

CURSO DE

DESVIOS, NÃO CONFORMIDADES E CAPAS (SQF)

SISTEMA DA QUALIDADE FARMACÊUTICA

Categorização de não conformidades, registro e classificação dos desvios, disposição imediata, amostragem, investigação da causa raiz, CAPAs, relatórios de desvios, prazos, overdues e KPIs.

Learn

Here

MATERIAL PROTEGIDO NOS TERMOS DO ART. 7º, INCISO II DA LEI Nº 9.610/1998

Sistema da Qualidade Farmacêutico

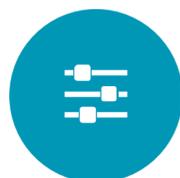
Deve ser abrangente e corretamente implementado, incorporando as Boas Práticas de Fabricação e Gerenciamento da Riscos de Qualidade.

O Sistema da Qualidade Farmacêutico deve ser totalmente documentado, e ter sua efetividade monitorada.



Exigência

Anvisa: Indústria farmacêutica, cosméticos, produtos para saúde, saneantes, fitoterápicos e IFAs.



Sistema da Qualidade Farmacêutico

Garantir a manutenção do Sistema da Qualidade e das BPF

ENTENDA O

SISTEMA DA QUALIDADE FARMACÊUTICO

BPF

Se aplicam a todas as etapas do ciclo de vida do produto, desde a fabricação de medicamentos experimentais, transferência de tecnologia, fabricação comercial até a descontinuação do produto.

Gerenciamento do Risco

O projeto do sistema deve incorporar princípios apropriados do gerenciamento de risco, incluindo o uso de ferramentas adequadas

QUAL O OBJETIVO?

- Avaliação do cumprimento das BPF/GMP
- Detecção de desvios
- Recomendações de ações preventivas e corretivas
- Manutenção e melhoria contínua - SQF/SGQ
- Soma dos arranjos organizados com o objetivo de garantir que os produtos tenham a qualidade exigida para o uso pretendido.
- Evitar risco à saúde do paciente.



CONCEITOS INICIAIS

DESVIOS DA QUALIDADE

Definições

Conceitos importantes para entendimento dos desvios da qualidade.



AQL/NQA

Acceptable Quality Limity ou Limite/Nível de Qualidade Aceitável = É o nível de qualidade mínimo aceitável, ou seja, a quantidade mínima de desvios aceitáveis, dentro de uma amostragem **representativa** de um lote.

ABNT NBR
5426/85



ACQ

Atributos Críticos da Qualidade são propriedades ou características física, química, biológica ou microbiológica que deve estar dentro de um limite, faixa ou distribuição aprovados para garantir a qualidade desejada do produto. Especificações.

ANVISA



DESVIOS

Afastamento dos parâmetros da qualidade, ou seja, não atendimento às especificações, parâmetros, procedimentos ou norma impactando na qualidade do produto.

ANVISA

O que é um CAPA?

Corrective Action

Preventive Action

Ações Preventivas e

Ações Corretivas

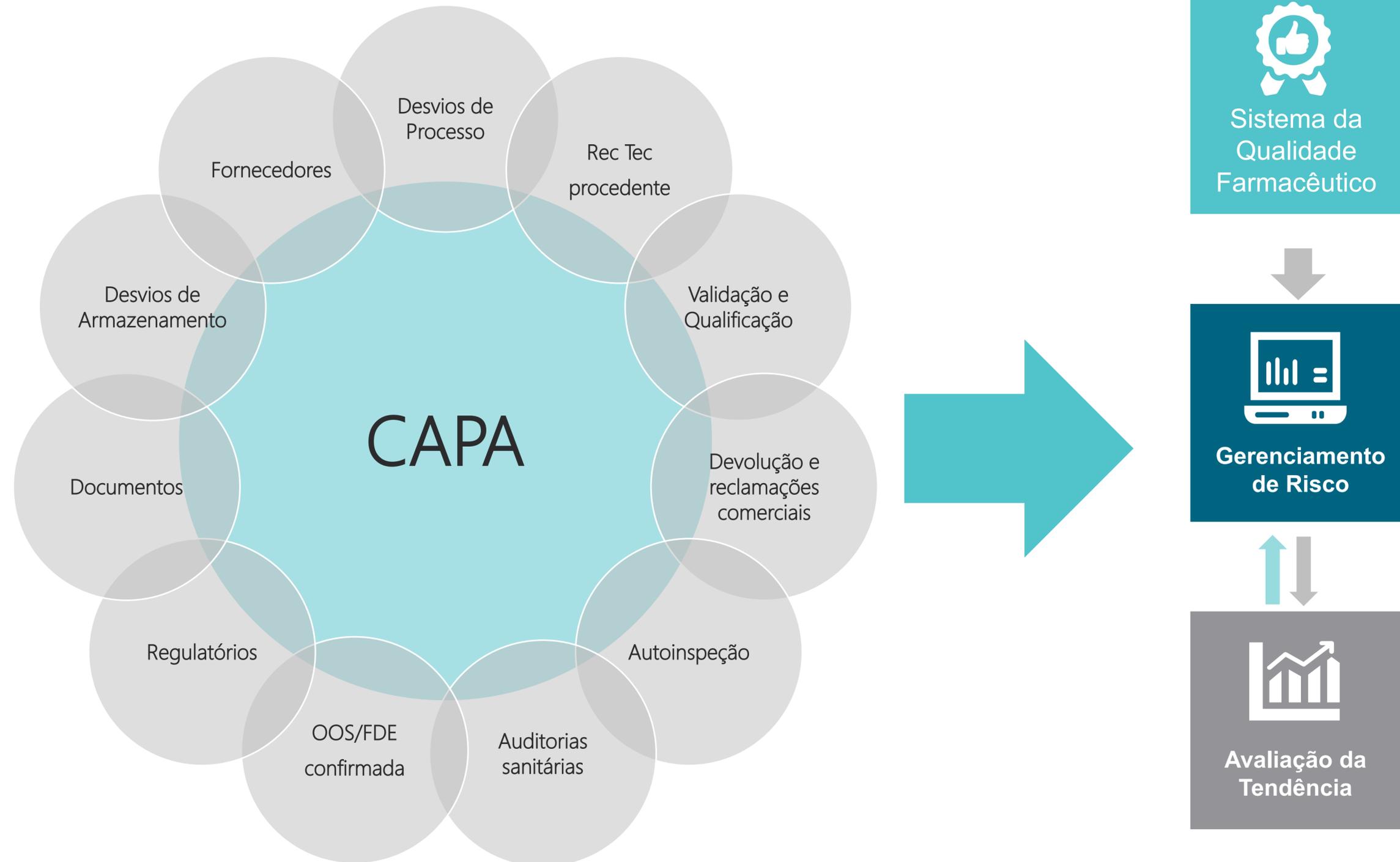
ATENÇÃO!!!

COMPLIANCE

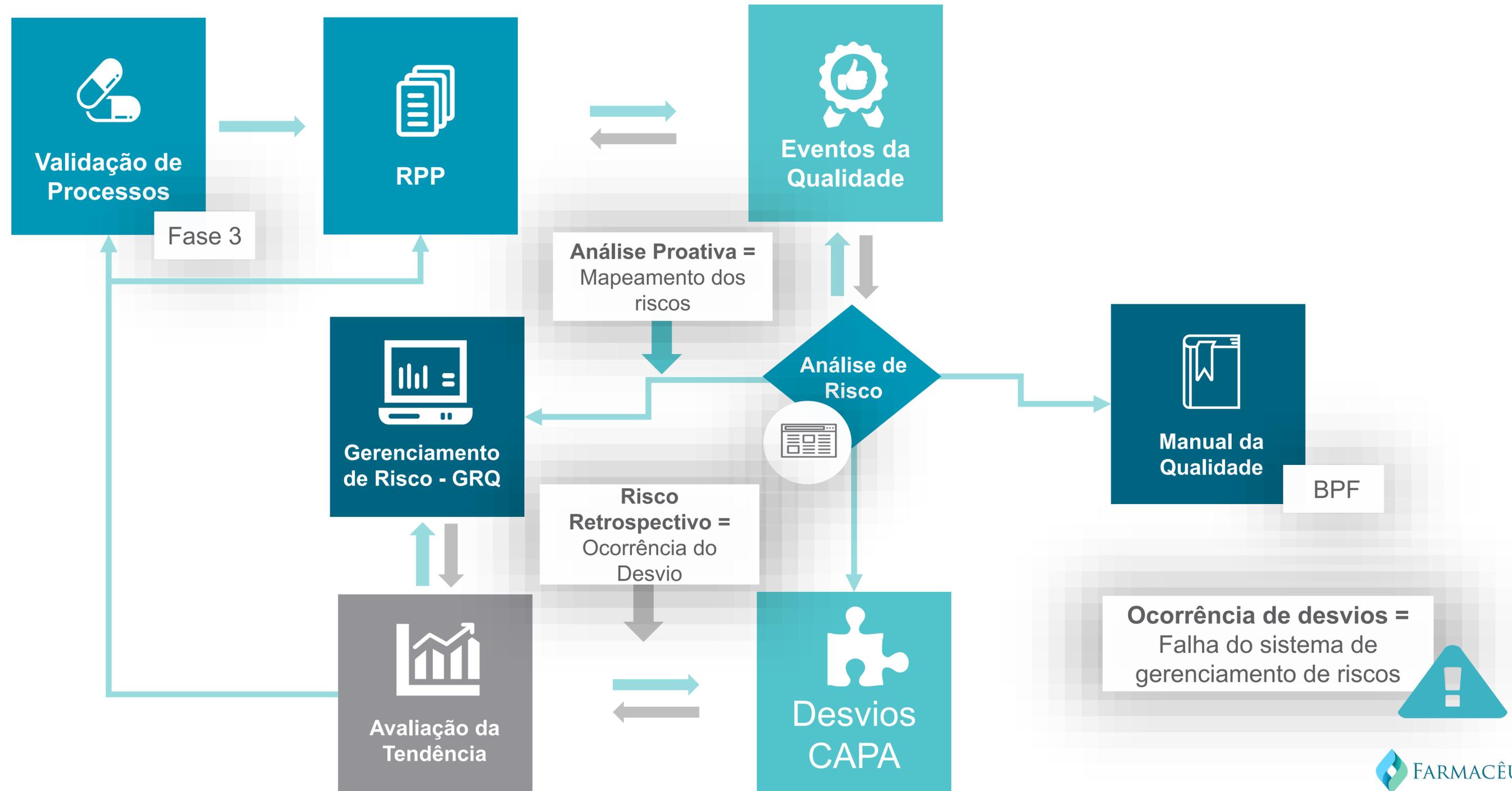
CAPA é a ação corretiva ou preventiva necessária para corrigir, ou prevenir, um desvio da qualidade.

COMPLIANCE

SISTEMA DA QUALIDADE FARMACÊUTICO



SISTEMA DA QUALIDADE FARMACÊUTICO



Abrangência dos desvios da qualidade



Identificação do impacto

Avaliação da abrangência do desvio.

- Desvios pontuais: ocorrência apenas em 1 lote ou em 1 única situação (equipamento, sistema, departamento, atividade, documento, etc).
- Desvios sistêmicos: mesmo desvio detectado em diferentes lotes ou em diferentes departamentos, sistemas, processos ou equipamentos, além do originalmente detectado.



É papel da Qualidade identificar a abrangência do desvio no momento da detecção. Investigação inicial abrangente.

Não se limitar ao item no qual o desvio foi inicialmente observado.

O C O R R Ê N C I A D E

DESVIOS DA QUALIDADE

A ocorrência de desvios da qualidade deve ser interpretada como sendo uma **FALHA DO SISTEMA DE GERENCIAMENTO DE RISCOS**.

2 motivos principais:

1. Desvio novo: Falha na mitigação dos riscos
2. Desvio recorrente: falha nas ações preventivas e nos controles (processos e qualidade).



Todas as ações e controles devem ser eficazes para que o desvio não ocorra.

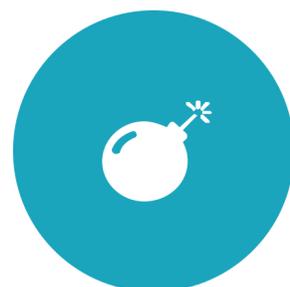
Mapeamento

Todos os riscos/modos de falhas devem ser mitigados para que eles não se tornem desvios.



Menor

Esta classificação se refere ao tipo de desvio “Menor” que não pode ser considerado como crítico ou maior, ou seja, que não afeta a saúde de um paciente ou consumidor, além de não caracterizar como infração grave à uma Norma regulatória ou Lei.



Maior

Refere-se ao tipo de desvio “Maior” que potencialmente podem afetar a saúde, além de causar consequências adversas para o paciente ou para o consumidor, se não forem devidamente ajustadas/corrigidas. Também está relacionada ao não cumprimento em sua totalidade de uma exigência normativa.



Crítico

Refere-se ao tipo de desvio que tem uma alta probabilidade de causar impacto na saúde e/ou consequências adversas no paciente ou consumidor, ou infração à Leis ou Normas Regulatórias, podendo resultar em desvios significativos na segurança, rastreabilidade, confiabilidade, qualidade e integridade dos dados e/ou qualidade do produto.

Criticidade

Classificação dos desvios

Classificação do insumo ou produto de acordo com a criticidade do desvio da qualidade (não conformidade) encontrada.

Aprova

Reprova

FMEA

Análise dos Modos de Falha e dos Efeitos:

FMEA é uma metodologia de análise sistemática criada para orientar e evidenciar em FASE PREVENTIVA as falhas (desvios) POTENCIAIS, de modo a evitar que as mesmas ocorram.

Melhor ferramenta para o GERENCIAMENTO DOS RISCOS.

ÍNDICES:



Gravidade

Ou severidade: Aplica-se somente ao Efeito. Geralmente este índice não pode ser modificado após as ações.



Ocorrência

Ou probabilidade: É a estimativa da probabilidade da causa ocorrer e ocasionar o tipo de falha em questão.



Detecção

É a estimativa de se detectar o tipo de falha, baseado nas formas de controle previstas, ou em níveis de controles



NPR = Grau do Risco

SEVERIDADE X OCORRÊNCIA X DETECÇÃO

Recomenda-se que o NPR seja definido tendo como critério a análise preliminar da SEVERIDADE.

ÍNDICE DE SEVERIDADE OU GRAVIDADE

Índice de Gravidade (GR) ou Severidade (SR)		Impacto no negócio ou na saúde do paciente	Índice de Severidade	
Avaliação	Criticidade		Opção 1	Opção 2
Perigosamente Grave	Crítico	A falha pode levar à morte ou ferimentos permanentes ao paciente. Financeiro:> US \$ 1.000.000	5	10
Extremamente Grave	Crítico	A falha pode causar ferimentos ao paciente. A falha criaria não conformidade com as especificações registradas. Falha provável pode levar a um recall. Financeiro: US \$ 1.000.000		9
Muito Grave	Crítico	A falha pode levar a reações adversas para o cliente. O fracasso criaria o descumprimento de regulamentações de GMP ou registros de produtos. Falha possível levar a recall. Financeiro: US \$ 500.000		8
Grave	Crítico	O insucesso leva à percepção do cliente quanto à questão de segurança. A falha torna(m) a(s) unidade(s) individual(is) inutilizável(is). O fracasso provoca um alto grau de insatisfação do cliente. Recall por motivos de negócios, mas com impacto na Autoridade Sanitária. Financeiro: US \$ 100.000		7
Moderado	Maior	O fracasso provoca um alto grau de insatisfação do cliente/paciente e inúmeras reclamações. Falha não deve levar a um recall. Financeiro: US \$ 50.000	4	6
Moderadamente grave	Maior	Falha provável de causar reclamações isoladas de clientes/pacientes. Financeiro: US \$ 10.000		5
Baixo	Menor	Falha refere-se a questões de forma não-dosagem (como pequenos problemas de embalagem) e pode ser facilmente superada pelo cliente. Financeiro: US \$ 5.000	3	4
Apenas perceptível	Menor	A falha pode ser notada pelo cliente/paciente, mas é improvável que seja percebida como significativa o suficiente para justificar uma reclamação.	2	3
Pouca Importância	Menor	Falha não imediatamente aparente para o cliente. Financeiro: <\$ 1.000	1	2
Muito pouco perceptível	Menor	Falha não seria perceptível para o cliente/paciente. Financeiro: nenhum		1

ÍNDICE DE PROBABILIDADE DE OCORRÊNCIA

Probabilidade de Ocorrência

Avaliação	Descrição	Taxas de falhas possíveis	Opção 1	Opção 2
Muito Alto ou Frequente	Ocorre frequentemente. Falhas persistentes. Mais de uma ocorrência por dia ou uma probabilidade de mais de três ocorrências em 10 unidades ($Cpk < 0.33$ or $< 1\sigma$).	$> 1/10$ ($> 10\%$)	5	10
	Uma ocorrência a cada três a quatro dias ou uma probabilidade de três ocorrências em 10 unidades ($Cpk \sim 0,33$ ou $\sim 1 \sigma$).			9
Alto ou muito provável	Uma ocorrência por semana ou uma probabilidade de 5 ocorrências em 100 unidades ($Cpk \sim 0,67$ ou $\sim 2 \sigma$)	$< 1/10$ ($< 10\%$)	4	8
	Há registro de 10 ocorrências ou uma ocorrência a cada mês ou ainda uma ocorrência em 100 unidades. Falhas frequentes ($Cpk \sim 0.83 \sim 2.5 \sigma$)			7
Moderado ou provável	Ocorre com alguma frequência. Falhas ocasionais.	$< 1/50$ ($< 2\%$)	3	6
	Uma ocorrência a cada três meses ou três ocorrências em 1.000 unidades ($Cpk \sim 1.00$ ou $\sim 3 \sigma$).			5
	Uma ocorrência a cada seis meses a um ano ou uma ocorrência em 10.000 unidades ($Cpk \sim 1,17$ ou $\sim 3,5 \sigma$).			4
Baixo ou pouco provável	Uma ocorrência por ano ou seis ocorrências em 100.000 unidades ($Cpk \sim 1.33$ ou $\sim 4 \sigma$).	$< 1/300$ ($< 0,3\%$)	2	3
	Há registro de pelo menos 1 ocorrência, ou relativamente poucas falhas ou uma ocorrência a cada um a três anos ou seis ocorrências em 10.000.000 unidades ($Cpk \sim 1.67$ ou $\sim 5 \sigma$).			2
Improvável	Uma ocorrência a cada três a cinco anos ou duas ocorrências em 1.000.000.000 unidades ($Cpk \sim 2,00$ OU $\sim 6 \sigma$).	$< 1/100$ ($< 0,1\%$)	1	1

FMEA-MITIGAÇÃO DE RISCOS

ÍNDICE DE DETECÇÃO

Probabilidade de Detecção

Índice de Detecção

Avaliação	Descrição	Chance de detecção	Opção 1	Opção 2
Incerteza absoluta	O produto não é inspecionado ou não é possível detectar o modo de falhas ou não existem controles. Não detectável.	0%	5	10
Improvável ou remota	O produto é amostrado, inspecionado e liberado com base em planos de amostragem de Nível de Qualidade Aceitável – NQA (Acceptable Quality Level - AQL).			9
Remota muito pequena	Pouca possibilidade de se detectar o modo de falha com base nos controles atuais. Pouco provável a detecção. O produto é aceito com base em nenhum defeito em uma amostra.	< 10%	4	8
Muito baixa	O produto é 100% inspecionado manualmente no processo.			7
Baixa	Possibilidade razoável de se detectar o modo de falha com base nos controles atuais. Presença de um único nível de detecção	Entre 10 e 50%	3	6
Moderada	Alguns Controles Estatístico de Processo (CEP) são utilizados e o produto acabado é submetido à inspeção off-line.			5
Moderadamente alto	O CEP é adotado e há reação imediata à condições fora de controle.	Entre 50 e 99%	2	4
Alta	É provável que se detecte o modo de falha com base nos controles atuais. Presença de mais de 1 nível de detecção. Um programa eficaz de CEP está em vigor com capacidades (Cpk) maiores que 1.33.			3
Muito Alta	Todo o produto é 100% inspecionado de forma automática.			2
Quase certo	Certeza absoluta de que o modo de falha será detectado com base nos controles atuais. Detecção certa com os controles vigentes. O defeito é óbvio e há 100% de inspeção automática com calibração regular e manutenção preventiva do equipamento de inspeção.	> 99%	1	1

Para alcançar um índice menor, deve-se melhorar as formas de controle. Quanto maior o índice, pior a detecção

FMEA

GRAU DO RISCO

NÍVEL RISCO	GRAU RISCO - NPR		
Nível 5	Muito Alto	1000	701
Nível 4	Alto	700	301
Nível 3	Moderado	300	201
Nível 2	Moderado	200	101
Nível 1	Baixo	100	1

SEVERIDADE X OCORRÊNCIA X DETECÇÃO

Deve ser avaliado o grau do risco da falha (desvio) e das ações propostas.

GERENCIAMENTO DE DESVIOS DA QUALIDADE

Gerenciamento de Riscos

Gerenciamento de riscos x detecção de desvios

- ✔ Na ocorrência do desvio rever os níveis de detecção e de ocorrência (probabilidade), tanto da falha quanto das ações.
- ✔ A severidade não deve ser aumentada, a não ser em casos de falhas recorrentes ou em casos de desvios sistêmicos.
- ✔ Desvios recorrentes tem sua criticidade (severidade-criticidade) aumentada devido à maior ocorrência e falha nos níveis de detecção. Aplicável em casos de desvios sistêmicos.
- ✔ A revisão das análises de risco devem levar em consideração os históricos dos desvios. Atividade de *compliance*.
- ✔ Rever a tendência



Origem dos desvios da qualidade

Desvios internos



Documentação

Procedimentos, protocolos, etc: desatualizados, incompletos ou incorretos



Autoinspeções e Auditorias

Desvios detectados durante as autoinspeções / auditorias



Validação e Qualificação

Desvios detectados durante os estudos de validação e qualificação



Produção e Almojarifado

Desvios detectados durante o processo de fabricação ou durante o armazenamento



Reclamações Técnicas

Reclamações técnicas: desvios detectados pelo consumidor ou profissional da saúde = queixa técnica



CQ – OOS/FDE

Desvios detectados durante as análises físico-químicas e microbiológicas

Origem dos desvios da qualidade

Desvios internos e externos



Fabricantes e Fornecedores

Desvios provenientes de fornecedores – desvios externos



Transporte

Desvios decorrentes do transporte – desvios externos



Desvios não concluídos

Aumento da criticidade – novo desvio



Regulatórios

Desvios por não atendimento aos requerimentos normativos



Engenharia

Projetos e obras – instalações e reformas



Controle de pragas

Insetos e roedores detectados nas instalações fabris – desvio interno

Etapas do CAPA



Mapeamento dos Desvios x CAPA

Quaisquer desvios significativos devem ser integralmente registrados e investigados com o objetivo de determinar a causa raiz e implementar as ações corretivas e preventivas apropriadas. Etapas do ciclo do desvio:

- *Mapeamento dos riscos (modo de falhas) - FMEA*
- *Classificação dos desvios – resultados das falhas*
- *Detecção do desvio*
- *Registro*
- *Amostragem e revisão do lote*
- *Ação e disposição imediata – interrupção da produção*
- *Investigação da causa raiz*
- *Ações corretivas e preventivas - CAPA*
- *Determinação dos prazos e responsáveis*
- *Follow-up*
- *Implementação da ação e treinamento*
- *Avaliação da eficiência e eficácia*
- *Avaliação da Tendência*
- *Encerramento ou Overdue*



Gerenciamento dos Riscos

Mapeamento dos riscos x ocorrências (desvios)



Ações preventivas

Para que os desvios não ocorram



Ações Corretivas

Eficazes para que os desvios não sejam reincidentes

Mapeamento dos Riscos e Desvios



Gerenciamento de Risco x CAPA

Relação de possíveis desvios ✓

100%
De planejamento - mapeamento

5 – POP de Desvios e CAPA

Inserção dos desvios mapeados e classificados, plano de amostragem e com as ações corretivas imediatas

6 - CAPAs

Desvios encontrados x plano de ação

7 - KPIs

Desempenho e tendência dos desvios x ações - CAPA



Controles do SQF

Para que os desvios não aconteçam

A empresa deve estabelecer controles (existentes ou previstos) para serem implementados em um PROCESSO com a finalidade de PREVENIR a ocorrência de uma falha específica ou DETECTAR se ela ocorreu.



Controles de Prevenção e Detecção



Controle de Prevenção

Este tipo de controle visa evitar que o desvio aconteça, agindo na causa.



Controle de Detecção

Detecta o desvio evitando que o problema passe para frente, ou seja chegue até o paciente/consumidor

DESVIOS

DETECÇÃO

As informações relatadas em relação a possíveis desvios de qualidade devem ser registradas, incluindo todos os detalhes originais, além de sua extensão.

Os desvios devem ser documentados e avaliados de acordo com os princípios do Gerenciamento de Riscos da Qualidade, a fim de apoiar decisões relativas ao nível das investigação e ações adotadas.



CHECK



CHECK

COLABORADORES

TREINADOS NOS DESVIOS DA QUALIDADE

Tipos de Registro

2 formas:

- Físico – Formulário
- Eletrônico – Sistema – validado!

Informações completas

Quaisquer desvios devem ser integralmente registrados e investigados com o objetivo de determinar a causa raiz e implementar as ações corretivas e preventivas apropriadas

Evidência documentada

Fotos, descrição de título, código e versão de documentos, nomes e datas dos responsáveis. Incluir o máximo de informações/detalhes a respeito do desvio.

DETECÇÃO E

REGISTRO DOS DESVIOS

Os resultados que não atenderem aos critérios de aceitação pré-definidos devem ser registrados como um desvio e serem totalmente investigados de acordo com os procedimentos existentes.

Amostragem e revisão do lote

Colaboradores da empresa

Após a identificação do desvio, este deve ser registrado e a amostragem deve ser iniciada, e se necessário, proceder com a revisão parcial ou total do lote.



Registro do desvio

Registrar o desvio e informações sobre o produto/insumo relacionado



Amostragem

Proceder com a amostragem por meio de racional científico, de modo que esta seja representativa ao tamanho do lote



Revisão do Lote

Avaliar a criticidade do desvio x número de amostras defeituosas para determinar a revisão parcial ou total do lote



CAPAs

Ações corretivas imediatas localizadas e abrangentes

Amostragem representativa

Tamanho do lote

O tamanho do lote no qual o desvio foi detectado deve ser avaliado para a obtenção da amostragem representativa

1

Cálculo do tamanho da amostra

O cálculo do tamanho da amostra está relacionado com a quantidade de dados necessários para a tomada de uma decisão correta em uma pesquisa específica. Quanto mais dados mais precisa será a decisão, havendo menor probabilidade de erros

2

Metodologia

Definição do racional para proceder com a amostragem: ABNT NBR 5426/85 ou *Prospective Sample Size and Power* (Poder e Tamanho prospectivo da amostra)

3

CrITÉrios de aceitação

Definição dos critérios para aceitação ou reprovação do número de unidade defeituosas aceitas e / ou necessárias para reprovar o lote - NQA

4



Amostragem

ABNT NBR 5426/85 - Planos de amostragem e procedimentos na inspeção por atributo

Inspeção segundo a qual a unidade de produto é classificada simplesmente como defeituosa ou não (ou o número de defeitos é contado) em relação a um dado requisito ou conjunto de requisitos. Padronizar:

- *Nível de inspeção*
- *Plano de amostragem a ser adotado*
- *NQA x criticidade do desvio*



Porcentagem defeituosa

$$\text{Porcentagem defeituosa} = \frac{\text{n}^\circ \text{ unidades defeituosas}}{\text{n}^\circ \text{ de unidade inspecionadas}} \times 100$$

É o plano de amostragem que determina o número de unidades de itens de cada lote a ser inspecionado (tamanho da amostra) e o critério para a aceitação do lote (números de aceitação e de rejeição).



Desvios Críticos

NQA 0,01



Desvios Maiores

NQA 0,65



Desvios menores

NQA 10,0

NQA X LIMITES DE ALERTA E AÇÃO

Plano de amostragem – Desvios

Ex: Tamanho de lote de 10.000 unids - Nível de inspeção III = 315 amostras

Crítico



NQA 0,01

AC = 0 - Limite de Detecção

RE = 1 - Limite de Ação

Ex: teor

Maior



NQA 0,65

AC = 5 - Limite de Detecção

RE = 6 - Limite de Ação

Ex: Leve desgaste no comprimido

Menor



NQA 10,0

AC = 21 - Limite de Detecção

RE = 22 - Limite de Ação

Ex: Cartucho com pequenas manchas

Determinação do Plano de Amostragem baseado em risco

Gerenciamento do Risco da Qualidade (GRQ)

Etapas da avaliação do risco para determinação do plano de amostragem.



Nível de Prioridade do Risco - NPR

O uso de ferramentas quantitativas para determinar com precisão o plano de amostragem mais adequado.

- *Conhecimento da natureza e extensão dos riscos dos insumos e processos*
- *Determinação do grau de risco para cada insumo e/ou processo*
- *Implantação de ações (CAPA) para redução do risco e reavaliação do NPR*
- *Determinação da técnica de amostragem*
- *Determinação do nível de inspeção e NQA de acordo com o risco final*
- *Determinação da frequência da amostragem*

DEFINIÇÃO DOS TAMANHOS DE AMOSTRA

DEFINIÇÃO DO RISCO

O risco é definido como a combinação probabilidade/ocorrência x detecção x gravidade do desvio (falha). É essencial que os níveis de risco sejam definidos e aplicados uniformemente em todos os processos de forma individual. A Tabela abaixo mostra um exemplo de definições de nível de risco com as classificações de defeitos que as acompanham. Essas definições podem e irão variar de acordo com o(s) produto(s) produzido(s) e seus usos pretendidos.

Risco	Modo de falha	
	Criticidade do desvio	Risco ao paciente
Alto	Crítico	Alto risco para a saúde do paciente. Pode resultar em internação ou morte.
Médio	Maior	Pode resultar em evento adverso grave com necessidade de intervenção médica
Baixo	Menor	Pode resultar em eventos adversos não graves, temporários e reversíveis, não sendo requerida a intervenção médica.

AMOSTRAGEM NA INVESTIGAÇÃO DE DESVIOS

NÍVEL DE QUALIDADE ACEITÁVEL

Há também um terceiro método para determinar técnicas e justificativas estatisticamente válidas para tamanhos de amostra. Este método se baseia na atribuição de AQLs/NQAs com base na aceitação do risco.

A Tabela abaixo mostra exemplo de níveis de NQA de com base no risco. Diferentes níveis de NQA podem e devem ser utilizados com base no limite de determinação de aceitação de risco da empresa (qualidade do produto e saúde do paciente).

NQA	Risco	Modo de falha
		Criticidade do desvio
0,1	Alto	Crítico
0,65	Médio	Maior
1,5	Baixo	Menor

Ferramenta W5H2

Ferramenta para listar causas e efeitos

- ✓ WHAT? (O que aconteceu?): Descreva detalhadamente o que aconteceu.
- ✓ WHY? (Por que fazer?): Justifique.
- ✓ WHERE? (Onde vai ser feito?): Local ou área onde o desvio em questão foi detectado.
- ✓ WHEN? (Quando vai ser feito?): Data da detecção.
- ✓ WHO? (Quem vai fazer?): Responsáveis pela detecção e pela ação.
- ✓ HOW? (Como vai ser feito?): Qual o método, procedimento ou sistemática que será utilizado para determinar a ação - CAPA.
- ✓ HOW MUCH? (Quanto vai custar?): Cálculo do custo estimado da implantação da ação.

DESVIOS

INVESTIGAÇÃO

As investigações sobre desvios de qualidade devem incluir revisão de registros de desvios de qualidade anteriores ou qualquer outra informação relevante para qualquer indicativo de problemas específicos ou recorrentes que exijam atenção e, possivelmente, outras ações regulamentares.



CHECK



CHECK

INVESTIGAÇÃO

DOS DESVIOS DA QUALIDADE

Investigação

Determinação da Causa Raiz

Investigação inicial

No lote com desvio - revisão



Outros lotes

Outros lotes que possam conter partes ou componentes do lote com desvio devem ser investigados.



Documentação

Avaliar se as instruções/informações estão corretas e/ou atualizadas



Validar as informações

Direcione-se ao local para iniciar a investigação



Pesquisa

Verifique a ocorrência de desvios semelhantes



Entreviste

Converse com os colaboradores do setor para obter mais informações sobre a causa.



Ferramentas da Qualidade

Avaliação do desempenho dos departamentos frente à BPF



Diagrama de Ishikawa

✓ Ferramenta para listar causas e efeitos – 6M

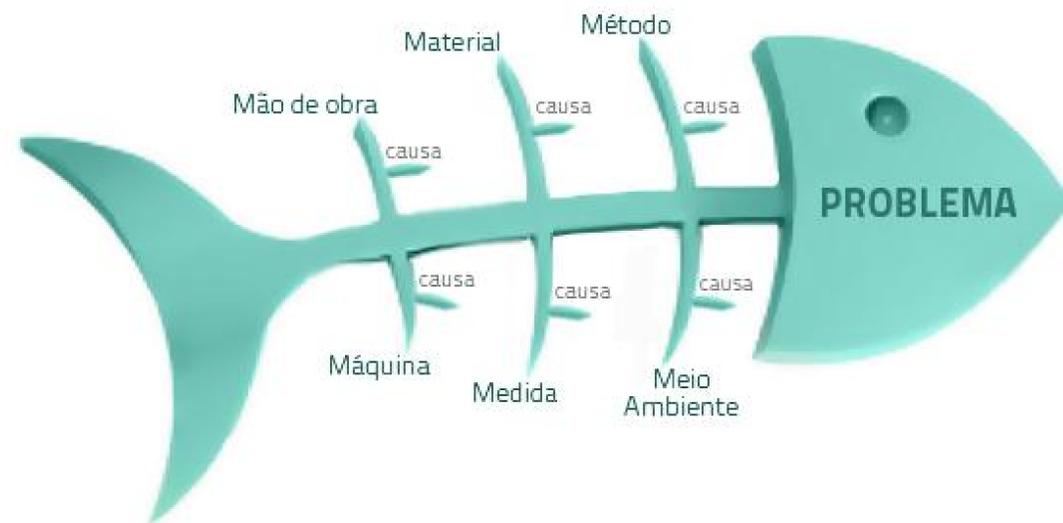


DIAGRAMA DE ESPINHA DE PEIXE

O Diagrama de Ishikawa, também conhecido como Diagrama de Causa e Efeito ou Diagrama de Espinha-de-peixe, é uma ferramenta gráfica utilizada para o Gerenciamento e Controle da Qualidade em processos diversos, especialmente na produção industrial.

[Read More](#)

Uso em Investigação de desvio (CAPA), Rec Tec e OOS/FDE

Originalmente proposto pelo engenheiro químico Kaoru Ishikawa em 1943 e aperfeiçoado nos anos seguintes.

Em sua estrutura, as causas dos problemas (efeitos) podem ser classificados como sendo de seis tipos diferentes quando aplicada a metodologia 6M:

[Learn More](#)

Diagrama de Ishikawa

✓ Ferramenta para listar causas e efeitos – 6M

Mão de Obra

? > Toda causa que envolve uma atitude do colaborador (ex: procedimento inadequado, pressa, imprudência, ato inseguro, etc.)

01
MÃO DE OBRA

Máquina

? > Causa relacionada com o equipamento utilizado

04
MÁQUINA

Material

? > Quando o material utilizado não está em conformidade

02
MATERIAL

Medida

? > Toda causa que envolve os instrumentos de medida, sua calibração, a efetividade de indicadores em mostrar as variações de resultado, se o acompanhamento está sendo realizado, se ocorre na frequência necessária, etc.

05
MEDIDA

Método

? > Quando a não conformidade é decorrente do método utilizado

03
MÉTODO

Meio Ambiente

? > Toda causa que envolve o meio ambiente em si (poluição, calor, poeira, etc.) e o ambiente de trabalho (layout, falta de espaço, dimensionamento inadequado dos equipamentos, etc.).

06
MEIO AMBIENTE

Análise da Causa Raiz e CAPA

Investigação, informações e relatório

Avaliação completa das possíveis causas até que seja possível determinar a causa raiz.



Decisões

Mesmo que as informações necessárias para a compreensão da natureza e extensão do desvio não estejam presentes no início da investigação, ações para redução do risco devem fazer parte do processo de tomada de decisão dentro de um período apropriado.

- *Investigação detalhada da causa raiz – 6M*
- *Justificar os casos nos quais as causas raízes não puderem ser identificadas*
- *Considerar identificação de causas prováveis*
- *Propor ações efetivas*
- *Determinar responsáveis*
- *Determinar prazos coerentes*
- *Avaliar necessidade de investimento*
- *Determinar ações abrangentes, se aplicável*

Relatório de investigação

Causa Raiz

Elaboração de relatório completo

Investigação da causa raiz x CAPA

- ✓ Quando houver suspeita de erro humano, ou este for identificado como a causa de um desvio de qualidade, este deve ser formalmente justificado para garantir que causas reais relacionadas aos processos, procedimentos ou sistemas não sejam mascaradas e negligenciadas.
- ✓ Ações corretivas e/ou ações preventivas (CAPAs) apropriadas devem ser identificadas e implementadas em resposta às investigações.
- ✓ As decisões tomadas durante e após as investigações sobre desvios de qualidade devem refletir o nível de risco apresentado pelo desvio.
- ✓ Avaliar impacto regulatório: pós-registro (especificações, parâmetros críticos, rota produtiva, etc).
- ✓ A eficácia dessas ações deve ser monitorada e avaliada, de acordo com os princípios do Gerenciamento de Riscos da Qualidade.



100%

Das possíveis causas avaliadas



100%

De eficácia das ações - CAPA



Relatório de investigação

E tomada de Decisão - CAPA

A validade e a extensão de todos os desvios de qualidade relatados devem ser documentadas e avaliadas de acordo com os princípios do Gerenciamento de Riscos da Qualidade, a fim de apoiar decisões relativas ao nível das investigação e ações adotadas.



Desvio pontual

Ação corretiva apenas para o lote, equipamento, sistema ou documento que apresentou o desvio



Desvio sistêmico

Ações abrangentes, não limitando-se à correção do desvio inicialmente detectado

Ações Preventivas

Ações para prevenir a ocorrência de um determinado desvio

Ação Corretiva

Ação ou ações para corrigir o desvio da qualidade

Ação Abrangente

Caso um desvio de qualidade seja identificado em um lote, deve-se considerar a verificação de outros lotes e, em alguns casos, de outros produtos, a fim de determinar se eles também foram afetados.

AÇÕES

**CORRETIVAS, PREVENTIVAS E
ABRANGENTES**

MITIGAÇÃO DOS

RISCOS E AÇÕES PREVENTIVAS

Falha na mitigação de riscos e nas ações = falha no gerenciamento dos riscos = desvio



QUALIDADE



CONTROLE



DESVIOS

Ações Preventivas Recomendadas



Produção, validação, garantia e assuntos regulatórios

Mitigar os riscos e propor ações preventivas com a finalidade de prevenção de desvios e possíveis impactos regulatórios e nos estudos de validação.

Objetivo é reduzir os riscos a níveis aceitáveis.



- Definir ações preventivas para cada causa do risco mitigado
- Monitorar a ocorrência
- Melhorar os mecanismos ou níveis de detecção
- Controle de Mudanças x análise de risco
- Propor ações preventivas de acordo com a tendência observada

- ✓ Índice de Severidade Alto: Normalmente não se altera;
- ✓ Índice de Ocorrência Alto: Evitar ocorrência das causas;
- ✓ Índice de Detecção Alto: Melhorar as formas de controle

AÇÃO CORRETIVA X AÇÃO PREVENTIVA

Parâmetros comparativos	Ação Corretiva	Ação Preventiva
Utilização	Depois que o problema acontece	Antes do problema acontecer
Processo	Inicia com a identificação da causa raiz da falha	Inicia com o mapeamento de riscos – <i>Risk Assessment</i>
Natureza	Reativa - retrospectiva	Proativa

CAPA E O USO DAS

FERRAMENTAS DA QUALIDADE

DMAIC

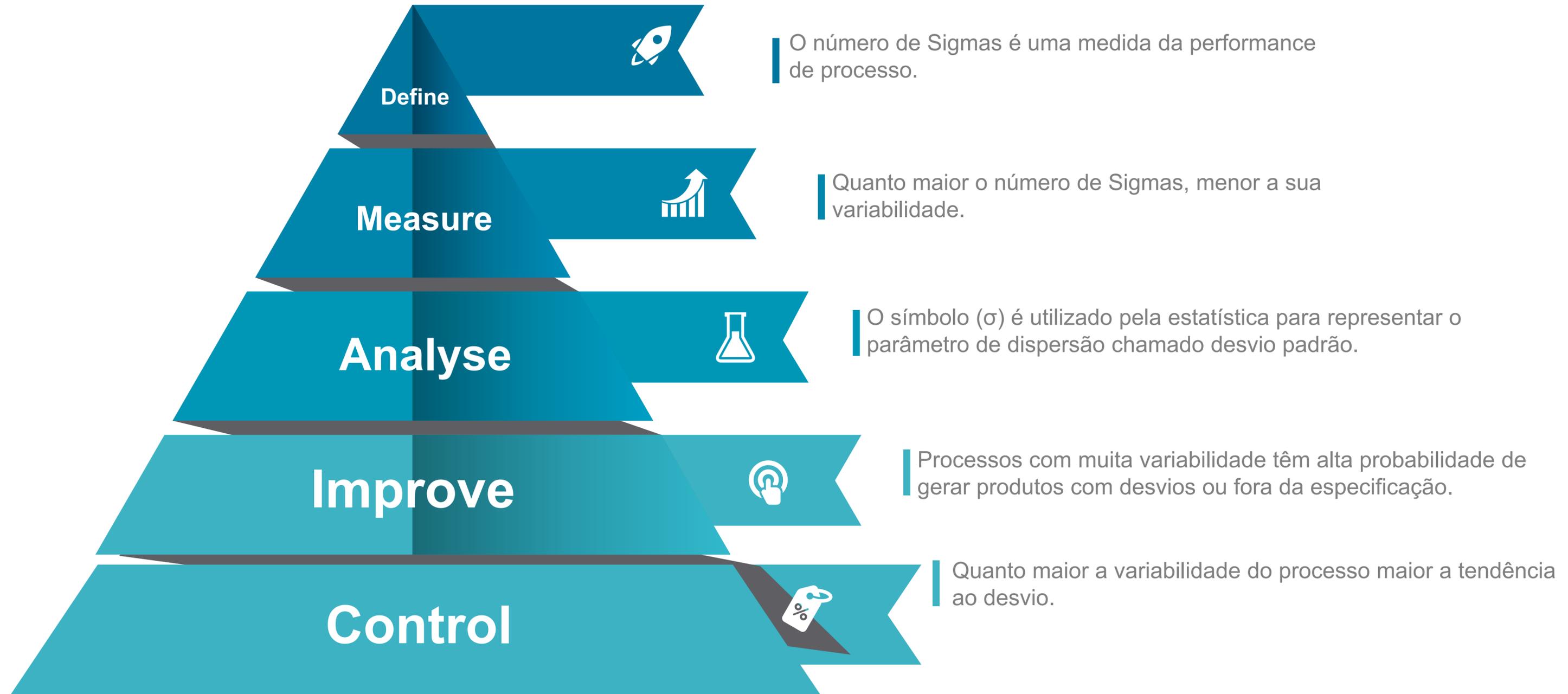
6 sigmas: Definição, medida, análise, melhoria e controle

Ferramentas utilizadas

- ✓ W5H2
- ✓ Is / is not
- ✓ Ishikawa
- ✓ Relação de causas e efeitos
- ✓ A3
- ✓ Plano de Controle
- ✓ Análises estatísticas

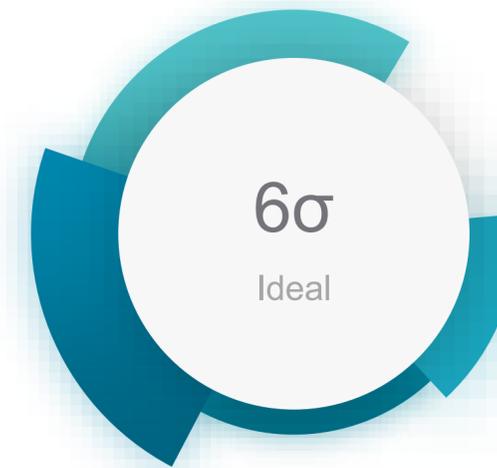
6 Sigma

O 6-Sigma consiste na aplicação de métodos estatísticos em processos com a finalidade de eliminar defeitos. A maioria das empresas opera no nível 3-Sigma, o que equivale a 35 mil defeitos por milhão. O nível 6-Sigma gera apenas 3,4 defeitos por milhão.



**As Normas de qualidade geralmente trabalham com 4σ .
Os 6σ geralmente são utilizados para pequenos projetos.**

6 Sigma



Principais benefícios

- ✓ Diminuição dos custos
- ✓ Aumento significativo da qualidade e produtividade de produtos e processos
- ✓ Acréscimo e satisfação de clientes
- ✓ Eliminação de atividades e etapas produtivas que não agregam valor
- ✓ Mudança cultural benéfica

Melhoria



Produtos
Qualidade assegurada

INVESTIGAÇÃO E CAPAS

12 passos para a determinação dos CAPAs – 6 sigmas - MAIC

Ação ou ações para corrigir o desvio da qualidade

Measure

- 1 - Descrição do problema

W5	Is	Is not
What		
Where		
When		
Who		
Why		

- 2 - Avalie a magnitude do problema/desvio - abrangência

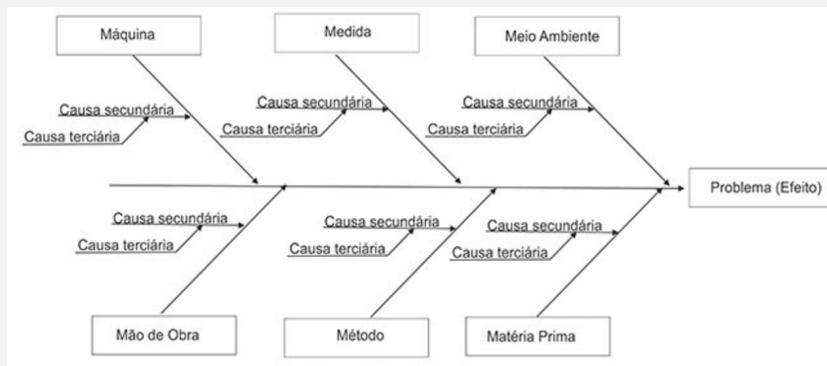


- 3 - Determine quando o desvio começou



Analyse

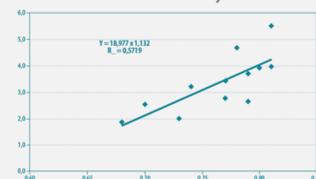
- 4 - Identificação da causa potencial



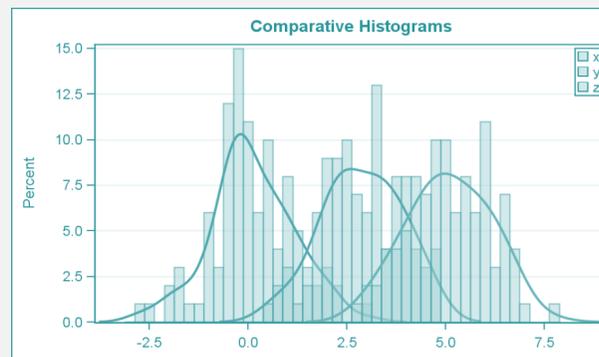
- 6 - Construção da lista de verificação dos efeitos



- 8 - Colete informações adicionais
Ex: Tendência, carta de controle, etc



- 5 - Análise dos dados existentes



- 7 - Comparação das causas e efeitos

Causa	Efeito 1	Efeito 2	Efeito 3	Efeito 4	Efeito 5
Causa 1	X		X		
Causa 2				X	
Causa 3		X			X
Causa 4		X		X	
Causa 5	X				X

Improve

- 9 - Determine a melhor ação
- 10 - Implementação de melhorias
- 11 - Verifique a eficácia da ação.
Ex: Capacidade e cartas de controle.
Curva de Operação (OC) –

Utilize ferramentas estatísticas!!!

Control

- 12 - Implementação do CAPA – Plan Control ou planilha de gerenciamento de CAPAs

ATL Performance Qualification/ Control Plan										Customer: (1.1)	Date Initiated: (2.1)
Process Qualification Team: Carlin Duran, Don Dibert (3.1)										Job # (4.1)	Notes (5.1)
Operation / Description (1.1)	Press / Machine / Device for Manufacture (2.1)	Characteristics / Product (3.1)	Process (4.1)	Measurement / Technique (5.1)	Sample Size (6.1)	Sample Size (7.1)	Control Method / Data Recording Method (8.1)	Reaction Plan (9.1)	Quality (10.1)	Quality (11.1)	
Incoming Material	None	Materials for job	Process	Verify against ATL PO	Per QMS Sect 6	ANSI Z1.4	quartiles, mat. type, width, etc. check for "various"	Visual check of press	Quality NCCA	Quality NCCA	
Press Set up	Press checked for cleanliness	Cleaning	Inspect	Oil, ink, and other contaminants cleaned and removed from press. Specifications for XXX FM XXXX Rev. 2	Visual	N/A	Per Run	Visual check of press	Quality NCCA	Quality NCCA	
Press Run	Delta 1	Seal	Inspect	Monitor and perform stability/capability analysis for all CTQs	Kestrel/Cpk Software	Ongoing TSD	Per run	Performance Qualification and or Quality Engineer Cpk	Quality NCCA	Quality NCCA	
Press Run	Delta 1	Seal	Inspect	Monitor and perform stability/capability analysis for all CTQs	Kestrel/Cpk Software	Ongoing TSD	Per run	Performance Qualification and or Quality Engineer Cpk	Quality NCCA	Quality NCCA	
Primary Packaging	Quality Hold Area	Seal Packaging	Quality / bagging	Individually bag each roll upon roll approval	Visual	Per roll	Per roll	Visual	Quality NCCA	Quality NCCA	
Final Inspection	Quality Dept.	Seal Packaging	Core Tags	Each individual roll identified in core	Visual	100% ID	Each roll	Visual and final inspection report	Quality NCCA	Quality NCCA	
Release of Product	Quality Dept./Shipping	Seal Final Packaging	QC checks before pkg	Qualifies final check to assure all specs and packaging req. are met	Visual	Each unit	Each unit	Quality Dept. batch record release	Quality NCCA	Quality NCCA	

- ✓ Follow-up com os responsáveis
- ✓ Controlar prazos
- ✓ Avaliar a tendência

Ações vencidas viram overdue – novo desvio!!!

Gerenciamento do Plano de Ação



Plan Control

Um desvio pode gerar um ou mais CAPAs

Um CAPA pode ser decorrente de um ou mais desvios

- Os CAPAs devem ser registrados em planilha de controle ou em software especializado (validados)
- Antes de abrir nova CAPA verifique se não há uma ação semelhante em andamento.
- Em caso de recorrência, insira a informação no CAPA existente e revise a matriz de gerenciamento de riscos correspondente
- Determine prazos coerentes
- Avalie a necessidade de investimento e se há *budget* para a implementação
- Os Gestores e os Chefes Operacionais devem dar suporte e fornecer recursos para a implantação do CAPA
- Faça *follow-up* periodicamente com os responsáveis pelo CAPA
- Monitore as tendências

Monitoramento das ações - CAPA

Deve haver uma sistemática de acompanhamento e monitoramento dos Planos de Ações Corretivas e Preventivas (CAPAs). Finalidade:



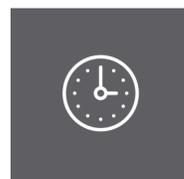
Implementação

Assegurar que as ações corretivas e preventivas sejam satisfatoriamente implementadas e concluídas.



Eficácia

Comprovar (evidência) que a ação implementada foi eficaz, ou seja, de forma correta.



Prazo

Comprovar que as ações foram implementadas dentro do prazo.



Follow up

O *follow up* das ações é de responsabilidade da equipe de inspeção.



Monitoramento

O monitoramento das ações corretivas (CAPAs) é de responsabilidade da equipe de *Compliance* em conjunto com o responsável da área que apresentou o desvio. KPI e tendência



Extensão do prazo

Um controle parcial (ações paliativas) deve ser considerado quando apropriado para garantir a qualidade e observância de processos antes do encerramento da ação.



Prazos

Avaliação e acompanhamento das ações corretivas e seus respectivos prazos (CAPA)



KPIs

Elaboração e monitoramento de KPIs



Qualidade

Classificação de departamentos e atividades com relação à qualidade atendida

Extensão dos prazos das ações - CAPA

A extensão do prazo de uma ação deve ser autorizada pelo gestor da área de da GQ, além de ser justificada.

Os pedidos de extensão de prazo devem conter, no mínimo:

Motivo da solicitação

Descreva quais são os motivos para a solicitação de extensão de prazo

Descrição do CAPA

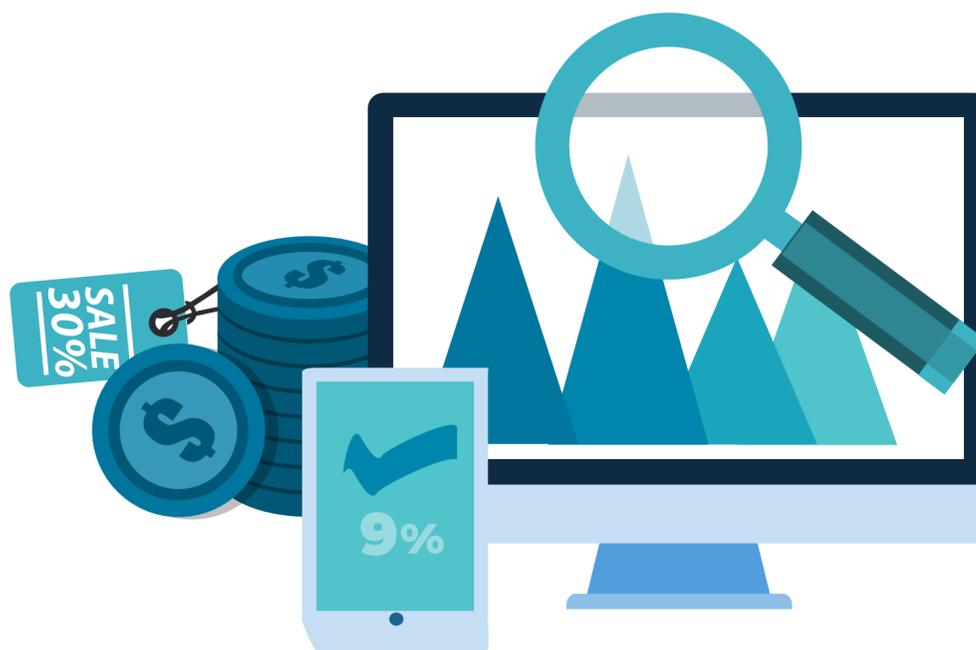
Descrição das ações executadas até o momento

Novo Prazo

Deve existir uma lógica (racional) para o novo prazo solicitado

Impacto

Impacto para o atraso com a definição de ações intermediárias, se necessário.



Caso a extensão não seja aprovada as ações serão consideradas fora do prazo – **OVERDUE** – além de serem consideradas como “novo” desvio.

CAPA

Todas as decisões e medidas tomadas devem ser documentadas.

RISCOS

O prazo das ações deve ser coerente com o nível do risco para garantir a segurança do paciente.

EFICÁCIA

A efetividade das ações corretivas e preventivas deve ser monitorada e avaliada.

COMPROVAÇÃO DA EFICÁCIA

PARA EVITAR
REINCIDÊNCIA DE
DESVIOS

DIFERENÇA ENTRE

EFICIÊNCIA E EFICÁCIA

Sinônimos?

São palavras semelhantes e, muitas vezes, consideradas sinônimos. Mas existe uma diferença fundamental:



EFICIÊNCIA

A eficiência seria o ato de “fazer certo as coisas”. A eficiência é o processo de executar aquilo que foi planejado, ou seja, é colocar a “mão na massa”.

DICA



EFICÁCIA

A eficácia consiste em “fazer as coisas certas”. Ser eficaz é conseguir atingir o objetivo.

DICA

Verificação da eficácia

Erros comuns:

Achar que as evidências documentadas imediatas são forma de verificação da eficácia.

Curto prazo – verificação imediata



Documentos

- ✓ POPs implantados
- ✓ Registros de treinamento
- ✓ OS



Treinamento

Resultado de provas e testes: nota acima de 60%

Periódica e de longo prazo



Tendência

Os registros de desvios de qualidade devem ser regularmente revisados e análises de tendência devem ser aplicadas para a indicação de desvios recorrentes que requeiram atenção adicional.



KPI

Monitoramento dos desvios de qualidade e dos CAPAs - Revisão periódica do gerenciamento do Sistema da Qualidade Farmacêutica

Encerramento dos Desvios

SQF

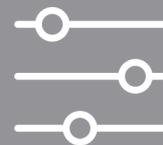


Somente após a implantação de 100% dos CAPAS e comprovação da eficácia – aprovação formal dos gestores relacionado.



Eficácia

Ações efetivas, sem recorrência do desvio



Preenchimento

Correto das informações, ações realizadas com suas respectivas datas



Fotos

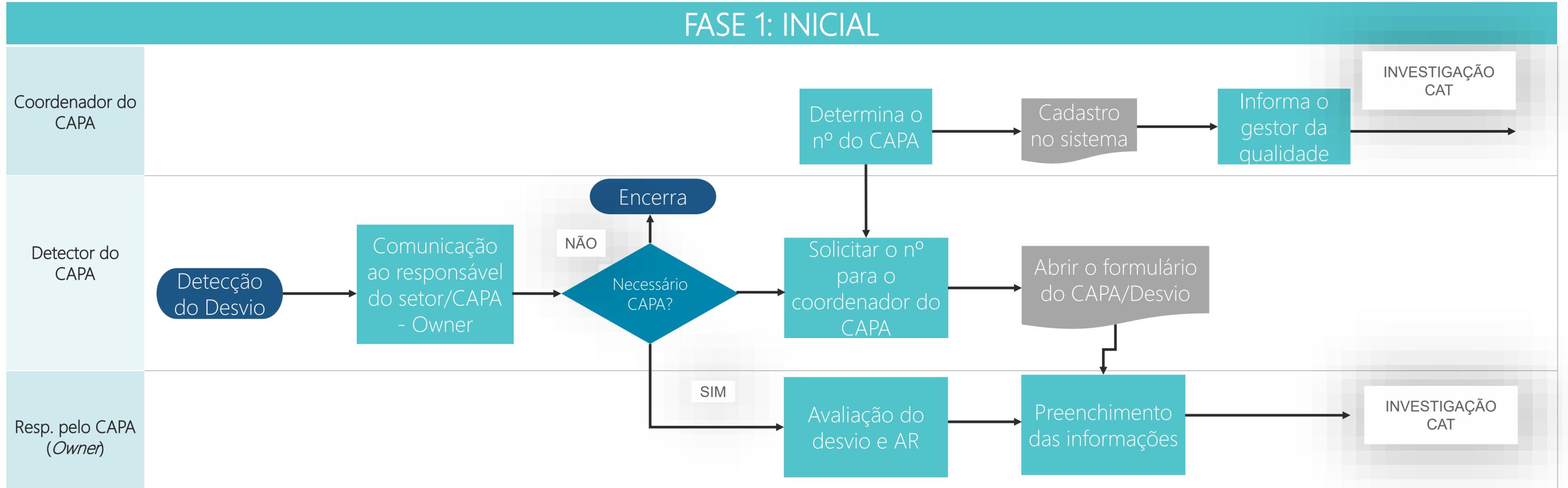
Evidência documentada em casos de CAPAs com pendências de infraestrutura



Conclusão final

Insira comentários, justificativas técnicas, evidências e estudos que comprovem o encerramento com sucesso.

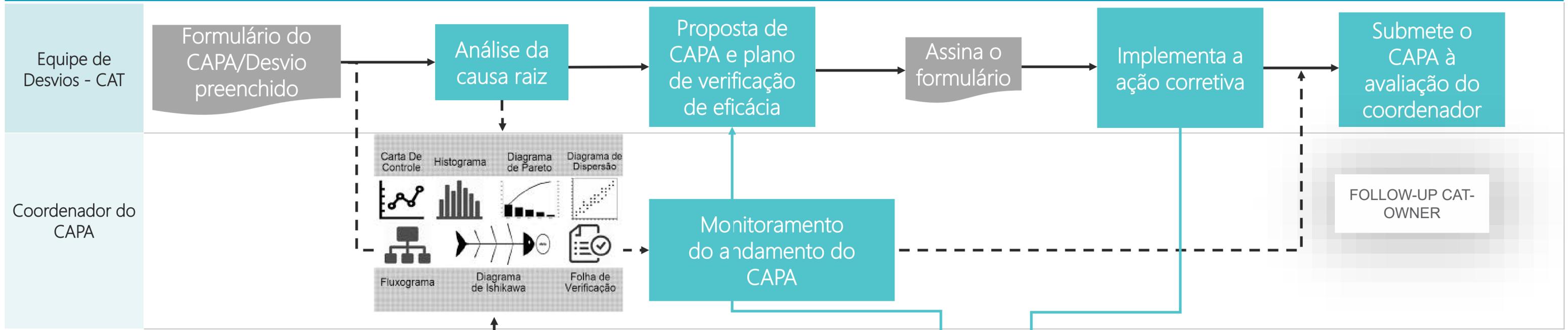
ETAPAS DO CAPA



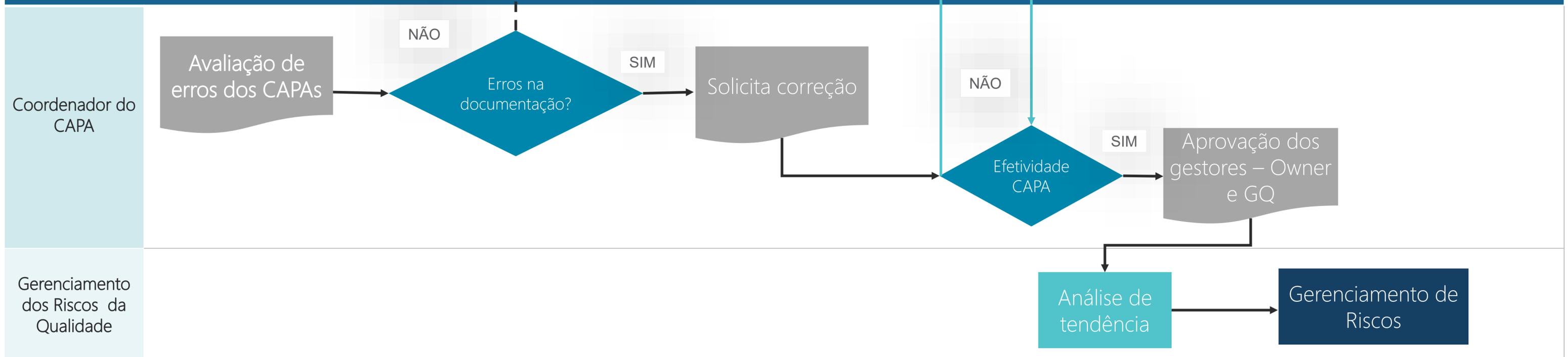
CAT = Corrective Action Team

ETAPAS DO CAPA

FASE 2: INVESTIGAÇÃO E AÇÃO CORRETIVA



FASE 3: FECHAMENTO



Uso de **ferramentas da qualidade** para monitoramento dos CAPAs

Qual a finalidade?

SISTEMA DA QUALIDADE FARMACÊUTICA

INDICADORES DA QUALIDADE

- ✓ Recomenda-se que o departamento da Qualidade tenha um indicador (KPI) para mensurar os resultados referentes aos desvios detectados e a evolução dos CAPAs.
- ✓ A tendência dos desvios deve ser avaliada por meio de ferramentas estatísticas.
- ✓ Deve fazer parte da Revisão Periódica do Gerenciamento do Sistema da Qualidade Farmacêutica

INDICADORES DA QUALIDADE

QUALIDADE

Uso das principais
Ferramentas da Qualidade

Avaliação do
Desempenho

A área de Sistemas da Qualidade deve elaborar o KPI para monitorar:

- ✓ O desempenho dos departamentos x nº de desvios
- ✓ CAPA x atrasos x responsáveis
- ✓ Tipos de desvios x criticidade x ocorrência
- ✓ Ações vencidas (*overdue actions*)
- ✓ Ações em andamento (*in progress actions*)
- ✓ Ações concluídas (*Closed-done actions*)

Diagrama de Pareto

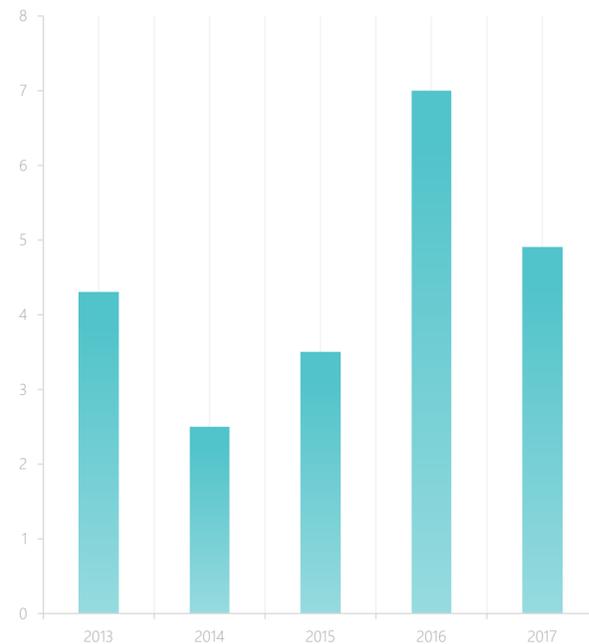
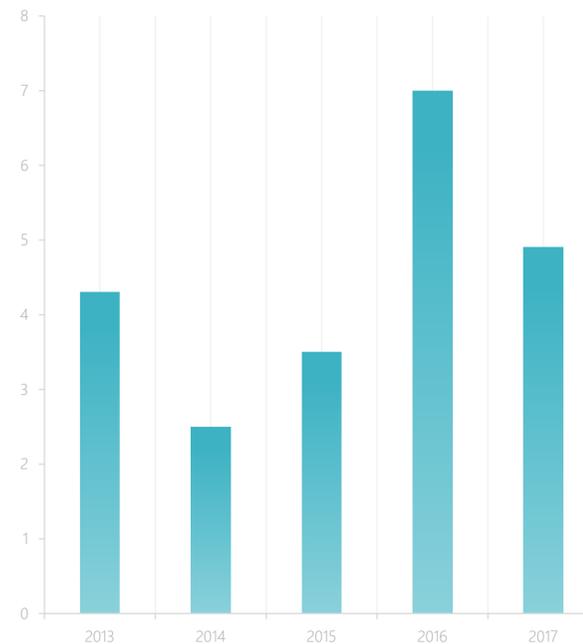


GRÁFICO DE BARRAS

O diagrama de Pareto é um gráfico de barras que ordena as frequências das ocorrências, de maior para menor, permitindo a priorização dos problemas.

[Read More](#)



COMPARAÇÃO

Sua função é permitir uma fácil visualização e identificação das causas ou problemas mais importantes, possibilitando a concentração de esforços sobre os mesmos.

[Read More](#)

Indicado para KPIs

Desvios

O princípio de Pareto: 80% das consequências advêm de 20% das causas, isto é, há muitos problemas sem importância diante de outros mais graves.

A comparação entre os desvios detectados pode ser feita por diagrama de Pareto.

[Learn More](#)

IMPORTANTE!

LIMITES DE ALERTA E AÇÃO

Independente do método ou racional utilizado na amostragem, devem ser definidos limites de alerta e de ação - CAPA

Limite de Alerta

CHECK

Limite de Ação

CAPA

Limites

Devem ser definidos de acordo com a criticidade

- **Limite de ação:** critério estabelecido, exigindo acompanhamento imediato e ação corretiva
- **Limite de alerta:** critérios estabelecidos que dão o alerta antecipado do desvio potencial de condições normais que não são necessariamente motivos para uma ação corretiva definitiva, mas que requerem **AÇÕES DE ACOMPANHAMENTO**



Limite de Alerta

Surgimento de qualquer amostra defeituosa, mesmo dentro do limite aceitável



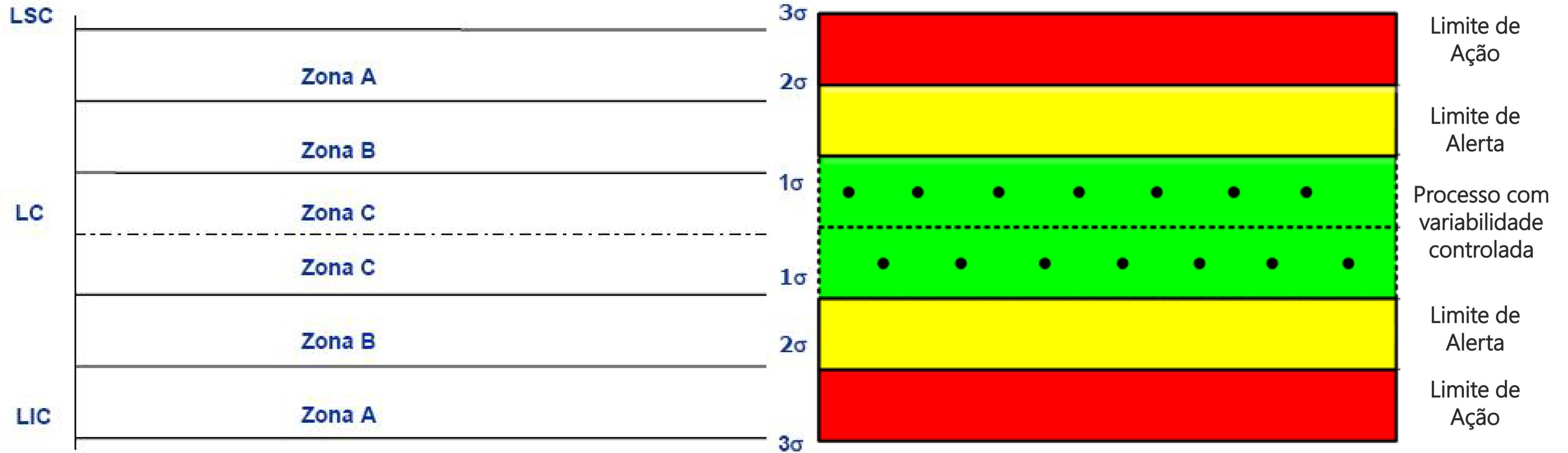
Limite de ação

Quando o número de amostras defeituosas exceder o limite aceitável

10

LIMITES DE ALERTA E AÇÃO

Cartas de Controle



AValiaÇÃO DA OCORRÊNCIA

Avaliações a serem realizadas:



Ocorrência

- ✓ 1º Avaliação da (re)ocorrência de desvios por processo produtivo (produto) em um determinado período após implantação da ação corretiva
- ✓ 2º Avaliação da (re)ocorrência de um tipo específico de desvio na empresa, não exclusivo de um determinado processo, mas sim a ocorrência de forma abrangente em um período de tempo após implantação da ação corretiva.



Eficácia do CAPA x
ocorrência

01

02

DESVIOS DA QUALIDADE

AVALIAÇÃO DA OCORRÊNCIA

1º Situação - Avaliação da Fase 3 da validação de processo pode ser utilizada como indicador da “tendência”.

2º Situação – Avaliação da ocorrência - tendência do surgimento do desvio em outros processos ou sistemas – avaliar se as ações abrangentes foram eficazes

OCORRÊNCIA DOS DESVIOS

VERIFICAÇÃO CONTINUADA

Verificação e monitoramento do processo como ferramenta de análise de tendência

Para avaliação da ocorrência dos desvios de qualidade

ENTENDENDO A

FASE 3 DA VALIDAÇÃO DE PROCESSO

Após a identificação dos **ATRIBUTOS CRÍTICOS DA QUALIDADE** e dos **PARÂMETROS CRÍTICOS DO PROCESSO** é necessário estabelecer um controle continuado do processo

ACQ

Todos os lotes fabricados devem ser **controlados**, com base nos parâmetros e atributos definidos na Fase 1 da validação do processo.

PCP

AÇÃO ABRANGENTE

AVALIAÇÃO DO DESVIO EM OUTROS PROCESSOS

Verificação e
monitoramento da
ocorrência do desvio

Em outros processos ou
sistemas submetidos à ação
abrangente

VERIFICAÇÃO CONTINUADA

Avaliação por meio dos KPIs após a
implantação do CAPA:

- Tipos de desvios x criticidade x ocorrência

KPI

Análise de tendência:

Avaliação do comportamento esperado após
a implantação do CAPA.

- GUT: Gravidade x Urgência x Tendência
- Estatística

GRQ

DESVIOS E AS
FERRAMENTAS
ESTATÍSTICAS

 **ANVISA x Análise de tendência**

Segunda a RDC nº 301/19 da Anvisa:

Art. 340. Ações corretivas e preventivas apropriadas devem ser elaboradas e adotadas em resposta aos desvios de qualidade.

Parágrafo único. A efetividade das ações corretivas e preventivas deve ser monitorada e avaliada.

Art. 341. Os registros de desvios de qualidade devem ser regularmente revisados e análises de tendência devem ser regularmente aplicadas para a indicação de desvios recorrentes que requeiram atenção adicional.

Os resultados do monitoramento de produtos e processos são levados em consideração na liberação do lote, na investigação de desvios e com o objetivo de tomar ações preventivas para evitar desvios potenciais que possam ocorrer no futuro

Fase 3 da Validação de
Processo



Avaliação da Tendência

Mapeamento dos riscos x
ocorrências (desvios)



Ações abrangentes

Ações corretivas devem ser
aplicadas em outros processos
de forma preventiva



Recorrência

Avaliação da recorrência dos
desvios

ANÁLISE DOS DADOS

FERRAMENTAS

ESTATÍSTICAS

As ferramentas estatísticas podem apoiar e facilitar o gerenciamento de riscos de qualidade. Finalidades:

- Permitir uma avaliação eficaz dos dados
- Auxiliar na determinação da significância do(s) conjunto(s) de dados
- Facilitar a tomada de decisões de forma mais confiável

Lista das principais ferramentas estatísticas utilizadas na indústria farmacêutica:

- ✓ Gráficos ou Cartas de Controle
- ✓ Média móvel
- ✓ Histogramas
- ✓ Anova
- ✓ Análise de capacidade de processo
- ✓ Análise de tendência

Avaliação

De tendência dos desvios da qualidade

A P L I C A Ç Ã O D O

CONTROLE ESTATÍSTICO

Diversas ferramentas estatísticas podem ser utilizadas, entre elas técnicas descritivas, como medição e comparação de médias, medianas e desvios padrões.

Técnicas de controle de processo, como capacidade e carta de controle.

Gráficos descritivos e
Análise de normalidade

[VIEW MORE](#)

Análise de linhas de tendência e
Análise da normalidade dos dados

Melhoria contínua

A aplicação da estatística em um processo de melhoria contínua



- Toda a metodologia estatística discutida até então se aplica em um processo de melhoria contínua, por exemplo no **DMAIC**, na fase medir, onde é necessário definir de maneira quantitativa os atributos e parâmetros de um processo.
- Podemos afirmar que sem uma estatística rigorosa, todo o processo de melhoria contínua a se torna ineficaz.

REFERÊNCIAS

- RDC nº 301/2019 - Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos - ANVISA;
- IN nº 47/2019 - Estudos de Qualificação e Validação – ANVISA;
- *PIC/s - Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme – 2018 – Annex 20*
- *PDA Annual Meeting Post-Conference Workshop, “The FDA’s Process Validation Guidance: Meeting Compliance Expectations and Practical Implementation Strategies”*
- *ICH, Q9 Quality Risk Management and Annex 1 (draft)*
- *ICH, Q10 Pharmaceutical Quality System*
- *FDA, Guidance for Industry: Quality Systems Approach to Pharmaceutical CGMP Regulations (Rockville, MD, September 2006).*
- *Process Validation: General Principles and Practices (FDA – 2011);*
- *Process Validation Lifecycle Approach: A Return to Science (PDA & ISPE Joint New England Chapter Process Validation Event Sep 16, 2015)*
- *FDA Lifecycle Approach to Process Validation— What, Why, and How? (PQ Forum. Paul L. Pluta)*
- *Technical Report no 60 – Process Validation – Lifecycle Approach (PDA)*
- *ISO 9001:2015*
- *PDA Annual Meeting Post-Conference Workshop, “The FDA’s Process Validation Guidance: Meeting Compliance Expectations and Practical Implementation Strategies”*
- *FDA, Guidance for Industry: Quality Systems Approach to Pharmaceutical CGMP Regulations (Rockville, MD, September 2006).*
- *WHO (World Health Organization) EU GMP Health Products and Food Branch Inspectorate - Good Manufacturing Practices (GMP) Guidelines – 2009 Edition, Version 2 GUI-0001 – Canada*
- *Estatística Aplicada e Probabilidade Para Engenheiros , Montgomery,Douglas C.,Runger,George C. 6ª Ed. 2016*

DIVULGAÇÃO E CÓPIA NÃO AUTORIZADA

Material protegido nos
termos do art. 7º, inciso II da
Lei nº 9.610/1998

A cópia ou divulgação do material não é permitida,
estando sujeito às penalidades prevista em Lei.



Portal e Consultoria Farmacêuticas

<http://www.farmacenticas.com.br> <https://cursosfarmaceuticas.com.br>

<http://www.consultoriafarmaceuticas.com.br>



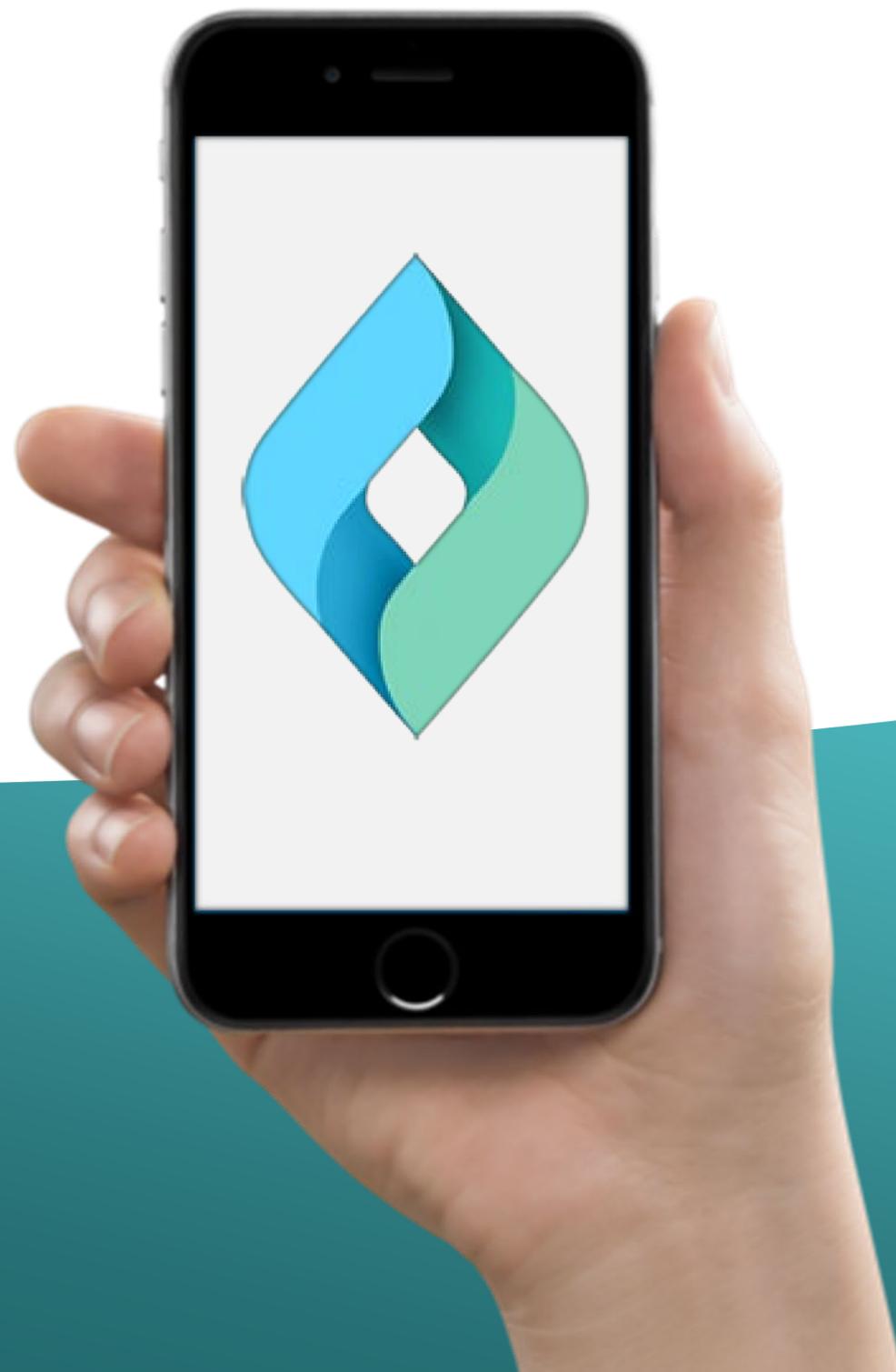
@PORTALFARMACEUTICAS



YouTube FARMACÊUTICAS

Inscreva-se

Like 



MUITO OBRIGADA !!!

Fernanda de Oliveira

Consultora de SQF,
Validação, Qualificação e
Relatórios de PDE.

Consultoria Farmacêuticas

Avenida Marquês de São Vicente, 446 cjs 917 A e B

Tel com: 11 3392 2424

Cel: 11 99296 1326

contato@farmaceuticas.com.br

www.farmaceuticas.com.br

www.consultoriafarmaceuticas.com.br