de sensores e motores · Treinamento dos operadores · Elaboração de procedimento de operação
	Menos	· Falha no motor das esteiras · Ajuste de velocidade inadequado · Falha no inversor de frequência da esteira	· Falha na alimentação da estação de fechamento · Processo intermitente · Ajuste incorreto da velocidade		1	2	2	
	Não	· Falha no motor das esteiras · Falta de energia	· Não alimenta a estação de fechamento · Parada do processo		2	1	2	
Sensor de presença no sistema de descarga de frascos								
Detecção de frascos	Não	· Falha no sensor de presença · Sensor de presença fora de posição · Presença de sujeira no sensor · Sensor inoperante · Falha elétrica no sistema de detecção	· Parada do processo · Acúmulo e quebra de frascos	· Alarme sonoro e visual de parada de máquina · Indicação de parada na IHM	2	1	2	· Qualificação do equipamento · Manutenção periódica de sensores · Treinamento dos operadores · Elaboração de procedimento de operação
	Parte de	· Falha no sensor de presença · Variação no posicionamento do sensor de presença · Presença de sujeira no sensor · Falha elétrica no sistema de detecção	· Processo intermitente · Falha na alimentação da estação de envase		1	1	1	

Anexo 12

Bio-Manguinhos FIOCRUZ		Sistema: Linha de Envase Módulo de Recravação Nó 01: Estação de aplicação de selo Descrição: Módulo composto por um sem-fim de entrada, ligado a uma estrela de alimentação, uma estrela de processamento, uma estrela distribuidora, onde os selos são aplicados aos frascos e transportados até a estação de recravação. Um recipiente de suprimento de selos ligado a um outro recipiente vibratório são responsáveis pela alimentação dos selos.						2016/2017
Parâmetro	**Desvio**	**Causas**	**Consequências**	**Salvaguardas**	**Severidade**	**Probabilidade**	**NR**	**Recomendações**
Aplicação de selo								
Posição	Outra que	· Posicionamento errado do aplicador de selos · Selo fora da especificação · Acúmulo de selos na linha de alimentação · Falha na orientação da panela vibratória · Falta de selos no recipiente · Falha nos sensores de presença	· Parada do processo · Frascos não-conforme · Não ocorre recravação	· Alarme sonoro e visual de parada de máquina · Sensor de presença de selos · Indicação de parada na IHM · Controle de acúmulo de rolhas na linha de alimentação · Parada de máquina por erros consecutivos	3	3	9	· Qualificação do equipamento · Manutenção periódica de sensores e motores · Treinamento dos operadores · Elaboração de procedimento de operação
Sensor de presença de selos								
Detecção de selos	Não	· Falha no sensor de presença · Sensor de presença fora de posição · Presença de sujeira no sensor · Sensor inoperante · Falha elétrica no sistema de detecção	· Parada do processo · Frascos não-conforme · Não ocorre recravação	· Alarme sonoro e visual de parada de máquina · Indicação de parada na IHM · Parada de máquina pela ocorrência de erros consecutivos	2	1	2	· Qualificação do equipamento · Manutenção periódica de sensores · Treinamento dos operadores · Elaboração de procedimento de operação
	Parte de	· Falha no sensor de presença · Variação no posicionamento do sensor de presença · Presença de sujeira no sensor · Falha elétrica no sistema de detecção	· Processo intermitente · Frascos não-conforme		1	1	1	

Anexo 13

Bio-Manguinhos FIOCRUZ		Sistema: Linha de Envase Módulo de Recravação Nó 02: Estação de Recravação Descrição: é composta por um rotor-recravador, cuja função é recravar os selos, uma segunda estrela distribuidora, uma segunda estrela de processamento, onde frascos não-conformes são separados dos frascos bons e são rejeitados, uma segunda estrela distribuidora e um sem-fim de saída.						2016/2017
Parâmetro	**Desvio**	**Causas**	**Consequências**	**Salvaguardas**	**Severidade**	**Probabilidade**	**NR**	**Recomendações**
Sensor de presença de selos								
Detecção de selos	Não	· Falha no sensor de presença · Sensor de presença fora de posição · Presença de sujeira no sensor · Sensor inoperante · Falha elétrica no sistema de detecção	· Parada do processo · Frascos não-conforme · Não ocorre recravação	· Alarme sonoro e visual de parada de máquina · Indicação de parada na IHM · Parada de máquina pela ocorrência de erros consecutivos	2	1	2	· Qualificação do equipamento · Manutenção periódica de sensores · Treinamento dos operadores · Elaboração de procedimento de operação
	Parte de	· Falha no sensor de presença · Variação no posicionamento do sensor de presença · Presença de sujeira no sensor · Falha elétrica no sistema de detecção	· Processo intermitente · Frascos não-conforme		1	1	1	

Bio-Manguinhos FIOCRUZ	Sistema: Linha de Envase Módulo de Recravação Nó 02: Estação de Recravação Descrição: é composta por um rotor-recravador, cuja função é recravar os selos, uma segunda estrela distribuidora, uma segunda estrela de processamento, onde frascos não-conformes são separados dos frascos bons e são rejeitados, uma segunda estrela distribuidora e um sem-fim de saída.						2016/2017
Parâmetro	**Desvio**	**Causas**	**Consequências**	**Salvaguardas**	**Severidade**	**Probabilidade**	**NR**	**Recomendações**
Sensor de presença de selos								
Pressão	Menos	· Suprimetnto de ar comprimido insuficiente · Mau funcionamento de válvulas · Falha no motor de acionamento da recravação · Vazamentos na linha de suprimento de ar · Ajuste incorreto do parêmetro	· Frascos mal recravados · Riscos aos pacientes · Perda de produto	· Sensores de pressão · Indicação de variações de pressão na IHM · Níveis de acesso protegidos por senha · Sensor à prova de falhas · Monitoramento automático de válvulas	5	3	15	· Qualificação do equipamento · Manutenção periódica de sensores e motores · Treinamento dos operadores · Elaboração de procedimento de operação
	Mais	· Mau funcionamento de válvulas · Ajuste incorreto do parêmetro	· Danos aos frascos · Frascos mal recravados · Riscos aos pacientes · Perda de produto		2	3	6	
	Não	· Suprimetnto de ar comprimido insuficiente · Mau funcionamento de válvulas · Falta de energia · Vazamentos na linha de suprimento de ar · Ajuste incorreto do parêmetro	· Não ocorre recravação · Parada de processo · Perda de produto		3	3	9	

Anexo 14

Bio-Manguinhos FIOCRUZ		Sistema: Isolador Módulo Isolador Nó 01: Unidade dosadora e placas vaporizadoras Descrição: A unidade dosadora consiste de uma garrafa posicionada sobre uma balança e é abastecida por uma solução de peróxido de hidrogênio. Através de mangueiras de silicone e bombas, a solução de peróxido de hidrogênio é conduzida às placas vaporizadoras, controladas por temperatura. O peróxido de hidrogênio vaporizado é então conduzido à area de trabalho, passando por filtros HEPA, onde é distribuído por fluxo unidirecional. O conjunto faz parte do sistema do ciclo de descontaminação do isolador.						2016/2017
Parâmetro	**Desvio**	**Causas**	**Consequências**	**Salvaguardas**	**Severidade**	**Probabilidade**	**NR**	**Recomendações**
Peróxido de hidrogênio (H2O2)								
Peso	Mais	· Maior quantidade de solução de H2O2 · Balança descalibrada · Falha da balança · Falha no preparo da solução	· Ciclo de descontaminação ineficiente · Contaminação da área de trabalho	· Sistema de monitoramento de H2O2 · Indicador de peso da balança · Ciclo de descontaminação não inicia · Alarme sonoro e visual	5	2	5	· Treinamento de operadores · Registro de operações em protocolos · Programa de calibração periódica de balancas
	Menos	· Menor quantidade de H2O2 · Balança descalibrada · Falha da balança · Falha no preparo da solução	· Ciclo de descontaminação ineficiente · Contaminação da área de trabalho		5	2	5	
	Não	· Garrafa de solução vazia · Falha da balança	· Não inicia o ciclo de descontaminação	· Indicador de peso da balança · Alarme sonoro e visual · Ciclo de descontaminação não inicia	1	1	1	· Treinamento de operadores · Inspeção visual da garrafa no inicio do processo · Registro de operações em protocolos

Bio-Manguinhos FIOCRUZ	Sistema: Isolador Módulo Isolador Nó 01: Unidade dosadora e placas vaporizadoras Descrição: A unidade dosadora consiste de uma garrafa posicionada sobre uma balança e é abastecida por uma solução de peróxido de hidrogênio. Através de mangueiras de silicone e bombas, a solução de peróxido de hidrogênio é conduzida às placas vaporizadoras, controladas por temperatura. O peróxido de hidrogênio vaporizado é então conduzido à area de trabalho, passando por filtros HEPA, onde é distribuído por fluxo unidirecional. O conjunto faz parte do sistema do ciclo de descontaminação do isolador.						2016/2017

Parâmetro	Desvio	Causas	Consequências	Salvaguardas	Severidade	Probabilidade	NR	Recomendações
Peróxido de hidrogênio (H2O2)								
Tempo	Mais	· Mau funcionamento das bombas · Ajuste incorreto de parâmetros	· Intervalo de tempo de injeção maior · Falta de H2O2 no ciclo de descontaminação · Descaracterização das fases do ciclo de descontaminação · Contaminação da área de trabalho	· Sensores de concentração de H2O2 · Indicação dos níveis de H2O2 na IHM · Alarmes	5	1	5	· Manutenção preventiva das bombas · Treinamento de operadores
	Menos	· Mau funcionamento das bombas · Ajuste incorreto de parâmetros · Vazamento na linha de peróxido de hidrogênio	· Intervalo de tempo de injeção menor · Fase de descontaminação do ciclo insuficiente · Excesso de H2O2 no ciclo de descontaminação · Contaminação da área de trabalho		5	1	5	
Temperatura	Mais	· Mau funcionamento dos cartuchos de aquecimento · Ajuste incorreto de parâmetros · Falha nos sensores de monitoramento de temperatura	· Ciclo de descontaminação ineficiente · Decomposição do Peróxido de Hidrogênio · Não ocorre o ciclo de descontaminação	· Sensores de temperatura · Alarmes · Processo abortado	5	1	5	· Manutenção preventiva dos cartuchos · Treinamento de operadores · Programa de calibração de sensores
	Menos	· Mau funcionamento dos cartuchos de aquecimento · Ajuste incorreto de parâmetros · Falha nos sensores de monitoramento de temperatura	· Não ocorre o ciclo de descontaminação · Não vaporiza o H2O2		5	2	10	

Bio-Manguinhos FIOCRUZ		Sistema: Isolador						2016/2017
		Módulo Isolador						
		Nó 01: Unidade dosadora e placas vaporizadoras						
		Descrição: A unidade dosadora consiste de uma garrafa posicionada sobre uma balança e é abastecida por uma solução de peróxido de hidrogênio. Através de mangueiras de silicone e bombas, a solução de peróxido de hidrogênio é conduzida às placas vaporizadoras, controladas por temperatura. O peróxido de hidrogênio vaporizado é então conduzido à area de trabalho, passando por filtros HEPA, onde é distribuído por fluxo unidirecional. O conjunto faz parte do sistema do ciclo de descontaminação do isolador.					
Parâmetro	**Desvio**	**Causas**	**Consequências**	**Salvaguardas**	**Severidade**	**Probabilidade**	**NR**	**Recomendações**
Peróxido de hidrogênio (H2O2)								
Vazão/Fluxo	Não	· Obstrução das mangueiras · Obstrução dos filtros HEPA · Perda de integridade dos filtros · Mau funcionamento das bombas · Falha no sensor de fluxo	· H2O2 não vaporiza e não atinge a área de trabalho · Não ocorre o ciclo de descontaminação · Contaminação da área de trabalho	· Indicador de nível das mangueiras · Alarmes · Sensores de fluxo	5	1	5	· Programa de troca periódica de mangueiras e filtros · Inspeção visual de filtros e mangueiras
	Menos	· Obstrução das mangueiras · Obstrução dos filtros HEPA · Perda de integridade dos filtros · Mau funcionamento das bombas · Falha no sensor de fluxo	· H2O2 não atinge a quantidade necessária para efetuar descontaminação · Não ocorre o ciclo de descontaminação · Contaminação da área de trabalho		5	2	10	

Anexo 15

Bio-Manguinhos FIOCRUZ	Sistema: Isolador Módulo Isolador Nó 02: Cabine Pneumática Descrição: Unidade responsável pelo controle do suprimento de ar comprimido para a seção de circulação de ar do isolador. Nela estão localizadas válvulas reguladoras que controlam o diferencial de pressão da câmara do isolador, importante no teste de vazamento e no controle de abertura e fechamento dos *flaps* de entrada e exaustão de ar durante o ciclo de descontaminação.						2016/2017
Parâmetro	**Desvio**	**Causas**	**Consequências**	**Salvaguardas**	**Severidade**	**Probabilidade**	**NR**	**Recomendações**
Ar comprimido								
Fluxo	Não	· Falha no fornecimento de ar comprimido · Obstrução de filtro · Obstrução na linha de fornecimento de ar comprimido · Rompimento na linha de fornecimento de ar comprimido · Válvulas de entrada fechadas · Válvulas de saída fechadas · Falha no ventilador	· Falha no funcionamento do isolador · Risco de contaminação · Parada de processo · Inversão nos fluxos de ar entre as diferentes seções	· Sensores de fluxo · Monitoramento automático das válvulas · Alerta e alarmes de monitoramento de fluxo	5	2	10	· Monitoramento dos indicadores de vazão · Troca e monitoramento periódico dos filtros · Treinamento dos operadores · Programa de calibração periódica dos sensores de fluxo · Plano de manutenção preventiva · Manutenção periódica das válvulas de controle
	Menos	· Falha no fornecimento de ar comprimido · Obstrução de filtro · Obstrução na linha de fornecimento de ar comprimido · Rompimento na linha de fornecimento de ar comprimido · Válvulas de entrada com mau funcionamento · Válvulas de saída com mau funcionamento · Falha no ventilador	· Falha no funcionamento do isolador · Risco de contaminação · Parada de processo · Inversão nos fluxos de ar entre as diferentes seções		5	3	15	

Anexo 16

Bio-Manguinhos FIOCRUZ		Sistema: Isolador Módulo Isolador Nó 03: Área de trabalho Descrição: Área onde se dão as operações referentes ao envase. Consiste de um sistema de barreira isoladora, integrado a uma linha de envase, garantindo a completa separação entre o processo e a área circundante, oferecendo máxima proteção ao produto e aos operadores. O fluxo de ar estabelecido dentro da câmara é dimensionado para que seja alcançado um fluxo de ar, filtrado por filtros HEPA, constante e otimizado. Operação em grau A. Diferencial de pressão em relação à área circundante positivo durante a produção e a fase de descontaminação.						2016/2017
Parâmetro	**Desvio**	**Causas**	**Consequências**	**Salvaguardas**	**Severidade**	**Probabilidade**	**NR**	**Recomendações**
Ar ambiente								
Pressão	Não	· Falha no fornecimento de ar comprimido · Obstrução de filtro · Obstrução na linha de fornecimento de ar comprimido · Rompimento na linha de fornecimento de ar comprimido · Válvulas de entrada fechadas · Válvulas de saída fechadas	· Não atingimento da pressão necessária para operação ou ciclo de descontaminação · Risco de contaminação na área de trabalho · Ciclo de descontaminação ineficiente	· Reguladores de pressão · Sensores de diferencial de pressão · Alertas e alarmes · Exposição contínua dos parâmetros na IHM · Controle automático dos *flaps* de entrada e exaustão de ar	5	1	5	· Monitoramento visual dos reguladores de pressão · Programa de calibração periódica dos reguladores de pressão · Plano de manutenção preventiva · Manutenção periódica das válvulas de controle · Treinamento dos operadores
	Mais	· Falha no *flap* de alívio de sobrepressão	· Inversão de pressão · Risco aos operadores		5	1	5	
	Menos	· Falha no fornecimento de ar comprimido · Obstrução de filtro · Obstrução na linha de fornecimento de ar comprimido · Rompimento na linha de fornecimento de ar comprimido · Válvulas de entrada com mau funcionamento · Válvulas de saída com mau funcionamento	· Não atingimento da pressão necessária para operação ou ciclo de descontaminação · Risco de contaminação na área de trabalho · Ciclo de descontaminação ineficiente		5	2	10	

Bio-Manguinhos FIOCRUZ		Sistema: Isolador Módulo Isolador Nó 03: Área de trabalho Descrição: Área onde se dão as operações referentes ao envase. Consiste de um sistema de barreira isoladora, integrado a uma linha de envase, garantindo a completa separação entre o processo e a área circundante, oferecendo máxima proteção ao produto e aos operadores. O fluxo de ar estabelecido dentro da câmara é dimensionado para que seja alcançado um fluxo de ar, filtrado por filtros HEPA, constante e otimizado. Operação em grau A. Diferencial de pressão em relação à área circundante positivo durante a produção e a fase de descontaminação.						2016/2017
Parâmetro	**Desvio**	**Causas**	**Consequências**	**Salvaguardas**	**Severidade**	**Probabilidade**	**NR**	**Recomendações**
Ar ambiente								
Temperatura	Mais	· Falha no *cooler* · Falha na válvula de balanceamento · Falha no controle da temperatura · Falha no isolamento térmico · Ajuste incorreto do parâmetro	· Alteração das características do produto · Utilidade fora dos parâmetros de operação · Danos aos meios de amostragem	· Alarmes e alertas de excursão de temperatura · Sensores de temperatura · Exibição constante dos valores na IHM	5	2	10	· Programa de calibração periódica dos indicadores de temperatura · Plano de manutenção preventiva · Treinamento dos operadores
	Menos	· Falha no *cooler* · Falha na válvula de balanceamento · Falha no controle da temperatura · Falha no isolamento térmico · Ajuste incorreto do parâmetro	· Utilidade fora dos parâmetros de operação · Etapas de operação e ciclos descontaminação fora dos parâmetros · Ciclo de descontaminação ineficiente · Danos aos meios de amostragem		5	2	10	

Bio-Manguinhos FIOCRUZ	Sistema: Isolador Módulo Isolador Nó 03: Área de trabalho Descrição: Área onde se dão as operações referentes ao envase. Consiste de um sistema de barreira isoladora, integrado a uma linha de envase, garantindo a completa separação entre o processo e a área circundante, oferecendo máxima proteção ao produto e aos operadores. O fluxo de ar estabelecido dentro da câmara é dimensionado para que seja alcançado um fluxo de ar, filtrado por filtros HEPA, constante e otimizado. Operação em grau A. Diferencial de pressão em relação à área circundante positivo durante a produção e a fase de descontaminação.						2016/2017
Parâmetro	**Desvio**	**Causas**	**Consequências**	**Salvaguardas**	**Severidade**	**Probabilidade**	**NR**	**Recomendações**
Ar ambiente								
Fluxo	Não	· Falha no fornecimento de ar comprimido · Obstrução de filtro · Obstrução na linha de fornecimento de ar comprimido · Rompimento na linha de fornecimento de ar comprimido · Válvulas de entrada fechadas · Válvulas de saída fechadas · Falha no ventilador	· Falha no funcionamento do isolador · Risco de contaminação · Parada de processo · Inversão nos fluxos de ar entre as diferentes seções	· Sensores de fluxo · Monitoramento automático das válvulas · Alerta e alarmes de monitoramento de fluxo	5	2	10	· Monitoramento dos indicadores de vazão · Troca e monitoramento periódico dos filtros · Treinamento dos operadores · Programa de calibração periódica dos sensores de fluxo · Plano de manutenção preventiva · Manutenção periódica das válvulas de controle
	Menos	· Falha no fornecimento de ar comprimido · Obstrução de filtro · Obstrução na linha de fornecimento de ar comprimido · Rompimento na linha de fornecimento de ar comprimido · Válvulas de entrada com mau funcionamento · Válvulas de saída com mau funcionamento · Falha no ventilador	· Falha no funcionamento do isolador · Risco de contaminação · Parada de processo · Inversão nos fluxos de ar entre as diferentes seções		5	3	15	
Umidade	Mais	· Suprimento de ar com presença de água · Falha no secador de ar · Falha no dreno de água condensada · Presença de vazamento na linha de ar · Mau funcionamento das válvulas de controle	· Condensação na área de trabalho · Ciclo de descontaminação ineficiente · Contaminação na área de trabalho · Operação fora dos parâmetros pré-definidos · Crescimento microbiológico · Contaminação do produto	· Sensor de umidade relativa · Sensor de ponto de condensação · Exposição contínua dos parâmetros na IHM · Alarmes · Controle automático de funcionamento das válvulas	5	3	15	· Manutenção periódica dos componentes · Monitoramento dos indicadores de umidade · Programa de calibração periódica dos sensores de umidade relativa · Plano de manutenção preventiva · Treinamento dos operadores

Bio-Manguinhos FIOCRUZ		Sistema: Isolador Módulo Isolador Nó 03: Área de trabalho Descrição: Área onde se dão as operações referentes ao envase. Consiste de um sistema de barreira isoladora, integrado a uma linha de envase, garantindo a completa separação entre o processo e a área circundante, oferecendo máxima proteção ao produto e aos operadores. O fluxo de ar estabelecido dentro da câmara é dimensionado para que seja alcançado um fluxo de ar, filtrado por filtros HEPA, constante e otimizado. Operação em grau A. Diferencial de pressão em relação à área circundante positivo durante a produção e a fase de descontaminação.						2016/2017
Parâmetro	**Desvio**	**Causas**	**Consequências**	**Salvaguardas**	**Severidade**	**Probabilidade**	**NR**	**Recomendações**
Ar ambiente								
Integridade	Não	· Presença de furo nas luvas · Teste de integridade feito de maneira errada · Material de composição das luvas errado · Montagem errada das luvas · Má vedação das portas de transferência (RTP) e de transferência rápida asséptica (SART)	· Contaminação da área de trabalho	· Teste de vazamento automático	5	3	15	· Treinamento dos operadores · Elaboração de procedimento para execução do teste e montagem das luvas

Anexo 17

Bio-Manguinhos FIOCRUZ		Sistema: Isolador						2016/2017
		Módulo Isolador						
		Nó 04: Unidade de tratamento de ar						
		Descrição: O sistema isolador possui uma unidade de tratamento de ar dedicada que garante e controla uma temperatura definida dentro da área de trabalho durante as fases relevantes do processo. Essa unidade é composta por um secador de ar, responsável por remover a umidade presente no ar de entrada, um cooler, um catalisador, dois filtros HEPA, um filtro para partículas finas, dois ventiladores, sendo um no secador de ar e um imediatamente antes do cooler e diferentes tipos de válvulas que controlam os fluxos de ar.						
Parâmetro	**Desvio**	**Causas**	**Consequências**	**Salvaguardas**	**Severidade**	**Probabilidade**	**NR**	**Recomendações**
Suprimento de ar								
Umidade	Mais	· Suprimento de ar com presença de água · Falha no secador de ar · Falha no dreno de água condensada · Presença de vazamento na linha de ar · Mau funcionamento das válvulas de controle	· Condensação na área de trabalho · Ciclo de descontaminação ineficiente · Contaminação na área de trabalho · Operação fora dos parâmetros pré-definidos · Crescimento microbiológico · Contaminação do produto	· Sensor de umidade relativa · Sensor de ponto de condensação · Exposição contínua dos parâmetros na IHM · Alarmes · Controle automático de funcionamento das válvulas	5	3	15	· Manutenção periódica dos componentes · Monitoramento dos indicadores de umidade · Programa de calibração periódica dos sensores de umidade relativa · Plano de manutenção preventiva · Treinamento dos operadores

Anexo 18

Bio-Manguinhos FIOCRUZ		Sistema: Isolador						2016/2017
		Módulo Isolador						
		Nó 05: *Airlock* SARA-P						
		Descrição: Unidade por onde são transferidos materiais que serão utilizados dentro da área de trabalho do isolador durante o processo de fabricação. São transferidos itens não-autoclaváveis. Possui sistema integrado e automatizado de descontaminação por Peróxido de Hidrogênio, teste automático de vazamento, sistema pneumático de gaxetas e sistema de controle de diferencial de pressão.						
Parâmetro	**Desvio**	**Causas**	**Consequências**	**Salvaguardas**	**Severidade**	**Probabilidade**	**NR**	**Recomendações**
Ar ambiente								
Pressão	Não	· Falha no fornecimento de ar comprimido · Obstrução de filtro · Obstrução na linha de fornecimento de ar comprimido · Rompimento na linha de fornecimento de ar comprimido · Válvulas de entrada fechadas · Válvulas de saída fechadas	· Não atingimento da pressão necessária para operação ou ciclo de descontaminação · Risco de contaminação na área de trabalho · Ciclo de descontaminação ineficiente	· Reguladores de pressão · Sensores de diferencial de pressão · Alertas e alarmes · Exposição contínua dos parâmetros na IHM · Controle automático dos *flaps* de entrada e exaustão de ar	5	1	5	· Monitoramento visual dos reguladores de pressão · Programa de calibração periódica dos reguladores de pressão · Plano de manutenção preventiva · Manutenção periódica das válvulas de controle · Treinamento dos operadores
	Mais	· Falha no *flap* de alívio de sobrepressão	· Inversão de pressão · Risco aos operadores		5	1	5	
	Menos	· Falha no fornecimento de ar comprimido · Obstrução de filtro · Obstrução na linha de fornecimento de ar comprimido · Rompimento na linha de fornecimento de ar comprimido · Válvulas de entrada com mau funcionamento · Válvulas de saída com mau funcionamento	· Não atingimento da pressão necessária para operação ou ciclo de descontaminação · Risco de contaminação na área de trabalho · Ciclo de descontaminação ineficiente		5	2	10	

Anexo 19

Bio-Manguinhos FIOCRUZ		Sistema: Isolador Módulo Isolador Nó 05: *Airlock* SARA-P Descrição: Unidade por onde são transferidos materiais que serão utilizados dentro da área de trabalho do isolador durante o processo de fabricação. São transferidos itens não-autoclaváveis. Possui sistema integrado e automatizado de descontaminação por Peróxido de Hidrogênio, teste automático de vazamento, sistema pneumático de gaxetas e sistema de controle de diferencial de pressão.						2016/2017
Parâmetro	**Desvio**	**Causas**	**Consequências**	**Salvaguardas**	**Severidade**	**Probabilidade**	**NR**	**Recomendações**
Ar ambiente								
Temperatura	Mais	· Falha no *cooler* · Falha na válvula de balanceamento · Falha no controle da temperatura · Falha no isolamento térmico · Ajuste incorreto do parâmetro	· Alteração das características do produto · Utilidade fora dos parâmetros de operação · Danos aos meios de amostragem	· Alarmes e alertas de excursão de temperatura · Sensores de temperatura · Exibição constante dos valores na IHM	5	2	10	· Programa de calibração periódica dos indicadores de temperatura · Plano de manutenção preventiva · Treinamento dos operadores
	Menos	· Falha no *cooler* · Falha na válvula de balanceamento · Falha no controle da temperatura · Falha no isolamento térmico · Ajuste incorreto do parâmetro	· Utilidade fora dos parâmetros de operação · Etapas de operação e ciclos descontaminação fora dos parâmetros · Ciclo de descontaminação ineficiente · Danos aos meios de amostragem		5	2	10	