



Validação De Sistemas Computadorizados

UM OLHAR PARA OS SISTEMAS DE
VALIDAÇÃO TÉRMICA

Autor: Emerson Aparecido Miguel – Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-2582-1182> – 29/07/2021

Palavras-chave: Validação, Boas Práticas de Fabricação, Segurança, Sistemas computadorizados

Resumo

A preocupação dos órgãos regulatórios é mundialmente reconhecida e esforços para que fármacos e medicamentos sejam produzidos com a máxima segurança e qualidade são despendidos por todos. No Brasil, a Anvisa conta com o apoio de diversos guias e normas técnicas nacionais e internacionais para fornecer todos os requisitos necessários para as indústrias farmacêuticas, as quais, precisam comprovar que seus processos são seguros e confiáveis. Para contribuir com este objetivo o sistema de gestão da qualidade farmacêutica precisa desenvolver técnicas de validação e qualificação de processos e equipamentos. Nos últimos anos, a validação de sistemas computadorizados foi amplamente discutida e hoje conta com o apoio do Guia nº 33 da Anvisa para essa atividade. Uma das atividades impactadas pelo Guia foi a atividade de Validação Térmica, a qual, independentemente de ser executada internamente ou através de mão de obra externa, prestadores de serviços, precisa comprovar a integridade dos dados, a segurança das informações confidenciais, a precisão dos valores mensurados e ainda que pessoas sem acesso permitido ou conhecimento apropriado possam interagir com os dados coletados. As informações apontadas por estes sistemas são imprescindíveis para liberação de equipamentos críticos na área de produção, controle de qualidade, armazenamento e ou transporte, portanto, precisam estar corretamente validados, atendendo aos requisitos regulatórios nacionais para promover a segurança dos pacientes. Processos críticos como despirogenização, esterilização, entre outros, são monitorados por estes sistemas que desenvolvem cálculos de promoção de morte dos microrganismos e que dependem diretamente da conformidade do desempenho dos softwares desenvolvidos. Desta forma, também se faz necessário que a empresa desenvolvedora do sistema, seja uma empresa conhecedora das necessidades dos usuários e que preze acima de tudo pela ética fazendo o correto uso dos recursos tecnológicos disponíveis na atualidade.

Introdução

No mundo inteiro a preocupação e cuidado com a produção de fármacos e medicamentos é constante. Diversos profissionais se esforçam para trilhar caminhos que assegurem uma menor variabilidade no processo, maior segurança e ainda melhor qualidade do produto

final, nesse sentido, no Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, ANVISA, veem aprimorando sua metodologia regulatória e sistemática de inspeção, a fim de contribuir com estes objetivos e de certa forma elevar o mercado Brasileiro para globalização também na produção farmacêutica, a qual, já influenciada pelas diretrizes de multinacionais instaladas em nosso país, contribuem com a internalização ou migração dos melhores conceitos internacionais de inspeção e auditorias. Diante de tais desafios, entra em cena diversas ferramentas de garantia da qualidade farmacêutica, as quais ajudam a padronizar os processos, a metodologia de comprovação da eficácia e segurança ou ainda desenvolvem métodos que auxiliam nas tomadas de decisões. Essas ferramentas são amplamente utilizadas para validar um processo, uma metodologia, um procedimento de limpeza e ainda qualificar os diversos equipamentos utilizados (IN138, 2022).

A definição de validação pode ser observada na Resolução da Diretoria Colegiada nº 658 de 30 de Março de 2022, RDC 658, e tem por definição ser a prova documentada de que, de acordo com os princípios das Boas Práticas de Fabricação, qualquer procedimento, processo, equipamento, material, atividade ou sistema operam e funcionam corretamente e que a sua execução leva aos resultados esperados (RDC 658, 2022). A validação compreende estudos de qualificação, provando que quaisquer instalações, equipamentos, utilidades e sistemas funcionam corretamente e realmente levam aos resultados esperados. Para desenvolvimento da metodologia de validação, as empresas contam com 14 instruções normativas, diversos guias e com a farmacopeia Brasileira, sendo disponibilizado desta forma todas as exigências e requisitos padronizados no Brasil. Os sistemas informatizados ou computadorizados, que são todo e qualquer sistema que inclui a entrada de dados, o processamento eletrônico e a saída de informações a serem utilizadas para relatórios ou controle automático, também requerem atenção especial e possuem documentos específicos para que os profissionais possam seguir (RDC 658, 2022, IN134, 2022 e Guia nº 33 ANVISA, 2020).

A VSC, como normalmente é chamada a Validação de Sistemas Computadorizados, passou a ter aspectos próprios sob o olhar da Instrução Normativa 134, que “Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação complementares aos sistemas computadorizados utilizados na fabricação de Medicamentos” e possui o objetivo de adotar as diretrizes de Boas Práticas de Fabricação relacionadas aos sistemas computadorizados do Esquema de Cooperação em Inspeção Farmacêutica, (PIC/S, do inglês Pharmaceutical Inspection

Co-operation Scheme), como requisitos complementares a serem seguidos na fabricação de medicamentos em adição a RDC 658 (2022). Desde janeiro de 2021, a ANVISA integra o PIC/S, iniciativa internacional de inspeção de boas práticas farmacêuticas tendo 54 membros participantes. Dentre as recomendações descritas no guia, cita-se a obrigatoriedade de confirmação da validação dos sistemas computadorizados fornecidos para serem utilizados nos diversos processos e com atividades incluídas nas etapas de qualificação dos processos de validação (ANVISA, 2020, PIC/S, 2021).

Atividades específicas de qualificação de desempenho em equipamentos são largamente desenvolvidas com uso de recursos computacionais e de instrumentação, utilizados para coleta de dados, cálculos estatísticos e ainda geração de relatórios detalhados sobre grandezas físicas mensuradas no interior de equipamentos que possuem a finalidade de transformar, promover reações, limpar, desinfetar, esterilizar, acondicionar, incubar ou ainda congelar etc. A prática de qualificar o desempenho destes equipamentos, também conhecida como qualificação térmica ou até mesmo validação térmica, como internacionalmente é mais conhecida, monitoram além da temperatura no interior dos equipamentos e/ou ambientes, a pressão, a umidade relativa do ar, a intensidade de luz etc., sendo todas estas grandezas associadas em sua maioria a equipamentos térmicos. Essa atividade específica na indústria ganhou força há décadas e o mercado dispõe atualmente de instrumentos altamente

s sofisticados, com grande precisão, seguros e protegidos contra ajustes que invalidariam os resultados mensurados (ABNT NBR 16.328, 2014). Desta forma, instrumentos dotados de hardware, firmware e software, se enquadrariam nos requisitos da ANVISA para que também passem pela atividade de validação, pois possuem impacto direto nos processos industriais, de controle, armazenamento ou transporte dos produtos, e quando utilizados nas etapas de qualificação dos equipamentos, confirmam ou não, se o processo é seguro, auxiliando com participação vital na decisão da liberação de uso dos equipamentos desafiados. A escolha de instrumentos oriundos de fornecedores conhecedores das necessidades da prática farmacêutica, que desenvolveram seus dispositivos levando em consideração a seriedade na qual os processos necessitam é fundamental para um grande grau de confiança em todas as etapas as quais os instrumentos estão envolvidos.

A prática de validação térmica, pela legislação Brasileira, além de obrigatoriamente estar em grande número nos processos farmacêuticos (a tabela 1 demonstra exemplos de equipamentos validados termicamente, processo e grandezas a serem mensuradas), indiscutivelmente contribuem para o propósito sugerido inicialmente, menor variabilidade no processo, maior segurança e ainda melhor qualidade do produto final, contudo é fundamental que o fornecedor saiba desenvolver, no que tange suas responsabilidades, documentos comprobatórios que permitam a observância do cumprimento de todas as etapas exigidas pela ANVISA.

Equipamento	Processo	Etapas de envolvimento	Grandeza mensurada
Cadeia fria (câmaras frias, refrigeradores, freezers)	Acondicionamento de matéria prima, reagentes, produtos acabados	Produção (formulação), controle de qualidade, distribuição	Temperatura
Câmaras de estabilidade/ fotoestabilidade	Acondicionamento de produto acabado ou parcialmente produzido sem a embalagem final	Controle de qualidade	Temperatura, umidade relativa, intensidade de luz
Tanques e reatores	Mistura, reações	Produção (formulação), esterilização	Temperatura
Esterilizadores (autoclaves)	Esterilização, descontaminação, tratamento térmico	Produção (formulação), controle de qualidade e etapa final (produto acabado)	Temperatura, pressão
Estufas de incubação	Incubação, crescimento	Controle de qualidade	Temperatura
Liofilizadores	Liofilização, esterilização	Produção (formulação)	Temperatura e pressão
Estufas e túneis de esterilização a seco/ despirogenização	Esterilização, despirogenização	Produção, controle de qualidade	Temperatura
Banho-maria	Incubação, tratamento térmico	Controle de qualidade	Temperatura

Tabela 1 – Exemplo de aplicação de validação térmica em equipamentos da indústria farmacêutica

Fundamentos e etapas da VSC de um sistema de validação térmica

A ANVISA através do Guia nº33 busca facilitar o entendimento de todas as etapas a serem desenvolvidas para uma VSC. O documento também tem o objetivo de internalizar o conteúdo do guia da ISPE (International Society for Pharmaceutical Engineering) “GAMP5”, o qual está na versão 5 publicada em 2008. O ISPE fundado em 1980 por membros da indústria norte americana, hoje possui participantes do mundo inteiro inclusive do Brasil, o qual, busca usufrir de suas contribuições, sendo o GAMP 5 documento base para entendimento da VSC. O Guia nº 33 da ANVISA, aponta que serão considerados neste documento os softwares categorias 3, 4 e 5 do GAMP 5, o que limita de certa forma o que será abrangido, porém com total completitude com os pontos vitais das indústrias

Brasileiras. A RDC 658, complementa ainda este assunto com a instrução normativa nº 134, IN134, neste documento a ANVISA estabelece a interação dos usuários e os vários níveis de operação com os sistemas computadorizados, afirmando ainda a integração com o PIC/S, mais especificamente ao guia PI 011-3, de setembro de 2007. Por fim, outra referência muito relevante para a questão, é o 21 CFR part 11 (do FDA (Food and Drug Administration), o qual afirma que os registros eletrônicos e as assinaturas eletrônicas são tratados da mesma forma que os registros em papel e as assinaturas manuscritas. As empresas reguladas com quaisquer documentos ou registros em formato eletrônico devem cumprir o regulamento. A tabela 2 descreve os principais documentos abordados para uma VSC além da RDC 658.

Documento	Título	Publicação	Órgão
Guia nº 33	Guia para validação de sistemas computadorizados	14/04/2020	ANVISA
IN134	Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação complementares aos sistemas computadorizados utilizados na fabricação de Medicamentos	30/03/2022	ANVISA
PI 011 3	Good Practices for Computerised Systems in Regulated “GxP” Environments	25/09/2007	PIC/S
21 CFR part 11	Guidance for Industry Part 11, Electronic Records; Electronic Signatures — Scope and Application	08/2003	FDA
GAMP 5	A Risk-Based Approach to Compliant GxP Computerized Systems	02/2008	ISPE

Tabela 2 – Principais referências para o desenvolvimento de validação de sistemas computadorizados

Os conceitos chaves de uma VSC segundo o Guia nº33 da ANVISA para início e envolvimento com as diversas atividades e etapas são:

- » **Entendimento do Processo e do Produto:** O guia se preocupa que o usuário tenha pleno domínio, baseado em ciência, do processo e do produto ao qual está envolvido, somente assim será possível preparar os documentos iniciais para tomadas de decisões na hora de escolher um sistema para prática de validação térmica;
- » **Abordagem do ciclo de vida dentro dos sistemas de gerenciamento da qualidade:** É necessário realizar atividades de modo sistemático desde a concepção do sistema até sua aposentadoria, e ainda esperasse que à medida que é adquirido maior conhecimento sobre o sistema durante a sua utilização, seja permitido a melhoria contínua do processo e do sistema. A figura 1 demonstra as principais fases do ciclo de vida de um sistema computadorizado, apontando todas as etapas necessárias. O ICH Q12, também pode contribuir a entender melhor o passo a passo de um ciclo de vida, nesta abordagem das indústrias farmacêuticas, sendo uma referência de grande valor para ampliar o campo de visão de maneira macro aos processos farmacêuticos.

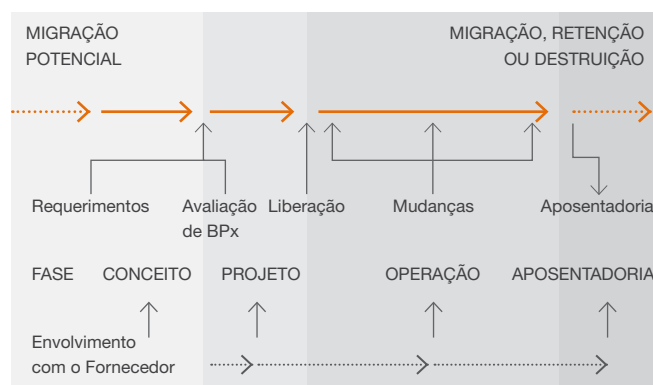


Figura 1 – As fases do ciclo de vida de um sistema computadorizado
Fonte: Guia nº 33 ANVISA.

- » **Atividades escalonáveis do ciclo de vida:** devem ser desenvolvidas de maneira a garantir a segurança do paciente, qualidade do produto e integridade dos dados coletados pelo sistema de validação térmica, e ainda pontos como complexidade do sistema versus sua inovação, avaliação do fornecedor e impacto do sistema nos negócios são pontos complementares;
- » **Gestão de risco de qualidade baseada em ciência:** uma vez que atualmente este item é largamente aplicado

na indústria, ele será abordado com mais detalhes a seguir, desta forma contextualiza-se neste momento em um processo sistemático para avaliação, controle, comunicação e revisão dos riscos associados aos processos os quais o sistema de validação térmica irá conduzir resultados para tomadas de decisões. O GAMP 5, por ser uma ferramenta qualitativa de análise de gerenciamento contribui de maneira ímpar como ponto fundamental para o desenvolvimento de uma análise de risco quanto ao impacto direto ou indireto, dados armazenados, entendimento quanto aos componentes do sistema de validação térmica, porém ressaltasse que a divisão das tarefas com uma equipe multidisciplinar e colaboração mútua em todas as esferas da hierarquia da empresa são peças essenciais para alcance do objetivo principal;

- » **Aproveitamento do envolvimento do fornecedor:** As empresas devem selecionar os fornecedores dos sistemas de validação térmica com atenção especial, pois estes fornecedores poderão ajudar no desenvolvimento inicial das etapas, desde os requisitos do usuário, na etapa anterior (gestão de riscos), e ainda segundo a IN134, a competência e a confiança no fornecedor devem ser consideradas elementos essenciais durante a seleção do produto, reforçando desta forma a importância de uma boa parceria nesta atividade.

Abordagem do Gerenciamento/Gestão de Risco

Uma vez que este tema contribui para outros pontos do processo em questão, dedicasse maior contextualização pela relevância de seu uso. Sendo assim, a análise de risco pode ser definida como um conjunto de perguntas para avaliar a probabilidade de um efeito adverso acontecer por um agente, seja ele, físico, químico, biológico, processos industriais, tecnologia, processo natural, etc., e qual a severidade desses efeitos, analisando também que podem ocorrer não só perda de produção, mas também efeitos adversos relacionados à saúde, a doenças e, até mesmo, à morte, do colaborador ou cliente/paciente (MOLAK, 1997). O ICH Q9 estruturou a avaliação do risco necessária em todas as atividades de fabricação, em cada etapa. A indústria farmacêutica através dos sistemas de qualidade, deixa em evidência que a gestão do risco à qualidade é um componente valioso para que se tenha uma gestão de qualidade eficaz e isso não se exclui os sistemas utilizados para atividade de validação térmica. Entende-se que risco

é a combinação da probabilidade de um dano ocorrer, a severidade que esse dano poderá causar e a facilidade ou não de detecção. No entanto, o caminho para inserção dessa análise é complexo, devido ter que alcançar um entendimento compartilhado entre diversas partes interessadas porque o que pode ser provável e grave para um, não necessariamente será para o outro, e dispor ou não de ferramentas para detectá-lo, por esse motivo deve ser bem avaliado por um comitê específico e multidisciplinar. Em todo ciclo de vida das instalações, equipamentos, processos e medicamentos, deve ser abordado o gerenciamento de risco em referência ao impacto que individual e coletivamente têm sobre a qualidade do produto final (RDC 658). Comumente a análise de risco é usada, no Brasil, com a aplicação da ferramenta FMEA (sigla em inglês para Failure Mode Effects Analysis), ou seja, Análise de Modo de Falha e Efeitos. O FMEA pode ser compreendido como uma metodologia sistemática que permite identificar potenciais falhas de um sistema, projeto e/ou processo com o objetivo de minimizar ou eliminar os riscos associados antes que tais falhas aconteçam (BASTOS, 2006). ICH Q9 apresenta uma dezena de ferramentas que individual ou combinadas ajudam a identificar, conter, mitigar e controlar os riscos potenciais e que devem ser aplicadas para avaliar um sistema de validação térmica. Atividades produtivas têm, por natureza, algum tipo de risco associado ao processo, podendo impactar em maior ou menor escala a qualidade, segurança e eficácia do produto final, os quais como indicados tem impacto direto através das decisões aceitas com base nos resultados dos monitoramentos realizados pelos instrumentos de validação térmica. Qualquer risco e/ou desvio da qualidade que possa ocorrer em qualquer etapa da produção, deve ser contido, mitigado e controlado, mesmo que nunca tenha ocorrido. Para todo risco que envolver a qualidade do produto, proteção do meio-ambiente, a saúde do operador e/ou paciente, torna-se imprescindível sua identificação, avaliação, comunicação e controle para mitigação.

Dentro de todas estas perspectivas de controle e gerenciamento de risco, assumimos que seja vital estender essa questão para a abordagem da validação térmica associando e fundindo às ferramentas disponíveis, pois uniremos todas as pontas deste tão complexo, extenso, detalhado e interligado caminho de produção, distribuição e dispensação de medicamentos, todos com o objetivo maior de salvar vidas. Sendo assim, fica perceptível que a atividade de validação térmica, com uso de sistemas computadorizados disponíveis no mercado, inicia seu

processo de validação, antes mesmo da visualização de suas ferramentas operacionais, pois caso não seja possível assegurar que o sistema, cumpra com todos os pontos abordados pela análise de risco, seu uso será inviável.

Principais etapas para VSC de um sistema de validação térmica

As principais etapas apontadas no Guia nº 33, as quais contribuirão para obtenção da segurança a respeito do funcionamento de um sistema de validação térmica podem ser, mas não limitadas tão somente a:

- » **Especificação dos requisitos do usuário (ERU):** Documento destinado a conter a especificação para equipamentos, instalações, utilidades, sistemas (em geral) e obviamente sistemas de validação térmica. Este documento pode ser complementado, chamado ou incluído em uma “especificação funcional” do sistema;
- » **Plano mestre de validação (PMV):** Documento destinado a conter toda a estratégia para a atividade de VSC e contém pelo menos os pontos objetivo, responsabilidades, descrição do sistema e interfaces, estratégia de validação e escopo, procedimento e premissas, critérios de aceitação, programa de controle de mudanças, programa para tratamento de desvios, manutenção do status de validade e ainda o gerenciamento da documentação. O sistema de validação térmica deve ser contemplado neste documento;
- » **Análise de risco (AR):** como abordado anteriormente, tem papel fundamental, sendo considerado por alguns profissionais como uma das fases mais importantes do processo de VSC;
- » **Especificação técnica funcional (ETF):** Contém os dados específicos de funcionamento do sistema, nesta etapa é apontado com mais detalhes os componentes integrantes do sistema alvo e necessário para prática de validação térmica;
- » **Qualificação de instalação (QI):** Consiste na verificação documentada de que o sistema como instalado, cumpre com o projeto aprovado e as recomendações de seu fabricante. Este documento comumente é desenvolvido pelo fornecedor do sistema de validação térmica;
- » **Qualificação de operação (QO):** Consiste na verificação documentada de que o sistema desempenha suas funções como planejado dentro dos intervalos de operação pré-estabelecidos. A exemplo da QI é comumente desenvolvida pelo fabricante do sistema de validação térmica;

- » **Qualificação de desempenho (QD):** Consiste na verificação documentada de que o sistema desempenha suas funções efetivamente e reproduzivelmente de acordo com as especificações aprovadas, porém para um sistema de validação térmica, o qual não tem o papel de participar de um processo de transformação na cadeia produtiva, seu desenvolvimento é considerado por muitos profissionais como sendo necessário somente acompanhar seu uso em processos de rotina, por um curto período pré-determinado, sem qualquer adição aos testes já executados na QO, o que pode confundir quanto ao seu propósito ou ainda ser desconsiderado das etapas de VSC;
- » **Matriz de rastreabilidade:** Documento desenvolvido para que os requisitos sejam endereçados e rastreáveis às respectivas especificações de projeto/funcionais e suas verificações. Há nesta atividade o foco nos aspectos críticos para segurança do paciente, qualidade do produto e integridade dos dados. A exemplo do PMV também deve contemplar o sistema de validação térmica;
- » **Inventário:** Documento tipo planilha que integra todos os sistemas utilizados na indústria com informações sobre área responsável, versão, status da VSC, entre outros pontos disponíveis;
- » **Relatório final:** Como todas as atividades da qualidade em uma indústria farmacêutica, um relatório conclusivo sobre a VSC deve ser emitido e controlado pelo sistema da qualidade farmacêutica. Os itens constantes no relatório podem ser, análise de risco, protocolos de testes, desvios, avaliação dos resultados encontrados, controle de mudanças, matriz de rastreabilidade, anexos ou adendos para demonstração de dados comprobatórios dos testes usados como evidências da execução, referências utilizadas, tais como manuais do fabricante, guia, documentos técnicos em geral.

Como demonstrado, diversas áreas e profissionais se unem no desenvolvimento da VSC, a responsabilidade pode ser compartilhada ou de exclusividade do usuário dentro da indústria, porém o envolvimento do fornecedor é essencial para testes e comprovações as quais a empresa que está adquirindo o sistema de validação térmica não possui acesso. Desta forma sugere-se através da figura 2, que um fluxograma sintetizando as etapas, sequências e ainda responsabilidades seja criado para melhor visualização do envolvimento de todos os integrantes.

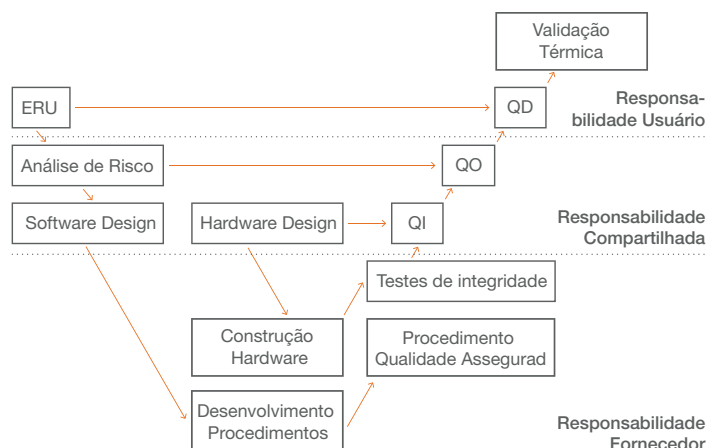


Figura 2 – Fluxograma sugerido das etapas de desenvolvimento e controle de VSC para sistemas de validação térmica para indústria farmacêutica

Classificação dos sistemas computadorizados

O guia nº33 da ANVISA, aponta logo no início do documento que abordará softwares categorias 3, 4 e 5 dos sistemas computadorizados extraídas do GAMP 5, as quais estão simplificadas abaixo:

» **Software categoria 3** – Produtos não-configurados:

Considerado por muitos a categoria dos sistemas de validação térmica, essa categoria é apontada pelo Guia como softwares com funções de prateleira utilizado de maneira geral. Nesta modalidade o software não pode ser configurado para uma possível customização do usuário, porém em um sistema de validação térmica talvez tenha uma função que possa ser considerada configurável, a qual está relacionada com cálculos de letalidade para ciclos de desinfecção, esterilização e despirogenização. Isso porque os sistemas de validação térmica são desenvolvidos para atender uma gama de processos desta natureza e o usuário deve receber treinamento específico para desenvolvimento desta atividade que é largamente aplicada na área hospitalar, alimentos e farmacêutica. A tratativa com essa categoria se resume em uma abordagem simplificada do ciclo de vida, a avaliação do fornecedor deve ser baseada no gerenciamento de risco, os requisitos do usuário são desenvolvidos com foco nos aspectos fundamentais de utilização. Não há necessidade de especificações funcionais e de projeto e a verificação consiste em uma única fase de testes, contudo procedimentos operacionais padrão e treinamento devem ser desenvolvidos, assim como análise de risco, qualificação de instalação, operação e desempenho. Um fornecedor/fabricante como a “Kaye” (uma empresa Amphenol Advanced Sensors), detentora de grande expertise no desenvolvimento de sistemas de validação térmica e que agrega no Brasil contribuições importantes com desenvolvimento de software segundo normas técnicas internacionais de grande impacto, apresenta mais a seguir, atributos de comprovação documental tal que, faz deste sistema um forte candidato a também se enquadrar na categoria 4, onde os níveis de exigência para o sistema são maiores.

» **Software categoria 4** – Produtos configurados: Como o próprio nome sugere, nesta categoria a indústria farmacêutica pode configurar o sistema

para um processo de negócio específico, portanto as especificações funcionais e de projeto são necessárias, mas podem ser oriundas do fabricante, porém a empresa regulada deve dispor de completa documentação que assegure a rastreabilidade das especificações funcionais e seus respectivos testes. A abordagem do ciclo de vida e avaliação do fornecedor com base no risco, assim como a demonstração de seu sistema de gerenciamento da qualidade se faz necessário, explicando o porquê os sistemas da linha Kaye atenderiam a estes requisitos, uma vez que existem documentos que suportem esse enquadramento. Testes para demonstrar sua aplicação conforme projetada em ambiente de testes e de produção com base no risco são desenvolvidas, assim como procedimento para manutenção do atendimento e adequação ao uso e gerenciamento dos dados.

» **Software categoria 5** – Aplicações customizadas: São produtos desenvolvidos especificamente para indústria farmacêutica, portanto todos os níveis de documentações e testes são aplicáveis, o que torna essa atividade mais complexa que as demais categorias.

» **Hardware categoria 1** – Componentes padrão de hardware: A maioria dos hardwares utilizados pelas indústrias farmacêuticas se enquadram nessa categoria, assim como os sistemas de validação térmica. Segundo Guia da ANVISA os componentes do hardware padrão devem ser documentados incluindo detalhes acerca do fornecedor, o qual, para a atividade de validação térmica é o responsável direto pela manutenção e assistência técnica durante o tempo de vida útil do produto. Nesta categoria, gerenciamento da configuração e controle de mudanças devem ser desenvolvidos pelo usuário.

» **Hardware categoria 2** – Componentes customizados embutidos de hardware: Os sistemas da categoria 5 para softwares normalmente possuem hardwares os quais se enquadram nessa categoria e nesta atividade são aplicáveis além dos controles da categoria 1 uma especificação de projeto (EP/DS) sendo sujeitos a teste de aceitação, uma auditoria no fornecedor para desenvolvimento do hardware customizado, além de gerenciamento da configuração e controle de mudanças.

Importância e Impacto da VSC de um sistema de validação térmica

Ao avaliar os documentos envolvidos na atividade de VSC, buscamos observar se os sistemas de validação térmica necessitam do desenvolvimento de todos os pontos discutidos ao longo deste trabalho ou ainda se conseguem atender, e ao estudar as atividades desenvolvidas por empresas como a Kaye encontramos todos os caminhos que suportam o necessário para elevar a importância destes sistemas com documentações robustas e detalhadas suficientemente para demonstrar a segurança dos processos envolvidos, deixando para trás uma época em que planilhas, dúvidas sobre os dados de rastreabilidade, falta de controle do uso por parte dos

usuários e ainda dúvidas sobre a integridade dos dados coletados sondavam a rotina de todos profissionais e autoridades regulatórias. Desta forma, além da demonstração de precisão, repetibilidade e adequação instrumental para medições nos diversos ambientes e equipamentos supra citados na prática de validação térmica, os sistemas precisam assegurar às autoridades regulatórias que os mesmos são passíveis de controle e proteção das informações valiosas sobre os processos avaliados e ainda que possuem base documental, conforme tabela 3, que suportem que todos os pontos vitais nesta prática foram corretamente desenvolvidos e testados antes da liberação de uso do sistema.

Item	Documento	Abordagem do documento
1	Documentos de controle de qualidade	Controle de documentos da qualidade, políticas e implementação, certificação de qualidade
2	Procedimentos de desenvolvimento	Controle de design e gerenciamento de projeto e especificações funcionais
3	Procedimentos de garantia de qualidade	Procedimento de plano de teste e caso de testes de garantia da qualidade
4	Documentos de liberação	Documentos de liberação, certificação de garantia de qualidade do produto e demais informações sobre o produto
5	Documentação de teste de garantia da qualidade	Documentos de testes funcionais de todos os componentes do sistema (software/hardware/firmware)
6	Protocolo de qualificação de instalação	Plano de testes de instalação indicados ao usuário final
7	Protocolo de qualificação de operação	Plano de testes operacionais indicados ao usuário final
8	Documentos referência de validação	Compilado de todos os documentos indicados anteriormente

Tabela 3 – Documentos integrantes do desenvolvimento da VSC da Kaye

Grandeza mensurada	Tipo de dispositivo	Erro admissível pela NBR 16.328	Observações
Temperatura	Termopares tipo T	0,3°C	Erro total (junta fria, conversor analógico digital, linearidade, meio térmico e padrão de medição de trabalho de temperatura)
Umidade	Transmissores de umidade tipo capacitivo	3% UR	Transmissor deve ser calibrado em malha
Pressão	Transmissores de sinal em volts ou miliampères	0,8% do fundo de escala na faixa de 4kPa a 100kPa	Transmissor deve ser calibrado em malha

Tabela 4 – Especificação técnica para sensores dos sistemas de validação térmica

Outro ponto a se discutir neste processo é que há uma necessidade muito importante também na precisão de mensuração destes instrumentos, os quais podem favorecer ou não, processos com graves desvios caso não possuam o nível correto de assertividade em suas leituras. A esse requisito a norma técnica da associação Brasileira de Normas Técnicas, ABNT, em seu documento NBR 16.328 de 2014, aponta o erro máximo de todos os componentes envolvidos nos sistemas validação térmica quando usam sensores de temperatura e ainda o erro máximo obtido durante a calibração de pressão e umidade. Essa especificação deve ser respeitada conforme tabela 4.

Para processos críticos como esterilização e despirogenização, o não atendimento destes itens pode resultar em uma catástrofe imensurável devido a seu impacto na aprovação de etapas de produção parcial ou terminal de injetáveis, as quais, possuem entre os critérios de aceitação, os resultados de cálculos de letalidade, F0 e/ou FH (cálculos matemáticos para estipular o nível de morte dos microrganismos – F0, ou nível de destruição de endotoxinas – FH). Esses valores, caso estejam errados devido a erro ou imprecisão em sua leitura auxiliam erroneamente na tomada de decisões, pois a conversão realizada através da leitura de temperatura para o F0 ou FH são fortemente impactadas por erros de calibração ou ainda falta de especificação técnica para essa finalidade. A tabela 5 demonstra o impacto no cálculo de F0 e FH levando-se em consideração erros de leitura de até 1°C para processos de esterilização a vapor ou calor seco.

Temperatura de referência para esterilização a vapor	Letalidade, F0 acumulada (minutos)	Leitura com 1°C de erro	Erro no cálculo de letalidade, F0 acumulado (minutos)	Temperatura de referência para esterilização calor seco	Letalidade, FH acumulada (minutos)	Leitura com 1°C de erro	Erro no cálculo de letalidade, FH acumulado (minutos)
121,1°C	1,00	122,1°C	1,26	160°C	1,00	161°C	1,12
121,1°C	2,00	122,1°C	2,52	160°C	2,00	161°C	2,24
121,1°C	3,00	122,1°C	3,78	160°C	3,00	161°C	3,37
121,1°C	4,00	122,1°C	5,04	160°C	4,00	161°C	4,49
121,1°C	5,00	122,1°C	6,29	160°C	5,00	161°C	5,61
121,1°C	6,00	122,1°C	7,55	160°C	6,00	161°C	6,73
121,1°C	7,00	122,1°C	8,81	160°C	7,00	161°C	7,85
121,1°C	8,00	122,1°C	10,07	160°C	8,00	161°C	8,98
121,1°C	9,00	122,1°C	11,33	160°C	9,00	161°C	10,1
121,1°C	10,00	122,1°C	12,59	160°C	10,00	161°C	11,22
Erro total percentual na letalidade			25,90%	Erro total percentual na letalidade			10,87%

Tabela 5 – Simulação de erro de leitura de 1°C em sistemas de validação térmica para cálculos de F0 em processos de 10 minutos de exposição

Conclusão

Se torna claro ao avaliar os documentos orientativos e regulamentares nacionais e internacionais que os sistemas de validação térmica necessitam se adequar as práticas de VSC devido ao impacto na tomada de decisões quando participam no monitoramento e na liberação de equipamentos utilizados nas várias esferas na produção de fármacos e medicamentos. Decisões críticas são estabelecidas através dos resultados destes instrumentos que são governados por complexos softwares. As etapas de VSC devem ser conhecidas pelos responsáveis desta atividade assim como dos usuários do sistema, os quais contribuem em determinadas etapas desta atividade. Os fundamentos da VSC, assim como o domínio em automação de processos, nas categorias de softwares e nas exigências regulatórias vigentes são imprescindíveis. Como complemento o gerenciamento de risco deve avaliar itens como ciclo de vida segundo o Guia nº 33 da ANVISA, rastreabilidade, plano mestre de validação, inventário de sistemas computadorizados, requerimentos dos usuários, seleção dos fornecedores e especificações funcionais e de projeto.

Um papel importante nesse processo é apontado na IN134 também quanto ao fornecedor, o qual deve ser eficiente, eficaz e demonstrar alto grau de parceria e confiança ofertando um produto com o atendimento a integridade de dados, com plena confiabilidade na coleta e nos registros, para que a segurança do paciente, baseado em ciência seja estabelecido. A base documental do fornecedor pode prover a empresa a sustentação equivalente a uma auditoria nas instalações do fornecedor, o que se torna difícil em boa parte das situações, mas que pode ser comprovada por este suplemento adequadamente desenvolvido.

Existem processos na atividade de validação térmica que possuem grande grau de complexidade, como esterilização e despirogenização entre outros, e são altamente impactados pela precisão ou imprecisão dos instrumentos de medição, desta forma, estes sistemas podem influenciar nos resultados das análises conclusivas e atingir negativamente a qualidade do produto final, caso não tenham a especificação correta, prejudicando assim os negócios e colocando em risco a saúde dos pacientes.

Referências

ABNT NBR 16.328:2014. Esterilização de Produtos para Saúde – Procedimento de ensaios para medição de temperatura, pressão e umidade em equipamentos.

ABNT NBR ISO 17.665-1:2010. Esterilização de Produtos para Saúde – Vapor – Parte 1: Requisitos para o desenvolvimento, validação e controle de rotina nos processos de esterilização de produtos para saúde.

ABNT NBR ISO 20.857:2019. Esterilização de Produtos para Saúde – Calor seco – Requisitos para o desenvolvimento, validação e controle de rotina de um processo de esterilização para dispositivos médicos.

BASTOS, A. L. A. FMEA (Failure Mode and Effect Analysis) como ferramenta de prevenção da qualidade em produtos e processos – uma avaliação da aplicação em um processo produtivo de usinagem de engrenagem. Fortaleza, 2006.

BRASIL. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada – RDC 658 N° 658, de 30 de março de 2022. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos.

BRASIL. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Instrução Normativa – IN N°134, de 30 de março de 2022. Dispõe sobre as Boas práticas de Fabricação complementares aos sistemas computadorizados utilizados na fabricação de medicamentos.

BRASIL. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Instrução Normativa – IN N°138, de 30 de março de 2022. Dispõe sobre as Boas práticas de Fabricação complementares às atividades de qualificação e validação.

BRASIL. Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Anvisa é aprovada para Cooperação em Inspeção Farmacêutica – PIC/S. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2020/anvisa-e-aprovada-para-cooperacao-em-inspecao-farmacautica-2013-pic-s>. Acesso em: 06/06/2021

BRASIL. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Guia para Validação de Sistemas Computadorizados. Guia n° 33/2020 – Versão 1.

FDA. Guidance for Industry Part 11, Electronic Records / Electronic Signatures – Scope and Application. August 2003.

ISPE. GAMP 5 – A Risk-Based Approach to Compliant GxP Computerized Systems. 2008.

ICH Q9. Quality Risk Management. 09 de November de 2005.

ICH Q12. Technical and Regulatory Considerations for Pharmaceutical Product Lifecycle management. 20 de November de 2019.

Kaye Instruments. <https://www.kayeinstruments.com/en/about-us/information/kaye-amphenol>. Acesso em: 12 de julho de 2021.

MOLAK, V. Fundamentals of Risk Analysis and Risk Management. Boca Raton: Lewis Publishers, 1997.

PIC/S. Guidance on Good Practices for Computerized Systems in Regulated “GxP” Environments (PI 011-3). September 2007. (disponível em <http://www.picscheme.org>)