



INSTITUTO DE PESQUISAS ENERGÉTICAS E NUCLEARES
Autarquia Associada à Universidade de São Paulo

**Implantação e desenvolvimento das Boas Práticas de Fabricação na produção
de fontes de iodo-125 para Braquiterapia**

TATYANA SPINOSA BAPTISTA

**Tese apresentada como parte dos
requisitos para obtenção do Grau de
Doutor em Ciências na Área
de Tecnologia Nuclear - Aplicações**

**Orientadora:
Profa. Dra. Maria Elisa C.M.Rostelato**

**São Paulo
2021**

INSTITUTO DE PESQUISAS ENERGÉTICAS E NUCLEARES
Autarquia Associada à Universidade de São Paulo

**Implantação e desenvolvimento das Boas Práticas da Fabricação na
produção de fontes de iodo-125 para Braquiterapia**
Versão Original

Versão Original disponível no IPEN

TATYANA SPINOSA BAPTISTA

**Tese apresentada como parte dos
requisitos para obtenção do Grau de
Doutor em Ciências na Área
de Tecnologia Nuclear - Aplicações**

Orientador:
Profa. Dra. Maria Elisa C.M. Rostelato

São Paulo
2021

Fonte de Financiamento: CNPq

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte

Como citar:

SPINOSA BAPTISTA, T. ***Implantação e desenvolvimento das Boas Práticas de Fabricação na produção de fontes de iodo-125 para Braquiterapia***. 2021. 91 p. Tese (Doutorado em Tecnologia Nuclear), Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, IPEN-CNEN/SP, São Paulo. Disponível em: (data de consulta no formato: 19/02/2021)

Ficha catalográfica elaborada pelo Sistema de geração automática da Biblioteca IPEN/USP, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Spinosa Baptista, Tatyana
Implantação e desenvolvimento das Boas Práticas de
Fabricação na produção de fontes de iodo-125 para
Braquiterapia / Tatyana Spinosa Baptista; orientadora
Maria Elisa Chuery Martins Rostelato. -- São Paulo, 2021.
91 p.

Tese (Doutorado) - Programa de Pós-Graduação em Tecnologia
Nuclear (Aplicações) - Instituto de Pesquisas Energéticas e
Nucleares, São Paulo, 2021.

1. Boas Práticas de Fabricação. 2. Sistema de Garantia da
Qualidade. 3. Sementes de iodo-125. 4. Validação. 5. BPF. I.
Elisa Chuery Martins Rostelato, Maria, orient. II. Título.

AGRADECIMENTOS

À minha querida orientadora Dra. Maria Elisa Chuery Martins Rostelato pela oportunidade, apoio e confiança para realização desse trabalho. Um ser humano único que tive a oportunidade de encontrar nesta jornada.

A minha família com uma menção especial ao meu marido Josilton dos Santos Soares de Sousa, por seu companheirismo e compreensão nos momentos que perduraram na execução deste trabalho.

Aos doutores Carlos Zeituni, João Moura, Anselmo Feher, Osvaldo Costa e Samir Luiz Somessari pelas preciosas considerações e sugestões que contribuíram para a execução deste trabalho.

Gerente do Centro de Tecnologia das Radiações Dra. Margarida Mizue Hamada por ter promovido grandes oportunidades na divulgação da aplicação de tecnologia nuclear.

Aos funcionários do Centro de Tecnologia das Radiações pelo apoio e contribuição para a realização deste trabalho.

Dra. Bruna Teiga Rodrigues por sua amizade, colaboração e prestatividade que auxiliaram para realização deste trabalho.

Msc. Paulo Domingues de Souza por sua amizade, companheirismo, prestatividade que nortearam a realização deste trabalho. Um grande amigo.

Aos professores da pós graduação, especialmente Dr. Leonardo Godim e Dr. Roberto Vicente, Dr. Wilson Calvo, por todo conhecimento transmitido ao longo desta trajetória.. Muito obrigada aos meus mestres do saber.

Dra. Renata Bazante pelos diversos anos de sincera amizade e parceria.

Aos colegas do grupo de braquiterapia: Andreza Gonzalez, Dra. Carla Daurich, Dra. Dainane Oliveira, MSc. Hamona Novaes, MSc. Lucas Angelocci, Msc. Rodrigo Abreu, MSc. Tiago. pela troca de experiências que contribuíram para o enriquecimento deste trabalho.

À CNPq pelo suporte financeiro concedido para este trabalho.

Ao ser supremo que me promoveu lucidez e consciência na elaboração, execução e finalização deste trabalho.

“Envelhecer é parar de aprender”.

Provérbio chinês.

RESUMO

BAPTISTA, Tatyana S. **Implantação e desenvolvimento das Boas Práticas de Fabricação na produção de iodo-125 para Braquiterapia**. 2021. 80p. Tese (Doutorado em Tecnologia Nuclear) – Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares – IPEN CNEN/SP. São Paulo.

Garantia da Qualidade (GQ) consiste em um conjunto de atividades planejadas e sistematicamente implementadas no âmbito de Sistema da Qualidade, necessárias para garantir que um processo / produto / sistema estão em condições de satisfazer os requisitos da qualidade. Boas Práticas de Fabricação conhecidas como BPF ou internacionalmente como Good Manufacturing Practices (GMP), são um conjunto de procedimentos que visam garantir que produtos sejam consistentemente produzidos e controlados, de acordo com os padrões necessários de qualidade. Estes procedimentos são baseados em normas, nacionais e internacionais, específicas para cada ramo de atividade industrial. As BPFs abrangem todos os aspectos de produção, desde os insumos e matéria prima, instalações e equipamentos até o treinamento e higiene pessoal dos funcionários. Procedimentos operacionais padrão (POP's) escritos detalhados são essenciais para cada processo que possa afetar a qualidade do produto e deve haver sistemas para fornecer provas documentadas de que os procedimentos corretos são seguidos consistentemente em cada etapa do processo de fabricação. Portanto a Garantia da Qualidade incorpora as Boas Práticas de Fabricação (BPF) e outras ferramentas que visam o desenvolvimento de um produto com qualidade. As BPFs tem seus requisitos descritos em resoluções colegiadas da ANVISA e são muito semelhantes a ABNT ISO IEC 17025:2017 e aos princípios das Boas Práticas de Laboratório. O objetivo deste trabalho foi a implantação e o desenvolvimento das Boas Práticas de Fabricação através de um Sistema de Garantia da Qualidade na produção de fontes para Braquiterapia, no Centro de Tecnologia das Radiações – IPEN. Primeiramente todas as etapas de produção foram definidas e descritas em procedimentos, relacionando aos equipamentos, utilidades e instalações necessárias para sua execução. Consequentemente foi avaliado a efetividade da higienização da área produtiva através da determinação do melhor produto de limpeza aplicado (sanitizante) para reduzir a contaminação radiológica superficial a níveis aceitáveis, durante a produção das fontes de iodo-125. Neste caso foi estabelecido um programa de limpeza, onde três diferentes sanitizantes foram testados durante a produção de três lotes de iodo-125, respectivamente: (1) detergente neutro (Extran®); (2) peróxido de hidrogênio (6%) e (3) hidróxido de sódio (1M). Em outra análise, realizou-se um estudo de validação de processo, utilizando dois parâmetros: eficiência na soldagem e detecção de vazamento (estanqueidade) das sementes. A eficiência da soldagem não possui parâmetro estabelecido em normativa, sendo então avaliada visualmente pelo operador, já a detecção de vazamento, deve estar de acordo com o estabelecido na norma ISO 9.978, ou seja, ser inferior a 5nCi. Os resultados de eficiência produtiva foram de 79 a 87% e no estudo de validação para o vazamento em todas as sementes foram abaixo de 5nCi, este último em conformidade com a normativa. De acordo com os resultados relacionados aos métodos de higienização, o melhor sanitizante para remoção da contaminação superficial das sementes de iodo-125, durante a sua produção, foi o peróxido de hidrogênio. Em geral, todos estes dados, indiretamente, foram de suma importância porque avaliaram a implantação do Sistema de Garantia de Qualidade como um todo, além dos POPs elaborados, estando de acordo com os preceitos de “Boas Práticas de Fabricação”.

Palavras Chave: Boas Práticas de Fabricação, BPF, GMP, fontes radioativa selada, procedimento operacional padrão, POP, validação de processo, Garantia da Qualidade, sanitizante.

ABSTRACT

BAPTISTA, Tatyana S. **Implementation and development of Good Manufacturing Practices in iodine-125 production for Brachytherapy.** 2021. 80p. Thesis (Doctorate in Nuclear Technology) Institute of Energy and Nuclear Research – IPEN CNEN/SP. São Paulo.

Quality Assurance (QA) consists of a set of activities planned and systematically implemented within the scope of the Quality System, necessary to guarantee that a process / product / system can accomplish the quality requirements. Good Manufacturing Practices are a set of procedures that aim to ensure that products are consistently produced and controlled, in accordance with the necessary quality standards. These procedures are based on national and international standards, specific to each branch of industrial activity. GMP covers all aspects of production, from inputs and raw materials, facilities and utilities to employee training and personal hygiene. Standard Operating Procedures (SOP's) detailed written are essential for every process that may affect product quality and systems must be in place to provide documented evidence that correct procedures are consistently followed at every step of the manufacturing process. Therefore, QA incorporates the Good Manufacturing Process and other tools that aim to develop a quality product. GMP has your requirements describe in specify documents by ANVISA and they are similar as ABNT ISO IEC 17025:2017 and Good Laboratory Practices. The aim of this work was the implementation and development of Good Manufacturing Practices through a Quality Assurance System in the brachytherapy sources production on Radiation Technology Center IPEN- Brazil. First, all the production steps were defined and described in procedures, relating to the facilities and utilities necessary for this production. Consequently, the sanitization in manufacturing area was evaluated the effectiveness of different surface cleaning products, determining the best to reduce radiological contamination to acceptable levels during the sources production (iodine-125 seeds). For this, it was established a cleaning program for three production lots of iodine 125 seeds using three types of sanitizers: Extran®, hydrogen peroxide 6% and sodium hydroxide 1M. In another hand, the study of process validation was evaluated, and his parameters were: the source welding efficiency and the leakage tests results (immersion test). The welding efficiency does not have an established parameter, since is visually evaluated by the operator, and the leakage detection must be under 5 nCi / 185 Bq, accordingly with the ISO 9978. The observed values were average 79-87% production efficiency and leakage tests were under 5 nCi/seed. According to the results of sanitization, the best choice for removing the surface contamination was the peroxide hydrogen. In general, those values where were important data because they indirectly assessed all the SOP's (standard operational procedures), equipment's, manufacturing area are following the precepts of Good Manufacturing Practices.

Key Words: Good Manufacturing Practices, GMP; brachytherapy sources; Standard Operating Procedures, SOP, process validation; Assurance Quality, sanitization.

LISTAS DE TABELAS

Tabela 1: Exemplo de uma planilha 5W2H.....	47
Tabela 2: Representação geral de uma matriz SWOT.....	48
Tabela 3: Lista Mestra Laboratório de Produção de Sementes de Iodo-125	64
Tabela 4: Teste de eficácia em sanitizantes.....	71
Tabela 5: Porcentagem de eficácia bactericida do sanitizante Oxivir Five.....	70
Tabela 6: Lista Mestra – Setor da Garantia da Qualidade - CETER.....	73
Tabela 7: Controle de Qualidade – produção de sementes de iodo-125	77
Tabela 8: Leitura das atividades das sementes de iodo-125 (produto acabado).....	77
Tabela 9: Tratamento estatístico da leitura da atividade das sementes de iodo-125	77

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Desenho esquemático de implante com sementes radioativas em câncer da próstata	19
Figura 2: Laboratório de produção de sementes com iodo-125 para braquiterapia com suas glove boxes dedicadas a cada etapa de produção.	28
Figura 3: Esquematização das sementes com iodo-125 (em mm).	29
Figura 4: Decaimento do iodo-125: captura eletrônica e conversão interna	30
Figura 5: Evolução da qualidade nos séculos XX e XXI	39
Figura 6: Trilogia Juran para a qualidade	41
Figura 7: Diagrama de Ishikawa.....	43
Figura 8: Gurus da Qualidade.....	44
Figura 9: Representação geral de um ciclo PDCA	49
Figura 10: Ciclo PDCA e as ferramentas da qualidade.....	49
Figura 11: Exemplo de uma folha de verificação.....	50
Figura 12: Exemplo de um Diagrama de Pareto.....	52
Figura 13: Representação geral de um Diagrama de Causa Efeito	53
Figura 14: Representação geral de um Diagrama de Dispersão	53
Figura 15: Tipos de correlação de um Diagrama de Dispersão.....	54
Figura 16: Representação geral de um Gráfico de Controle.	55
Figura 17: Simbologia adotada em um fluxo de processo.....	56
Figura 18: Metodologia FMEA.	58
Figura 19: Fluxograma de produção de sementes de iodo-125.	64
Figura 20: Fluxograma de entrada e saída de pessoas e materiais do laboratório de produção de sementes de iodo-125.....	66
Figura 21: Formulário de teste de estanqueidade	67

Figura 22: Folha inicial do Dôssie de Produção.....	68
Figura 23:Embalagem primária	68
Figura 24: Embalagem intermediária e respectivo rótulo.	69
Figura 25:Embalagem secundária e respectivo rótulo.....	69
Figura 26: Embalagem de transporte com etiqueta sinalizadora de transporte de material radioativo	69
Figura 27: Leitura da atividade radionuclídica de cada semente de iodo-125	78

LISTA DE ABREVIATURAS

AFE – Autorização de funcionamento da empresa
ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BPF– Boas Práticas de Fabricação
Bq – bequerel
CNEN – Comissão Nacional de Energia Nuclear
Ci – Curie
CETER – Centro de Tecnologia das Radiações
GMP – Good Manufacturing Practices
Gy/h – Gray/hora
GQ – Garantia da Qualidade
HDR – High-dose-rate
IAEA – International Atomic Energy Agency
IARC – International Agency for Research on Cancer
INCA – Instituto Nacional do Câncer
IPEN – Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares
ISO – International Organization for Standardization
keV – kilo eletron volt
LDR – Low-dose rate
LF – Licença de funcionamento local
MDR – Medium-dose-rate
mCi – milicurrie
SWOT – abreviação das palavras Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats
PDCA – abreviação das palavras Plan, Do, Check e Action
PSA – antígeno específico da próstata
PET-CT – Tomografia por emissão de pósitron acoplado a tomografia computadorizada
RDC – Resolução colegiada
SOP – Procedure Operational Standard
SGQ – Sistema de Gestão da Qualidade
VISA – Vigilância sanitária local

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
1.1	Câncer – estimativas para o Brasil e para o mundo.....	13
2	OBJETIVOS	16
2.1	Objetivo geral	16
2.2	Objetivos específicos.....	16
2.3	Relevância e originalidade	16
3	REVISÃO DA LITERATURA	18
3.1	Braquiterapia.....	18
3.2	Histórico da Braquiterapia	19
3.3	Laboratório para Produção de Sementes com Iodo-125 para Braquiterapia.....	28
3.4	Produção de sementes com iodo-125.....	29
3.5	Classificação das sementes com iodo-125 para braquiterapia perante a Anvisa.....	31
3.6	Requisitos para produção de sementes com iodo-125 em escala industrial	31
3.6.1	Requisitos para comprovar a eficácia e segurança das sementes com iodo-125.....	32
3.6.2	Regularização da empresa fabricante junto a Anvisa.....	33
3.6.3	Licenciamento de uma instalação radioativa.....	36
3.6.4	Registro ou cadastro do produto médico.....	36
3.7	Sistema de Garantia da Qualidade	36
3.7.1	Qualidade: conceitos e sua evolução	37
3.7.2	Histórico da Gestão da Qualidade	38
3.7.2.1	As eras da qualidade: inspeção, controle, gestão e integração de sistemas.	38
3.7.2.2	Gurus da Qualidade	40
3.7.3	Organização e planejamento da produção.....	45

3.7.4	Ferramentas da qualidade	47
3.7.4.1	Ferramenta 5W2H (plano de ação).....	47
3.7.4.2	Matriz SWOT	48
3.7.4.3	Ciclo PDCA.....	49
3.7.4.4	Folhas de verificação	51
3.7.4.5	<i>Brainstorming</i>	52
3.7.4.6	Diagrama de Pareto.....	52
3.7.4.7	Diagrama de causa e efeito	53
3.7.4.8	Diagrama de Dispersão	54
3.7.4.9	Carta de Controle ou Gráficos de Controle	55
3.7.4.10	Fluxogramas.....	56
3.7.5	Implantação de um Sistema de Gestão da Qualidade.....	57
4	MATERIAIS E MÉTODOS.....	62
4.1	Boas Práticas de Fabricação para produção de sementes com iodo-125.....	62
4.1.1	Área de produção de sementes com iodo-125	63
4.1.2	Implantação de um sistema eletrônico que identifique cada produto (matéria prima, produto intermediário, produto acabado) através de leitura de códigos de barra, permitindo assim a rastreabilidade de toda cadeia produtiva.	63
4.1.3	Implantação do Sistema de Garantia da Qualidade.....	63
5	ANÁLISE E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS	64
5.1	Área de produção de sementes de iodo-125	64
5.2	Implantação de um sistema eletrônico que identifique cada produto (matéria prima, produto intermediário, produto acabado) por meio de leitura de códigos de barra, permitindo assim a rastreabilidade de toda cadeia produtiva.	73
5.3	Implantação do Sistema de Garantia da Qualidade.....	73
5.3.1	Elaboração de documentos relacionados ao Sistema de Garantia da Qualidade como Manual da Qualidade, Fórmula Mestre, Plano Mestre de Validação, Qualificação de fornecedores, Plano de auditorias (internas e externas), desenvolvimento de programa de treinamento, etc.	73
5.3.2	Implantação de ferramentas da qualidade como “Controle de Mudanças” e “tratamento de não conformidade”.....	75

5.3.3	Implantação de programas de certificação de ambientes controlados (glove box) e áreas limpas.....	75
5.3.4	Implantação de um programa de calibração e manutenção preventiva, preditiva e corretiva dos equipamentos / instrumentos.	76
5.3.5	Implantação de um sistema eletrônico de gerenciamento de documentos.	76
5.3.6	Estudos complementares (validação de processo).	77
6	CONCLUSÃO	79
	REFERÊNCIAS	82
	ANEXOS	86

1 INTRODUÇÃO

1.1 Câncer – estimativas para o Brasil e para o mundo

O câncer é um termo genérico para um grande grupo de patologias caracterizadas pelo crescimento desordenado de células, que invadem tecidos normais e muitas vezes, crescem em tecidos distantes do sítio de origem ^[1]. Essas células podem se dividir rapidamente, podendo ser muito agressivas e incontroláveis, determinando a formação de tumores malignos (acúmulo de células cancerosas ou neoplasias malignas) ou uma massa localizada de células, podendo se multiplicar vagarosamente, assemelhando-se ao seu tecido original, caracterizando um tumor benigno ^[2].

O câncer é uma das principais causas de mortalidade na população mundial. De acordo com os dados da International Agency for Research on Cancer (IARC), a incidência global de câncer foi de 14 milhões em 2012 e são estimados 19,3 milhões anuais até 2025. O câncer de pulmão é o mais prevalente mundialmente (13 % do total em 2012), seguido pelo câncer de mama (11,9 %), câncer colorretal (9,7 %) e câncer de próstata (7,9 %). Em relação à predominância de câncer na população, o câncer de pulmão é o mais prevalente nos homens (16,7 % do total), seguido por câncer de próstata (15 %) e colorretal (10 %). Entre as mulheres, o câncer de mama é o mais prevalente (25,5 %), seguido por colorretal (9,2 %) e pulmão (8,7 %) ^[3].

Dados de 2020 do Instituto Nacional do Câncer (INCA) indicam que o câncer de próstata é o segundo mais comum entre os homens no Brasil, sendo estimado mais de 65.840 novos casos no país. Sua taxa de incidência é cerca de seis vezes maior nos países desenvolvidos em comparação aos países em desenvolvimento. Ele é considerado um câncer da terceira idade, já que cerca de três quartos dos casos no mundo ocorrem em homens com idade a partir dos 65 anos. O aumento observado nas taxas de incidência no Brasil, pode ser justificado pelo aumento da expectativa de vida, evolução dos métodos diagnósticos (exames) e pela melhoria na qualidade dos sistemas de informação do país. Alguns desses tumores podem crescer de forma rápida, espalhando-se para outros órgãos e podendo levar à morte ^[4].

A detecção precoce, diagnóstico preciso e tratamento eficaz, incluindo para alívio da dor e cuidados paliativos podem auxiliar nas taxas de sobrevivência dos pacientes. As opções de tratamento incluem cirurgia, quimioterapia e radioterapia, adaptada para o estágio do tumor, tipo e recursos disponíveis ^[1]. O câncer de próstata quando rapidamente diagnosticado, pode ser tratado por braquiterapia, que consiste na colocação de fontes seladas radioativas

(conhecidas como sementes de iodo-125) internamente no paciente, próximo ou em contato a área que necessita de tratamento ^[5, 6].

A utilização da braquiterapia cresceu expressivamente em todo o mundo e vem sendo utilizada por hospitais e clínicas particulares do Brasil. Existem apenas três produtores internacionais das fontes de iodo-125 (BEBIG Eckert & Ziegler; Bard Medical; Best Medical manufactures Best™), no qual o Brasil, realiza a importação desse produto de apenas um fornecedor para distribuição no país. O custo unitário para importação de cada semente é de US\$ 40.00, sendo necessárias cerca de 100 unidades deste produto para cada tratamento, tornando pouco viável um tratamento público em grande escala no país. Além disto, o custo geral de tratamento com braquiterapia é alto, devido à especificidade e qualificação dos profissionais que realizam este procedimento ^[7, 8].

De acordo com a demanda nacional e para obtenção deste produto a um custo acessível à população, foi construído um laboratório de produção de sementes de iodo-125 no Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares – IPEN ^[9, 10, 11]. Atualmente este laboratório está em fase de implantação e em andamento com outros trâmites regulamentares.

As “Boas Práticas de Fabricação”, normalmente conhecidas como BPF ou internacionalmente como Good Manufacturing Practices (GMP), são um conjunto de procedimentos estabelecidos que relacionam práticas produtivas, desde o desenvolvimento dos produtos e a compra de insumos e componentes, passando pelo processo produtivo e armazenamento até a fase de comercialização e acompanhamento dos mesmos no mercado. Esses procedimentos são baseados em normas, nacionais e internacionais, específicas para cada ramo de atividade industrial ^[12].

As “Boas Práticas de Fabricação” (BPF) se aplicam a todas as etapas do ciclo de vida de um produto, desde o desenvolvimento piloto, transferência tecnológica, fabricação comercial até a descontinuação do produto. O departamento da Garantia da Qualidade é responsável por fazer cumprir as BPF ^[12].

As “Boas Práticas de Fabricação” dividem-se em doze princípios básicos a serem implantados nas áreas industriais^[12]:

1. Definir as etapas de produção e que estejam em conformidade com as práticas de BPF de modo controlado e consistente;
2. Seguir os procedimentos operacionais descritos, a fim de evitar contaminações, misturas e erros;

3. Documentar todas as atividades realizadas em cada lote de produção, a fim de haver conformidade e rastreabilidade da produção;
4. Promover treinamento aos operadores nas atividades a serem executadas, conforme descrito nos procedimentos operacionais padrão;
5. Utilização de adequados equipamentos e edificações, a fim de integrar produtividade, qualidade do produto e segurança do trabalhador;
6. Realizar manutenções apropriadas às áreas fabris e aos equipamentos (manutenção preventiva, corretiva e preditiva);
7. Realizar calibração, qualificação e certificação nos equipamentos a fim de garantir o cumprimento das BPF;
8. Poder definir, desenvolver e demonstrar claramente a competência do trabalho executado em conformidade com preceitos estabelecidos pelas agências reguladoras, de acordo com as normas, regulamentos, diretrizes de cada ramo de atividade fabril;
9. Proteger produtos contra contaminação, por meio de programas de sanitização nos ambientes de fabricação, embalagem e controle de qualidade;
10. Gerar qualidade ao produto, por meio do controle sistemático dos materiais (produção, embalagem, etiquetamento, testes / ensaios, distribuição e marketing);
11. Realizar validações (por exemplo, processo, limpeza, entre outros) a fim de garantir a reprodutibilidade em cada lote de produção e prevenção da ocorrência de contaminação cruzada que possa comprometer a produção.
12. Conduzir auditorias periódicas, a fim de verificar a consistência dos métodos de produção (conformidade e performance).

Para a comercialização de produtos (principalmente medicamentos, dispositivos médicos para saúde) é necessário a avaliação do setor produtivo e imprescindível a obtenção do certificado de Boas Práticas de Fabricação. A obtenção deste certificado se dá através de uma inspeção na unidade fabril, por uma equipe de auditores selecionados pela agência reguladora (Anvisa) para avaliar se o local possui as condições adequadas para produção segundo preceitos das BPF ^[12].

Portanto o desenvolvimento e implantação das BPF na produção de sementes de iodo -125 visam garantir que produtos sejam consistentemente produzidos e controlados, de acordo com os padrões necessários de qualidade e ainda, possibilitam sua comercialização.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

O presente trabalho tem por objetivo a desenvolvimento e implantação dos preceitos de “Boas Práticas de Fabricação” no laboratório de produção de sementes de iodo-125, através da elaboração de documentos, fluxogramas e implantação de ferramentas da qualidade, segundo normativas estabelecidas pelos órgãos reguladores do setor (ANVISA e CNEN).

2.2 Objetivos específicos

- Proporcionar integração dos preceitos de produção em instalações radioativas, “Boas Práticas de Fabricação” de correlatos médicos emissor de radiação e diretrizes básicas de radioproteção, ou seja, melhor interpretação destes preceitos estabelecidos em suas respectivas normativas;
- Elaborar toda a documentação referente a todas as etapas de produção, controle de qualidade, rotulagem, embalagem, testes de controle em processo, etc;
- Implantar de programa de limpeza especializada nas *glove boxes* e áreas produtivas;
- Estabelecer monitoramentos ambientais antes e durante as etapas de produção, levando em consideração a questão da proteção radiológica envolvida nestas atividades;
- Adequar e aperfeiçoar o Sistema da Garantia da Qualidade existente no CETER.

2.3 Relevância e originalidade

Em relação as diretrizes de “Boas Práticas de Fabricação” para produção de sementes de iodo-125, não foram encontrados em periódicos ou *guidelines* nacionais e internacionais, informações relacionadas a produção de sementes de iodo-125 seguindo os preceitos de BPF. Em relação aos quatro produtores internacionais, não houve evidência na literatura que contemplasse tal prática, tendo em vista que estes produtores têm seu segredo industrial protegido por patentes, resultando na não divulgação de informações relacionadas a esta temática.

No Brasil, algumas normativas da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) indicam apenas algumas diretrizes para a produção de sementes de iodo-125, assim como as da

Comissão Nacional de Energia Nuclear (CNEN), mas não há uma harmonização entre elas. Logo, se tornou evidente e de grande valia a implantação e desenvolvimento de “Boas Práticas de Fabricação” no laboratório de produção de sementes de iodo-125 do IPEN, que pudesse proporcionar grande conhecimento nas questões de adequação as normativas exigidas pelos órgãos reguladores. Deste forma, todos os protocolos, formulários, documentações e fluxogramas referentes às atividades no laboratório de produção de sementes de iodo-125 foram elaborados com o objetivo de uma harmonização entre as normativas estabelecidas por estes órgãos reguladores nacionais.

Ressalta-se que as novas soluções desenvolvidas e implantadas neste projeto harmonizaram-se às exigências da CNEN e da Anvisa e foram importantes para a criação de um *guideline* para futuras indústrias produtoras de sementes com iodo-125 no país e no mundo.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Braquiterapia

A braquiterapia tem uma longa história no tratamento de neoplasias e é uma modalidade tão antiga quanto o uso da radioterapia para tratamento do câncer. O termo braqui origina-se do grego e em português significa “perto”. Na braquiterapia, fontes seladas contendo material radioativo são dispostas no interior da cavidade, onde se encontra o tumor (implante intracavitário) ou no interstício do tecido, como por exemplo nas mamas (implante intersticial). Após a implantação, as fontes seladas liberam a dose na região, por um curto período de tempo (implante temporário) ou até ocorrer o decaimento radioativo da fonte implantada (implante permanente). A área a ser tratada é atingida pela maior parte da radiação através de um planejamento de dose dimensionada a preservar os tecidos sadios adjacentes, ou seja, a dose recebida nestes tecidos é significativamente reduzida devido ao planejamento estratégico da dose a ser liberada próxima ou em contato com o tumor ^[13].

A utilização da braquiterapia pode ser independentemente ou em combinação com outras técnicas terapêuticas, como a cirurgia, radioterapia de raios externos (teleterapia) e quimioterapia ^[6].

A taxa de dose utilizada na braquiterapia refere-se ao nível ou ‘intensidade’ com que a radiação é fornecida ao meio circundante e é expressa em Grays por hora (Gy/h) ^[13]:

- a) **baixa taxa de dose (LDR, low-dose rate):** implica a implantação de fontes com taxa de dose de até 2 Gy/h. A braquiterapia de baixa taxa de dose é habitualmente utilizada em câncer de próstata, cavidade oral, orofaringe e sarcomas.
- b) **média taxa de dose (MDR, medium-dose rate):** implica a implantação de fontes com taxa de dose média entre 2 a 12 Gy/h
- c) **alta taxa de dose (HDR, high-dose rate):** implica a implantação de fontes com taxa de dose excedente a 12 Gy/h. As aplicações mais comuns da braquiterapia de alta taxa de dose são em câncer de próstata, colo do útero, esôfago, pulmões e mama.

No tratamento do câncer de próstata, sementes de iodo-125 com baixa taxa de dose (LDR) podem ser utilizadas como implantes temporários ou permanentes, com aplicações intersticiais

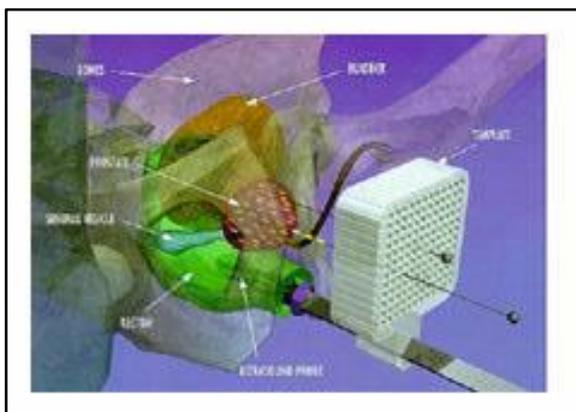
ou por meio de aplicadores de superfície. Elas podem ser utilizadas como terapia primária, terapia adjunta e para tratamento de recidiva de tumores [8].

A fonte selada radioativa em forma de semente é constituída por:

- um núcleo que contém o iodo-125 e um marcador radiológico (material de alta densidade que possa ser identificado em imagens radiográficas), podendo ser ouro, prata, cerâmica, resina, etc;
- uma cápsula de material biocompatível que envolve o núcleo, mais comumente de titânio ou aço inoxidável.

As sementes com iodo-125 são colocadas na próstata utilizando cateteres (agulhas) inseridos através do períneo até chegar à próstata, conforme a prescrição recomendada na figura 1 [8].

Figura 1: Desenho esquemático de implante com sementes radioativas em câncer da próstata (8)



Fonte: ROSTELATO, M.E.C.M, 2005.

As sementes com iodo-125 para tratamento de baixa dose LDR implantadas na próstata não causam complicações futuras aos pacientes, visto que, são constituídas de material biocompatível. Após dois anos de implantação, as sementes emitem baixíssimos níveis de radiação. A eficácia do tratamento tem sido relatada em torno de 85-95% e suas principais vantagens foram, respectivamente: a acentuada diminuição da dose fora da área do implante; a preservação de tecidos saudáveis; a menor incidência de efeitos colaterais, como impotência e incontinência urinária, comparada aos tratamentos convencionais e a rápida recuperação [5,10].

3.2 Histórico da Braquiterapia

Um breve panorama histórico, permeando desde a descoberta do raio X e radioatividade até o desenvolvimento da braquiterapia.^[14]

1895:

- Descoberta do raio X por Wilhelm Konrad von Röntegen e no mesmo ano, Henri Becquerel descobriu a emissão espontânea de raios em uma amostra de urânio, similar a descoberta de Röntegen.

1898:

- Marie Curie e Pierre Curie descobrem dois elementos radioativos: polônio e rádio, originados de uma amostra de urânio.
- Pierre Curie recomendou o uso destes isótopos radioativos (polônio e rádio) para o tratamento do câncer.
- Alexander Graham Bell fez uma indicação similar a Pierre Curie, sugerindo o mesmo uso terapêutico nos Estados Unidos.
- Uso da radiação ionizante na medicina.

1901:

- Marie Curie e Pierre Curie prepararam pequenas fontes de rádio (0,396 g de sulfato de rádio) e disponibilizaram em uma superfície de um aplicador. Essas fontes foram utilizadas no tratamento de lupus, no hospital de St. Louis em Paris .
- Início ao tratamento de tumores malignos com braquiterapia.

1903:

- Uso da braquiterapia ginecológica decrita por Margareth A. Cleaves (Nova York) em um paciente com câncer cervical uterino inoperável. Nesta braquiterapia, foi utilizada 700 mg de brometo de rádio acondicionado em um tubo de vidro.
- As radiações emitidas pelo elemento rádio apresentaram efeitos biológicos similares aos raios X.
- Becquerel juntamente com Marie Curie e Pierre Curie, receberam o Prêmio Nobel de Física, pela descoberta da radioatividade.

1906:

- Morre Pierre Curie em um acidente na rua e Marie Curie dedica-se continuamente aos trabalhos que ambos iniciaram.
- Danne, Dominici, Degrais e Wickham criaram o primeiro laboratório - Radium Biological Laboratory - para estudo e produção de rádio em Paris.

1908:

- Ernest Rutherford ganha o Prêmio Nobel da Química pela descoberta da radioatividade artificial.

1909:

- Finze começou a tratar pacientes utilizando o elemento rádio, na Inglaterra.
- Primeiro tratamento de câncer de próstata relatado em uma reunião científica (Associação Francoasa de Urologia).
- Henri Minet utilizou para tratamento de câncer de próstata, bexiga e uretra 10 mg de rádio em um tubo de prata, aplicando-o através de um cateter na uretra.
- O urologista, Octave Pasteau, e o radioterapeuta, Paul-Marie Degrais, começaram a tratar pacientes com câncer de próstata com aplicação de rádio intracavitário, mas seus relatos não foram divulgados por muitos anos. Eles usaram uma cápsula de prata, contendo de 10 a 5 mg de sulfato de rádio, dispostos na ponta de um cateter urinário. Cinco sessões de tratamento, com duração de 2 a 3 horas foram conduzidas por 2 semanas. Este tratamento pode ser repetido periodicamente (manutenção anual) até pacientes terem uma resposta completa da involução do tumor.
- Octave Pasteau justifica sua preferência pela braquiterapia em detrimento da prostatectomia, segundo seu relato: “o tratamento curativo do câncer de próstata por prostatectomia é uma verdade ilusória. Tal prática é perigosa e nos fornece na maioria das vezes por resultados temporários, enquanto que os tumores são particularmente suscetíveis a influência do rádio”.
- Degrais e Wickham publicam seu primeiro livro, descrevendo a 1ª terapia com rádio em Paris, que posteriormente foi traduzido para o inglês.
- Fundação do Instituto de Rádio por Marie Curie em Paris, projetado para o estudo da radioatividade e os efeitos biológicos da radiação ionizante. Este Instituto foi dividido

em 2 laboratórios: Pavilhão Curie e Pavilhão Pasteur, dirigido por Claudius Regaud (professor de histologia e patologia).

- Fundação da Casa de Rádio (laboratório) em Estocolmo e início do tratamento de câncer de colo de útero (câncer cervical) por Gösta Forssell.

1911:

- Marie Curie recebeu o Prêmio Nobel de Química pelo seu reconhecimento e avanços na química, pela descoberta dos elementos rádio e polônio e pelo isolamento do elemento rádio e estudo de sua natureza (isótopos).
- Curie, foi definido como a unidade de atividade de uma taxa de decaimento nuclear de 1g de rádio.

1913:

- 50% de urânio corresponde a 1 parte/milhão de rádio. Toneladas de urânio foram processadas para se obter 1 g de rádio.
- James Douglas (engenheiro de mineração canadense) e Howard Kely (cirurgião americano na área de ginecologia) estabeleceram o Instituto Nacional de Rádio em cooperação com o escritório de Bureau (USA).
- 8,5 g de rádio foi refinado a partir de 1913 até 1917. Meia grama foi doada aos hospitais do governo e o restante foi dividido entre Howard Kelly e James Douglas.
- James Douglas doou 4 g para o Hospital Memorial de Nova York com o propósito de tornar este hospital como um local dedicado ao tratamento de câncer.
- Devido a baixa atividade específica do rádio e sua meia vida muito longa (1.600 anos), tornou-se inviável sua utilização no tratamento do câncer, pois as agulhas de rádio, seriam deixadas por um longo tempo em um ferimento ou em contato com a área tumoral. A solução neste caso, foi a utilização do radônio, fruto do decaimento do rádio (1º filho radiativo).
- Atividade específica do radônio é muita alta e sua meia vida muito curta (3,8 dias).
- Para extração de radônio, foi necessário manter os sais de rádio em uma solução aquosa e o gás radônio emitido, foi coletado e utilizado em aplicações terapêuticas. Infelizmente este gás continha impurezas como vapor de água, hidrogênio e oxigênio.
- O biofísico de Howard William Durane passou 7 anos como pesquisador associado a Curie Institution, concentrado na purificação de radônio.

- Retorno do Howard William Durane aos EUA e construção de uma planta de extração de radônio no hospital Boston's Collis P. Huntington Memorial. O radônio foi purificado e encapsulado em capilares de vidro de 0,33 mm diâmetro e inseridos em agulhas hipodérmicas, que foram utilizadas como implantes temporários na braquiterapia. Em cada ponta das agulhas existia um aço que barrava as partículas β .

1914:

- O departamento de Radioterapia de Paris foi dividido em dois setores: setor ginecológico comandado por James Heyman e o setor geral.
- O método de braquiterapia intracavitária foi referenciado como “técnica de Estocolmo”.
- O hospital Boston's Collis P. Huntington Memorial e o Instituto de Radio Curie foram definidos como os locais que utilizavam braquiterapia.
- Desenvolvimento de sistemas dosimétricos em 2 dimensões (2D), distribuição de dose e cálculo de dose pelo hospital Boston's Collis P. Huntington Memorial e o Instituto de Radio Curie. Vale lembrar que o computador ainda não havia sido criado.

1915:

- Utilização das agulhas contendo radônio pelo urologista Benjamin Barriger no tratamento de pacientes com câncer de próstata no hospital Boston's Collis P. Huntington Memorial. As agulhas possuíam 50 a 100 mCi de radônio e dispostas a 3 cm de distância do tumor, por 4 a 6 horas e recolhidas para utilização em outros pacientes. Houve a constatação de descamação do tecido no local de aplicação das agulhas com radônio.
- O médico Gioacchino Failla reconheceu a ação das partículas β na formação desta descamação dolorosa e solucionou este problema, envolvendo o tubo com um envelope de ouro de 0,33 mm que barrava 99% das partículas β e permitiu a passagem de 80% dos raios γ .
- O urologista Benjamin Barriger implantou 20 sementes de radônio contendo 1,5 a 2,0 mCi de atividade na próstata, fornecendo 4.000 mCi hora/tratamento.
- As técnicas de Benjamin Barriger foram adotadas por outras instituições e estabeleceu-se uma indústria de sementes de radônio/ouro que persistiu nos EUA por décadas.

1920:

- O interesse e contribuições para a radiologia aumentaram nesta década. Silvert na Suécia, Mayneord na Inglaterra e Dessauer na Alemanha criaram seus respectivos laboratórios.

1930:

- Desenvolvimento de um sistema dosimétrico por histórico, pois o planejamento de dose e cálculo de dose ainda não estavam disponíveis para todos os hospitais.

1934:

- Irine Joliot Curie e Frédéric Joliot descobriram que embora os átomos pareçam estáveis, eles poderiam ser transformados em novos átomos com novas propriedades químicas. Surgiu nesta época a descoberta dos radionuclídeos artificiais e a possibilidade de uma nova era de braquiterapia usando destes elementos.

1935:

- Casal Joliot recebeu o Prêmio Nobel de Química em reconhecimento da síntese de novos elementos radioativos.
- Prof. Dr. Friedrich Dessauer fundou o Instituto de Radiologia e Biofísica (Çapa) na Universidade de Instambul. Este Instituto foi considerado na época como um dos mais avançados institutos em relação aos seus equipamentos e técnicas.

1945:

- Radioisótopos como Cobalto-60, Ouro-198, Tântalo-182 e Césio-137 foram introduzidos e se tornaram radionuclídeos de escolha na terapia intracavitária, substituindo o radio-226.

1950:

- A preocupação ocupacional relacionadas com os efeitos nocivos da exposição do rádio agravaram-se a partir da segunda metade do século XX.
- Avanços nos métodos cirúrgicos e de imagem levaram a uma diminuição do interesse por braquiterapia e de sua utilização.

1955:

- Prof. Dra Reha Uzel (Turquia) trabalhava com Ulrich Henschke e foi a pioneira no tratamento de tumores ginecológicos com braquiterapia. Ela foi a primeira a realizar a aplicação intracavitária com aplicadores ovóides na região intrauterina com borracha do tipo “manchester”.

1957:

- Utilização de aplicadores oculares com estrôncio-90 em tumores oculares.

1958:

- O irídio-192 substituiu todos os radioisótopos Cobalto-60, Ouro-198, Tântalo-182 e Césio-137 e foi utilizado inicialmente por Ulrich Henschke no Memorial Sloan Kettering Cancer Center.

1960:

- O conceito de proteção radiológica surgiu quando Henschke descreveu uma técnica para tratamento de câncer cervical, onde reduziu a exposição das radiações durante o tratamento em toda a sua equipe.
- Com a descoberta da produção de radioisótopos artificiais e conseqüentemente redução do risco de exposição, a radiação renovou o interesse pela braquiterapia.
- Dr Scardino e Carlton do Colégio Baylor de Medicina de Houston (Texas) começaram a realizar a braquiterapia permanente ou externamente, utilizando ouro-198 ou iodo-125 nas implantações intersticiais com estas sementes radioativas.

1969:

- Cobalto-60 foi estabelecido no uso de braquiterapia no departamento de radioterapia da Faculdade de Medicina da Universidade de Istambul (Çapa). Devido a este fato, teve-se início da braquiterapia de alta dose (HDR).

1970:

- As regras de dosimetria pelo sistema de Paris foram determinados no tratamento intersticial. Por meios deste sistema, os fios de irídio-92 poderiam ser carregados

manualmente em tubos vazios e posteriormente implantados cirurgicamente, através do monitoramento por imagens 2D.

1978:

- Dr. Uzel (Turquia) foi transferido para a Faculdade de Medicina de Cerraphasa e promoveu uma grandiosa contribuição no desenvolvimento da ginecologia oncológica e na braquiterapia.

1979:

- HDR Cobalto-60 e LDR Césio-137, ambos dispositivos para braquiterapia, foram construídos no Departamento de Radioterapia (Çapa) e na Faculdade de Medicina de Cerrahpasa, ambas da Universidade de Istambul. Em decorrência do desenvolvimento destas tecnologias, muitas fontes seladas de braquiterapia de alta dose (HDR) foram utilizadas especialmente na braquiterapia intracavitária.

1980

- Início do tratamento do câncer de próstata com a utilização da braquiterapia.
- Utilização de implantes temporários de sementes de iodo-125 pelo Dr. Whitmore no Memorial Sloan Kettering Cancer Center.
- A falta de triagem do antígeno específico da próstata (PSA) para melhor seleção dos pacientes, também contribuiu para alta taxa de recorrência do câncer de próstata. O controle do câncer de próstata foi melhor nos pacientes que receberam os implantes de sementes de iodo-125 de alta qualidade e que tiveram diagnóstico de câncer em sua fase inicial. Estes resultados sugeriram que a colocação das sementes de qualidade e seleção adequada dos pacientes eram importantes para determinar o controle do câncer.
- Desenvolvimento subsequente da abordagem transperineal guiada por ultrassom para implantação das sementes radioativas.
- Utilização de fontes emissoras de baixa dose (LDR) como irídio-125, paládio-103 e césio-131 como técnica de implantes permanentes no tratamento do câncer de próstata.

- O implante de sementes de iodo-125 transretal guiada por ultrassom tornou-se a principal técnica de colocação de sementes permanentes, inseridas através do períneo, diretamente na próstata.

1985:

- Blasko e Radge começaram o primeiro ultrassom transperineal guiado nos EUA. A abordagem transperineal guiada por ultrassom resultou em uma maior precisão na colocação de agulhas e sementes e distribuição relativamente uniforme desta sementes por toda a próstata. Isso foi um grande avanço na braquiterapia para a próstata e permitiu um planejamento computadorizado do tratamento, garantindo o número, a dose e o posicionamento adequado das fontes radioativas.

1990

- Aplicações intersticiais foram iniciadas com fios de irídio-192 de baixa dose (LDR) no colégio de Medicina de Houston e no departamento de radioterapia (Çapa) na Faculdade de Medicina da Universidade de Istambul. Com a introdução do irídio-192 na braquiterapia, as fontes de rádio foram substituídas por esta nova fonte de terapia intracavitária e intersticial.

2000:

- Utilização de braquiterapia com sementes permanentes através do ultrassom transperineal com fontes de iodo-125 de baixa dose (LDR), no Instituto de Oncologia de Istambul.
- Utilização de braquiterapia com disposição de sementes com iodo-125, em placas para tratamento de melanoma ocular.
- Nessa época, a abordagem tradicional da braquiterapia foi baseada em duas radiografias ortogonais, adquiridas após a localização das sementes radioativas, obtendo um planejamento e otimização do tratamento.

A partir dos meados de 2000, algumas modalidades de imagem como tomografia computadorizada, ressonância magnética e o planejamento computadorizado ajudaram a alcançar uma maior precisão no posicionamento e na otimização da distribuição da dose na

braquiterapia. As imagens de 3D guiadas forneceram uma avaliação mais abrangente do tamanho do tumor ^[14].

A inclusão de novas técnicas de imagem como tomografia por emissão de pósitron acoplado a tomografia computadorizada (PET-CT) auxiliaram no tratamento do câncer ^[14].

Algoritmos de cálculo de dose já estão sendo estudados para correção na falta de homogeneidade do tecido a ser tratado e no planejamento de dose na braquiterapia ^[14].

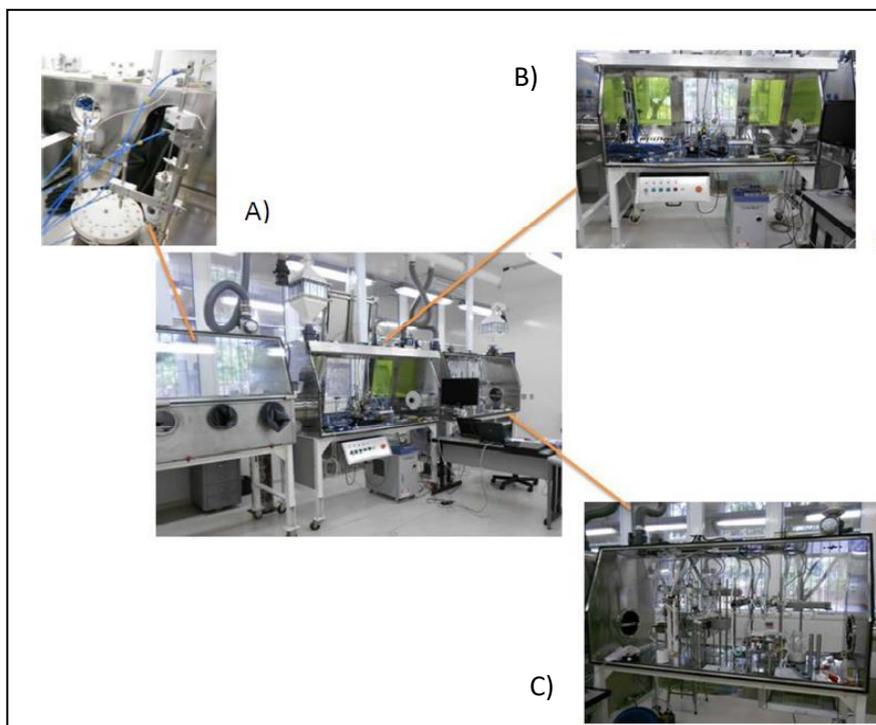
Com todos estes estudos e avanços, a braquiterapia com sua história de 120 anos, ainda preserva sua relevante importância ^[14].

3.3 Laboratório para Produção de Sementes com Iodo-125 para Braquiterapia

Em meados dos anos 2000, médicos e físicos da área de radioterapia de diversos hospitais do Brasil, repassaram ao IPEN a necessidade de elaboração de uma plano nacional para produção de sementes com iodo-125. Naquela época, uma equipe multidisciplinar do Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (IPEN) do Centro Tecnologia das Radiações (CTR) foi formada, com o propósito de desenvolver e produzir fontes seladas como as de iodo-125, a serem utilizadas em braquiterapia. Dados de 2012, evidenciaram que aproximadamente 38 mil sementes importadas foram distribuídas para tratamentos de braquiterapia em clínicas e hospitais no Brasil ^[11].

Atualmente, e em fase de implantação, o laboratório para produção de fontes de iodo-125 (figura 2) foi construído no Centro de Tecnologia de Radiações (CETER) do IPEN, a fim de nacionalizar a produção dessas fontes e reduzir os custos de sua aplicação e atender a demanda da população brasileira ^[15, 16].

Figura 2: Laboratório de produção de sementes com iodo-125 para braquiterapia com suas glove boxes dedicadas a cada etapa de produção. A) Glove box 1: fixação do material radioativo; B) soldagens das sementes; C) Glove Box 3: destinada aos testes de Controle de Qualidade ^[17].



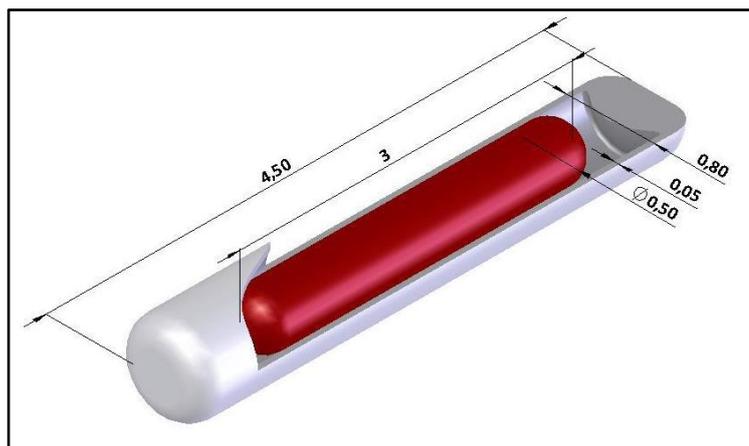
Fonte: SOUSA, C.D, 2012.

Este laboratório foi estruturado com a elaboração *homemade* de 3 glove boxes, que realizam a produção de sementes de iodo-125 em ambientes segregados. Todas as etapas de produção, inclusive a elaboração das glove boxes, foram desenvolvidas através de projetos de pesquisa básica e pela equipe profissional multidisciplinar atuante no laboratório de produção de iodo - 125 para braquiterapia ^[15, 16, 17].

3.4 Produção de sementes com iodo-125

O início da produção das sementes com iodo-125 ocorre com a deposição do iodo em um fio de prata, alojado no interior de cápsulas de titânio. Essas cápsulas servem como invólucro e possuem 4,5 mm de largura, 0,8 mm de diâmetro e 0,05 mm de espessura de parede. O iodo-125 é depositado em um fio de prata, com 3 mm de largura e 0,5 mm de diâmetro, conforme figura 3 ^[16].

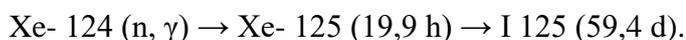
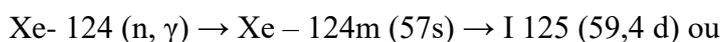
Figura 3: Esquematização das sementes com iodo-125 (em mm) ^[16].



Fonte: MOURA *et al*, 2012.

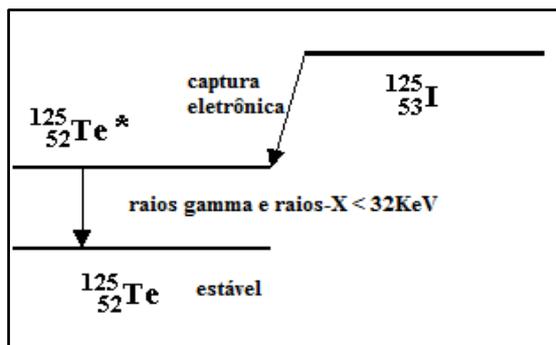
A produção das sementes com iodo-125 compreende-se em três etapas. Na primeira etapa, ocorre a fixação de iodo-125 no fio de prata, por processos químicos. Na segunda etapa, o fio de prata com iodo-125 adsorvido será acondicionado em uma cápsula de titânio, que posteriormente receberá uma solda em suas extremidades, por um sistema a *laser*. Na terceira etapa, as cápsulas de titânio contendo iodo-125 adsorvido em fio de prata, também conhecidas como fontes seladas, serão submetidas a testes de controle de qualidade, de acordo com a norma ISO-9978/2020), que estabelece condições e recomendações para procedimentos de teste de vazamentos em fontes seladas, incluindo as utilizadas em braquiterapia [16, 18, 19]. Após aprovação nos critérios de aceitação estabelecidos em cada teste de controle de qualidade, a fonte selada poderá ser disponibilizada para tratamento em pacientes. Os rejeitos radioativos gerados durante sua produção são isolados para posterior gerenciamento, através do decaimento radioativo da fonte (nesse caso, o decaimento do iodo-125).^[16].

O iodo é produzido no reator nuclear a partir do xenônio-124, por meio da reação:



O iodo-125 decai por captura eletrônica e conversão interna para o telúrio-125, emitindo fótons gama de 35 keV (6,5%) e raios-X de 27 keV e 31 keV (93,5%) (figura 4). Devido à baixa energia de seus fótons, possui pouco poder de penetração e meia vida de 60 dias [19, 20].

Figura 4: Decaimento do iodo-125: captura eletrônica e conversão interna [19].



Fonte: KAPLAN, I, 1978.

3.5 Classificação das sementes com iodo-125 para braquiterapia perante a Anvisa

Os equipamentos médicos sob regime de vigilância, pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), compreendem todos os equipamentos de uso em saúde com finalidade médica, odontológica, laboratorial, fisioterápica e estética, utilizados direta ou indiretamente para diagnóstico, terapia, reabilitação ou monitoramento de saúde em seres humanos. Os equipamentos médicos estão inseridos na categoria de produtos para a saúde, outrora denominados de correlatos, em conjunto com os materiais de uso em saúde e os produtos de diagnóstico de uso *in vitro* [21].

Os equipamentos médicos são classificados em quatro classes, conforme o risco associado em sua utilização [22]:

- Classe I – baixo risco;
- Classe II – médio risco;
- Classe III – alto risco;
- Classe IV – máximo risco.

Complementarmente à classificação de risco, existe um enquadramento por regras que segue a indicação e finalidade de uso do equipamento [22].

Baseado na Resolução Colegiada RDC nº 185 de 22 de outubro de 2001, as sementes com iodo-125 utilizadas em braquiterapia são classificadas como **produto médico correlato classe IV, contempladas na regra 8** [21].

3.6 Requisitos para produção de sementes com iodo-125 em escala industrial

Para se estabelecer a produção nacional das sementes com iodo-125 utilizadas em braquiterapia, prima-se pelo cumprimento das seguintes etapas [22]:

- a) Realização de testes de eficácia e segurança das sementes com iodo-125 (testes pré-clínicos utilizando de animais de pequeno e até médio porte e testes clínicos utilizando seres humanos), testes de biocompatibilidade, localização anatômica, requisitos mecânicos e de performance;
- b) Regularização da empresa fabricante junto ao órgão regulador (Anvisa);
- c) Licenciamento de uma instalação radioativa junto a Comissão Nacional de Energia Nuclear (CNEN);
- d) Identificação sanitária do produto médico (classificação das sementes com iodo-125 perante a Anvisa);
- e) Registro ou cadastro do produto médico.

3.6.1 Requisitos para comprovar a eficácia e segurança das sementes com iodo-125

Para se produzir as sementes com iodo-125 faz-se necessário a avaliação da eficácia e segurança deste produto, segundo dois critérios estabelecidos na Resolução Colegiada RDC nº56 de 06 de abril de 2001 ^[23]:

1. Compilação da bibliografia científica de publicações indexadas relativas a pesquisas clínicas, sobre o uso proposto do produto para saúde, e quando for o caso, relatório escrito contendo uma avaliação crítica desta bibliografia; ou
2. Resultados e conclusões de uma pesquisa clínica especificamente desenvolvida para o produto para saúde.

Como já existem produtores internacionais de sementes com iodo-125, em determinados casos, a Anvisa permite avaliar os resultados dos testes de eficácia e segurança realizados por estes produtores, desde que se comprove a similaridade do produto produzido em outra unidade fabril e eventualmente, poderá solicitar a realização de outros ensaios na empresa produtora nacional, tais como ^[23]:

- Testes de vigilância e controle confiáveis das doses administradas, da taxa de dose e do tipo de radiação dos produtos à saúde que emitem radiações ionizantes destinadas a radioterapia, durante suas etapas de produção;
- Testes que permitam uma seleção dos materiais utilizados nas etapas de produção, particularmente quanto a toxicidade e, quando for o caso, sua inflamabilidade;

- Testes que avaliem a compatibilidade entre os materiais utilizados nas etapas de produção entre os materiais tais como tecidos biológicos, células e fluidos corporais, considerando a finalidade prevista do produto médico;
- Testes que avaliem o processo de embalagem dos produtos de forma que seja minimizado o risco apresentado por contaminantes e resíduos para as pessoas que participem do transporte, armazenamento e uso, assim como para os pacientes, considerando a finalidade prevista do produto;
- Testes de monitoramento ambiental (contagem de partículas, contagem microbiana, bioburden) que avaliam o risco de contaminação microbiana nos produtos para saúde e seus processos de fabricação, de forma que elimine ou reduza o risco de contaminação para o paciente ou consumidor, operador ou terceiros envolvidos;
- Testes que avaliem a esterilidade do produto acabado, garantindo assim sua esterilidade, desde determinadas etapas de produção até no momento de sua comercialização e que mantenham esta qualidade nas condições previstas de armazenamento e transporte, ao passo que mantenha sua garantia de esterilidade até que a embalagem protetora seja violada ou aberta. Estes produtos devem ser fabricados e esterilizados por métodos apropriados e validados.

3.6.2 Regularização da empresa fabricante junto a Anvisa

O ponto de partida para solicitação de registro ou cadastro de produtos médicos na Anvisa é a regularização da empresa produtora junto ao órgão fiscalizador supracitado. Esse processo consiste na obtenção de dois documentos: (1) Autorização de Funcionamento da Empresa – AFE e (2) Licença de Funcionamento local, também conhecida por Alvará de Funcionamento (abaixo, será detalhado esses dois documentos). Sem essas autorizações, não há como solicitar o protocolo da petição de registro ou cadastro do produto junto à ANVISA ^[22].

1) Autorização de Funcionamento da Empresa – AFE

A AFE é emitida pela Anvisa mediante solicitação formal da empresa, que deve peticionar um pedido de AFE por meio de um processo baseado nas disposições da Instrução Normativa Anvisa IN nº 01, de 30 de setembro de 1994. Apenas empresas legalmente constituídas em território brasileiro podem pleitear tal autorização junto à Anvisa ^[22].

2) Licença de Funcionamento local – LF

A LF é emitida pela Vigilância Sanitária local - VISA, seja ela municipal ou estadual, na qual a empresa esteja sediada. A emissão da licença em esfera municipal ou estadual irá

dependem do nível de descentralização das ações de vigilância sanitária de cada estado e município brasileiro. As VISAs de estados e municípios são entidades vinculadas diretamente às Secretarias de Saúde dos seus respectivos estados e municípios ou ainda representadas por Agências de Vigilância Sanitárias que são vinculadas ao governo estadual, não existindo qualquer condição hierárquica entre a Anvisa e as VISAs. Ambas as entidades são independentes entre si, trabalhando conjuntamente como integrantes do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, na promoção e garantia da segurança da saúde da população brasileira.

Em algumas situações, as obtenções da LF e da AFE podem ocorrer concomitantemente, uma vez que um dos documentos que integram a petição de solicitação de AFE é o relatório de inspeção de estabelecimento, realizada pela VISA local. Este relatório aprova as instalações físicas da empresa e o seu quadro de pessoal para execução das atividades pleiteadas, constituindo-se em documento único tanto de obtenção da LF como da AFE [22].

- Boas Práticas de Fabricação

As Boas Práticas de Fabricação, normalmente conhecidas com BPF ou internacional como Good Manufacturing Practices (GMP), são um conjunto de procedimentos estabelecidos que relacionem práticas produtivas, cuidadosamente criadas e revisadas, que se estendem desde o desenvolvimento dos produtos e a compra de insumos e componentes, passando pelo processo produtivo, armazenamento até a comercialização dos produtos e posterior acompanhamento no mercado. Esses procedimentos são baseados em normas, nacionais e internacionais, específicas para cada ramo de atividade industrial. As BPF é parte integrante do sistema de Garantia da Qualidade da empresa, que assegura que os produtos são consistentemente produzidos e controlados, com padrões de qualidade apropriados para o uso pretendido e requerido no registro [12].

O cumprimento das BPF está orientado primeiramente à diminuição dos riscos inerentes a qualquer processo produtivo, os quais não podem ser detectados somente pela realização de ensaios nos produtos terminados acabados. Dessa maneira, as Boas Práticas de Fabricação priorizam determinadas abordagens, respectivamente [12]:

1. os processos de fabricação devem ser claramente definidos, sistematicamente revisados e demonstrar que são capazes de fabricar produtos dentro dos padrões de qualidade exigidos, atendendo às respectivas especificações;
2. as etapas críticas do processo de fabricação e quaisquer modificações significativas devem ser sistematicamente controladas e quando possível, validadas;

3. as áreas de fabricação devem ser providas de infraestrutura necessária para a realização das atividades, incluindo:
 - pessoal treinado e qualificado;
 - instalações e espaços adequados;
 - serviços e equipamentos apropriados;
 - rótulos, embalagens e materiais apropriados;
 - instruções e procedimentos aprovados;
 - depósitos apropriados para acondicionamento de insumos, produto acabado;
 - pessoal, laboratório e equipamentos adequados para o controle de qualidade.
4. as instruções e os procedimentos devem ser escritos em linguagem clara e objetiva e serem aplicáveis às atividades realizadas;
5. os funcionários devem ser treinados para desempenharem corretamente suas atividades, de acordo com procedimentos;
6. devem ser feitos registros durante a produção, para demonstrar que todas as etapas consoantes aos procedimentos e instruções foram seguidas e que a quantidade e a qualidade do produto obtido estão em conformidade com o esperado. Qualquer desvio significativo deve ser registrado e investigado;
7. os registros referentes à fabricação devem estar arquivados de maneira organizada e de fácil acesso, permitindo rastreabilidade;
8. esteja implantado um procedimento para recolhimento de qualquer lote, após sua distribuição (recall);
9. o armazenamento adequado dos produtos deve minimizar qualquer risco de desvio à sua qualidade;
10. toda reclamação sobre produto comercializado deve ser registrada e examinada. As causas dos desvios de qualidade devem ser investigadas e documentadas. Devem ser tomadas medidas com relação aos produtos com desvio de qualidade e adotadas as providências no sentido de prevenir reincidências.

O atendimento aos requisitos de Boas Práticas de Fabricação estabelecidos na Resolução Colegiada RDC nº 16 de 28 de março de 2013 é obrigatório para toda empresa que pretenda fabricar, importar ou comercializar produtos médicos a serem ofertados ao mercado brasileiro [24].

A comprovação do atendimento das BPF é verificada por meio de inspeção sanitária *in loco* e é requisito para a obtenção do Certificado de Boas Práticas de Fabricação expedido pela Anvisa. No território nacional, a inspeção é realizada pela VISA local e pode contar com a participação de técnicos especialistas da Anvisa. Nas empresas localizadas fora do Brasil, a inspeção é realizada diretamente pela Anvisa. A solicitação da referida certificação deve ser peticionada na Gerência Geral de Inspeção e Controle de Insumos, Medicamentos e Produtos (GGIMP) da Anvisa. Caso seja comprovado por meio de uma inspeção sanitária o não atendimento a estas disposições, a empresa estará sujeita às sanções administrativas cabíveis, sem prejuízo das ações judiciais e sanções penais, conforme a severidade do caso ^[24].

3.6.3 Licenciamento de uma instalação radioativa

Toda instalação que manipula ou fabrica fontes radiativas deve ser licenciada pelo órgão regulador relacionado a esta atividade, ou seja, pela Comissão Nacional de Energia Nuclear (CNEN), a fim de se garantir a radioproteção dos indivíduos ocupacionalmente expostos. Atualmente, a Resolução nº 112 de 2011 da CNEN subdivide as instalações radiativas em instalações que utilizam fontes seladas, instalações que utilizam fontes não seladas, instalações que utilizam equipamentos geradores de radiação ionizante e instalações para produção de radioisótopos. Nesta resolução, as instalações radiativas são classificadas em grupos de 1 a 8, sendo o laboratório de produção de fontes de iodo-125 para braquiterapia classificado como grupo 6, no que se refere as instalações que manipulam, armazenam ou utilizam fontes radioativas não seladas, com atividade total superior a 20 mil vezes o valor de isenção, ou seja, para a atividade do iodo-125, é de 10^3 Bq/g ou 10^6 Bq ^[25, 26].

3.6.4 Registro ou cadastro do produto médico

O peticionamento eletrônico é a ação que se inicia na solicitação de registro ou cadastro de um produto na Anvisa. Para efetuar o peticionamento eletrônico, deve-se acessar o site da Anvisa e preencher as informações solicitadas. No entanto, é necessário que previamente a empresa realize o seu cadastramento junto ao sistema eletrônico da Anvisa ^[22].

A Resolução Colegiada RDC Nº 14/11 institui o regulamento técnico com os requisitos para agrupamento de materiais de uso em saúde para fins de registro e cadastro na ANVISA e adota etiquetas de rastreabilidade para produtos implantáveis, ou seja, as sementes com iodo-125 ^[27].

3.7 Sistema de Garantia da Qualidade

3.7.1 Qualidade: conceitos e sua evolução

A termo **qualidade** teve origem na relação das organizações com o mercado e nos remete em sua maioria, aos sinônimos de excelência e conformidade, ou seja, produtos ou serviços que correspondam precisamente as suas especificações e adequadas ao seu propósito. Existem alguns conceitos associados a qualidade: grau de excelência de um produto ou serviço; valor agregado, medido em termos de satisfação do cliente; a totalidade dos aspectos e características do produto que satisfaçam as necessidades [28].

Qualidade vem do latim *qualitate* e consiste em um conceito amplo, que engloba o conjunto das características de um produto ou serviço para atendimento as necessidades dos clientes. Segundo a norma ISO 9000, qualidade consiste na totalidade das características de uma entidade que lhe confere a capacidade de satisfazer necessidades explícitas e implícitas dos clientes. Entidade entende-se por toda indústria fabricante ou uma empresa prestadora de serviço. Necessidades explícitas são as demandas especificadas em contrato e as necessidades implícitas são aquelas demandas que a empresa necessita satisfazer, embora não especificadas em contrato, para obter um diferencial competitivo [28, 29].

As necessidades e expectativas dos clientes em relação aos produtos e serviços vem mudando com o passar do tempo e atualmente não possuímos o mesmo grau de exigência e expectativa ao adquirir um bem (produto ou serviço) como antigamente. A qualidade, vista de forma cronológica, apresenta-se em três fases [30]:

- Cliente feudal (Idade Média): no feudalismo, a produção de bens era feita especialmente para um determinado cliente e por artesões, que além de produtores eram vendedores de seus próprios produtos. Desta forma, o artesão conhecia exatamente a necessidade do cliente e trabalhava até que ele tivesse satisfeito com o bem adquirido.
- Cliente ignorado (Era do produto): este período teve início durante a segunda etapa da Revolução Industrial, período que além da Inglaterra, outros países se industrializaram como por exemplo a Alemanha, França, Rússia e Itália. Iniciou-se a substituição do trabalho artesanal pelo assalariado e utilização das máquinas. Com o fim da Segunda Guerra Mundial, quando a economia mundial teve um crescimento significativo, teve-se o início de uma época de euforia consumista, tornando assim um grande problema na capacidade de produção das empresas para atender as demandas do mercado. Nesta época, quanto mais se produzia, mais se vendia.

- O reencontro (Era do cliente): esta era se inicia na década de 1970, quando se estimou que em 70 anos, o petróleo se esgotaria, desestabilizando a economia por todo o mundo. Neste mesmo período, os países industrializados estavam incomodados, pois os produtos japoneses, altamente competitivos no que tangia em qualidade e preço, já tinham um local de destaque no mundo. O maior desafio das empresas passou de produtividade para qualidade e atendimento as expectativas dos clientes.

3.7.2 Histórico da Gestão da Qualidade

Os Sistemas de Garantia da Qualidade foram desenvolvidos inicialmente em razão da explícita exigência por parte dos clientes em alguns segmentos do mercado, nos quais o custo da não qualidade de seus produtos eram muitas vezes superiores ao produto adquirido. Exemplo de custos gerados pela não qualidade de um produto adquirido: atrasos na linha de produção; perda de produtos montados com componentes defeituosos; danos provocados a sociedade pelo uso de produtos manufaturados com materiais defeituosos ^[28].

A Gestão da Qualidade é um método de administrar uma empresa de forma integrada, buscando solucionar as exigências dos clientes. Ela surge como uma opção para o aperfeiçoamento do processo produtivo, fornecendo produtos e serviços com mais qualidade para o consumidor. Por meio de um eficiente Sistema de Garantia da Qualidade que se implementa a Gestão da Qualidade ^[28].

Segundo a ISO 9001/15, qualidade é atender as necessidades e expectativas dos clientes e as pessoas são recursos essenciais de uma organização O comprometimento destas pessoas é um dos pilares e um dos grandes desafios para se obter uma eficiente Gestão da Qualidade. Geralmente observa-se alguns problemas relacionados na implantação desta gestão: falta de comprometimento da força de trabalho e dos líderes; ansiedade por resultados a curto prazo; desinteresse do nível gerencial; falta de planejamento. Geralmente os colaboradores de uma empresa são agrupados em dois grupos (líderes e operadores), no qual o nível de envolvimento dos líderes impactará diretamente na Gestão da Qualidade, ou seja, quanto mais envolvida for a liderança, mais forte será o sistema de Gestão da Qualidade ^[31].

3.7.2.1 As eras da qualidade: inspeção, controle, gestão e integração de sistemas.

A partir da Revolução Industrial surge a preocupação com a qualidade de produtos e serviços dentro das empresas. A história da Qualidade é relatada a partir do século XX e se divide em

cinco estágios marcantes: (1) a inspeção do produto; (2) execução de testes de controle de qualidade; (3) os sistemas de Garantia da Qualidade; (4) Gestão da Qualidade e (5) Gestão da Qualidade Total ou gestão estratégica da qualidade (gestão por processos e riscos) ^[31, 32].

- 1) Na primeira fase a qualidade era verificada por **inspeções** que buscavam encontrar defeitos nos mesmos, sendo eles encaminhados para reparação;
- 2) Na segunda fase surgiu o **controle de qualidade**, na qual as organizações passaram a dar valor as especificações de cada produto, utilizando-se de verificações estatísticas para encontrar possíveis defeitos;
- 3) Na terceira fase, por volta de 1950, surge a **garantia de qualidade**, que veio com o objetivo da prevenção dos possíveis defeitos;
- 4) Na quarta fase, a partir da década de 1970, a ideia de **gestão de qualidade** da organização é implementada;
- 5) Na quinta fase, que teve início da década de 1980, a qual deu início a **gestão da qualidade total**, incluindo questões de melhorias e gestão dos processos incluindo análise de risco.

Figura 5: Evolução da qualidade nos séculos XX e XXI [33].



Fonte: SILVA, M.A.S, 2018.

No Brasil a partir da década de 1980, surge a preocupação com a qualidade de produtos e serviços dentro de uma organização e somente a partir de 1990, as empresas brasileiras sentiram a real necessidade de aplicar seus investimentos nos sistemas de Gestão da Qualidade [33].

3.7.2.2 Gurus da Qualidade

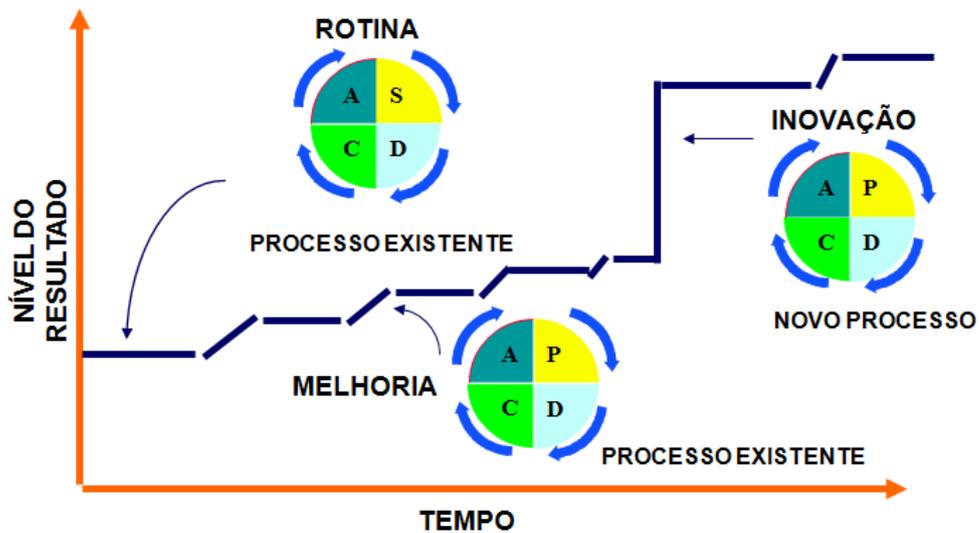
Ao longo do século XX, surgiram diversos profissionais e estudiosos que criaram importantes teorias reconhecidas mundialmente na área da qualidade, que contribuíram para o desenvolvimento de diversas organizações, em especial nos Estados Unidos e no Japão, países que mais se destacaram com seus estudos e aplicações sobre o tema. Todas as contribuições destes gurus da qualidade são adotadas até hoje em diversas organizações.

- a) Walter A **Shewhart** (1891 – 1967): físico americano considerado o “pai do controle estatístico de qualidade”, no qual contribuiu para a área da qualidade com o desenvolvimento do CEP (controle estatístico de qualidade) e a criação do **ciclo PDCA**.
- b) Dr. W. Edwards **Deming** (1900 – 1993): engenheiro e matemático americano que em 1950, foi o primeiro consultor no Japão contratado pelas organizações japonesas a adequar suas indústrias após a segunda guerra mundial. Deming difundiu seus métodos de gestão, seus novos princípios de administração e da melhoria contínua nas empresas Toyota, Ford, Xerox, Ricoh, Sony e Procter & Gamble. A associação Japonesa de

Ciência e Engenharia (JUSE) instituiu o Prêmio *Deming* em agradecimento por sua contribuição para a economia do país. Principais teorias de Deming: **Sistema de Conhecimento Profundo** – a organização é um sistema de uma rede de componentes interdependentes que trabalham em conjunto para alcançar um objetivo; **os quatorze princípios de administração** – com o foco mais gerencial, enfatizava a importância da liderança, o comprometimento e a capacitação para a qualidade; **o ciclo PDCA** – responsável por sua disseminação, apesar de ter sido criado por W. A. Shewhart para a melhoria contínua e tomada de decisão baseada em fatos ^[34, 35].

- c) Dr. Joseph Moses **Juran** (1904 – 2008): romeno, graduado em engenharia elétrica e direito. Em 1945, Juran foi convidado para treinar líderes japoneses em suas organizações. Em 1954, ele retorna para o Japão para apresentar “o aspecto gerencial da qualidade” para os principais executivos do país. Por este fato, ele se torna o “guru” da qualidade e, conseqüentemente, em 1979, nasce o **Instituto Juran**, uma organização destinada a fornecer pesquisas e consultoria na área da qualidade. Juran descreve a qualidade a partir da perspectiva do cliente, abordados em dois aspectos: “maior qualidade” onde significa um maior número de funcionalidades que atendam às necessidades dos clientes e “liberdade de problemas” onde a maior qualidade consiste em menos defeitos/falhas. Juran deixa seu legado através de três importantes obras escritas: **O Manual de Controle de Qualidade** (referência padrão sobre gerenciamento de qualidade); **Gerencial Avanço** (passo a passo para a melhoria revolucionária e que evoluiu para a base Lean e Six Sigma) e **The Juran Trilogy** (manual que descreve como melhorar continuamente a qualidade, por meio de um processo de avaliação de resultados, de identificação de erros e das causas, reflexão sobre ações para melhoria e planejamento) ^[36, 37 e 38].

Figura 6: Trilogia Juran para a qualidade [39]



Fonte: NETO, A.S.; CAMPOS, L.M.F, 2016.

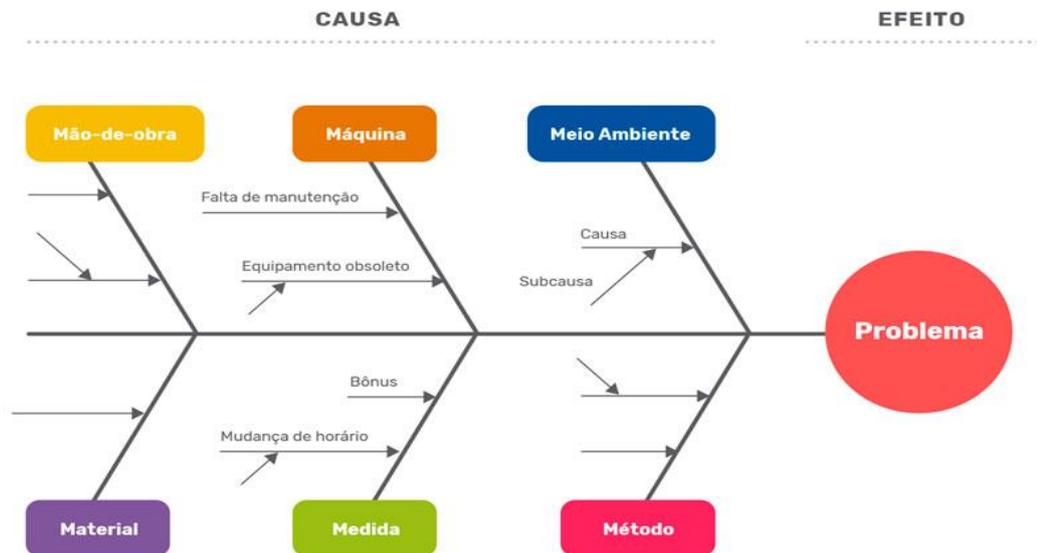
- d) Philip **Crosby** (1926 – 2001): médico americano que fundou uma empresa de consultoria em gestão da qualidade – a Philip Crosby Associates, no ano de 1979. Como empresário e escritor, Crosby contribuiu para a teoria da gestão e práticas de gestão da qualidade. Ele definiu Qualidade como a conformidade com os requisitos definidos em função do cliente, dos concorrentes, das necessidades da organização, dos recursos disponíveis e da própria maneira de administrar dos líderes. Criador do conceito “**zero defeitos**”, sempre defendeu que a Qualidade é uma questão crucial para sobrevivência das empresas. Segundo seu modelo “zero defeitos”, ele apreciava que o trabalho fosse feito direito logo na primeira vez. Sua principal obra “Quality is Free” defende que a Qualidade não custa dinheiro, embora não seja um dom, ela é gratuita. O que é oneroso à empresa são as coisas de má qualidade. Ele imputou a ideia de que tudo o que é feito corretamente não gera retrabalho. Neste caso, a qualidade é lucrativa e não só gratuita, ou seja, cada centavo que se deixa de gastar, não só repetindo um erro, torna-se um centavo ganho [39, 40].
- e) Armand Vallim **Feigenbaum** (1920-2014): engenheiro americano e doutor em ciências, foi expert em qualidade na General Electric (GE), onde trabalhou durante 10 anos como gerente de operações de produção e controle de qualidade. Feigenbaum foi presidente da American Society for Quality Control e fundador de uma empresa de engenharia (General Systems Company). Em 2008, devido a sua enorme contribuição para o Setor da Qualidade, ele recebeu uma Medalha Nacional de Tecnologia e Inovação do

presidente norte americano G. W. Bush. Criador do principal conceito “**Controle da Qualidade Total (TQC)**”, que definiu como um sistema eficaz para integrar os esforços de desenvolvimento, manutenção e de melhoria da qualidade dos vários grupos de uma organização, de modo a permitir produtos e serviços com níveis mais econômicos que permitam a plena satisfação do cliente. Relacionado a este conceito, ele definiu **nove princípios do desenvolvimento de um Sistema Gerencial da Qualidade (SGQ)** (orientação ao cliente; integração das atividades; atribuições claras; atividades específicas para controle dos fornecedores; identificação das ferramentas da qualidade; conscientização de todos na empresa; ações corretivas e eficazes; controle contínuo do sistema; auditoria periódica). Feigenbaum também provocou grandes mudanças ao demonstrar por meio de números e da linguagem financeira, que a falta de Qualidade nas empresas custava caro. Ele aprofundou o conceito de custo econômico desenvolvido por Shewhart em 1931, que só levava em consideração os custos com retrabalho e desperdício de materiais. Ele propõe os **Custos da Qualidade** e os categorizou em **Custo de Prevenção, Custo de Avaliação, Custos de Falhas Internas e Custos das Falhas Externas**. Outra importante contribuição de Feigenbaum foi o que ele denominou de “**fábrica oculta**”, onde definiu que a não utilização de métodos que evitassem o retrabalho e desperdício de materiais, reduziria drasticamente o potencial de produção. Seus estudos apontaram que algumas fábricas chegaram a perder 40% do potencial de produção, como se houvesse verdadeiramente uma “fábrica oculta” dentro das organizações destinadas a perder dinheiro. Esse conceito persiste até hoje e serve de base para analisar a perda de capacidade produtiva, a aplicação de métodos Lean e de esforços para reduzir o desperdício ^[41, 42].

- f) Kaoru Ishikawa (1915 – 1989): químico, estatístico e doutor em engenharia de nacionalidade japonesa foi o pioneiro na utilização da expressão “**Qualidade Total**”. Em seu livro Controle de Qualidade Total à maneira japonesa, afirma que a qualidade é desenvolver, criar, fabricar produtos mais econômicos, úteis e satisfatórios para o consumidor. Por meio de estudos estatísticos é possível avaliar a necessidade de alterações dos processos, obter melhoria e, conseqüentemente lucro. As principais contribuições de Ishikawa foram: **Sete Ferramentas da Qualidade** (diagrama de causa efeito; folha de verificação; fluxograma; histograma; gráfico de controle; diagrama de dispersão/correlação; diagrama de pareto), **Círculos de Controle de Qualidade** e **Diagrama de Ishikawa** (diagrama de causa-efeito ou diagrama espinha de peixe)

ferramenta para analisar e resolver problemas nos 6Ms (mão de obra, materiais, máquinas, métodos, meio ambiente e medição) [43].

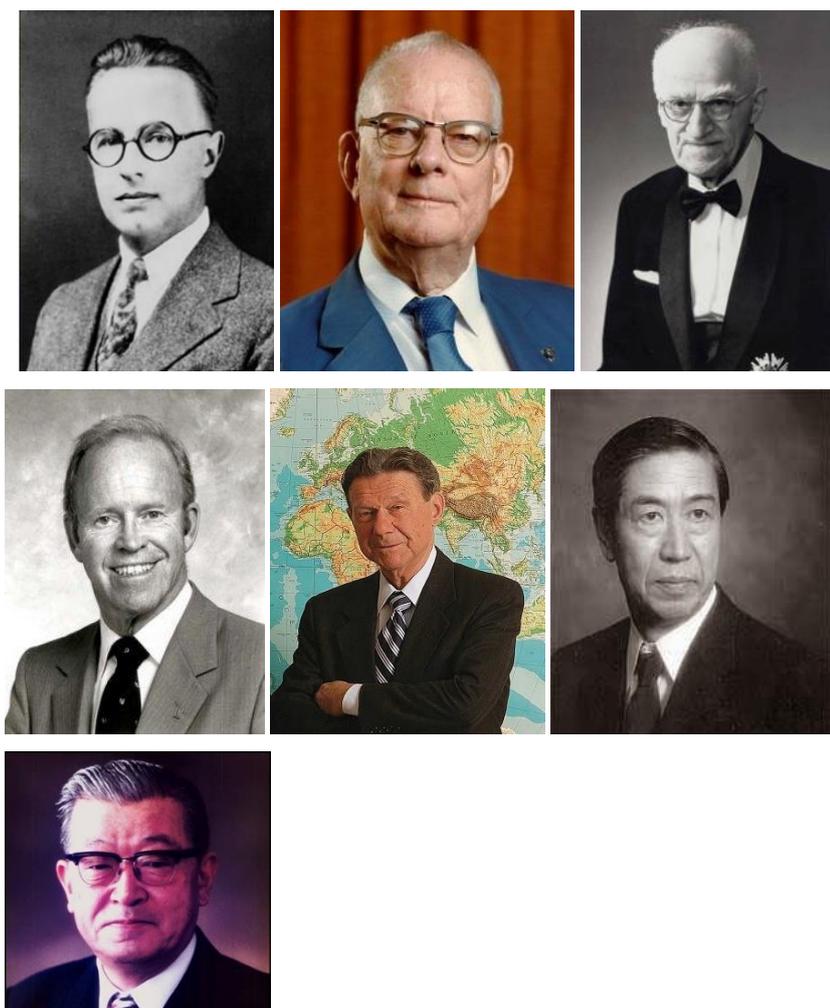
Figura 7: Diagrama de Ishikawa [43]



Fonte: ISHIKAWA, 1989.

- g) Genichi **Taguchi** (1924 – 2012): engenheiro têxtil e doutor em estatística, atuou por muitos anos no Instituto de Estatística e Matemática no Japão. Taguchi teve um enorme reconhecimento por sua contribuição em experimentos industriais relacionados a produção de penicilina. Como consultor na área de Qualidade prestou serviços para FORD e IBM. Escreveu mais de 40 livros e ganhou por duas vezes o Prêmio Deming por sua contribuição para o desenvolvimento da estatística aplicada à Qualidade. As principais contribuições de Taguchi foram: **o método Taguchi** (robustez do produto e no processo produtivo) e **a função Perda da Qualidade**. Quanto maior a perda associada ao produto, menor a sua qualidade [32 e 41].

Figura 8: Gurus da qualidade ^[44]



FONTE: CAE, 2020.

Legenda: gurus da qualidade (início do alto, da esquerda para direita): Shewhart, Deming e Juran; Crosby, Feigenbaum e Taguchi; Ishikawa.

3.7.3 Organização e planejamento da produção

O planejamento da produção em uma organização é extremamente essencial quando se pretende obter produtos com qualidade. Sua principal finalidade é orientar as estratégias da organização a obter mais eficiência, eficácia e efetividade em todas as atividades relacionadas a produção ^[28].

O planejamento de produção possui inúmeras vantagens, como promover a gestão de objetivos a serem alcançados, detectar as oportunidades e ameaças de mercado, basear as decisões em elementos concretos e duráveis, identificar pontos fortes e fracos das organizações, identificar cenários alternativos, eliminar os insucessos e otimizar os recursos e os resultados. Este planejamento se divide em plano estratégico e tático. O plano estratégico desenvolve objetivos e estratégias amplas, com base na análise da situação e nas oportunidades atuais de

mercado. O plano tático delinea as táticas específicas para um determinado período, que inclui: definição das matérias primas (especificação e quantidade); modo de produção e controle de qualidade, etc, ou seja, ele é o instrumento central para dirigir e coordenar o processo de produção [28].

Para delinear o planejamento e controle da produção, deve-se seguir quatro fases: elaboração do plano de produção; planejamento do uso de máquinas (equipamentos), insumos e recursos humanos; emissão de ordens de produção; autorização para produção. Nesse planejamento, as seguintes variáveis devem ser avaliadas: previsão de vendas; capacidade de produção; acesso a insumos e recursos financeiros [45].

De acordo com as características do produto, as organizações definem o seu sistema de produção, dentre eles [45]:

- Projeto: caracterizada pela alta diversidade de produtos e pelo baixo volume produtivo. Exemplo: obras de arte, produções exclusivas, fabricação de navios.
- Processos por *jobbing*: semelhante ao de projeto, mas possui um volume produtivo um pouco maior e não há exclusividade nas peças, apesar de ainda trabalhar com as especificações do cliente.
- Processos por lotes: possibilita significativa variedade de produtos e de um volume produtivo médio. Exemplo: indústria farmacêutica, de produtos para a saúde, alimentícia.
- Produção em massa: possui uma baixa variedade e um alto volume e apresenta um significativo grau de especialização de equipamentos, tornando as operações bastante previsíveis. Exemplo: indústria automotiva.
- Produção contínua: intensa automatização e interdependência dos processos. Ex: fornecimento de energia elétrica.

A organização de um setor produtivo é através de uma análise da disposição dos equipamentos (layout), tendo em vista que esta disposição pode impactar na velocidade do processo produtivo. Existem cinco tipos de layouts nas organizações [28, 45]:

- Linear (por produto): esteira, que pode ser arranjada na forma de U, O, L ou S;
- Funcional (por processo): através da disposição de pessoas e equipamentos de acordo com o processo produtivo;
- Fixo (layout posicional): movimentação de recursos ao redor do produto (grande ou muito delicado). Exemplo: embarque de bagagens e pessoas em um avião.

- Celular: disposição de equipamentos e postos de trabalho por grupamento (estações de trabalho);
- Flexível: organização que produz vários tipos de produto.

3.7.4 Ferramentas da qualidade

As ferramentas da qualidade são metodologias e técnicas para identificação e priorização de problemas, elaboração e implementação de soluções e verificação de resultados, ou seja, para melhoria de processos. Elas constituem o primeiro passo para a melhoria da lucratividade do processo por meio da otimização das operações. Algumas ferramentas da qualidade relacionadas a implantação de Boas Práticas de fabricação são: 5W2H, Análise SWOT, Ciclo PDCA, Folhas de Verificação, Brainstorming, Diagrama de Pareto, Diagrama de Causa e Efeito (Ishikawa), Diagrama de Dispersão, Carta de Controle, Fluxogramas, Failure Model and Effect Analysis (FMEA).

3.7.4.1 Ferramenta 5W2H (plano de ação)

A ferramenta 5W2H auxilia no planejamento de ações a serem desenvolvidas. Geralmente ela é constituída por uma série de perguntas, dispostas em colunas, cujo título remetem as seguintes palavras na língua inglesa: hy (por quê?), what (o que?), who (quem?), when (quando?), where (onde?), How (como?) e how Much (quanto?). Esta ferramenta é utilizada para assegurar e informar um conjunto de planos de ação, diagnosticar um problema e planejar ações. No quadro utilizado nesta ferramenta é possível visualizar a solução adequada de um problema, com possibilidade de acompanhamento da execução de uma ação, buscando facilitar o entendimento através da definição de métodos, prazos, responsabilidades, objetivos e recursos.

Tabela 1: Exemplo de uma planilha 5W2H

O que?	Quem?	Onde?	Por quê?	Quando?	Como?	Quanto?
Qual produto devo produzir? Sementes de iodo-125	Quem deverá produzir? Unidade de produção	Em que lugar devo produzir? Laboratório de produção de fontes seladas – CTR- IPEN	Por que devo produzir? Para atender a demanda de uso em braquiterapia nas clínicas e hospitais do Brasil.	Quando fazer? De acordo com capacidade produtiva e/ou conforme solicitação de cada hospital / clínica	Como produzir? De acordo com o planejamento de produção e controle.	Quanto produzir? De acordo com a capacidade produtiva (definição do número de lotes por tempo).
Comprar nova glove box	João	Unidade SP	Otimizar a produção	02 de janeiro de 2021	Através de compra direta (dispensa de licitação)	R\$ 200.000,00

Fonte: autor da tese.

3.7.4.2 Matriz SWOT

A matriz ou análise SWOT (abreviação das palavras **S**trengths, **W**eaknesses, **O**pportunities and **T**hreats) é uma ferramenta que foi idealizada por Albert Humphrey pela Universidade de Standorf na década de 1960, para análise interna e externa da organização. Esta análise se divide em 4 fases ^[46]:

- **Forças:** são características internas de uma organização, que podem gerar vantagens sobre a concorrência por ser um diferencial ou facilitar a busca por objetivos impostos. Exemplos: profissionais altamente treinados, localização estratégica, equipamentos modernos, alta gestão e demais setores envolvidos na busca por objetivos.
- **Fraquezas:** são características internas de uma organização que precisa ser controlada e melhorada, pois ela compara a organização com a concorrência, dificultando a busca dos objetivos impostos. Ela precisa ser combatida sempre que identificada, a fim de se evitar a perda de competitividade da organização no mercado. Exemplos: excessos de erros na produção, salários defasados, equipamentos obsoletos, liderança despreparada, falta de planejamento.
- **Oportunidades:** é uma tendência, de um determinado momento ou produto, que surge quando uma organização consegue lucras, atendendo as necessidades de determinados clientes, que não são supridas pela concorrência. Exemplos: vendas de produtos com determinada estação anual, queda do dólar permitindo a aquisição de determinados equipamentos e insumos.

- Ameaças: são aspectos externos que impactam diretamente na organização e não podem ser controladas, podendo prejudicar o seu desenvolvimento e acarretar perda de posicionamento de mercado. Exemplos: alta taxa de juros, instabilidade política.

A ferramenta de análise SWOT é uma das mais conceituadas ferramenta utilizada para fazer análise de ambientes, principalmente em processos de planejamento estratégico, e em avaliações da situação da organização e de sua capacidade de competição no mercado. Devido a sua simplicidade metodológica, pode ser utilizada para fazer qualquer tipo de análise de cenário ou ambiente, desde a criação de um produto ou até mesmo a gestão de uma organização [46].

Tabela 2: Representação geral de uma matriz SWOT.

	Fatores positivos	Fatores negativos
Aspectos internos	<p>FORÇAS / STRENGTH</p> <p>Atualmente o CETER recebe o produto importado (sementes de iodo-125) e distribui para todas clínicas e hospitais do Brasil (único fornecedor nacional).</p>	<p>FRAQUEZAS / WEAKNESSES</p> <p>O laboratório de produção de sementes de iodo-125 ainda está em fase de adequação da área produtiva e depende atualmente da importação deste produto.</p>
Aspectos externos	<p>OPORTUNIDADES / OPPORTUNITIES</p> <p>Garantir a produção nacional e fornecimento de sementes de iodo-125 para todo Brasil.</p> <p>Ser o único produtor nacional.</p>	<p>AMEAÇAS / THREATS</p> <p>Tempo para regularização desta produção com a agência reguladora.</p>

Fonte: autor da tese

3.7.4.3 Ciclo PDCA

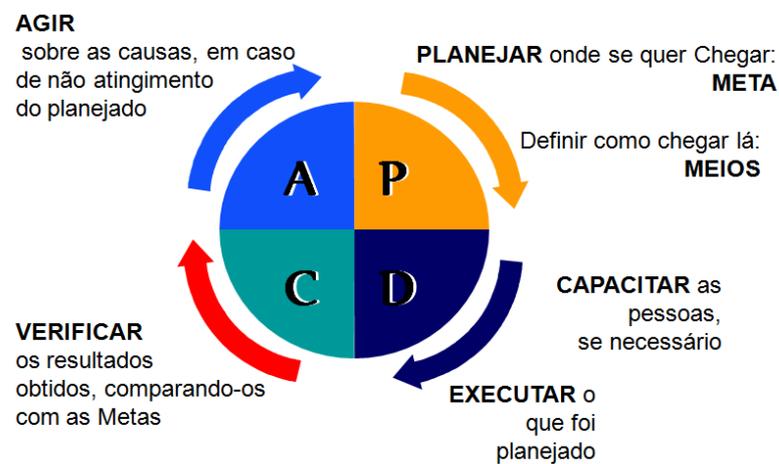
O ciclo PDCA (ou ciclo de melhoria contínua), visa identificar e organizar as atividades de um processo de solução de problemas, de modo a garantir o desenvolvimento de uma atividade planejada. Esta ferramenta auxilia as organizações a resolver problemas e implementar soluções de maneira rigorosa e metódica. Este ciclo é dividido nas seguintes fases [28]:

- Plan (Plan): planejamento, definição de metas, especialização de atividades.
 - Definição do objetivo: base de qualquer planejamento é ter bem definido o objetivo da empresa, por exemplo onde ela pretende estar em dez anos.

- Definição de metas: após a definição do objetivo é preciso estabelecer metas para alcançá-lo. Sendo assim, a melhor maneira de definir uma meta é responder as seguintes perguntas: ela é mensurável, atingível, relevante, específica.
- Fazer (Do): consiste no treinamento e na execução de cada atividade.
- Checar (Check): é a verificação dos resultados obtidos.
- Agir (Action): é a ação corretiva para melhoria ou manutenção do processo.

Figura 09: Representação geral de um Ciclo PDCA [28]

O Ciclo do PDCA



Fonte: LOBO, R, 2020.

Figura 10: Ciclo PDCA e as ferramentas da qualidade

ETAPAS DO CICLO DO PDCA ⇔	P	D	C	A
FERRAMENTAS DA QUALIDADE ⇓				
1 - Fluxograma	X			X
2 - Brainstorming	X			m
3 - Causa-Efeito	X			X
4 - Coleta de Dados	X	X	X	m
5 - Gráficos	m		m	X
6 - Análise de Pareto	X			X
7 - Histograma		m	X	X
8 - Gráfico de Dispersão	m			X

LEGENDA: X Aplicação freqüente / m Aplicação eventual

Fonte: LOBO, R, 2020.

3.7.4.4 Folhas de verificação

Esta ferramenta da qualidade é utilizada para facilitar e organizar o processo de coleta e registro de dados, de forma a otimizar posteriormente sua análise. Ela consiste em uma planilha, no qual o conjunto de dados pode ser sistematicamente coletado e registrado de maneira ordenada e uniforme, permitindo rápida interpretação dos resultados, o que possibilita a verificação do comportamento de uma variável a ser controlada [47].

Existem vários tipos de folhas de verificação, dentre eles [47]:

- Para distribuição da frequência de um item de controle de um processo;
- Para classificação, localização e identificação de defeitos.

Figura 11: Exemplo de uma folha de verificação [47]

	FM-RAS-LPFRT-AL001	ALMOXARIFADO	INSPEÇÃO DE RECEBIMENTO DE MATERIAIS	Ref.: RAS-LPFRT-AL001
---	--------------------	--------------	--------------------------------------	-----------------------

Recebimento (abrir um formulário para cada lote de produto)	
Produto: _____	
Data do Recebimento: ____/____/____ Hora: ____:____	
Nº da nota Fiscal: _____	
Fornecedor: _____	
Lote: _____	Validade: _____

Conferência visual
Aspectos Gerais das Embalagens está satisfatório?
<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> N/A
O produto está dentro do prazo de validade?
<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> N/A
O produto ou embalagem possui avarias*?
<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
Se sim, registrar o número de unidades avariadas e tipo de avaria: _____
<small>*Caso haja embalagens avariadas, notificar a Garantia da Qualidade para avaliar a necessidade de abrir relatório de Não Conformidade e iniciar investigação para definição da destinação final do produto</small>

Conferência quantitativa
Quantidade declarada em Nota Fiscal: _____ 
Quantidade Recebida: _____ 
Quantidade para entrada em estoque: _____ 

Observações:

Responsável pelo recebimento: _____	Data: ____/____/____
-------------------------------------	----------------------

Fonte: autor da tese

3.7.4.5 Brainstorming

Brainstorming é um método de geração coletiva de novas ideias através da participação de todos os indivíduos inseridos em um grupo. A utilização deste método parte da premissa de que um grupo gera muito mais ideias do que indivíduos isolados, criando uma atmosfera criativa e promissora [28].

As sessões de *Brainstorming* podem ser estruturadas de maneira rígida, em torno de um objetivo ou de forma livre, dependendo dos gestores. Para encorajar a participação e criatividade, os gestores tendem a dar total liberdade e não emitir críticas as ideias expostas. Após cada sessão, na qual podem ser geradas muitas ideias, será necessário realizar escolhas, eliminando todas as que não se adaptam aos objetivos e as capacidades financeiras, técnicas ou administrativas da organização [28].

3.7.4.6 Diagrama de Pareto

O diagrama de Pareto é conhecido pela proporção 20/80, ou seja, 20% das causas (problemas) são responsáveis por 80% dos efeitos. No campo da qualidade, Dr Juran aplicou este princípio demonstrando que alguns poucos fatores são responsáveis pela maioria dos efeitos. Ele estabeleceu um método que permite classificar os problemas da qualidade, identificando os poucos problemas que são vitais, diferenciando-os dos muitos problemas que são triviais. Os problemas pouco vitais representam um pequeno número de problemas, mas que, no entanto, resultam em grandes perdas para a empresa. Os problemas muito triviais são muitos problemas que resultam em perdas pouco significativas. Logo, identificando-se as “poucas causas vitais” dos “poucos problemas vitais” de uma organização, é possível focar na solução dessas causas e eliminar quase todas as perdas com um pequeno número de ações [28].

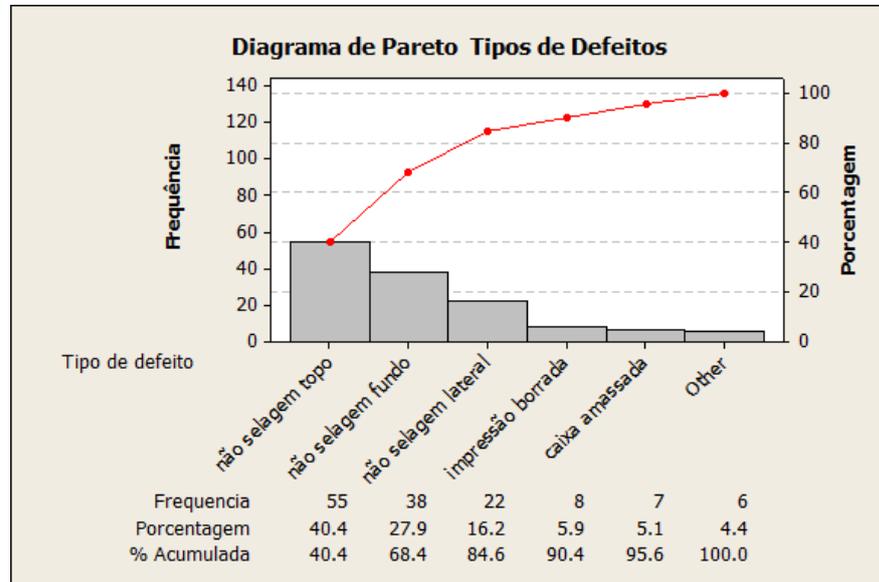
O diagrama de Pareto é uma abordagem estatística que permite, através de uma representação gráfica específica, a identificação dos aspectos relevantes relacionados à qualidade. O gráfico de Pareto é um gráfico de barras verticais que classifica os dados de um problema por ordem de importância, de modo a estabelecer prioridades de ação corretiva [28].

Para construir um Diagrama de Pareto é necessário seguir as seguintes etapas [28]:

- Definir o objetivo da análise;
- A partir da folha de verificação do setor, listar os problemas em uma coluna;
- Acrescentar mais uma coluna onde serão dispostos os valores percentuais referentes a cada tipo de ocorrência;

- Na última coluna estarão dispostos os percentuais acumulados, que representam a soma do percentual de ocorrência de cada razão ao percentual de ocorrência da razão anterior.

Figura 12: Exemplo de um Diagrama de Pareto [28]



Fonte: LOBO, R, 2020.

3.7.4.7 Diagrama de causa e efeito

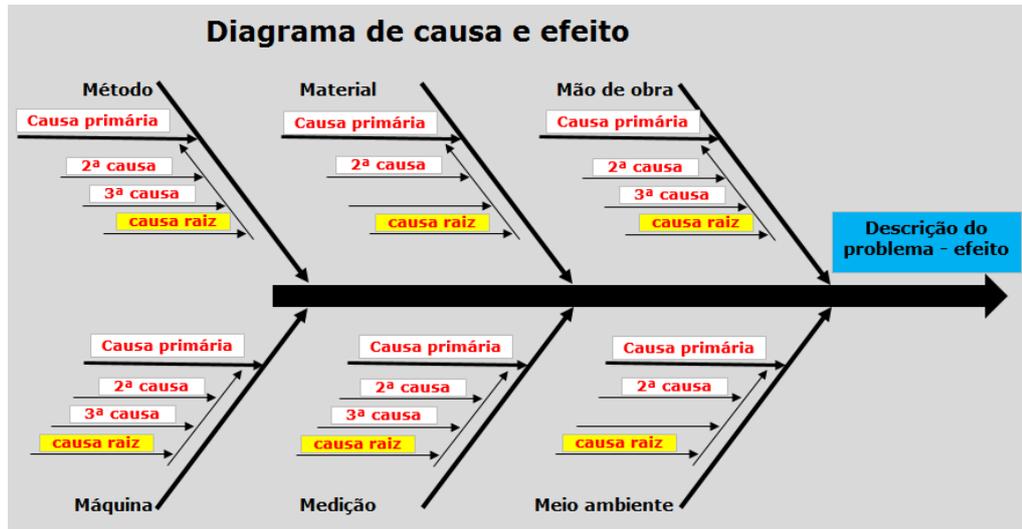
O Diagrama de Causa e Efeito, conhecido também como Diagrama de Espinha de Peixe ou Diagrama de Ishiwaka foi desenvolvido para representar a relação entre o efeito e todas as possibilidades que podem contribuir para a sua ocorrência. O efeito ou o problema é colocado ao lado direito do gráfico e os grandes contribuidores ou as causas são listadas à esquerda [28, 47].

As etapas gerais para elaboração do Diagrama de Causa e Efeito são [28, 47]:

- Definir a característica de qualidade ou o problema a ser analisado (efeito), ou seja, comece o processo estabelecendo uma definição que descreva o problema selecionado de forma clara, evidenciando sua ocorrência e extensão. Neste caso a utilização prévia da ferramenta 5W2H é de grande valia;
- Realizar um *brainstorming* (tempestade de ideias) entre o grupo de pessoas envolvidos no levantamento de todas as possíveis causas. Neste caso é sugerível consultar as folhas de verificação para poder detectar causas e ter uma observação mais apurada de todo o processo;

- Identificar as causas primárias que afetam o efeito, classificando-as nas categorias 6M's: máquina, matéria prima, mão de obra, meio ambiente, medições e método;
- Identificar as causas secundárias que afetam as primárias;
- Identificar as causas terciárias que afetam as secundárias.

Figura 13: Representação geral de um Diagrama Causa e Efeito ^[28]

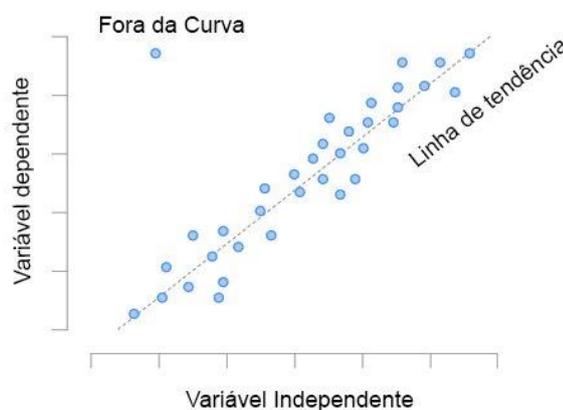


Fonte: LOBO, R, 2020.

3.7.4.8 Diagrama de Dispersão

O Diagrama de Dispersão ou de correlação consiste em um gráfico utilizado para investigar a possível correlação entre duas variáveis, uma de entrada e outra de saída (estímulo causa efeito), tornando possível a visualização da relação entre as variáveis e, posteriormente, permitindo a aplicação de técnicas de regressão. Este diagrama é construído por um eixo horizontal, que representa os valores medidos de uma variável independente e um eixo vertical, que representa as medições da segunda variável dependente ^[28, 47].

Figura 14: Representação geral de um Diagrama de Dispersão ^[28]

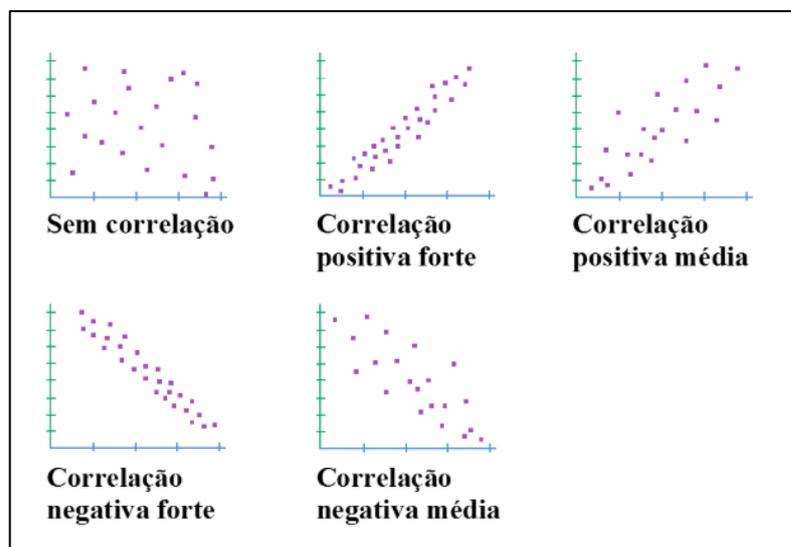


Fonte: LOBO, R, 2020.

Neste diagrama deve-se calcular o coeficiente linear “r” através do desvio padrão, que mede a intensidade da relação entre duas variáveis. O coeficiente pode variar de $-1 \leq r \leq +1$, que podem indicar ^[28]:

- Correlação positiva: valores de “r” próximos a +1, ou seja, forte correlação positiva;
- Correlação negativa: valores de “r” próximos a -1, ou seja, forte correlação negativa;
- Correlação nula: valores de “r” próximos a 0, ou seja, sem correlação.

Figura 15: Tipos de correlação em um Diagrama de Dispersão ^[28]



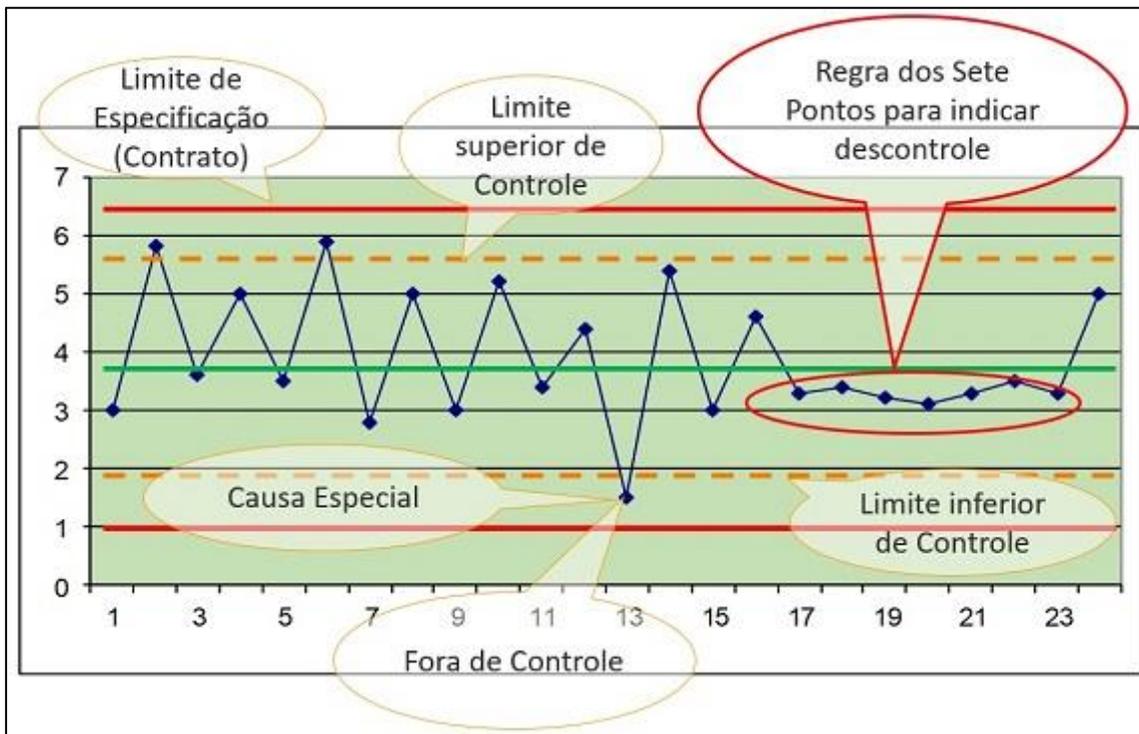
Fonte: LOBO, R, 2020.

3.7.4.9 Carta de Controle ou Gráficos de Controle

Controle Estatístico do Processo (CEP) é um sistema de monitoramento da qualidade, com o objetivo de verificar a presença de causas especiais. A principal ferramenta do CEP são os Gráficos de Controle, que representam e registram tendências de desempenho sequencial ou temporal de um processo, permitindo monitorar seu comportamento ao longo do tempo ^[28, 47].

O Gráfico de Controle contém uma linha central que representa o valor médio da característica em estudo e duas linhas horizontais chamadas limites de controle. Os limites de controle (calculados a partir da média mais ou menos 3 desvios padrão) representam a variação associada as causas comuns de variabilidade (inerente ao processo). As amostras fora dos limites de controle representam variação associada a causas especiais (falhas operacionais) ^[28, 47].

Figura 16: Representação geral de um Gráfico de Controle [48]



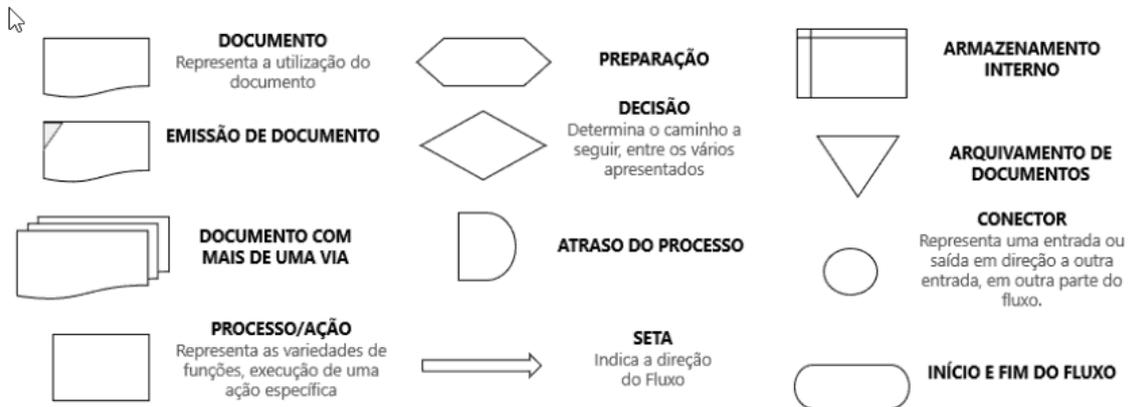
Fonte: MONTES, E, 2020.

3.7.4.10 Fluxogramas

Fluxograma é um gráfico universal que representa o fluxo ou a sequência normal de qualquer trabalho, produto ou documento. Esta representação gráfica é relacionada as atividades que integram um determinado processo, sob a forma sequencial de passos, caracterizando-se as operações e os agentes executores. O fluxograma torna mais claro os fatos que poderiam passar despercebidos em outra forma de apresentação. O objetivo de fazer e analisar um fluxograma é adquirir conhecimento do processo para definir e implementar etapas de aperfeiçoamento [28, 47].

Os símbolos e as técnicas utilizadas no fluxograma identificam os órgãos ou as pessoas responsáveis pela ação. Os principais elementos de um fluxograma estão representados na figura 17 [28, 47].

Figura 17: Simbologia adotada em um fluxo de processo [28]



Fonte: LOBO, R.N, 2020.

3.7.4.11 Failure Model and Effect Analysis (FMEA).

A metodologia de análise do tipo e efeito de falha, conhecida como FMEA é uma ferramenta que busca evidenciar por meio da análise das falhas potenciais, propostas de ações de melhoria que evitem que estas falhas causem problemas no projeto ou no processo. Sua utilização possibilita a diminuição de chances do produto ou processo falhar, aumentando assim sua confiabilidade [28].

FMEA pode ser aplicada tanto no desenvolvimento de um produto ou em um processo, mas em ambos os casos, as etapas e a maneira de realização da análise são as mesmas, diferenciando apenas quanto ao seu objetivo. As análises FMEA são classificadas em [28]:

- FMEA de produto: neste caso são consideradas as falhas que podem ocorrer com o produto dentro das especificações do projeto. O objetivo dessa análise é evitar falhas no produto ou no processo decorrente do projeto.
- FMEA de processo: são consideradas as falhas no planejamento e na execução do processo, tendo como base as não conformidades do produto com as especificações do projeto.
- FMEA de procedimentos administrativos: menos utilizado, mas aplicável, esta análise verifica as falhas potenciais de cada etapa do processo com o objetivo de reduzir falhas.

A metodologia FMEA, independentemente do tipo e aplicação, consiste basicamente na formação de um grupo de trabalho que deveram [28]:

- definir a função ou característica daquele produto/processo;

- relacionar todos os tipos de falhas que possam ocorrer;
- descrever para cada tipo de falha suas possíveis causas e efeitos;
- relacionar as medidas de detecção e prevenção de falhas que estão sendo ou já foram tomadas;
- atribuir para cada causa da falha índices, a fim de avaliar os riscos;
- discutir medidas de melhoria.

As etapas do FMEA devem ser realizadas passo a passo, uma vez que cada passo se baseia no anterior ^[28]:

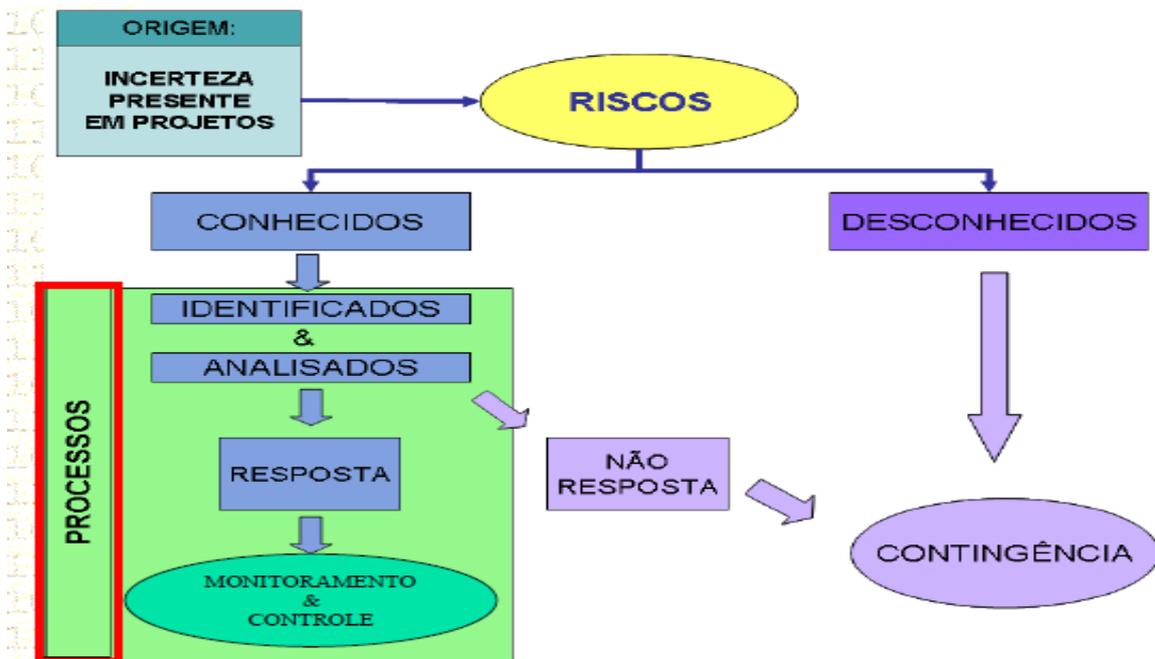
- a) Planejamento: compreende na descrição dos objetivos e abrangência da análise, em que se identificam os produtos/processos que serão analisados. Nela é atribuído o responsável pela aplicação do FMEA, a formação dos grupos de trabalho multidisciplinar, que compreendem de quatro a seis pessoas, contando com a participação de diversas áreas (qualidade, desenvolvimento, produção). A periodicidade e planejamento das reuniões será definido nesta fase, juntamente com o preparo da documentação.
- b) Análise de falhas em potencial: essa fase envolve o grupo de trabalho que discute e preenche o formulário FMEA de acordo com: função(s) e característica(s) do procedimento/processo; tipo(s) de falha potencial para cada função; efeito(s) do tipo de falha; causa(s) possível da falha; controles atuais.
- c) Avaliação dos riscos: serão definidos nesta fase pelo grupo os índices de severidade (S), ocorrência (O) e detecção (D) para cada causa da falha, de acordo com critérios previamente definidos. Quando um grupo estiver avaliando um índice, os demais não podem ser levados em conta, tornando a avaliação de cada índice independente. No caso de FMEA de processo, é possível utilizar os índices de capacidade da máquina (CpK) para determinar o índice de sua ocorrência.
- d) Melhoria: nesta fase utilizando do conhecimento, criatividade, brainstorming, o grupo de trabalho lista todas as ações que podem ser realizadas para diminuir os riscos. Essas medidas podem ser de prevenção total ao tipo de falha, de prevenção total de uma causa de falha, medidas que dificultam a ocorrência de falhas, que limitam o efeito do tipo de falha ou que aumentam a probabilidade de detecção o tipo ou da causa da falha. Logo, as medidas são analisadas quanto à viabilidade, sendo definidas as que serão implantadas. A forma de controle do resultado dessas medidas é através do próprio

formulário FMEA, em colunas nas quais se registram as medidas recomendadas pelo grupo, o nome do responsável e o prazo, as medidas que foram realmente tomadas e a nova avaliação dos riscos.

- e) Continuidade: o formulário FMEA é um documento vivo, que deve ser revisado sempre que ocorrerem alteração no produto/processo. Mesmo que não haja alterações, deve-se regularmente revisar a análise, confrontando as falhas potenciais imaginadas pelo grupo com as que realmente vem ocorrendo no dia a dia do processo e uso do produto, de modo a permitir a incorporação de falhas não previstas, bem como a reavaliação, com base em dados objetivos, das falhas já previstas pelo grupo de trabalho.

A metodologia FMEA é de suma importância, pois pode proporcionar à empresa uma forma sistemática de catalogar informações sobre as falhas dos produtos/processos, mais conhecimento dos problemas nos produtos/processos, ações de melhoria com base em dados e devidamente monitoradas (melhoria contínua), diminuição de custos por meio de prevenção de falhas, a cooperação e o trabalho em equipe e a preocupação com a satisfação dos clientes [28].

Figura 18: Metodologia FMEA [28]



Fonte: LOBO, R.N, 2020.

3.7.5 Implantação de um Sistema de Gestão da Qualidade (SGQ).

Um Sistema de Gestão da Qualidade é uma estrutura organizacional que determina os processos, as responsabilidades, os procedimentos e os recursos para gerenciar a qualidade dos produtos e serviços. A implantação deste sistema consiste não somente na introdução de técnicas da qualidade, mas também no estabelecimento de uma nova atitude cultural em relação a qualidade em toda a organização [12, 47].

Para a implantação de um SGQ em uma empresa, são necessários alguns passos iniciais [12, 28, 31].

- a) Adquirir uma norma regulamentada relacionada ao seu produto/processo a se seguir, por exemplo ISO 9001/2015 (Sistema de Gestão de Qualidade: implantação, elementos essenciais, etc);
- b) Selecionar uma equipe de implementação do Sistema de Gestão da Qualidade alinhada a estratégia organizacional com a alta direção da empresa. Neste caso, a responsabilidade pelo SGQ é assumida pela gerência da empresa, sendo vital que ela esteja envolvida neste processo do início ao fim e que o time de implantação deste sistema tenha expertise na área da qualidade.

Todo Sistema de Gestão da Qualidade é descrito no Manual da Qualidade. Nele todos os fatores relevantes sobre a empresa e toda a política adotada na execução de tarefas estão descritos neste documento. De acordo com o tipo de produto ou serviço a ser ofertado ao mercado, o Manual da Qualidade deverá se adequar e cumprir os requisitos de normativas (nacionais e/ou internacionais) [12, 24].

A Política da Qualidade compreende em um descritivo por escrito, no qual a organização firma seu compromisso com a qualidade, de modo que a qualidade não é um objetivo, mas um resultado de um trabalho eficiente, participativo, coerente, engajado e eficaz. Esta política pode estar inserida no Manual da Qualidade ou em um documento a parte [12, 24].

A implantação de um SGQ tem como principal missão garantir a qualidade de produtos e serviços, através de medidas que as promovam. Estas medidas incluem algumas atividades em relação aos colaboradores, instalações, equipamentos, processo, controle de qualidade, documentações, etc [12, 24].

Em um SGQ, todas as atividades devem ser descritas através de procedimentos, na qual elucidam o passo a passo das etapas produtivas, do manuseio de um equipamento(s) que faz parte de um processo, do procedimento de embalagem e acondicionamento do produto acabado, etc. Cada procedimento deve descrever de forma objetiva e clara a atividade a ser realizada.

Sua estrutura deve ser padronizada, contendo os seguintes elementos: cabeçalho, número de codificação do documento, título, número de versão do documento, assinatura do elaborador, revisor e aprovador, índice, conteúdo, histórico, referências e anexos (vide Anexo 1). A documentação constitui parte essencial do SGQ, sendo fundamental para operar em conformidade com os requisitos de Boas Práticas de Fabricação [12, 24].

Os colaboradores que executam as atividades de produção / controle de qualidade devem possuir formação e capacitação adequada para tal função e ainda, serem treinados em relação a cada procedimento descrito e relacionado as suas atividades [12, 24].

As instalações de uma planta produtiva devem ser projetadas, construídas e adequadas ao processo de fabricação e que apresente um risco mínimo de contaminação nos materiais (insumos) ou produtos. Em algumas etapas de produção, algumas áreas ou equipamentos são dedicados a determinadas atividades para se evitar uma possível contaminação cruzada. Neste caso, o SGQ especifica programas de limpeza e sanitização de áreas produtivas e equipamentos para este fim [12, 24].

Em relação aos equipamentos, no SGQ estabelece-se programas de calibração, manutenção preventiva e corretiva e qualificações dos equipamentos. Estas atividades podem ser realizadas pelos colaboradores da empresa ou por empresas terceirizadas. A calibração é um processo de comparação entre um padrão e um instrumento a ser calibrado. O objetivo da calibração é conhecer os erros de incerteza do instrumento de medição. Ela é aplicada a todos os instrumentos constituintes dos equipamentos ou instrumentos de medição. Ex: calibração de um sensor de temperatura de uma autoclave, balanças analíticas e semianalíticas, etc. A qualificação compreende em estudos aplicados a equipamentos, que atestem e documentem as condições de projeto, instalação, operação e desempenho dos equipamentos, tanto da área produtiva como do setor de controle de qualidade [12, 24].

Em relação a avaliação da execução das etapas de produção, limpeza, método analítico e sistema computadorizado, existem estudos que verificam a conformidade destas atividades e são conhecidos como estudos de validação. Ela consiste na confirmação por análise e evidência objetiva que os requisitos definidos para uma determinada finalidade conduzem, de forma consistente, ao resultado esperado. Com relação a um processo (produção, limpeza, método analítico, etc), significa estabelecer e documentar evidências objetivas que o processo produzirá consistentemente um resultado que satisfaça as especificações predeterminadas [12, 24].

Tanto os estudos de validação como qualificação são previstos no Plano Mestre de Validação, documento chave que norteia as estratégias de qualificação/validação, sua periodicidade e forma e condução destes estudos [12, 24].

Na implantação de um SGQ, algumas ferramentas da qualidade estão previstas para sua utilização como [12, 24]:

- Tratamento de não conformidades (desvios da qualidade);
- CAPA (ações corretivas e preventivas);
- Controle de Mudanças.

As não conformidades relacionam-se ao não cumprimento de requisitos determinados pelo SGQ necessários para a manutenção da qualidade, segurança e eficácia dos produtos. Através da investigação da causa raiz de cada não conformidade é possível ter um panorama de sua ocorrência e ou/ recorrência, que possibilitará o estabelecimento do seu tratamento, através de ações corretivas e/ou preventivas (CAPA) [12, 24].

No caso do Controle de Mudanças, esta ferramenta possibilita a análise da intenção de qualquer mudança relacionada a processo, equipamentos, instalações e sua viabilidade de implementação, após avaliação do seu impacto no processo/atividade e nas propostas de ações para sua implementação [12, 24].

Para monitorar a implementação e a conformidade dos preceitos de Boas Práticas de Fabricação, devem ser realizadas auditorias internas que avaliarão o cumprimento das BPF e recomendações de ações necessárias para seu cumprimento. Geralmente a equipe de auditoria interna é composta por colaboradores da própria empresa e de diversos setores (equipe multidisciplinar) ou por contratação de empresa terceirizada [12, 24].

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Boas Práticas de Fabricação para produção de sementes com iodo-125

A unidade fabril utilizada para desenvolvimento e implementação dos requisitos de Boas Práticas de Fabricação foi o laboratório de produção de sementes com iodo-125 para braquiterapia, localizado no Centro de Tecnologia das Radiações do IPEN.

Em uma fase anterior a este estudo, as etapas de produção e controle de qualidade foram estabelecidas e definidas em escala industrial.

Na primeira fase aplicada a este estudo foram interpretadas as necessidades para implantação das BPF estabelecidas na Resolução Colegiada nº 16/13, conforme a produção de sementes com iodo-125, no qual não deveriam ser contraditórias as normas estabelecidas pela

CNEN, em relação a implantação de instalações radiativas e diretrizes de proteção radiológica. Esta interpretação foi a base para que se atingisse o cumprimento dos requisitos descritos na Resolução Colegiada RDC nº 16/13 e elencados aos seguintes itens elaborados neste projeto.

4.1.1 Área de produção de sementes com iodo-125

- a. Elaboração de documentação (POPs) pertinente a todas as etapas de produção, controle de qualidade, embalagem, rotulagem, esterilização do produto acabado, etc;
- b. Elaboração de fluxogramas de pessoas, materiais e produtos (produto intermediário e a granel) considerando a peculiaridade desta produção;
- c. Elaboração do documento “Dossiê de Produção”;
- d. Elaboração de rótulos e embalagens do produto acabado (sementes com iodo-125), de acordo com as normativas da Anvisa e CNEN;
- e. Proposta de monitoramento ambiental (testes de controle em processo);
- f. Desenvolvimento de um programa de sanitização nas hot cells e áreas limpas através de testes de eficiência de sanitizantes.

4.1.2 Implantação de um sistema eletrônico que identifique cada produto (matéria prima, produto intermediário, produto acabado) através de leitura de códigos de barra, permitindo assim a rastreabilidade de toda cadeia produtiva.

- a. Procura de fornecedores deste sistema eletrônico no mercado farmacêutico que atenda as especificações de requisito do usuário (ERU) estabelecida pelo CETER.

4.1.3 Implantação do Sistema de Garantia da Qualidade

- a. Elaboração de documentos relacionados ao Sistema de Garantia da Qualidade como Manual da Qualidade, Fórmula Mestra, Plano Mestre de Validação, qualificação de fornecedores, plano de auditorias (internas e externas), desenvolvimento de programa de treinamento, etc;
- b. Implantação de ferramentas da qualidade como “Controle de Mudanças” e “tratamento de não conformidade”;
- c. Implantação de programas de certificação de ambientes controlados (glove box) e áreas limpas;
- d. Implantação de um programa de calibração e manutenção preventiva e corretiva dos equipamentos / instrumentos;

- e. Implantação de um sistema eletrônico de gerenciamento de documentos.
- f. Estudos complementares (validação de processo).

5 ANÁLISE E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

5.1 Área de produção de sementes de iodo-125

- a) Elaboração de documentação pertinente a todas as etapas de produção, controle de qualidade, embalagem, rotulagem, esterilização do produto acabado, etc.

O IPEN possui um setor da Qualidade que coordena as atividades relacionadas a Gestão da Qualidade Institucional, mas cada setor e/ou centro possui autonomia para criar seu próprio Sistema de Gestão da Qualidade. A codificação de todos os documentos relacionados a cada setor foi definida pelo departamento de Gestão da Qualidade Institucional, onde a sigla adotada para os documentos do laboratório de produção de sementes de iodo-125 foram: RAS-LPFRT (relatório de análise de segurança – RAS e laboratório de produção de fontes para radioterapia-LPFRT). O restante da codificação é relacionado ao procedimento operacional PO; instrução de trabalho – IT, equipamentos - E; controle de qualidade – CQ.

No procedimento operacional - Etapas de produção das sementes de iodo-125 (RAS-LFRT-PO-001) foram elucidadas todo o fluxograma de produção. As etapas de produção foram detalhadas em cinco instruções de trabalho, respectivamente: (1) adsorção de iodo em fios de prata (RAS-LFRT-IT-005); (2) soldagem das cápsulas de titânio (RAS-LFRT-IT-008); (3) embalagem do produto acabado (RAS-LFRT-IT-009); (4) codificação dos lotes de comercialização de sementes de iodo-125 (RAS-LFRT-IT-010) e (5) mensuração da atividade radioativa (RAS-LFRT-IT-012) (Fig.19).

Os testes de controle de qualidade, tanto em processo como para liberação do produto acabado foram relatados nas seguintes instruções de trabalho: inspeção visual da soldagem das cápsulas de titânio (RAS-LFRT-IT-008) e teste de estanqueidade (RAS-LFRT-CQ-001).

Todo o manuseio dos equipamentos constituintes do setor produtivo e controle de qualidade das sementes de iodo-125 foi descrito em procedimentos operacionais. Na lista mestra de documentos do laboratório de produção de sementes de iodo-125 encontra-se todos os documentos elaborados pelo autor da tese (Tabela 3).

Tabela 3: Lista mestra – laboratório de produção de sementes de iodo-125.

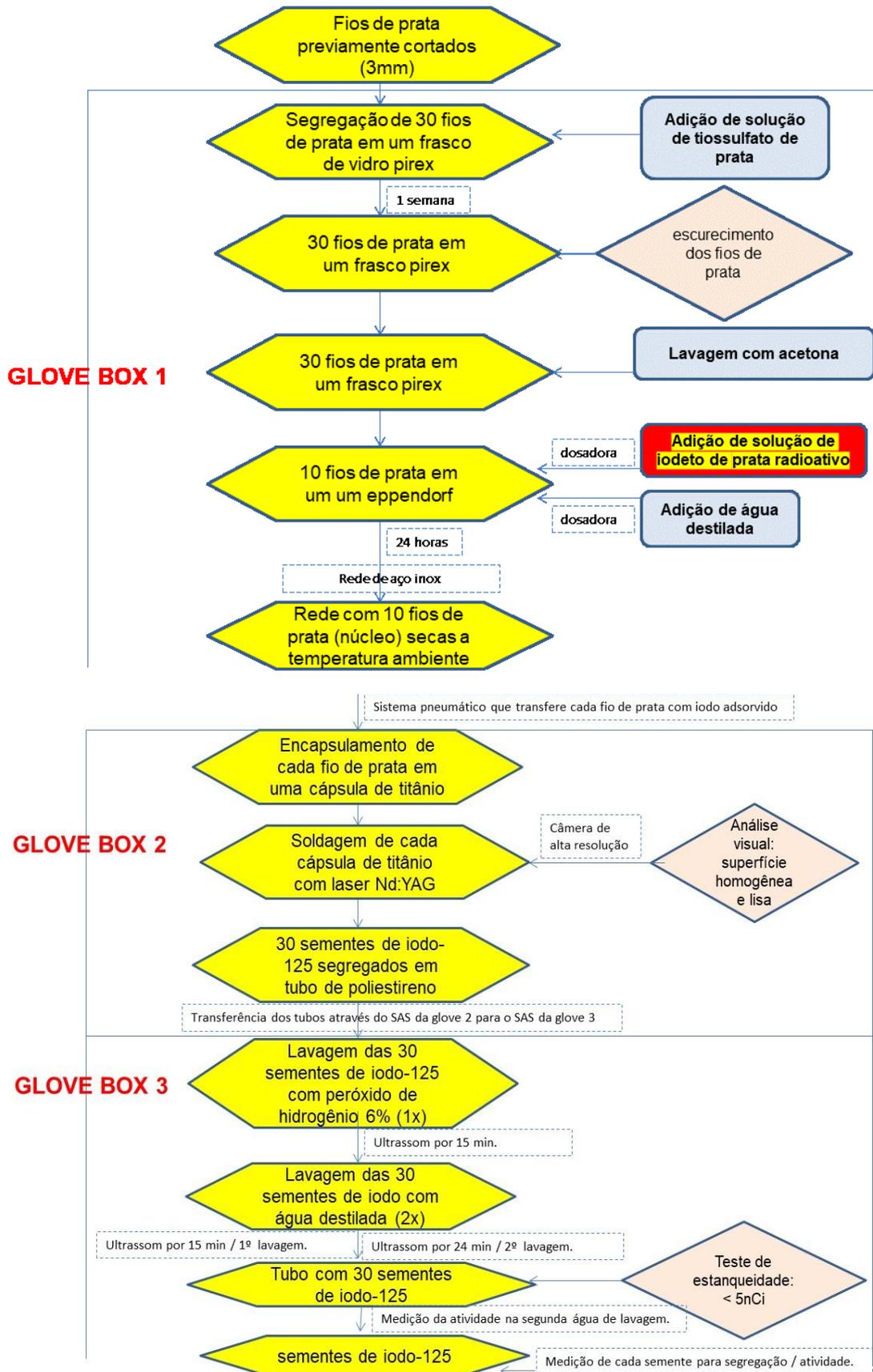
CENTRO DE TECNOLOGIA DAS RADIAÇÕES	LABORATÓRIO DE PRODUÇÃO DE SEMENTES DE IODO-125 
	LISTA MESTRA
Código	Nome do procedimento
RAS-LPFRT-PO-001	Etapas de produção de sementes de iodo-125
RAS-LPFRT-IT-001	Higienização das mãos para acesso as áreas laboratoriais
RAS-LPFRT-IT-002	Paramentação de luvas descartáveis para acesso e trabalho em áreas laboratoriais
RAS-LPFRT-IT-003	Paramentação para acesso as áreas laboratoriais
RAS-LPFRT-IT-004	Fluxo de entrada e saída de pessoas e materiais no laboratório de produção de sementes de iodo -125
RAS-LPFRT-IT-005	Adsorção de iodo-125 em fios de prata
RAS-LPFRT-IT-006	Limpeza de ambientes controlados e equipamentos
RAS-LPFRT-IT-007	Preparo de soluções desinfetantes para limpeza e assepsia de ambientes controlados e equipamentos
RAS-LPFRT-IT-008	Soldagem das cápsulas de titânio
RAS-LPFRT-IT-009	Embalagem do produto acabado
RAS-LPFRT-IT-010	Codificação dos lotes de comercialização de sementes de iodo-125
RAS-LPFRT-IT-011	Recebimento de sementes de iodo-125 importadas
RAS-LPFRT-IT-012	Mensuração de atividade radioativa
RAS-LPFRT-IT-013	Especificação técnica de materiais de acondicionamento das sementes de iodo-125
RAS-LPFRT-IT-014	Recebimento de iodo radioativo (matéria prima)
RAS-LPFRT-E-001	Glove box 1
RAS-LPFRT-E-002	Rolador de frascos
RAS-LPFRT-E-003	Secador de núcleos de prata
RAS-LPFRT-E-004	Glove box 2
RAS-LPFRT-E-005	Calibrador de dose (curiômetro)
RAS-LPFRT-E-006	Glove box 3
RAS-LPFRT-E-007	Dispensador (pipeta)
RAS-LPFRT-E-008	Ultrassom
RAS-LPFRT-E-009	Alimentador de fontes de semente de prata
RAS-LPFRT-E-010	Alimentador de cânulas (tubos de titânio)
RAS-LPFRT-CQ-001	Teste de estanqueidade
RAS-LPFRT-CQ-002	Monitoramento ambiental

SISTEMA DE CODIFICAÇÃO DOS DOCUMENTOS	
Procedimentos de processo RAS-LPFRT-PO- XXX ou RAS-LPFRT-IT-XXX	RAS: Relatório de análise de segurança LPFRT: Laboratório de produção de fontes para radioterapia
Procedimentos de equipamentos RAS-LPFRT-E-XXX	PO: procedimento operacional
Procedimentos do controle de qualidade RAS-LPFRT-CQ-XXXX	IT: instrução de trabalho

Fonte: autor da tese.

Figura 19: Fluxograma de produção de semente de iodo-125

FLUXOGRAMA DE PRODUÇÃO

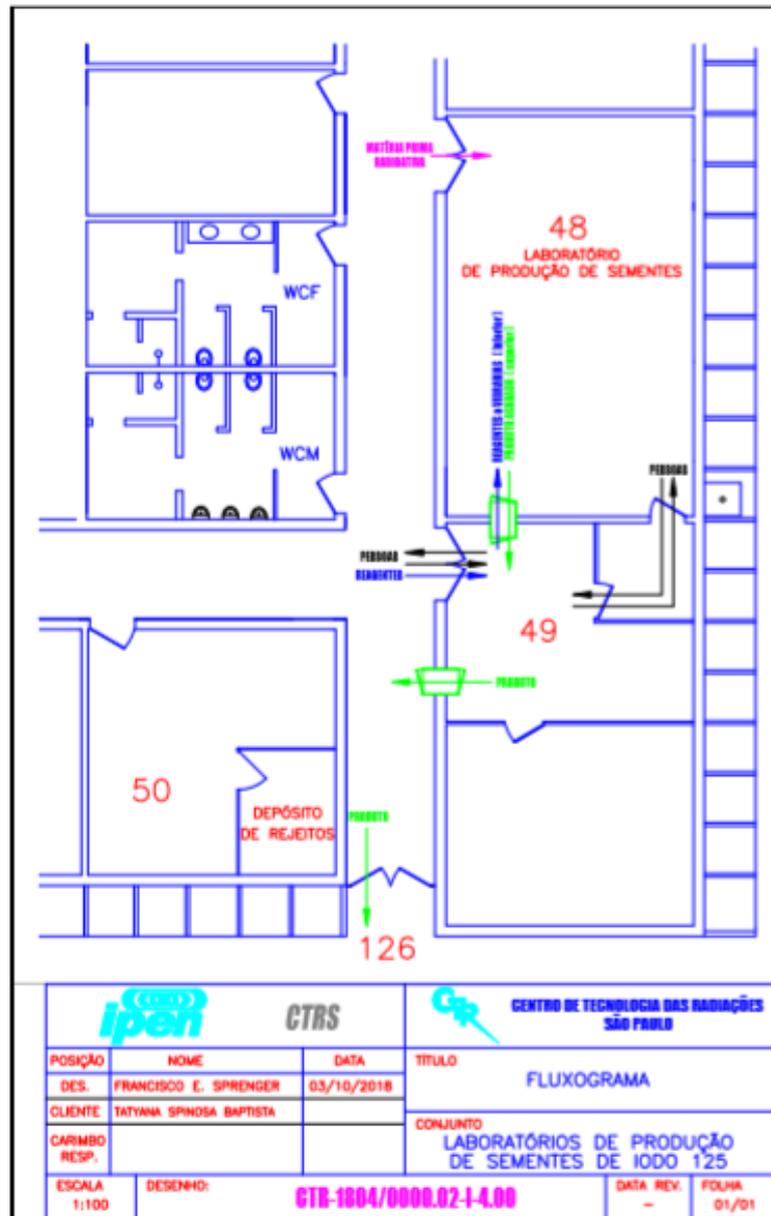


Fonte: autor da tese.

- b) Elaboração de fluxogramas de pessoas, materiais e produtos (produto intermediário e a granel) considerando a peculiaridade desta produção.

O fluxograma de entrada e saída de pessoas e materiais do laboratório de produção de sementes de iodo-125 foi elaborado no procedimento RAS-LPFRT-IT-004 (Fig. 20).

Figura 20: Fluxograma de entrada e saída de pessoas e materiais do laboratório de produção de sementes de iodo-125.



Fonte : autor da tese.

Legenda: matéria prima radioativa; pessoas; reagentes; produto.

Para acesso ao laboratório de produção de sementes de iodo-125 e realização das atividades de produção, foram elaborados os seguintes procedimentos: higienização das mãos para acesso as áreas laboratoriais (RAS-LPFRT-IT-001); paramentação de luvas descartáveis para acesso e trabalho em áreas laboratoriais (RAS-LPFRT-IT-002) e paramentação para acesso as áreas laboratoriais (RAS-LPFRT-IT-003). Na antecâmara do laboratório (área 49 descrita na Figura 20) foram colocados cartazes sobre o procedimento de paramentação de roupas, luvas descartáveis e lavagem de mãos.

c) Elaboração do documento “Dossiê de Produção”.

O dossiê de produção compreende em um documento que contém formulários que registram as etapas de produção de cada lote de sementes de iodo-125 (ciclo de vida do produto), desde o fornecimento da matéria prima até o produto acabado. Este documento serve como um registro documental (físico) de cada lote de produção e garante sua rastreabilidade. Cada procedimento descrito no item 5.1a contém um formulário que faz parte do dossiê de produção (Fig. 19). Na Fig. 21 temos um exemplo de formulário que compõe o dossiê de produção. Na folha inicial do dossiê (Fig.22), encontra-se um resumo das principais etapas de produção, número de lote, quantidade de sementes produzidas por lote, nome do hospital (s) e paciente (s) a qual serão destinadas as sementes de iodo-125.

Figura 21: Formulário do teste de estanqueidade (FM-RAS-LPFRT-CQ-001).

TESTE DE ESTANQUEIDADE	FM- RAS-LPFRT-CQ-001
Data: _____	
Quantidade de sementes utilizadas no teste de estanqueidade: _____	
Operador: _____	
LAVAGEM DAS SEMENTES	
1ª lavagem: lote de preparo do sanitizante: _____ quantidade de peróxido de hidrogênio 6% utilizada: _____ ml.	
Início da lavagem: _____ término da lavagem: _____	
2ª lavagem: quantidade de água destilada utilizada: _____ ml.	
Início da lavagem: _____ término da lavagem: _____	
3ª lavagem: quantidade de água destilada utilizada: _____ ml.	
Início da lavagem: _____ término da lavagem: _____ ml.	
MEDIÇÃO DA ATIVIDADE	
Atividade: _____ mCi	
RESULTADO TESTE DE ESTANQUEIDADE	
<input type="checkbox"/> Aprovado <input type="checkbox"/> Reprovado	
Responsável	Data

Fonte: autor da tese.

Figura 22: Folha inicial do Dossiê de Produção.

DOSSIÊ DE PRODUÇÃO		FM-RAS-LPFRT-GQ-009
Data: _____		
Lote de produção: _____		
Número de sementes de iodo-125 produzidas: _____		Tipo de sementes: <input type="checkbox"/> soltas <input type="checkbox"/> em cordas
Hospital: _____		
Paciente(s): _____		
CHECK LIST DAS ETAPAS DE PRODUÇÃO		
ADSORÇÃO DE SEMENTES		
Data da adsorção de iodo em fios de prata: _____		Operador: _____
Horário de início desta primeira etapa de produção: _____		Horário de término desta primeira etapa de produção: _____
SOLDAGEM DAS CÁPSULAS DE TITÂNIO		
Data da soldagem das cápsulas de titânio: _____		Número de sementes soldadas: _____ Operador: _____
Horário de início desta segunda etapa de produção: _____		Horário de término desta segunda etapa de produção: _____
Controle de qualidade		Número de sementes aprovadas na inspeção visual: _____ Número de sementes reprovadas na inspeção visual: _____
TESTE DE ESTANQUEIDADE		
Data do teste de estanqueidade: _____		Operador: _____ Número de sementes de iodo que realizaram o teste de estanqueidade: _____
Horário de início desta terceira etapa de produção: _____		Horário de término desta terceira etapa de produção: _____
Teste de estanqueidade: <input type="checkbox"/> aprovada <input type="checkbox"/> reprovada		
ESTERILIZAÇÃO		
Lote da esterilização: _____		Início da esterilização: _____ Término da esterilização: _____ Operador: _____

Fonte: autor da tese.

- d) Elaboração de rótulos e embalagens do produto acabado (sementes de iodo-125) segundo normativas da ANVISA e CNEN.

Em relação a embalagem e rotulagem, foi criado um procedimento que especifica o tipo de embalagens (embalagem primária – Fig.23, intermediária - Fig.24, secundária - Fig.25 e de transporte – Fig.26) e seus devidos rótulos, a serem usados no produto acabado. Este procedimento foi denominado especificação técnica de materiais de acondicionamento das sementes de iodo-125 (RAS-LFRT-IT-013).

Figura 23: Embalagem primária (frasco de vidro com sua respectiva rolha de borracha e selo de alumínio).



Fonte: autor da tese

Figura 24: Embalagem intermediária (blindagem de chumbo) e respectivo rótulo.



Nome do produto
Nome do paciente
Atividade / BqI
Quantidade de sementes
Atividade / mCi
Lote:
 53000 3 (17) 140704 (10) AB-123

Fonte: autor da tese.

Figura 25: Embalagem secundária e respectivo rótulo.



Nome do produto
Nome do paciente
Atividade / BqI
Quantidade de sementes
Atividade / mCi
Lote:
 53000 3 (17) 140704 (10) AB-123

Fonte: autor da tese.

Figura 26: Embalagem de transporte com etiqueta sinalizadora de transporte de material radioativo.



Fonte: autor da tese

e) Proposta de monitoramento ambiental (testes de controle em processo)

Um dos testes capaz de avaliar a eficácia da higienização das áreas produtivas e em determinados equipamentos e a condição de assepsia durante as etapas de produção é o Monitoramento Ambiental. Ele avalia as condições microbiológicas e a presença de particulados nas áreas e nos equipamentos.

Nos testes microbiológicos, avaliam-se a carga microbiológica através de coletores de ar nas áreas / equipamentos, em superfície (swabs) e na utilização de placas de sedimentação. A presença de microrganismos, expressos pela contagem de UFC (unidade formadora de colônia) encontradas nas placas com meio de cultura utilizado neste tipo de monitoramento (após incubação em estufas por tempo e temperatura pré-determinado) serve como parâmetro para prever se há algum risco de contaminação que poderá comprometer a produção no local monitorado.

No monitoramento ambiental de partículas realiza-se a contagem de material particulado no ar (área / equipamento). Esta avaliação é realizada através de contagem de partículas de 0,5 e 5,0 µm. Geralmente este monitoramento ambiental é realizado em áreas classificadas (áreas limpas) e em determinados equipamentos como glove boxes, cabines de fluxo unidirecional, módulo de fluxo unidirecional para avaliar o status de classificação está mantidos nas áreas e equipamentos (ISO 5, ISO 6, ISO 7, ISO 8).

No laboratório de produção de iodo-125, este teste foi dimensionado e determinado sua realização após higienização da área /equipamentos e na utilização das três glove boxes durante a produção e descrito no procedimento RAS-LFRT-CQ-002 – Monitoramento Ambiental. Assim que os dados forem gerados através deste monitoramento, eles devem ser expressos através de diagrama de dispersão, incluindo estudo de tendências destes resultados.

f) Desenvolvimento de um programa de sanitização das glove boxes e áreas limpas baseado nos resultados de teste de eficiência de sanitizantes.

No final da segunda etapa de produção, onde provavelmente as sementes de iodo-125 contêm alguma contaminação radiológica em sua superfície (iodo radioativo volatilizado durante as primeiras etapas de produção), foi realizado um teste para analisar a eficiência da limpeza utilizando três tipos de sanitizantes: detergente neutro Extran® (1/1 -v/v), peróxido de hidrogênio (6%) e hidróxido de sódio (1M). Para avaliar cada sanitizante foi utilizado três lote

de sementes de iodo-125 contendo 7 unidades/lote. Os três lotes foram imersos em cada sanitizante e submetidos a duas lavagens com água destilada. Cada lote contendo sanitizante e as posteriores lavagens com água destilada foram medidos em relação a sua atividade radionuclídica em um calibrador de dose e o resultado não poderia exceder 0,2 kBq (<5nCi) por semente (Tabela 4).

Tabela 4: Teste de eficácia de sanitizantes.

Lote de sementes de iodo-125	Atividade inicial de cada lote*	Sanitizante	Resultado da limpeza superficial das sementes após imersão com o sanitizante por 1 hora*	Resultado da limpeza superficial das sementes após imersão com água destilada por 24 horas *	Resultado da limpeza superficial das sementes após imersão com água destilada por 1 hora e sob ação de um ultrassom. *
L1	1,27 mCi	Extran 1/1 (v/v)	4,640 ± 0,050 nCi	0,070 ± 0,008 nCi	0,070 ± 0,006 nCi
L2	1,61 mCi	Peróxido de hidrogênio 6%	0,832 ± 0,020 nCi	0,018 ± 0,030 nCi	0,003 ± 0,005 nCi
L3	1,24 mCi	Hidróxido de sódio 1M	0,310 ± 0,010 nCi	0,029 ± 0,006 nCi	0,006 ± 0,005 nCi

*Valor médio

Fonte: autor da tese.

Conforme os resultados, o sanitizante que teve a melhor eficiência na limpeza na superfície das sementes de iodo-125 em relação a remoção da contaminação radiológica foi o peróxido de hidrogênio 6%

A escolha de um sanitizante baseia-se usualmente nas seguintes premissas: ele deve promover morte rápida dos microrganismos, incluindo bactérias vegetativas, esporos e vírus; apresentar baixa toxicidade; não interagir com materiais a serem limpos; ser estável ao calor e variações de pH. Para avaliar a eficácia bactericida do sanitizante a base de peróxido de hidrogênio 6%, foram enviadas amostras deste produto para um laboratório de controle de qualidade privado (CQA). O ensaio foi realizado de acordo com o método da AOAC (International Official Methods of Analysis, 19ª edição. Capítulos 6.02.01 (para *Salmonella Choleraesuis* ATCC 10708), 6.02.04 (para *Staphylococcus aureus* ATCC 6538), 6.02.06 (para *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 15442) e INCQS 65.3210.007 (para *Acinetobacter baumannii*

ATCC 19606 e *Klebsiella pneumoniae* ATCC 13883). A eficácia bactericida frente às cepas citadas acima foi realizada com o sanitizante Oxivir five na concentração de 1/16 (6%) em tempo de contato nas cepas de 10 minutos. Segundo a AOAC, para resultado satisfatório o sanitizante deveria apresentar eficácia de 98%, ou seja, inibir o crescimento de 59 dos 60 cilindros utilizados. O sanitizante Oxivir five quando utilizado na concentração de 1/16 (6%) e tempo de contato de 10 minutos apresentou eficácia bactericida maior que 99,9% frente às cepas de *Salmonella choleraesuis* ATCC 10708, *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 15442, *Acinetobacter baumannii* ATCC 19606 e *Klebsiella pneumoniae* ATCC 1388 (Tabela 5).

Tabela 5: Porcentagem de eficácia bactericida da amostra do sanitizante Oxivir five.

Microrganismos	% Eficácia bactericida
<i>Salmonella Choleraesuis</i> ATCC 10708	>99,9%
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538	>99,9%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 15442	>99,9%
<i>Acinetobacter baumannii</i> ATCC 19606	>99,9%
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC 13883	>99,9%

Fonte: laudo de análise do CQA (laboratório de controle de qualidade externo).

5.2 Implantação de um sistema eletrônico que identifique cada produto (matéria prima, produto intermediário, produto acabado) por meio de leitura de códigos de barra, permitindo assim a rastreabilidade de toda cadeia produtiva.

Atualmente existe um sistema eletrônico adquirido para o CETER pelo IPEN, onde por meio de leitura de código de barras, permite a rastreabilidades de todos os lotes de iodo-125 importados pelo IPEN e enviados aos hospitais. Por meio de pesquisa de mercado, foram selecionados alguns fornecedores que possuem sistema similar a este, onde seria possível a ampliação da rastreabilidade das sementes de iodo produzidas nacionalmente para todo processo produtivo. A qualificação desses fornecedores selecionados foi realizada, entretanto, houve necessidade de liberação de acordos, ou seja, viabilidade de aquisição deste sistema em conjunto com o IPEN.

5.3 Implantação do Sistema de Garantia da Qualidade.

5.3.1 Elaboração de documentos relacionados ao Sistema de Garantia da Qualidade como Manual da Qualidade, Fórmula Mestre, Plano Mestre de Validação, Qualificação de

fornecedores, Plano de auditorias (internas e externas), desenvolvimento de programa de treinamento, etc.

O Centro de Tecnologia das Radiações (CETER) possui alguns documentos relacionados ao Sistema da Garantia da Qualidade, mas não existe necessariamente um departamento físico e nem funcionários pré-determinados para a realização das atividades relacionadas a SGQ.

O documento central que norteia toda a SGQ é o Manual da Qualidade. O CETER já possuía este documento, mas ele estabelecia de forma geral as atividades de todos os setores deste centro, incluindo o laboratório de produção de sementes de iodo-125. Desta forma, este manual (RAS-LFIR016) foi atualizado e incorporado com um maior detalhamento em relação as atividades relacionadas a cada departamento do CETER. A codificação do Manual da Qualidade foi mantida e apenas seu versionamento foi gerado. Os itens necessários que compõem um Manual da Qualidade estão descritos no Anexo 2.

A seguir foram listados todos os documentos elaborados relacionados a Garantia da Qualidade do laboratório de produção de sementes de iodo-125 (Tabela 6).

Tabela 6: Lista mestra – SGQ- Laboratório de produção de sementes de iodo-125.

CENTRO DE TECNOLOGIA DAS RADIAÇÕES	GARANTIA DA QUALIDADE 	
	LISTA MESTRA	
Código	Nome do procedimento	
RAS-LFIR016	Manual de Gestão da Qualidade	
RAS-LPFRT-GQ-001	Fórmula mestra	
RAS-LPFRT-GQ-002	Plano mestre de validação	
RAS-LPFRT-GQ-003	Qualificação de fornecedores	
RAS-LPFRT-GQ-004	Plano de auditorias - internas e externas	
RAS-LPFRT-GQ-005	Programa de treinamentos	
RAS-LPFRT-GQ-006	Controle de Mudanças	
RAS-LPFRT-GQ-007	Tratamento de não conformidade (TNMC)	
RAS-LPFRT-GQ-008	Plano de auditorias - internas e externas	
RAS-LPFRT-GQ-009	Dossie de produção	

SISTEMA DE CODIFICAÇÃO DOS DOCUMENTOS
Procedimentos de processo RAS-LPFRT-GQ- XXX

RAS: Relatório de análise de segurança
LPFRT: Laboratório de produção de fontes para radioterapia
GQ: garantia da qualidade

Fonte: autor da tese.

5.3.2 Implantação de ferramentas da qualidade como “Controle de Mudanças” e “tratamento de não conformidade”.

A ferramenta Tratamento de Não Conformidade é utilizado para mencionar qualquer desvio que ocorra durante o ciclo de vida de um produto, desde a aquisição da matéria prima, etapas produtivas, liberação do produto acabado, distribuição e até sua possível descontinuação no mercado. Esta ferramenta permite identificar cada desvio e propor ações corretivas e/ ou de melhoria para sanar tal acontecimento. Isto permite maior rastreabilidade em todas as etapas que envolvem diretamente ou indiretamente a produção das sementes de iodo-125. Esta ferramenta foi descrita no procedimento RAS-LPFRT-GQ-007 –Tratativa de não conformidade e seu respectivo formulário. Neste formulário efetua-se toda descrição do desvio, data e local da ocorrência, investigação de sua causa raiz e utilização de análise de risco FMEA e diagrama de causa e efeito, com posterior sugestão de ações corretivas e preventivas conforme Anexo 3.

A ferramenta Controle de Mudanças é um sistema formal que avalia, documenta, aprova e implementa mudanças em equipamentos, utilidades, sistemas computadorizados, processos, materiais, insumos, procedimentos de limpeza e instalações para assegurar o constante estado de validação / qualificação no setor fabril. Isto permite maior avaliação em relação as intenções de mudança e seus impactos na produção. Esta ferramenta foi descrita no procedimento RAS-LPFRT-GQ-006 – Controle de mudanças.

5.3.3 Implantação de programas de certificação de ambientes controlados (glove box) e áreas limpas.

Certificação é um procedimento pelo qual é dada uma garantia por escrito de um produto, processo ou serviço se atende aos requisitos especificados. No caso do laboratório de produção de sementes de iodo-125, alguns equipamentos necessitam ser certificados para avaliar a manutenção do seu status de funcionamento, como por exemplo as gloves boxes, que devem ser operadas em determinadas condições de pressão e estanqueidade. Para esta finalidade, foi criado um programa que especifica critérios para um sistema de certificação, relacionados a todos os equipamentos e áreas que necessitam do estabelecimento e periodicidade deste programa. Além disto, foi estabelecido os critérios que as empresas certificadoras deverão apresentar para atender a demanda de certificação.

5.3.4 Implantação de um programa de calibração e manutenção preventiva, preditiva e corretiva dos equipamentos / instrumentos.

Calibração é um conjunto de operações que estabelece, sob condições específicas, a relação entre os valores indicados por um equipamento de medição ou valores representados por uma medida materializada ou um material de referência e os valores correspondentes das grandezas estabelecidas por padrões. Para esta finalidade, foi criado um procedimento e futuramente implantando um sistema de calibração, manutenção preventiva, preditiva e corretiva que evidenciará todos os equipamentos e instrumentos que realizarão tais atividades e sua periodicidade.

5.3.5 Implantação de um sistema eletrônico de gerenciamento de documentos.

Existe no IPEN alguns centros que utilizam um sistema de gerenciamento de documentos, desenvolvidos para atender a demanda local, como por exemplo no Centro de Radiofarmácia, que possui o sistema Intranet. Este sistema é formado por uma rede de computadores, que promove segurança e sigilo dos dados. Ele gerencia todos os documentos pertencentes ao SGQ, produção, engenharia, almoxarifado e outros departamentos deste centro. Além disto este sistema possui módulos para execução de controle de mudança, tratativa de não conformidade, ordem de produção, gerenciamento de manutenções preventivas, corretivas, qualificação, validação, certificação etc.

Atualmente o CETER utiliza outro sistema mais simples, que apenas armazena todos os documentos gerados pelo centro, mas não promove seu gerenciamento. Devido a demanda de se obter um sistema robusto e seguro, capaz de gerenciar toda documentação relacionada a SGQ e ao laboratório de produção de sementes de iodo-125, foi realizado uma comitiva para aquisição de um sistema de gerenciamento de documentação. Vários fornecedores foram contatados e apresentados grandes projetos em relação a esta temática. O parecer técnico foi favorável em relação aos sistemas ofertados no mercado e a questão que ainda não adquirimos e/ou implantarmos este sistema foi relacionado a questão orçamentária do IPEN.

5.3.6 Estudos complementares (validação de processo).

Uma das atividades realizadas pelo Sistema de Garantia da Qualidade que avalia a reprodutibilidade e eficiência da produção é a validação. A validação de processo é um relevante mecanismo para se estabelecer elevado padrão de qualidade na fabricação de sementes de iodo-125. Para a validação de processo não existe um protocolo único, uma vez que em cada empresa os parâmetros de produção podem variar. Este estudo além de seguir uma recomendação normativa, ele toma como base as Boas Práticas de Fabricação que conferem ao processo produtivo uma chancela de segurança e eficácia.

Antes da realização deste estudo, foi necessário a elaboração de um procedimento que norteasse as atividades de qualificação/validação, sua periodicidade, modelos e protocolos, etc. Este documento é o Plano Mestre de Validação.

Antes de iniciar um estudo de validação de processo, algumas premissas foram essenciais para sua execução, tais como: calibração e qualificação de equipamentos; descrição de todas as atividades relacionadas a produção, controle de qualidade, proteção radiológica, descarte e acondicionamento de material radioativo, sanitização, monitoramento ambiental por meio de procedimentos (PO e IT).

A validação de processo realizada foi a **validação prospectiva do processo** de produção das sementes de iodo-125, a partir da realização do monitoramento dos pontos críticos de processo e das análises do produto acabado, considerando a fabricação três lotes consecutivos do produto em questão.

No protocolo de validação de processo foram descritas todas as etapas de produção, fluxograma de produção e determinação de pontos críticos para serem submetidos à avaliação durante este estudo. A produção das sementes de iodo-125 compreende-se em quatro etapas: (1) depósito do material radioativo (iodo-125) em um substrato (fio de prata); (2) solda da cápsula (titânio) que envolve o substrato; (3) controle de qualidade das sementes e (4) dosimetria das sementes.

De acordo com o Dossiê de Produção, os parâmetros a serem seguidos durante o estudo de validação de processo foram os mesmos adotados durante a produção de sementes de iodo-125 (critérios de aceitação em cada etapa produtiva). Os ensaios de controle de qualidade realizados estão descritos na tabela 7.

Tabela 7: Controle de Qualidade da produção de sementes de iodo-125

Ensaio	Especificação
Qualidade da solda (inspeção visual)	Superfície homogênea e lisa
Teste de estanqueidade	Ausência de vazamento radioativo do núcleo da semente
Leitura das atividades das sementes (produto acabado)	Valor mensurado

Fonte: autor da tese.

Em relação a qualidade de solda e teste de estanqueidade, caso não atendessem aos critérios de aceitação, elas seriam descartadas durante a produção. O resultado da leitura das atividades radionuclídicas foram descritos conforme tabela 8.

Tabela 8: Leitura das atividades radionuclídicas das sementes de iodo-125 (produto acabado)

Lote 1	Lote 2	Lote 3
0,965 mCi	0,659 mCi	0,860 mCi
0,795 mCi	0,794 mCi	0,716 mCi
0,807 mCi	0,706 mCi	0,830 mCi
0,954 mCi	0,743 mCi	0,811 mCi
0,900 mCi	0,832 mCi	0,831 mCi
0,950 mCi	0,657 mCi	0,878 μ Ci
0,761 mCi	0,855 mCi	0,861 μ Ci
0,847 mCi	0,917 mCi	0,791 μ Ci
0,902 mCi	0,950 mCi	0,705 μ Ci
0,830 mCi	0,771 mCi	0,815 mCi

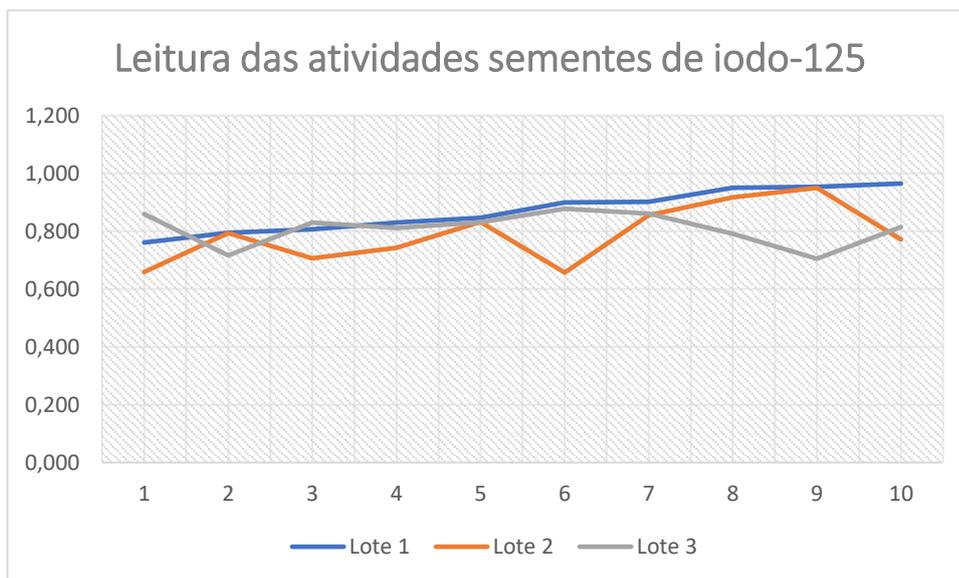
Fonte: autor da tese

Tabela 9: Tratamento estatístico da leitura da atividade das sementes de iodo-125

LOTE	Valor máximo	Valor mínimo	Média	DSV.PAD
1	0,965 mCi	0,761 mCi	0,871	0,073
2	0,950 mCi	0,657 mCi	0,788	0,101
3	0,878 mCi	0,705 mCi	0,810	0,059

Fonte: autor da tese

Figura 25: Leitura da atividade radionuclídica de cada semente de iodo-125 (produto acabado)



Fonte: autor da tese

A eficiência produtiva avaliada em cada lote foi: Lote 1 = 87%; Lote 2 = 79%; Lote 3 = 81%. Através destes resultados foi possível o levantamento de algumas interferências durante a produção como evaporação do iodo-125 durante a primeira etapa de produção, adsorção de iodo-125 na superfície do fio de prata, atenuação da atividade radionuclídica do iodo-125 no titânio.

Considerando os resultados, pode-se afirmar que o processo de produção de sementes de iodo-125 foi validado e condizente ao Dossiê de Produção deste produto.

6 CONCLUSÃO

A implantação de um Sistema de Gestão da Qualidade proporciona uma série de vantagens para as empresas: aumento do nível de organização interna, controle da administração e a produtividade além de proporcionar redução de custos e do número de erros e melhora na credibilidade junto aos clientes.

Para o fornecimento de produtos utilizados em Braquiterapia para o mercado nacional, o cumprimento de normativas nacionais e internacionais é de grande importância e essencial para inserção destes produtos no mercado. E o seu início deve-se através do desenvolvimento e implantação de um Sistema de Garantia da Qualidade.

Um Sistema de Garantia da Qualidade é abrangente, complexo e permeia todas as atividades relacionadas ao ciclo de vida do produto. Por meio de ferramentas da qualidade consegue-se mensurar e nortear as atividades na área fabril, controle de qualidade, acondicionamento e expedição, sempre buscando a melhoria contínua dos processos. Este sistema incorpora as Boas Práticas de Fabricação que através de preceitos, vários aspectos da empresa são avaliados e monitorados continuamente para assegurar eficácia, segurança de seus produtos.

A validação de processo é uma das etapas a serem cumpridas a fim de se verificar o cumprimento das Boas Práticas de Fabricação, pois para que ela aconteça, vários pré-requisitos foram avaliadas descrição de procedimentos relacionados: as instalações; etapas de produção, controle de qualidade; treinamentos; programas de limpeza e sanitização; calibração, manutenção, certificação de equipamentos; qualificações e validações; auditorias periódicas.

Boas Práticas de Fabricação não se referem somente a uma questão de implantação, mas sim de continuidade e é através de um Sistema de Garantia da Qualidade que conseguimos determinar e mensurar o cumprimento segundo preceito de BPF. Esta dinâmica funciona como um sistema vivo, sempre buscando a melhoria contínua de seus processos e serviços.

A complexidade de produzir e garantir produtos de qualidade, principalmente para área da saúde, exige comprometimento de todos de uma empresa e a alta direção possui papel fundamental na promulgação desta cultura organizacional. Para isto é necessário o engajamento de todos os colaboradores de uma empresa, independente do seu nível hierárquico.

Boas Práticas de Fabricação não é um idealismo e sim um trabalho árduo e contínuo para que seus processos alcancem um alto padrão de qualidade e se mantenha em conformidade com as normas estabelecidas pela legislação sanitária. Por meio de auditorias é possível avaliar as BPF e recomendar ações necessárias para seu cumprimento, caso não estejam sendo atendidos.

Estas auditorias geralmente são planejadas e possuem uma periodicidade em sua execução e realizadas por colaboradores internos da empresa ou empresas terceirizadas.

Sem conhecimento não se faz qualidade.

REFERÊNCIAS

1. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Câncer**. Disponível em: <<http://www.who.int/cancer/en/>>. Acesso em: 01 mar. 2020.
2. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. **Câncer**. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=322>. Acesso em: 02 mar. 2020.
3. INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, IARC. **World Cancer Report 2014**. Disponível em: <<http://publications.iarc.fr/Non-Series-Publications/World-Cancer-Reports/World-Cancer-Report-2014>>. Acesso em: 02 mar. 2020.
4. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. **Estatísticas do câncer**. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer>>. Acesso em: 02 mar. 2020.
5. ZUBER, S.; WEIB, S.; BAASKE, D.; SCHOPE, M.; STEVENS, S.; BODIS, S.; ZWAHLEN, D.R. Iodine-125 seed brachytherapy for early-stage prostate cancer: a single-institution review. **Radiation Oncology**, 2015.
6. SALVAJOLI, J.V.; SOUHAMI, L.; FARIA, S.L. **Radioterapia em Oncologia**. Editora Médica-Científica: São Paulo, SP, 1999.
7. SOUZA, C. D.; VICENTE, R.; ROSTELATO, M. E. C. M.; ZEITUNI, C. A.; MOURA, J. A.; MOURA, E.S.; MATTOS, F. R.; FEHER, A.; COSTA, O. L.; VIANNA, E.B.; CARVALHO, J.L. **Preliminary proposal for radioactive liquid waste management in a brachytherapy sources production laboratory**. In: Nutech, 2011, Krakóvia. Annals of Nutech, 2011.
8. ROSTELATO, M. E. C. M. **Estudo e desenvolvimento de uma metodologia para confecção de sementes de iodo-125 para aplicação em braquiterapia**. Tese (Doutorado). Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, São Paulo, 2005.
9. COSTA, O.L. **Estudo e desenvolvimento de uma nova metodologia de produção de iodo-125 a partir de xenônio-124 pelo método de ativação neutrônica**. Tese (Doutorado). Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, 2015.
10. ERIGUCHI, T; YOROZU, A; KUROIWA, N; YAGI, Y; NISHIYAMA, T; SAITO, S; TOYA, K; HANADA, T; SHIRAIISHI, Y; OHASHI, T; SHIGENATSU, N. Predictive factors for urinary toxicity after iodine-125 prostate brachytherapy with or without supplemental external beam radiotherapy. **Brachytherapy**.v.15, Iss.2, 2016.
11. ROSTELATO, M. E. C. M.; RELA, P. R.; ZEITUNI, C. A.; FEHER, A.; MANZOLI, J. E.; MOURA, J. A.; MOURA, E. S.; SILVA, C. P. G. Development and production of radioactive sources used for cancer treatment in Brazil. **Nukleonika**.v.53 (Supplement 2):S99-S103, 2008.
12. BRASIL. Anvisa. **Guia de Auxílio na Implantação de Boas Práticas em Produtos Para Saúde Baseado nas normas RDC 16/2013, RDC nº 059/2000 e Portaria nº 686/1998**. 2013.
13. PODGORDAK, E.B. **Radiation Oncology Physics: a Handbook for teachers and students**. Internacional Atomic Energy Agency: Viena, 2015.

14. KEMIKLER, G. History of Brachytherapy. **Turk Journal Oncology**. v.34 (Supp 1):1-10, 2019.
15. SOUZA, C. D.; ZEITUNI, C. A.; MOURA, J. A.; MATTOS, F. R.; CARDOSO, R.; FEHER, A.; COSTA, O. L.; ROSTELATO, M. E. C. M. **Apresentação de uma metodologia de otimização para confecção de fontes utilizadas em braquiterapia: comparação de processos de fixação**. 2010b.
16. MOURA, J. A.; SOUZA, C. D.; ROSTELATO, M. E. C. M.; MOURA, E. S.; SPRENGER, F. E.; NAGATOMI, H. R.; ZEITUNI, C. A.; FEHER, A.; MANZOLI, J. E. Leakage test methodology development in iodine-125 seeds production. **Elsevier - Progress in Nuclear Energy** 62 (2013) 79-82 (2012).
17. SOUZA, C.D. **Parâmetros para produção de fontes de iodo-125 utilizadas em Braquiterapia**. Tese (Doutorado). Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, 2016.
18. INTERNATIONAL STANDARD ORGANIZATION. **Radiation protection – sealed radioactive sources – leakage test methods**. (ISO - 9978), 2020.
19. KAPLAN, I. **Física Nuclear**. Rio de Janeiro: Guanabara, v. 2, 1978.
20. MEIGONI, A. S. **Dosimetric characterization of low energy brachytherapy sources: measurements**. In: Proc of the World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering, 23-28 July, Chicago: 2001.
21. BRASIL. Anvisa. **Resolução RDC nº 185, de 22 de outubro de 2001**. *Aprova o Regulamento Técnico que consta no anexo desta Resolução, que trata do registro, alteração, revalidação e cancelamento do registro de produtos médicos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa*. Publicada no DOU, em 06 de novembro de 2001.
22. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Manual para regularização de equipamentos médicos na saúde**. ANVISA, 2010.
23. BRASIL. Anvisa. **Resolução RDC nº 56, de 06 de abril de 2001**. *Determina os requisitos mínimos para comprovar a segurança e eficácia de produtos para saúde, considerando que os dados clínicos, obtidos de pesquisas clínicas realizadas com produtos para saúde, são indicadores essenciais da segurança e eficácia destes produtos*". Publicada no DOU, em 10 de abril de 2001.
24. BRASIL. Anvisa. **Resolução RDC nº 16, de 28 de março de 2013**. “Regulamento Técnico de Boas Práticas de Fabricação de Produtos Médicos e Produtos para Diagnóstico de Uso In Vitro ”. Publicada no DOU, em 21 de agosto de 2006.
25. COMISSÃO NACIONAL DE ENERGIA NUCLEAR, CNEN. Norma CNEN Resolução nº 112. Agosto 2011. **“Licenciamento de Instalações Radiativas”**. Disponível em: <http://www.cnen.gov.br/seguranca/normas/pdf/Nrm602.pdf>. Acesso em: 10 abr. 2016.
26. COMISSÃO NACIONAL DE ENERGIA NUCLEAR, CNEN. Posição Regulatória 3.01/001, 2011. **Crterios de Exclusão, Isenção e Dispensa de Requisitos de Proteção Radiológica**. Disponível em: <<http://www.cnen.gov.br/seguranca/normas/pdf/Nrm301.pdf>> Acesso 21 mai. 2018.

27. BRASIL. Anvisa. **Resolução RDC nº 14, de 05 de abril de 2011.** *Institui o regulamento técnico com os requisitos para agrupamento de materiais de uso em saúde para fins de registro e cadastro na ANVISA e adota etiquetas de rastreabilidade para produtos implantáveis.* Publicada no DOU, em 03 de março de 2011.
28. LOBO, R.B. **Gestão da Qualidade.** Editora Érica, 2ª edição, São Paulo, 2020.
29. ABNT. **NBR ISO 9000:2015.** Sistema de Gestão da Qualidade – Fundamentos e Vocabulário. São Paulo: ABNT, 2015.
30. ALMEIDA, S. **Cliente, eu não vivo sem você.** Editora Casa da Qualidade, São Paulo, 1995.
31. ABNT. **NBR ISO 9001:2015:** requisitos e integração com a ISO 14001:2015. Ed São Paulo: Atlas, 2016.
32. TOLEDO, J.C, *et al.* **Qualidade: gestão e métodos.** Ed. LTC, Rio de Janeiro, 2017.
33. SILVA, M.A.S. **Gestão da Qualidade: reflexões sobre normativas de padronização.** Trabalho de conclusão de curso de especialização MBA em Gestão de Processos. Fundação Getúlio Vargas, Maringá, 2018.
34. DEMING, W.E. **Qualidade: a revolução da administração.** Ed. Marques saraiva, Rio de Janeiro, 1990.
35. DEMING INSTITUTE. **Dr. W.Edwards Deming.** Disponível em: <<http://deming.org/deming/deming-the-man>> Acesso em: 20 out. 2020.
36. JURAN. **Pioneers of Quality Improvement.** Disponível em: <<https://www.juran.com>> Acesso em: 21 out. 2020.
37. JURAN, J. **Planejando para a qualidade.** Ed. Pioneira, São Paulo, 1990.
38. JURAN, J.M.; DEFEO, J.A. **Fundamentos da qualidade para líderes.** Ed. Bookman, Porto Alegre, 2015.
39. NETO, A.S.; CAMPOS, L.M.F. **Introdução à gestão da qualidade e produtividade: conceitos, história e ferramentas.** 1ª edição, Ed. InterSaberes, São Paulo, 2016.
40. CROSBY, P.B. **Qualidade é investimento.** Ed. J.Olympio, Rio de Janeiro, 1988.
41. BARROS, E.; BONAFINI, F. **Ferramentas da Qualidade.** Ed. Pearson Education do Brasil, São Paulo, 2014.
42. MORETTI, J. **O Total Quality Control de A.Feigenbaum como modelo de sistema de gestão da qualidade.** Dissertação (Mestrado). UNICAMP, 2003. Disponível em: <<http://repositorio.unicamp.br/jspui/handle/REPOSIP/264055>>. Acesso em: 22 nov. 2020.
43. ISHIKAWA, K. **TOC Total Quality Control – Estratégia a administração da qualidade.** Ed. Im&c, São Paulo, 1986.

44. CAE TREINAMENTOS. **Gurus da qualidade total: conheça 8 grandes nomes e aprenda com eles.** Disponível em: <<https://caetreinamentos.com.br/blog/qualidade/gurus-da-qualidade-total/>> Capturado em: 10 dez. 2020.
45. CHIAVENATO, I. **Planejamento e Controle de Produção.** Editora Manole, 2ª edição, São Paulo, 2008.
46. FREITAS, M.S. **Planejamento estratégico: aplicando uma Análise SWOT na empresa Auto Sueco CO.** Monografia apresentada a Universidade de Brasília (UnB) como requisito parcial para obtenção do grau de Bacharel em Administração, Brasília D.F., 2012. Disponível em: <https://bdm.unb.br/bitstream/10483/3904/1/2012_MarcosdaSilvaFreitas.pdf> Acesso em: 18 dez.2020.
47. ROTH, C.W. **Qualidade e produtividade.** Editora Santa Maria, 3ª edição, 2011.
48. MONTES, E. **Gráfico de controle.** Disponível em: <<https://escritoriodeprojetos.com.br/grafico-de-controle>> Capturado em 18 dez. 2020.

ANEXOS

ANEXO 1 – Modelo de procedimento operacional

ANEXO 2 – Itens essenciais em um Manual da Qualidade

ANEXO 3 – Formulário de tratativa de não conformidade

ANEXO 1 – Modelo de procedimento operacional

LOGO	NOME EMPRESA	Código: XXXX-YY-V2
	PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO	Data de Vigência: XX/YY/AAAA
		Substitui: XXXX-YY-V1
		Página: 1/3
Título: XXXXXXXXXXXXX		

Elaborado por: _____	Revisado por: _____	Aprovado por: _____
Cargo: _____	Cargo: _____	Cargo: _____
Data: _____	Data: _____	Data: _____

ÍNDICE

1. OBJETIVO

Descrever o objetivo deste procedimento.

2. ESCOPO

Aplica-se áreas, setores.

3. DEFINIÇÕES, ABREVIACÕES

Definição 1	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
Definição 2	XXXXXXXXXXXXXX

4. RESPONSABILIDADES

Área	XXXXXXXXXX
Cargos	XXXXXXXXXXXXXX

5. DESCRIÇÃO DO PROCEDIMENTO

5.1 TÍTULO 1

Descrever detalhadamente.

5.2 TÍTULO 2

Descrever detalhadamente.

Código / Code: XXXX-YY-V2

Página: 2/3

6. HISTÓRICO

Código	Descrição da Alteração	Numero de anexos	Data da entrada em vigor
XXXX-YY-V2	Novo documento, emissão inicial.	08	Vide capa

7. ANEXOS

Numero	Código	Título
Anexo 1	XXXX-YY-V2	XXXXXXXXXXXXXXXXXX

8. REFERÊNCIA

Código	Título
RDC XX / YYYY	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX

ANEXO 2 – Itens essenciais em um Manual da Qualidade

- Título e codificação do documento (geralmente inseridos no cabeçalho do manual).
- Assinaturas: elaborador, revisor(es) e aprovador(es)
- Objetivo: o que descreve este documento.
- Escopo: em qual departamento(s) este manual é aplicável.
- Responsabilidades: relacionada a cada departamento para cumprir com os requisitos deste manual.
- Definições: termos utilizados no descritivo do manual.
- Introdução: descritivo da empresa (endereço, inscrição estadual, atuação no mercado, etc).
- Política da qualidade: é o compromisso, por escrito, no qual a organização firma seu comprometimento com a qualidade, de modo que a qualidade não é o objetivo, mas o resultado de um trabalho eficiente, participativo, coerente, engajado, eficaz e que utiliza as ferramentas certas.
- Organograma da empresa.
- Sistema de Gestão da Qualidade: descritivo completo incluindo o Sistema de Garantia da Qualidade.
- Referências
- Lista de anexos
- Histórico de versões

ANEXO 3 – Formulário de tratativa de não conformidade

NOTIFICAÇÃO DA NÃO CONFORMIDADE

Notificado por:	Data da notificação:	NC n° (uso exclusivo Garantia da Qualidade)

Descrição da ocorrência:

RACIONAL DA AVALIAÇÃO DE IMPACTO

Data:

Recebido por:

Nível	SE...	...ENTÃO
()	Não conformidade menor. Não há impacto no setor da ocorrência.	Deve haver um registro detalhado da ocorrência na investigação.
()	NC similar já foi identificada e/ou está sendo investigada	Não duplicar esforços. Correlacionar ao RNC que está em andamento e citar ambas as datas/lotos das ocorrências, quando houver.
()	A NC é um problema pontual e não afeta a qualidade do produto.	A causa é conhecida. Apenas disposição inicial e/ou uma ação corretiva é identificada como suficiente por ser um problema pontual. Abrir formulário de investigação, descrever detalhadamente a ocorrência, investigar a causa brevemente (5W2H) e informar a ação tomada.
()	A NC pode afetar a qualidade do produto/processo/método ou descumprimento de procedimento (maior).	A NC pode ter um impacto negativo sobre a performance, funcionalidade ou usabilidade do produto/método/procedimento. Abrir formulário de investigação, investigar detalhadamente usando as ferramentas da qualidade (Ishikawa, etc.) e informar ações.
()	A NC pode resultar problemas de "compliance"	A NC pode ter um impacto negativo sobre a performance ou causar problemas regulatórios. Abrir formulário de investigação, investigar detalhadamente usando as ferramentas da qualidade (Anexo 2) e informar ações.

Severidade		Frequência		Detectabilidade		Nível	Justificativa: O desvio não afetou a demanda devido a disponibilidade de outros placas para realização dos estudos.	
Nota	Nível	Nota	Nível	Nota	Nível			
1	Baixo	1	Improvável	1	Sempre	Baixo (1-9)		
2	Moderado	2	Raro	2	Prontamente	Médio (10-24)		
3	Significativo	3	Ocasional	3	Moderadamente	Alto (25-64)		
4	Crítico	4	Recorrente	4	Nunca			
							IMP	Nota
			S	F	D	(S x F x D)		

INVESTIGAÇÃO DA NÃO CONFORMIDADE – DIAGRAMA CAUSA EFEITO

Investigação (anexar evidências, quando possível)
Método:

Mão-de-obra:

Material:

Máquina:

Medição:

Meio ambiente:

Causas Raízes/ Causas Potenciais

Causa potencial: Método:

Mão de obra:

Material:

Máquina:

Medição:

Meio ambiente:

Avaliação de impacto (final)

ANÁLISE DE CAUSA (exclusivo GQ)

CAUSA RAIZ		CONCLUSÃO EM:	EVENTO REPETIDO?
<input type="checkbox"/> Método	<input type="checkbox"/> Máquina	<input type="checkbox"/> ≤ 30 dias	<input type="checkbox"/> Sim, NCs n ^o :
<input type="checkbox"/> Material	<input type="checkbox"/> Medida	<input type="checkbox"/> > 30 dias	<input type="checkbox"/> Não
<input type="checkbox"/> Mão de obra	<input type="checkbox"/> Meio Ambiente		

PARTE C - RELATÓRIO CAPA: DESCRIÇÃO DAS AÇÕES

Nº CAPA:		Responsável:		
PLANO DE AÇÃO				
Nº	Tipo de ação	Descrição	Responsável	Data de vencimento
1	<input type="checkbox"/> corretiva <input type="checkbox"/> preventiva			
2	<input type="checkbox"/> corretiva <input type="checkbox"/> preventiva			
3	<input type="checkbox"/> corretiva <input type="checkbox"/> preventiva			
4	<input type="checkbox"/> corretiva <input type="checkbox"/> preventiva			

PARTE D – APROVAÇÃO

CONCLUSÃO E APROVAÇÃO DO TNC			
Nome / departamento		Assinatura	Data

INSTITUTO DE PESQUISAS ENERGÉTICAS E NUCLEARES
Diretoria de Pesquisa, Desenvolvimento e Ensino
Av. Prof. Lineu Prestes, 2242 – Cidade Universitária CEP: 05508-000
Fone/Fax(0XX11) 3133-8908
SÃO PAULO – São Paulo – Brasil
<http://www.ipen.br>

O IPEN é uma Autarquia vinculada à Secretaria de Desenvolvimento, associada à Universidade de São Paulo e gerida técnica e administrativamente pela Comissão Nacional de Energia Nuclear, órgão do Ministério da Ciência, Tecnologia, Inovações e Comunicações.
