



Proposta de modelo de análise de risco para a implementação da Liberação Paramétrica de produtos com esterilização terminal

Thais Mitleton Borges Ramos¹; Vânia Passarini Takahashi^{1*}

¹ Centro de Competência de Gestão Estratégica de Conhecimento e Inovação – GECIN, Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, USP

RESUMO

A Liberação Paramétrica (L.P) é definida como a liberação de lotes de produtos submetidos à esterilização final, por meio do cumprimento de parâmetros críticos do processo de fabricação, sem a necessidade de realização do teste de esterilidade terminal. A L.P é um assunto recente no Brasil e ainda não regulamentado em território nacional, de modo que, existem poucas publicações nacionais que se referem a este tema, bem como poucas informações sobre o cenário regulatório e possibilidade de aceitação da prática da L.P no país, o que torna relevante a discussão sobre o tema. Além disso, para a implementação da L.P em processos de produtos com esterilização terminal, vários aspectos relevantes devem ser considerados. No entanto, conhecer os pontos críticos do processo é essencial para a liberação de um produto no mercado de maneira paramétrica. Visando um conhecimento mais aprofundado do processo de fabricação no intuito da prática da Liberação Paramétrica, o artigo tem como objetivo (principal) propor um modelo de análise de risco para a implementação da Liberação Paramétrica de produtos com esterilização terminal. O artigo traz, ainda, uma revisão sobre a situação regulatória da L.P no Brasil, com uma breve discussão sobre a necessidade de harmonização das diretrizes para a aceitação L.P.

Palavras-chave: Liberação Paramétrica. Teste de Esterilidade. Análise de Risco.

INTRODUÇÃO

Conforme Farmacopeia Brasileira 5ª. edição (2010), a Liberação Paramétrica (L.P) pode ser definida como a liberação de produtos submetidos ao processo de esterilização terminal, através da análise do cumprimento dos parâmetros críticos do processo de esterilização, sem a necessidade de realizar o teste de esterilidade final do lote.

Pela definição da FDA (Food and Drug Administration, 2010) e a EMEA (European Agency for the Evaluation of Medicinal Product, 2001) a Liberação Paramétrica é um conceito no qual os produtos, ao final do processo de fabricação, são expedidos sem a necessidade de testes específicos ao produto acabado. É um processo baseado em evidências documentais e informações estruturadas que comprovam que todos os controles são realizados e atendem aos parâmetros de qualidade, o que resulta em produtos robustos e em conformidade com as especificações.

De acordo com o trabalho de diversos autores (Souza, 2006; Iturralde, 1999; Odlag et al., 1984; Layloff, 2002; Chevauer, 1985; Souto, 2008) o conceito da L.P para produtos com esterilização terminal surgiu como uma alternativa à deficiência do teste de esterilidade, pois este apresenta limitações, não sendo capaz de garantir que todas as unidades de um lote encontram-se estéreis. Conforme Iturralde (1999), o método somente consegue recuperar um espectro limitado de microrganismos e estatisticamente não é possível detectar baixos níveis de contaminação por mais que se aumente o espaço amostral.

Um teste de esterilidade com resultado negativo não é garantia de que todas as amostras de um lote encontram-se estéreis. O nível de segurança deste ensaio é baseado na extrapolação do resultado em função de um plano de amostragem adotado. No entanto, isto dependerá primordialmente da qualidade do processo de fabricação (Souza, 2006).

Deste modo, como forma de garantir maior segurança aos produtos farmacêuticos com esterilização terminal, a responsabilidade da esterilidade do produto assumiu uma visão global do processo, ou seja, a

Autor correspondente: Vânia Passarini Takahashi. Centro de Competência de Gestão Estratégica de Conhecimento e Inovação – GECIN, Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto - Bloco S, Universidade de São Paulo, USP, Avenida do Café, s/nº - Campos Universitário CEP: 14040-903 - Ribeirão Preto – SP, Brasil. e-mail: vptakahs@usp.br

garantia de esterilidade deve ser monitorada e controlada em todas as etapas, retirando do teste de esterilidade a responsabilidade de confirmação da qualidade estéril do lote, e neste contexto baseia a Liberação Paramétrica (Odlaug et al., 1984).

Caso ocorra algum desvio de um parâmetro crítico do processo no sistema de Liberação Paramétrica, o teste de esterilidade não poderá ser realizado como medida de reavaliar a falha do processo e verificação da esterilidade do lote. Caso seja considerado o evento crítico, o lote deverá ser rejeitado, não havendo possibilidade de aprovação do mesmo somente com contraprovas de resultados obtidos por testes de esterilidade (Souza, 2006).

Embora seja um assunto recente e ainda não regulamentado no Brasil, a prática da Liberação Paramétrica existe há mais de 25 anos, sendo aceita e praticada em países como Japão, Estados Unidos, Canadá e países da comunidade europeia (EMEA 2001; FDA 2010; Layloff, 2002).

Por ser um conceito relativamente novo no Brasil, não há muitas publicações e guias nacionais que orientem quais os passos necessários para implementar a Liberação Paramétrica em processos de produtos com esterilização terminal. Deste modo, a fim de se estudar este conceito, referências internacionais como os guias da FDA (2010) e a EMEA (2001) são utilizadas, no entanto, as orientações não são de fato aprofundadas, ou seja, não existe um roteiro de atividades a ser seguido para que seja implantada a L.P (EMEA, 2001; FDA, 2010).

De acordo com Hock et al. (2012) e Korczynski (2004), um dos requisitos primordiais para a prática da L.P, é conhecer o processo e ter domínio total dos seus pontos críticos.

Para conhecer os pontos críticos de um processo, ferramentas de análise de risco já consagradas na literatura como FMEA e HACCP podem ser aplicadas a fim de se realizar uma análise estruturada dos dados do processo (Moretto & Calixto, 2011).

A ferramenta FMEA (Análise dos modos de falhas e efeitos – *Failure mode and effects analysis*), bastante utilizada em indústrias automobilísticas, pode ser utilizada para identificar mecanismos potenciais de alto risco de falha que um processo pode enfrentar, em conjunto com contramedidas para eliminar tal risco no futuro. Assim, esta ferramenta tem o propósito de antecipar os problemas, de forma que seja possível tomar ações para prevenir, reduzir ou eliminar os riscos relacionados ao processo (Mustafa et al., 2000).

A ferramenta HACCP (Análise de perigos e pontos críticos de controle - *Hazard Analysis Critical Control Points*), tem sua utilização bem difundida na indústria de alimentos. Este sistema foi utilizado pela primeira vez pela NASA (National Aeronautics and Space Administration) com o objetivo de desenvolver alimentos de alta qualidade para os astronautas (Athayde, 1999).

O método de HACCP é baseado em sete princípios básicos a serem seguidos:

- 1- Identificar os perigos potenciais;
- 2 - Determinar os pontos críticos de controle (árvore decisória);
- 3 - Estabelecer os limites críticos para as medidas preventivas associadas a cada ponto crítico;
- 4 – Estipular uma rotina de monitoramento;
- 5 – Criar ações corretivas para serem implementadas;
- 6 – Fixar um sistema de registros dos dados do processo;
- 7- Manter um sistema de verificação de continuidade da análise HACCP (Athayde, 1999).

Embora seja comum a aplicação de análise de risco nas indústrias de alimentos e automobilística, a utilização destas ferramentas o setor farmacêutico não é algo bem difundido, o que torna relevante o estudo de aplicação destas ferramentas em processos farmacêuticos (Botet & Krauklis, 2011).

Por haver poucas referências nacionais para orientar como deve ser a análise de processos farmacêuticos que desejam implementar a Liberação Paramétrica, pretende-se apresentar uma proposta de modelo de análise de risco para processos farmacêuticos a fim de auxiliar a implementação da L.P nestes processos.

Este artigo tem como objetivo, ainda, demonstrar a situação regulatória da prática da Liberação Paramétrica no Brasil, avaliando os obstáculos legais para a aprovação da L.P no país.

PROCEDIMENTO METODOLÓGICO

Segundo Gil (1991), uma pesquisa é um procedimento racional e sistemático para responder às questões que são propostas.

De acordo com Silvia e Menezes (2005), do ponto de vista dos objetivos, as pesquisas sociais podem ser classificadas em três tipos: pesquisa exploratória, pesquisa descritiva e pesquisa explicativa.

A pesquisa exploratória, objetiva tornar explícito um problema ou construir hipóteses sobre o mesmo (geralmente envolvem pesquisas bibliográficas, estudos de caso e pesquisa-ação). Métodos de pesquisa exploratória são adequados a situações em que o tema escolhido é pouco explorado, o que torna difícil a formulação de hipóteses precisas e operacionais sobre o tema (Gil, 1999).

A pesquisa descritiva, objetiva estabelecer relações entre variáveis e descrição de características, envolvendo também o uso de técnicas de coleta de dados.

A pesquisa explicativa tem como objetivo identificar fatores que acarretam a ocorrência de fenômenos e explicar a razão das coisas.

Silvia e Menezes (2005) também classificam a pesquisa em relação ao ponto de vista do problema como pesquisa quantitativa e qualitativa. A primeira considera o que pode ser quantificado e requer o uso de técnicas estatísticas. A segunda considera uma relação entre o mundo real e o sujeito, não requer o uso de técnicas estatísticas e coloca o pesquisador como elemento chave, já que este tende a analisar indutivamente os resultados.

Segundo Richardson (2010), o método qualitativo difere do quantitativo por não ter como base do processo de análise um instrumental estatístico, não pretendendo numerar unidades ou categorias homogêneas, visto que muitas vezes possui elevado nível de complexidade, tornando praticamente impossível a apresentações dos dados com exatidão, o que poderia comprometer os objetivos que se deseja atingir.

Considerando as classificações das pesquisas sociais, a que melhor se encaixa à proposta do presente trabalho é a pesquisa exploratória, ou seja, do tipo teórico-conceitual, com métodos de discussões conceituais e revisões bibliográficas sobre o tema. Esta pesquisa também é classificada como qualitativa, sem a pretensão de garantir a precisão dos dados, já que se trata da proposição de um modelo.

Como é possível observar nos itens destacados na figura 01, a pesquisa se caracteriza como um estudo qualitativo exploratório, envolvendo pesquisas bibliográficas. Sendo assim, primeiramente buscou-se levantar e analisar as principais regulamentações nacionais envolvidas com o conceito da prática da L.P no Brasil, como também as formas de ferramentas de análises de risco possíveis de serem aplicadas ao contexto da L.P.

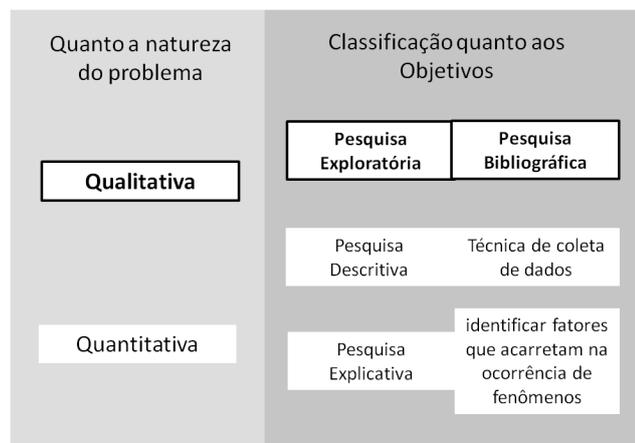


Figura 01 – Classificação das metodologias de pesquisas.

Com os dados levantados, procedeu-se à construção de um modelo de análise de risco específico, a fim de se avaliar os riscos do processo e gerenciá-los para uma melhor implementação da L.P.

Aspectos regulatórios da liberação paramétrica no Brasil

A L.P não é regulamentada no Brasil, embora o conceito esteja presente na Farmacopeia Brasileira 5ª edição (2010). De acordo com Chevauer (1985), que descreve em seu trabalho o início da L.P no Canadá, a aprovação da L.P foi um processo que exigiu uma revisão regulamentar, pois de acordo com regulamentação canadense C.01.065, o teste de esterilidade terminal do lote (T.E.T) era exigido como procedimento para liberação do produto no mercado, sendo esta regulamentação um obstáculo para a L.P.

O cenário apresentado por Chevauer em 1985, no Canadá, representa bem a realidade atual do Brasil referente ao início da aceitação da L.P, pois há poucas publicações a respeito da L.P no Brasil. De acordo com RDC nº 48, de 20 de setembro de 2011 (Brasil, 2011), o T.E.T é uma exigência para a liberação do produto com esterilização terminal, desta forma, para que a L.P seja regulamentada no Brasil muito deverá ser discutido para que haja uma harmonização das regulamentações existentes.

Para RDC nº 48, o T.E.T do lote de produtos estéreis SPGV (Soluções Parenterais de Grande Volume) é requisito para a liberação do produto no mercado, contrapondo-se ao conceito da L.P. Além disso, a resolução prevê aumento no período de quarentena para a liberação de produtos SPGV, de sete dias para quatorze. O aumento do período de quarentena se enquadra como uma forma de adequação ao T.E.T descrito no Capítulo Métodos Gerais / Métodos Biológicos, Ensaio Biológicos e Microbiológicos, da Farmacopeia Brasileira, v 1, 5ª edição, 2010 (Farmacopeia Brasileira 5. ed, 2010).

Deste modo, com a publicação da RDC nº 48, de 20/09/2011, as empresas fabricantes de SPGV passaram a se organizar para atender o período de quarentena de 14 dias referente ao teste de esterilidade, tendo um prazo de 18 meses para se adequarem a este novo período, a partir da data da publicação da resolução.

O aumento do tempo de quarentena ocasionará um significativo impacto para as empresas deste segmento, tanto econômico quanto logístico, pois maiores serão os gastos para se manter o produto estocado por maior período e mais tempo será necessário para o produto chegar ao mercado.

De acordo com o artigo 311 da resolução RDC nº 17 de 16 de abril de 2010 (Brasil, 2010), o teste de esterilidade terminal deve ser considerado apenas como uma das últimas medidas de controle. A qualidade do produto é garantida pela validação do ciclo de esterilização, juntamente com as evidências documentais do lote e dos registros de controle do processo que asseguram a qualidade do produto. Deste modo, os registros de fabricação do lote e o controle total do processo são tão importantes quanto o singular teste de esterilidade, concordando com o conceito da L.P e opondo-se à imposição deste método exposto na RDC nº 48, de 20/09/2011.

A Farmacopeia Brasileira 5ª edição (2010), também aborda a L.P de maneira sucinta, sem aprofundar como pode ser a implementação do conceito pelas empresas e como deve ser a fiscalização desta atividade pelos órgãos regulatórios.

Deste modo, com o intuito de se iniciar uma estruturação regulamentar para a L.P no Brasil foi publicada no DOU (Diário Oficial da União) a Portaria nº 765 de 22 de maio de 2012 (Brasil, 2012). Segundo esta, a L.P para produtos com esterilização terminal passa a ser pauta de discussão de um grupo de trabalho instituído pela ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária). Este grupo tem prazo de 180 dias para elaborar a proposta de

regulamentação dos procedimentos para testes de controle de qualidade necessários à liberação.

Sendo assim, verifica-se uma disparidade no cenário regulatório. Enquanto a RDC nº 48, de 20/09/2011, impõe a aplicação e adequação do T.E.T para a liberação de produtos SPGV, levando várias empresas se organizarem para atender um maior tempo de quarentena dos produtos, no mesmo contexto se discute a regulamentação da prática da L.P no país que, segundo sua definição, se contrapõe à necessidade do T.E.T para produtos SPGV.

Em 2012, o conceito da liberação Paramétrica passa a ser tema de pauta de reuniões da ANVISA, no intuito de levar a normatização e regulamentação da prática pelas indústrias farmacêuticas nacionais. Esse evento caracteriza-se como um marco na história da LP no Brasil, reforçando a importância do tema na atualidade. E, recentemente, no início do ano de 2014, foi publicada a consulta pública nº 5, de 14 de fevereiro do mesmo ano, que apresenta a proposta de regulamento técnico da LP, comprovando a significância do tema para o setor regulador e setor privado brasileiro (Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2014).

Como é constatado, é necessária maior estruturação regulamentar sobre a aplicabilidade da L.P no Brasil. Muitas discussões devem ser realizadas, principalmente no que se refere à avaliação crítica da capacidade de implementação deste conceito nas indústrias brasileiras, como também no modo de fiscalização da prática da L.P por parte das agências regulatórias.

Aspectos relevantes para a implementação da liberação paramétrica

De acordo com os guias da FDA (2010), a implementação da L.P em um processo de produtos com esterilização terminal exige atendimento de vários aspectos relevantes relacionados ao processo. A aplicação de uma ferramenta de análise de risco em processos que almejam a prática da L.P é somente um dos pontos necessários para que o sistema de Liberação Paramétrica seja implantado. Deste modo, os aspectos a serem considerados são:

Esterilização: Segundo os guias da FDA, é aceita a prática da Liberação Paramétrica para produtos com esterilização terminal quando o ciclo de esterilização encontra-se validado, alcançando um nível de segurança (NSE) de 10⁻⁶ para a prática da L.P, ou seja, o ciclo deve ser capaz de eliminar a carga de um bioindicador que apresente 10⁶ UFC (unidades formadoras de colônia). Esta capacidade de redução também é conhecida como índice de NSE (Nível de Segurança de Esterilização). Assim, para a prática da L.P, é necessário um índice de NSE de 10⁻⁶ (PIC/S, 2007).

Biocarga: O conhecimento da carga microbiana (bioburden) do produto antes da esterilização é um quesito de grande relevância para realizar a L.P. Conhecendo a biocarga, é possível avaliar se os parâmetros estão adequados, como também determinar quais parâmetros são realmente seguros para a esterilização de um determinado produto (Hussong, 2010). De acordo com Chevauer (1985),

uma das primordiais razões para considerar a L.P viável é a evidência de uma baixa biocarga do produto antes de ser esterilizado.

Comitê interno de L.P: Grupo de profissionais internos à empresa que deve ser organizado com o objetivo de formar o comitê interno de Liberação Paramétrica. O comitê tem a função de julgar as ocorrências do processo caso haja alguma divergência na produção do lote, que possa gerar dúvidas quanto à esterilidade do produto. Com uma análise de risco estruturada e visando sempre segurança do paciente, o comitê é quem decide quais providências devem ser tomadas nestas situações de desvio, podendo ocorrer o descarte do lote ou a aprovação para liberação, sendo que tudo deve ser baseado em evidências concretas do processo e no gerenciamento do risco (Souza, 2006).

RH: Preparar o recurso humano é um requisito inquestionável para a Liberação Paramétrica. A capacitação dos profissionais permite maior segurança para a implementação do sistema de L.P. Treinamentos devem ser realizados para todos os operadores a fim de informar o conceito sobre a Liberação Paramétrica e esclarecer qual o papel chave que eles representam neste sistema. (PIC/S, 2007).

Sanitização e Limpeza: A validação de limpeza e sanitização também são consideradas como um aspecto importante para L.P. Para que uma empresa pratique esta nova forma de liberação dos produtos, deve ser mostrado para as autoridades como esta validação foi estruturada e quais agentes estão envolvidos na limpeza e sanitização (Chevauer, 1985).

Sistema de segregação de lotes (esterilizados e não esterilizados): Para a prática da L.P, o processo deve garantir total segregação dos lotes esterilizados dos não esterilizados. O risco de mistura de lotes nestas condições deve ser reduzido a zero para que haja segurança do sistema L.P (Chevauer, 1985; PIC/S, 2007).

Gerenciamento de mudanças: Alterações frequentes no processo de fabricação do produto podem ter impacto significativo no sistema L.P. Deste modo, as mudanças devem ser gerenciadas e aprovadas visando o impacto que pode causar na qualidade estéril do produto. (Chevauer, 1985).

Documentação: A documentação do lote liberado pelo sistema L.P será a evidência de sua esterilidade. Deste modo, a documentação deve atender a todos os requisitos de BPF e demonstrar claramente que todos os controles do processo foram realizados. Além da documentação específica do lote, para a prática da L.P, devem ser elaboradas documentações que apresentem um histórico dos processos da empresa, ou seja, deve ser apresentada uma análise retrospectiva dos parâmetros de controle e dos eventos de desvio (Chevauer, 1985).

Análise de risco para processos farmacêuticos

Após a publicação da RDC 17 em 2010, a qual apresenta as Boas Práticas de Fabricação de produtos farmacêuticos, a Análise de Risco passou a ter maior

atenção por parte dos profissionais desta área, sendo considerado um requisito importante para avaliação do processo de fabricação de medicamentos (Brasil, 2010).

Em nível mundial, o gerenciamento do risco tem sido promovido pela EMEA e FDA como atividade de relevância do GMP (Good Manufacturing Practice) (Sandle, 2012).

Em 2005, a Conferência Internacional de Harmonização (ICH - International Conference on Harmonization), composta por EUA, Japão e União Europeia, que tem como objetivo a harmonização das regulamentações referentes aos produtos e processos farmacêuticos, publicou o guia ICH Q9 “Quality Risk Management” sendo considerado importante para a prática do gerenciamento de risco (ICH, 2005). Este guia apresenta uma série de recomendações para elaboração de análises de risco para processos farmacêuticos, (Sandle, 2012).

Duas principais ferramentas de análise de risco, FMEA (Failure mode and effects analysis) e HACCP (Hazard Analysis Critical Control Points), destacadas pelo guia ICH Q9 e comentadas anteriormente, enquadram-se bem à aplicação em processos farmacêuticos (Moretto & Calixto, 2011).

No intuito de facilitar a utilização destas ferramentas na indústria farmacêutica no Brasil, em 2011 foi publicado pelo Sindusfarma (Sindicado da Indústria de Produtos Farmacêuticos de São Paulo) um compêndio intitulado “Diretrizes para o Gerenciamento de Risco nos Processos da Indústria Farmacêutica” (Moretto & Calixto, 2011). Este livro apresenta exemplos práticos da aplicação destas ferramentas em processos farmacêuticos e demonstra a possibilidade da utilização conjunta das ferramentas HACCP e FMEA como forma de tornar a técnica de análise de risco mais consistente e complementar (Moretto & Calixto, 2011).

Outra referência que também apresenta exemplos de aplicação de análises de risco em processos, é o guia GAMP® 5 (2008) (Good Automated Manufacturing Practice, versão 5). Embora presente, primordialmente, as diretrizes para análise de risco em sistemas computadorizados, o guia encontra-se fortemente baseado em conceitos do ICH Q9 e a FDA, e pode ser utilizado como referência a processos farmacêuticos (Martin & Perez, 2008).

Proposta do modelo de análise de risco para a liberação paramétrica

O modelo de Análise de Risco proposto para a Liberação Paramétrica é baseado em ferramentas de análise de risco já consagradas como o HACCP e FMEA.

O modelo proposto apresenta duas fases de análise. A primeira tem como foco responder se as etapas do processo são relevante à L.P, ou seja, se pode ser um Ponto Crítico de Controle para L.P (PCC para L.P). A segunda destina-se à avaliação da Criticidade dos Riscos, ou seja, é realizada a determinação da classe do risco e da prioridade do risco encontrado em cada

etapa do processo. Desta forma, o modelo propõe avaliar os riscos do processo e gerenciá-los para uma melhor implementação da L.P.

A figura 02 abaixo ilustra de modo esquemático, as fases do modelo de análise de risco para L.P, como também mostra os benefícios da utilização desta ferramenta.

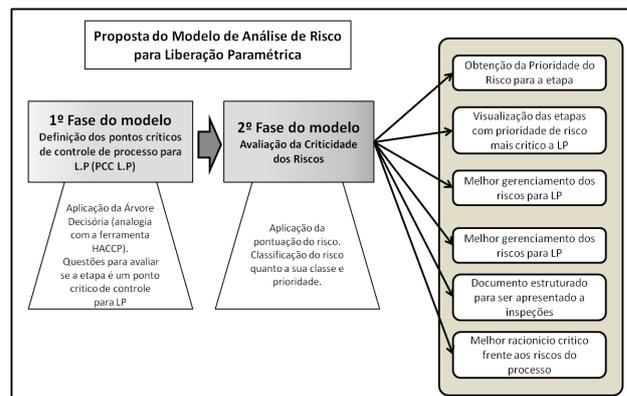


Figura 02 – Proposta do Modelo de Análise de Risco para a Liberação Paramétrica

Primeira fase do modelo: definição dos pontos críticos de controle de processo para L.P (PCC L.P)

A análise de risco para a L.P inicia com a aplicação de um conjunto de perguntas para cada passo do processo, em analogia ao segundo princípio do HACCP. Este se baseia em um conjunto de perguntas (árvore decisória) para facilitar a abordagem lógica de cada etapa do processo. A ferramenta apresentada também utiliza esta terminologia “Árvore Decisória” para a sequência de perguntas (Moretto & Calixto, 2011)

Perguntas da Árvore Decisória da ferramenta apresentada:

- Evento de falha: O que pode ocorrer de errado?
- Efeito no pior caso: O que a falha pode causar ao processo/produto?
- Causa do Evento: O que pode ter ocasionado a falha?
- Efeito do pior caso é relevante para L.P: Caracteriza-se como um risco à contaminação microbiológica do produto?

Com estas perguntas, é possível definir quais etapas do processo apresentam riscos que podem impactar para a L.P, ou seja, eventos envolvidos na contaminação microbiológica do produto e na ineficácia do processo de esterilização, sendo considerados Pontos Críticos de Controle (PCC) para a L.P.

A ferramenta não visa elucidar e classificar os riscos de todos os pontos críticos do processo, mas somente daqueles que podem pôr em dúvida a qualidade estéril do produto final, como uma possível contaminação microbiológica ou uma falha no processo de esterilização, corroborando com o conceito da L.P.

Abaixo a figura 03 apresenta a Árvore Decisória, com as perguntas a serem realizadas para cada etapa do processo de fabricação de produtos farmacêuticos com esterilização terminal.

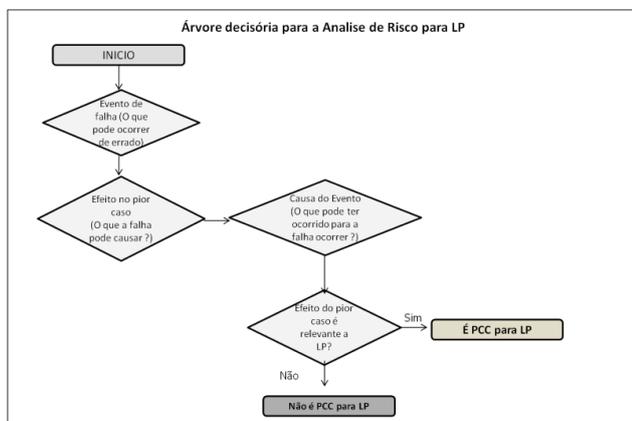


Figura 03 – Árvore decisória para análise de risco para L.P

Respondendo às perguntas apresentadas na da figura 03, é possível definir quais etapas do processo apresentam riscos que podem impactar na Liberação Paramétrica, ou seja, riscos envolvidos na contaminação microbiológica do produto e na ineficácia do processo de esterilização.

Cada etapa do processo deve ser submetida ao questionamento da árvore decisória no intuito de se esgotar todas as possibilidades de falhas que podem existir em determinada etapa.

Para ilustrar a aplicação da ferramenta de análise de risco para L.P, foi tomada como exemplo a análise de dois passos do processo de pesagem de produtos farmacêuticos com esterilização terminal (Tabela 01).

Na primeira coluna “item” é realizada a numeração dos passos do processo. No exemplo exposto, não se encontra a análise completa do processo de pesagem como forma de simplificar a explicação.

A segunda coluna “etapa do processo” descreve a atividade a ser realizada naquele passo.

A terceira coluna “Evento de Falha” aplica-se à primeira pergunta da árvore decisória, a qual leva ao questionamento do que pode ocorrer de errado naquele passo do processo (“O que pode ocorrer de errado?”). Nesta fase da análise, devem ser levantados todos os casos possíveis de eventos de falhas que possam surgir.

A quarta coluna “Efeito do pior caso” aplica-se à segunda pergunta da árvore decisória, em que é avaliado o dano que evento de falha pode causar ao processo.

A quinta coluna “Causa do Evento” aplica-se a terceira pergunta da análise, a qual propõe a avaliação das possíveis causas para que o evento de falha ocorra.

A sexta coluna “Efeito do pior caso é relevante a L.P?” apresenta a quarta pergunta da árvore decisória, sendo esta a questão central da análise, que é avaliar se o risco é ou não relevante ao sistema de L.P. As respostas aplicadas nestas análises resumem-se em avaliar se o efeito do pior caso pode pôr em dúvida a qualidade estéril do produto final (resposta SIM) ou se não caracteriza um evento com risco à qualidade estéril do produto (resposta NÃO). Deste modo, é possível determinar quais etapas do processo caracterizam-se como pontos críticos de controle (PCC) para a prática da L.P, sendo mostrada esta resposta na sétima coluna da tabela.

Como os processos farmacêuticos apresentam várias particularidades relevantes, na oitava coluna “Observações”, devem ser descritas estas particularidades do processo como forma de facilitar a análise e registrar informações importantes.

Depois de realizada a primeira fase da análise de risco com a aplicação das perguntas ao processo, a ferramenta foca-se na segunda fase que tem como objetivo a classificação da criticidade dos riscos com a utilização dos princípios da ferramenta FMEA, para, assim, avaliar quais as etapas do processo são as mais críticas para a L.P.

Tabela 01 – Exemplo de Estrutura padrão para a 1ª fase da ferramenta de Análise de Risco a ser utilizada na pesquisa

Item	Etapa do Processo	Evento de falha (O que pode ocorrer de errado? RISCO)	Efeito no pior caso (O que a falha pode causar? PERIGO)	Causa do Evento (O que pode ter ocorrido para a falha ocorrer?)	Efeito do pior caso é relevante a L.P?	É PCC para L.P	Observação
1	Fechar os sacos plásticos de MP pesadas e identificar com a 1ª etiqueta impressa.	Não fechar os sacos corretamente	Possibilidade de contaminação microbiológica ao transportar o saco parcialmente aberto	Falha do operador ao fechar o saco	SIM	SIM	Os sacos não são fechados com lacre
2	Remover a embalagem externa do saco e anexar etiqueta colorida com a identificação da MP	Anexar etiqueta errada ao saco de MP.	Possibilidade de mistura de matérias primas	Falha do operador	NÃO	NÃO	Operador treinado

Segunda fase do modelo: avaliação da criticidade dos riscos

A segunda fase é baseada nos conceitos da ferramenta de análise de risco FMEA. Segundo o método clássico de FMEA, após determinados os riscos, estes são avaliados quanto ao seu efeito e causa. Após esta avaliação, os riscos são classificados, por meio de uma escala numérica, quanto à sua severidade (S), probabilidade de ocorrência (O) e detecção (D) (Souza, 2012).

Segundo Carpinetti, 2010, a severidade de um risco deve ser avaliada de acordo com efeito de falha que o risco representa sobre o processo, produto e/ou cliente final. A ocorrência do risco deve ser relacionada à probabilidade de a falha vir a ocorrer. E a detecção deve ser avaliada de acordo com a capacidade dos controles do processo “enxergarem” as falhas que o risco pode representar.

De acordo com Souza (2012), diferentes escalas numéricas podem ser encontradas na literatura para classificar os aspectos de severidade (S), ocorrências (O) e detecção (D) do risco, podendo ser mais detalhadas, apresentando até 10 níveis qualitativos, como também mais simples, com menos escalas de classificação. No entanto, a escolha da escala numérica não é algo fixo, podendo ser adaptada de acordo com a ferramenta que se deseja trabalhar.

A multiplicação dos números atribuídos a cada aspecto do risco (SxOxD) fornece um índice de prioridade denominado de NPR (Número de Prioridade de Risco) e através deste número é possível avaliar a importância que este apresenta ao processo e sua prioridade de controle. (Oldenhof et al., 2011)

No entanto, este método clássico de pontuação do FMEA é criticado por alguns autores, pois todos os aspectos de classificação ganham pesos iguais e, segundo estes, a severidade deve ser avaliada com maior critério quanto ao impacto que representa ao processo. (Franceschini & Galetto, 2001).

Desta forma, abordagens alternativas ao FMEA vêm tomando destaque (Souza, 2012), assumindo uma melhor aplicabilidade em processos farmacêuticos.

Conforme as orientações do ICH Q9 (International Conference on Harmonization, 2005), o risco pode ser classificado de acordo com sua severidade e probabilidade de ocorrência, sem analisar neste primeiro momento o aspecto da detecção do modo de falha que este risco representa. Para Palady (1997), esta abordagem caracteriza um modo mais eficiente para a resolução dos problemas, pois são atribuídas ao risco duas avaliações: a Classe do Risco e a Prioridade do Risco.

Deste modo, a combinação da probabilidade da ocorrência do evento de falha e da severidade que o evento representa ao processo e/ou produto (OxS) resulta na classificação da Classe do Risco. (Sandle, 2012; International Conference on Harmonization, 2005).

Assim, para analisar um risco e obter a sua classe, deve ser atribuída uma nota à severidade e probabilidade de ocorrência, podendo esta ser qualitativa ou quantitativa.

Segundo o guia GAMP® 5 (2008), a pontuação pode ser realizada com uma abordagem qualitativa com a atribuição de níveis como: alto, médio e baixo para os aspectos de severidade, ocorrência e detecção.

No entanto, além de avaliar a Classe do Risco para cada etapa do processo, é necessário analisar a prioridade que o risco representa para a segurança do processo e a qualidade do produto. Segundo o guia GAMP® 5 (2008), para determinar a Prioridade do Risco, o parâmetro de detecção do risco deve ser levado em consideração, ou seja, é necessário avaliar se, uma vez ocorrido o evento de falha, o efeito por ele causado apresenta uma detecção baixa, média ou alta.

De acordo com o ICH Q9 (International Conference on Harmonization, 2005), conhecer a Prioridade do Risco de cada etapa favorece a identificação das etapas mais críticas, podendo estabelecer um planejamento do gerenciamento destes riscos, focando primeiramente nos de maior prioridade, seguidos dos de menor prioridade.

Para o modelo proposto de análise de risco para Liberação Paramétrica, a severidade deve ser entendida de acordo com a possibilidade de contaminação microbiológica que o evento de falha pode causar sobre o produto/ou processo, sendo assim, crítico ao sistema de L.P.

A segunda fase da ferramenta de análise de risco deve ser aplicada somente nas etapas consideradas pontos críticos de controle para a L.P.

A segunda fase da ferramenta baseia-se na classificação do risco de acordo com os conceitos da ferramenta de análise FMEA a fim de obter a classe e prioridade que o risco apresenta para o sistema de L.P.

Será utilizada uma abordagem alternativa do FMEA para a ferramenta, de acordo com os conceitos do ICH Q9 (International Conference on Harmonization, 2005; GAMP® 5, 2008; Stoneburner et al., 2002).

Para a ferramenta de análise de risco para L.P, a severidade deve ser entendida de acordo com eventos que possam gerar dúvidas quanto à esterilidade do produto final, como: a possibilidade de contaminação microbiológica ou falhas no processo de esterilização terminal, sendo assim, crítico ao sistema de L.P.

Deste modo são atribuídas as seguintes definições:

- Baixa severidade: existe baixa possibilidade de contaminação e eventos posteriores podem reduzi-la; custo ou perda baixo; menor impacto sobre o processo de esterilização.
- Média severidade: existe uma maior possibilidade de contaminação e eventos posteriores podem reduzi-la; perda ou custo moderado; médio impacto sobre o processo de esterilização.
- Alta severidade: existe grande possibilidade de contaminação e eventos posteriores não podem reduzi-la; alto custo e perda; maior impacto sobre o processo de esterilização.

Em relação à ocorrência, esta pode ser definida conforme a probabilidade do evento de falha ocorrer, causando a contaminação microbiológica ao produto.

- **Baixa ocorrência:** O evento de falha raramente ocorre; quase impossível. Os controles previnem falha ou, pelo menos, impedem de modo significativo sua ocorrência.

- **Media ocorrência:** O evento de falha pode ocorrer de maneira esporádica; o evento é possível, mas já existem controles que podem impedir a ocorrência.

- **Alta ocorrência:** Existe grande probabilidade do evento de falha ocorrer; controles para prevenir a falha são aparentemente ineficientes.

Combinando os parâmetros atribuídos para severidade e ocorrência, obtém-se a matriz de Classe do Risco (Figura 04):

		Ocorrência			
		Baixo	Médio	Alto	
Severidade	Alto	2	1	1	Classe do risco
	Médio	3	2	1	
	Baixo	3	3	2	
		Classe do risco			

Figura 04 – Matriz de classe do risco. GAMP 5 risk assessment method. (GAMP® 5, 2008).

Como pode ser observada na figura 4, a matriz apresenta 3 classes: Classe de Risco 1, o qual apresenta maior magnitude. Classe do Risco 2, o qual o representa uma magnitude intermediária. Classe do Risco 3, o qual apresenta menor magnitude ao processo/produto.

Segundo Stoneburner et al., (2002), de acordo com a Classe do Risco, ações corretivas são necessárias, conforme exposto na tabela 02:

Tabela 02 – Ações corretivas de acordo com a classe do risco

Classe do risco	Descrição das ações necessárias
1	Existe forte necessidade de medidas corretivas. O sistema existente pode ou não continuar a funcionar. Um plano de ação deve ser posto em prática o mais rápido possível para reduzir o risco para classe 2.
2	Ações corretivas são necessárias devendo ser incorporadas em um plano de desenvolvimento a ser executados dentro de um período de tempo razoável.
3	O comitê de L.P deverá discutir que o risco necessita de ação corretiva ou decidir pela aceitação do risco.

No entanto, para se obter um melhor gerenciamento dos riscos, é necessário conhecer a prioridade dos mesmos, sendo possível realizar um planejamento mais eficaz.

Como mostra o guia GAMP® 5 (2008), a Prioridade do Risco pode ser dada pela combinação da classe do risco com o nível de detectabilidade que o efeito de pior caso apresenta.

Para a ferramenta, a detectabilidade pode ser classificada também de maneira qualitativa assumindo níveis baixo, médio e alto.

De acordo com Carpinetti, (2010) a detectabilidade de uma falha deve ser analisada de acordo com os controles atuais do processo.

- **Baixa detecção:** Os controles do processo provavelmente não vão detectar a falha; chance muito pequena de detecção,

- **Média detecção:** Os controles do processo devem detectar, mas isso não é uma certeza.

- **Alta detecção:** Os controles têm boa chance de detectar; quase certamente vão detectar.

Deste modo, a matriz de prioridade do risco, obtida pela combinação da classe com a detectabilidade, assume os seguintes resultados expostos na figura 05.

		Detectabilidade			
		Alta	Média	Baixa	
Classe do risco	1	Média	Alta	Alta	Prioridade do Risco
	2	Baixa	Média	Alta	
	3	Baixa	Baixa	Média	
		Prioridade do Risco			

Figura 05 – Matriz de prioridade do risco. Fonte : GAMP® 5 risk assessment method. (GAMP® 5, 2008).

A ferramenta proposta visa analisar os eventos que podem causar como efeito de pior caso a contaminação microbiológica ao processo e ao produto. Deste modo, conforme apontado nos trabalhos citados anteriormente (Souza, 2006; Iturralde, 1999; Odlag et al., 1984; Layloff, 2002; Chevauer, 1985; Souto, 2008) a detecção microbiana em processos e em produtos farmacêuticos é considerada uma atividade complexa e limitada, de acordo com o nível de contaminação causado por algum evento de falha. Caso este apresente baixos níveis, o teste pode não apresentar uma recuperação eficiente, apresentando um espectro de análise limitado.

Assim, como o modelo proposto visa analisar os riscos que podem causar como efeito a contaminação microbiológica do processo e/ou produto, todos os considerados críticos para a L.P apresentam um nível de detectabilidade baixo, ou seja, de difícil detecção.

Como mostra o guia GAMP® 5, 2008, a Prioridade do Risco pode ser dada pela combinação da classe com o nível de detectabilidade que o efeito de pior caso apresenta. Como no modelo proposto, esta detecção assume somente níveis baixos. A matriz de prioridade do risco obtida pela combinação da classe com a detectabilidade assume os resultados expostos na figura 06.

		Detectabilidade			
		Baixo	Baixo	Baixo	
Classe do risco	1	alta	alta	alta	Prioridade do Risco
	2	alta	alta	alta	
	3	média	média	média	
		Prioridade do Risco			

Figura 06 – Matriz de prioridade do risco. Adaptação ao modelo proposto no GAMP 5 risk assessment method. (GAMP® 5, 2008).

Como é possível observar, a matriz de prioridade apresenta somente dois níveis de classificação do risco: médio e alto. Assim, a análise de risco proposta para a Liberação Paramétrica somente irá analisar riscos de alta e média magnitude ao processo e ao produto, o que condiz ao efeito de pior caso, pois segundo Sandle, 2012, a dúvida sobre a contaminação microbológica de um produto estéril é o pior evento de falha que pode ocorrer.

De acordo com a classificação de prioridade do risco, os classificados com alta prioridade devem ter maior atenção visto que estes podem estar representando falhas mais críticas ao processo, exigindo maior urgência para gerenciá-los.

A tabela 03 a seguir, mostra o exemplo de aplicação da segunda fase da ferramenta, dando continuidade à análise exposta na tabela 01.

Na primeira coluna “Severidade”, foi atribuída ao evento de falha a classificação baixa. Esta foi atribuída, pois de acordo com a observação do processo, o evento de falha “não fechar os sacos corretamente” apresenta baixa possibilidade de causar uma contaminação da matéria-prima, pois os procedimentos de pesagem são realizados em salas classificadas com baixo índice de partículas viáveis e procedimentos posteriores a esta etapa podem auxiliar na redução de uma carga microbiana.

Na segunda coluna “Probabilidade de ocorrência” foi atribuída ao evento de falha a classificação “baixa”. Esta foi atribuída, pois de acordo com a observação do processo, o evento de falha “não fechar os sacos corretamente” raramente ocorre e os operadores que executam esta função

são treinados e reorientados periodicamente quanto às condutas para as boas práticas de fabricação.

Com a combinação da severidade e ocorrência, o risco avaliado apresenta classe nº 3, em que o risco apresenta menor magnitude ao processo/produto.

Posteriormente, atribuiu-se a detectabilidade do evento de falha como baixa, pois caso haja uma contaminação microbológica nesta etapa, a detecção deste desvio é difícil, visto que não há procedimentos de análises microbiológicas nesta etapa da pesagem.

A combinação da classe 3 do risco com o nível baixo de detectabilidade resulta em uma prioridade de risco média. Deste modo, entende-se que o evento de falha de não fechar corretamente os sacos de pesagem exposto no exemplo de aplicação da ferramenta, é considerado um risco de prioridade média à L.P. Como exemplo de gerenciamento, foi apresentada a possibilidade de assumi-lo nesta etapa analisada.

Este exemplo foi o resultado hipotético da análise de uma etapa de pesagem de um processo de fabricação de produtos farmacêuticos com esterilização terminal. No entanto, a aplicação da ferramenta de análise de risco em todas as fases dos processos de fabricação de produtos com esterilização terminal pode trazer informações mais valiosas sobre quais etapas do processo são mais críticas para a prática da L.P, como também, pode-se visualizar melhor quais são as fragilidades do processo, tornando possível um melhor gerenciamento dos riscos que podem impactar no sistema L.P.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Embora seja um tema bastante conhecido e aceito em países como Japão, Canadá, EUA e países da Europa, a L.P é um tema recente no Brasil com poucas publicações nacionais.

Visando a necessidade de trabalhar com o tema L.P, o artigo apresenta um modelo de análise a ser aplicado a processo com esterilização terminal, cujo objetivo é avaliar e classificar os possíveis riscos do processo, sendo possível uma melhor definição dos passos para o gerenciamento e implementação da Liberação Paramétrica.

Com a aplicação do modelo de análise de risco proposto em todas as etapas do processo, é possível avaliar quais etapas são as mais críticas ao sistema L.P e quais merecem um maior controle. Deste modo, o planejamento para a implementação da Liberação Paramétrica pode ser elaborado com base em um gerenciamento de risco estruturado.

Tabela 03 – Exemplo de pontuação e gerenciamento da Análise de Risco para Liberação Paramétrica

		Pontuação do Risco		Gerenciamento do Risco	
Severidade	Probabilidade de ocorrência	Classe do risco	Detectabilidade	Prioridade do Risco	Ações para o controle e verificação do risco
Baixa	Baixa	3	Baixa	Média	Assumir o risco

O artigo também mostrou a situação regulatória atual da L.P no Brasil. De acordo com os compêndios oficiais sobre o tema, ainda há muito trabalho a ser desenvolvido, visando uma harmonização das regulamentações que se relacionam com os conceitos da L.P.

Sugere-se, como próximas atividades deste trabalho, a realização de um estudo pesquisa-ação, com a aplicação prática do modelo proposta em um processo de fabricação de produtos com esterilização terminal de uma indústria farmacêutica de soluções parenterais de grande volume (SPGV).

AGRADECIMENTOS

Priscila Rossi Santarosa e João Luís Elias pelo apoio para a realização deste artigo.

ABSTRACT

Proposed risk analysis model for implementation of parametric release for terminally sterilized products

Parametric release is defined as the release of terminally sterilized batches of sterile products based upon compliance with the defined critical parameters of sterilization without having to perform the requirements under sterility tests. PR is a new issue in Brazil and still unregulated in the country. Thus, there are few national publications that refer to this subject as well as limited information on the regulatory scenario and the adoption of the practice of PR in the country, which makes it important to address the topic. In addition, for the implementation of PR processes with terminal sterilization of products several important aspects should be considered. However, knowing the critical points of the process is essential for releasing a product on the market in a parametric fashion. Seeking deeper understanding of the manufacturing process, the present article aims to propose a model of risk analysis for the implementation of parametric release of products with terminal sterilization. The article also reviews the regulatory status of PR in Brazil briefly discussing the importance of consistent guidelines for the adoption of PR .

Keywords : Parametric Release. Sterility test. Risk Analysis.

REFERÊNCIAS

Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consulta Pública nº 05, de 14 de fevereiro de 2014. Processo nº: 25351.145662/2012-00. Proposta de Regulamento Técnico sobre Liberação Paramétrica de produtos com esterilização terminal. Agenda Regulatória 2013-2014: Tema nº 48. Diário Oficial da União, 18 de fevereiro de 2014.

Athayde A. Sistemas GMP e HACCP garantem produção de alimentos inócuos. Rev Eng Aliment., 1999 jan-fev; 23(5):13-7.

Botet J, Krauklis V. Origem e desenvolvimento do gerenciamento do risco para a qualidade na indústria farmacêutica. Rev FARM Med., 2011 out-nov; 68(12):32-48.

Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Portaria n. 765, de 21 de maio de 2012. Institui o grupo de trabalho no âmbito da ANVISA com o objetivo de elaborar proposta de regulamento sobre Liberação Paramétrica de Produtos com Esterilização Terminal. Diário Oficial da União, 2 de maio de 2012. Seção 2. p. 33.

Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC n.17, de 16 abril de 2010. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. Ministério da Saúde. Diário Oficial da União, n. 73, 19 de abril de 2010.

Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC n. 48, de 20 de setembro de 2011. Concede prazo para que as empresas fabricantes de Solução Parenterais de Grande Volume se adequem às disposições da Farmacopeia Brasileira quanto ao novo período de quarentena para a realização do Teste de Esterilidade. Diário Oficial da União, n. 183, 22 de setembro de 2011. Seção 1. p. 690.

Carpinetti LCR. Gestão da qualidade: conceitos e técnicas. São Paulo: Atlas; 2010.

Chevauer F. Process Parametric Release. The Canadian Regulatory View. PDA J Pharm Sci Technol. 1985 Sep-Oct; 39(5):190-3.

EMA. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Product CPMP/QPW/305/99. Note for Guidance on Parametric Release. London, 1 march 2001.

Farmacopeia Brasileira 5. Edição. Brasília; 2010. v. 1, Cap. 7 - 7.5. p. 336-7.

FDA. Food and Drug Administration. Guidance for industry: submission of documentation in applications for parametric release of human and veterinary drug products terminally sterilized by moist heat processes. Rockville: FDA; 2010.

Franceschini F, Galetto M. New approach for evaluation of risk priorities of failure modes in FMEA. Int J Prod Res. 2001;29(13):2991-3002.

GAMP®5. A Risk-Based Approach to Compliant GxP Computerized Systems, International Society for Pharmaceutical Engineering (ISPE). 5th. ed. 2008. Section 5 – Quality Risk Management.

Gil AC. Como elaborar projetos de pesquisa. 3. ed. São Paulo: Atlas; 1991.

Gil AC. Métodos e técnicas de pesquisa social. 5. ed. São Paulo: Atlas; 1999.

Hock SC, Constance NXR, Wah CL. Forms parenteral products to PAT for Other Pharmaceutical Dosage Toward

- Higher QA: From Parametric Release of Sterile. PDA J Pharm Sci Technol. 2012 Jul-Aug; 66(4):371-91.
- ICH. ICH Harmonised Tripartite Guideline, Q9: Quality Risk Management, Version 4, 2005.
- Iturralde JP. Fabricación de productos estériles. Indústria Farmacêutica, Centro de Estudios Superiores de la Industria Farmacéutica. Madrid: CESIF; 1999:59-60.
- Korczynski MS. Concurrent Validation, and Parametric Release Programs in The Integration of Process Analytical Technologies, Aseptic Processing. PDA J Pharm Sci Technol. 2004 Jul-Aug; 58(4):181-91.
- Layloff T. Parametric Release In Lieu of Drug End-Product Testing: Can We Get There From Here? Regulatory Focus. 2002:14-7.
- Martin KC, Perez AR. GAMP 5 Quality Risk Management Approach. Pharm Eng. 2008 may-jun; 28(3):1-7.
- Moretto LD, Calixto J. Diretrizes para o Gerenciamento de Riscos nos Processos da Indústria Farmacêutica. São Paulo: Sindusfarma; 2011. v 13.
- Mustafa Y R, Chatterjee S. Six Sigma beyond manufacturing: a concept for robust management. Qual Manag J. 2000;7(3):67-78.
- Odling TE, Ocwieja DA, Purohit KS, Riley RM, Young W E. Sterility Assurance for Terminally Sterilized Products Without End-Product Sterility Testing. PDA J Pharm Sci Technol. 1984 Jul-Aug; 38(4):141-7.
- Oldenhof MT et al. Consistency of FMEA used in validation of analytical procedures. J Pharm Biomed Anal. 2011;54(3):592-5.
- Palady P. FMEA: Análise dos modos de falha e efeitos. 5. ed. São Paulo: IMAM; 1997.
- Pharmaceutical Inspection Convention. Pharmaceutical Inspection Co-operation scheme. PIC/S 005 – 3. Recommendation on Guidance on Parametric Release. Geneva, 25 September 2007.
- Richardson RJ. Pesquisa social: métodos e técnicas. 3. ed. São Paulo: Atlas; 2010.
- Sandle T. Application of Quality Risk Management To Set Viable Environmental Monitoring Frequencies in Biotechnology Processing and Support Areas. PDA J Pharm Sci Technol. 2012 Nov-Dec; 66(6):560-79.
- Silva EL, Menezes EM. Metodologia da pesquisa e elaboração de dissertação. 4. ed. Florianópolis: UFSC; 2005.
- Souto C R. Avaliação dos Medicamentos Injetáveis encaminhados ao INCQS no período de janeiro de 2000 a junho de 2006 pelas vigilâncias sanitárias municipais, estaduais e ANVISA. [Dissertação]. Rio de Janeiro: Instituto nacional de Controle de Qualidade em Saúde. Fundação Oswaldo Cruz; 2008.
- Souza FMCV. Critérios para aplicação da Liberação Paramétrica em soluções parenterais de grande volume com esterilização terminal. [Dissertação]. São Paulo: Instituto Racine; 2006.

Recebido em 16 de fevereiro de 2013.

Aceito em 02 de agosto de 2013.

