



INSTITUTO POLITÉCNICO DE LISBOA



ISEL

INSTITUTO SUPERIOR DE
ENGENHARIA DE LISBOA



**ESCOLA SUPERIOR DE
TECNOLOGIA DA SAÚDE
DE LISBOA**

INSTITUTO POLITÉCNICO DE LISBOA

Instituto Superior de Engenharia de Lisboa
Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa

A manutenção e a análise do ciclo de vida em dispositivos biomédicos na indústria farmacêutica

JOÃO MARQUES PATRÍCIO
(Licenciado em Cardiopneumologia)

Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Engenharia Biomédica

Orientador:
Doutor Nuno Alexandre Soares Domingues

Júri:
Presidente: Doutor Manuel José de Matos
Vogais: Doutora Isabel Maria da Silva João
Doutor Nuno Alexandre Soares Domingues

Novembro de 2024

A manutenção e a análise do ciclo de vida em dispositivos biomédicos na indústria farmacêutica

JOÃO MARQUES PATRÍCIO
(Licenciado em Cardiopneumologia)

Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Engenharia Biomédica

Orientador:
Doutor Nuno Alexandre Soares Domingues, ISEL

Júri:
Presidente: Doutor Manuel José de Matos, ISEL
Vogais: Doutora Isabel Maria da Silva João, ISEL
Doutor Nuno Alexandre Soares Domingues, ISEL

Novembro de 2024

Agradecimentos

Alcançar esta etapa desta formação académica jamais seria possível sem a ajuda de algumas pessoas a quem gostaria de prestar um merecido agradecimento.

Em primeiro lugar gostaria de agradecer ao Professor Doutor Nuno Domingues por todo o apoio ao longo deste percurso, em que sempre se mostrou interessado e empenhado no desenvolvimento do estágio e realização deste trabalho final de mestrado.

Também um agradecimento muito especial à Hovione, em especial ao meu supervisor Eng.º Leandro Martins, por proporcionar esta oportunidade única de desenvolver este estágio indispensável para a elaboração deste relatório, numa das empresas portuguesas de maior sucesso reconhecido internacionalmente na área da indústria farmacêutica.

A todos os restantes professores deste mestrado do Instituto Superior de Engenharia de Lisboa deixo aqui o meu sincero agradecimento por todo o apoio e conhecimentos transmitidos, bem como aos meus colegas pela entreaajuda e vivências que ficarão para sempre e que foram fundamentais neste percurso.

Por fim gostaria de agradecer à família, namorada e amigos que foram um pilar fundamental por todo o apoio que deram.

Sem estas pessoas nada seria possível. Um muito obrigado a todas elas!

Resumo

O aumento da população mundial e da esperança média de vida maior das pessoas, está relacionada com o aumento do número de patologias e outras comorbilidades associadas. Assim as ciências da saúde, incluindo a indústria farmacêutica, desempenham um papel fundamental para dar resposta a estes aumentos.

Na indústria farmacêutica a cromatografia assume-se como uma técnica analítica de grande importância ao nível da qualidade, segurança e cumprimento das mais exigentes normas internacionais, dos produtos e compostos farmacêuticos. Além disso a cromatografia pode ser um fator determinante em termos de diferenciação da concorrência, dentro da vertente económica do mercado.

A presente tese de mestrado foi realizada na empresa farmacêutica Hovione, mais especificamente no departamento de Engenharia e Manutenção. Teve como objetivo analisar o ciclo de vida de dispositivos biomédicos na indústria farmacêutica, em particular dos que envolvem a técnica da cromatografia.

Pela prática no estágio e pelo trabalho desenvolvido por investigação, foi possível concluir que as ações de manutenção possuem um papel fundamental no prolongamento do período de vida útil dos dispositivos, diminuindo o número de ocorrências adversas e melhorando os seus índices de desempenho.

Palavras-chave: Cromatografia; Dispositivos Biomédicos; Indústria Farmacêutica; Análise do ciclo de vida; Manutenção

Abstract

The increase in the global population and the higher average life expectancy are related to the rise in the number of pathologies and other associated comorbidities. Thus, health sciences, including the pharmaceutical industry, play a fundamental role in addressing these increases.

In the pharmaceutical industry, chromatography is established as an analytical technique of great importance for the quality, safety, and compliance with the most demanding international standards of pharmaceutical products and compounds. Furthermore, chromatography can be a determining factor in terms of competitive differentiation within the economic aspect of the market.

This master's thesis was conducted at the pharmaceutical company Hovione, specifically in the Engineering and Maintenance department. Its aim was to analyze the life cycle of biomedical devices in the pharmaceutical industry, particularly those involving chromatography techniques.

Through the internship experience and the research work conducted, it was possible to conclude that maintenance actions play a fundamental role in prolonging the useful life of devices, reducing the number of adverse occurrences, and improving their performance indices.

Keywords: Chromatography; Biomedical Devices; Pharmaceutical Industry; Life Cycle Analysis; Maintenance.

Índice

Agradecimentos.....	v
Resumo	vi
Abstract	vii
Índice de Tabelas	xi
Lista de siglas	xii
1 - Introdução	1
2 - Cromatografia.....	2
2. 1 - Definição e caracterização.....	2
2. 2 - Métodos cromatográficos.....	3
2. 3 - Princípios cromatográficos.....	4
2. 4 - Aplicações qualitativas.....	5
2. 5 - Aplicações quantitativas	6
2. 6 - Tipos de cromatografia	6
2. 6. 1 - Cromatografia líquida.....	6
2. 6. 2 - Cromatografia gasosa.....	9
2. 7 - Cromatografia – perspectivas futuras	10
2. 8 - Empresas de instrumentação cromatográfica	13
3 - Sustentabilidade	16
3. 1 - <i>The triple bottom line</i> – o tripé da sustentabilidade	17
3. 2 - Sustentabilidade na indústria farmacêutica.....	18
4 - Análise do ciclo de vida	20
4. 1 - LCA na indústria farmacêutica	22
4. 2 - Ciclo de vida do equipamento biomédico.....	25
4. 3 - LCA cromatográfica	26
5 - Validação do produto.....	28
5. 1 - Validação: importância.....	29
5. 2 - Tipos de validação	29
5. 3 - Ciclo de vida da validação	32

6 - Papel do Engenheiro Biomédico.....	34
7. 1 - História da manutenção	37
7. 2 - Tipos de manutenção	40
7. 2. 1 - Manutenção Corretiva.....	40
7. 2. 2 - Manutenção preventiva.....	41
7. 2. 3 - Manutenção preditiva.....	41
7. 2. 4 - Outros tipos de manutenção	41
7. 3 - <i>E-maintenance</i> (manutenção eletrónica).....	43
7.4 - Manutenção cromatográfica.....	45
8 - <i>Failure Mode and Effect Analysis</i> – FMEA.....	48
8. 1 - Objetivos da análise FMEA.....	48
8. 2 - Desvantagens e limitações da análise FMEA	49
8. 3 - Aplicação de FMEA	49
8. 4 - Tipos de FMEA.....	50
9 - Caso estudo	52
9. 1 - Hovione	52
9. 1. 1 - Hovione – História	53
9. 1. 2 - Gestão administrativa	55
9. 1. 3 - Questões de sustentabilidade	56
9. 1. 4. - Processo Hovione.....	57
9. 2 - Estado da arte	59
9. 3 - Aplicação da análise FMEA	60
9. 4 – Interpretação de resultados.....	87
10 - Conclusão.....	88
11 - Sugestões e trabalho futuro	89
12 - Bibliografia.....	90

Índice de Figuras

Figura 1 - Curva de Cromatografia.....	2
Figura 2 - Componentes de um sistema HPLC	8
Figura 3 - Componentes de um sistema de GC	10
Figura 4 - The triple bottom line - o tripé da sustentabilidade.	17
Figura 5 - Análise do ciclo de vida	21
Figura 6 - LCA na indústria farmacêutica.....	24
Figura 7 - Gráfico "curva da banheira"	25
Figura 8 - Ciclo de vida da Validação.....	33
Figura 9 - Efeito de várias medidas de intervenção no tempo esperado até a falha.....	36
Figura 10 - Evolução dos tipos de manutenção ao longo das décadas	39
Figura 11 - Visão empresarial da <i>e-maintenance</i>	44
Figura 12 - Logotipo Hovione e slogan: <i>In it for life</i>	52
Figura 13 - Hovione no Mundo.....	53
Figura 14 - Processo Hovione.....	57

Índice de Tabelas

Tabela 1 – Quadro da administração da Hovione	55
Tabela 2 – Equipamentos analíticos dos laboratórios Hovione com dados de falha reportados em Sete Casas, Loures (dados 2017-2021).....	60
Tabela 3 - Número de notificações (falhas) dos dispositivos.....	63
Tabela 4 - <i>Ranking</i> de severidade	65
Tabela 5 - <i>Ranking</i> de ocorrência	66
Tabela 6 - <i>Ranking</i> de detecção	67
Tabela 7 - Valor de ocorrência (O) de acordo com Rana & Belolar, 2017	69
Tabela 8 - Exemplos de possíveis consequências de falhas que ocorreram no ano de 2021	71
Tabela 9 - Exemplos de ocorrências e possíveis consequências nos restantes equipamentos sem notificações no ano de 2021	76
Tabela 10 - Cálculo do RPN ($O \times D \times S$) dos dispositivos laboratoriais	81
Tabela 11 - Lista ordenada por ordem prioridade para intervenção dos equipamentos de acordo com o cálculo do RPN.....	84

Lista de siglas

API – Princípio ativo farmacêutico
CCV – Custo do ciclo de vida
CGMP – Boas práticas de fabricação atuais
DDT – Diclorodifeniltricloroetano
DES – *Deep eutectic solvents*
DFMEA – Análise do modo e efeito de falha de *desing*
ECD – Detetor de captura de elétrons
EDaM - *Excellent Development and Manufacturing*
FDA – *Food and Drug Administration*
FMEA – Análise do modo e efeito de falha
GC – Cromatografia gasosa
HILIC – Cromatografia líquida de interação hidrofílica
HPLC – Cromatografia líquida de alta eficiência
LC – Cromatografia líquida
LCA – Análise do ciclo de vida
MC – Manutenção corretiva
MP – Manutenção preventiva
MPd – Manutenção preditiva
MP – Espectrometria de massa
NADES – *Natural eutectic solvents*
PAT – Tecnologia analítica de processos
PFMEA – Análise do modo e efeito de falha de processos
QbD – *Quality by Desing*
SFC – Cromatografia de fluído supercrítico
SFMEA – Análise do modo e efeito de falha de sistemas
TBL – Tripé da sustentabilidade
TLC – Cromatografia em camada delgada
UC – Cromatografia unificada
UHPLCS – Cromatografia líquida de ultra-alta performance

1 - Introdução

A presente dissertação é constituída ordenadamente por uma introdução, revisão da literatura respetivamente sobre as temáticas da cromatografia, sustentabilidade e análise de ciclo de vida, caso de estudo, descrição da empresa Hovione,

métodos usados, resultados, conclusões e sugestões de trabalho futuro.

Tem objetivo desenvolver uma análise ao ciclo de vida e manutenção de dispositivos biomédicos na indústria farmacêutica, em particular da instrumentação que envolve as técnicas cromatográficas. Foi desenvolvido no departamento de Engenharia e Manutenção da empresa farmacêutica Hovione, mais concretamente no seu espaço físico em Sete Casa, Loures, e visa essencialmente analisar e estudar as ocorrências ao nível de falhas nos seus dispositivos dentro dos laboratórios de modo a poder melhor perceber onde atuar com melhor eficiência, tornando os laboratórios mais seguros e os dispositivos mais fiáveis, resultando em melhores produtos e clientes mais satisfeitos.

Os dispositivos biomédicos são uma categoria de produtos que inclui equipamentos, instrumentos, implantes, próteses e outros dispositivos utilizados em hospitais, clínicas, laboratórios e outros locais de saúde.

O caso prático será centrado numa análise numa Análise de Modos de Falha e Efeitos (FMEA – Failure Mode and Effect Analysis) sobre os dispositivos dos laboratórios analíticos da Hovione. Esta análise teve como objetivo avaliar com base na informação fornecida, criar um guia de suporte de avaliação de prioridade de manutenção sobre os dispositivos laboratoriais que ajude a facilitar a atividade diária para gestores e operadores de laboratórios, ao nível de manutenção e de análise do ciclo de vida dos dispositivos em questão.

Para a realização deste trabalho, foi utilizada a seguinte metodologia:

- Pesquisa de bibliografia e consulta em sítios de internet de modo a recolher informações relacionadas com a temática da análise de manutenção e ciclo de vida dispositivos biomédicos, na indústria farmacêutica;
- Visitas às instalações da Hovione (Sete-Casas e Lumiar);
- Reuniões periódicas presenciais e à distância com a equipa da Hovione.

2 - Cromatografia

2.1 - Definição e caracterização

A cromatografia é uma importante técnica biofísica que permite a separação, identificação e purificação dos componentes de uma mistura para análises qualitativas e quantitativas. Os componentes podem ser purificados com base em características como tamanho e forma, carga total, grupos hidrofóbicos presentes na superfície e capacidade de ligação com a fase estacionária (Coskun, 2016).

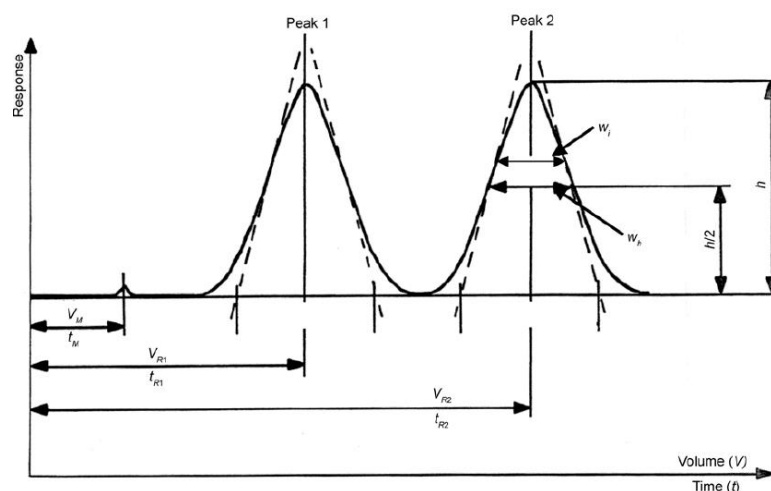


Figura 1 - Curva de Cromatografia

(Council of Europe, European Pharmacopoeia Commission e European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare, 2010)

Acima na figura 1 encontra-se um exemplo de uma curva de cromatografia para melhor exemplificação do que consiste esta técnica.

- V_M - Volume da fase móvel preciso para a separação de um componente não retido pela coluna;
- t_M – tempo necessário, com início a partir da injeção do analito, para a separação de um componente não retido pela coluna;
- V_{R1} – volume da fase móvel preciso para separar o componente 1;
- V_{R2} – volume da fase móvel preciso para separar o componente 2;
- t_{R1} – tempo, com início a partir da injeção, no qual o componente 1 fica retido na coluna;
- t_{R2} – tempo, com início a partir da injeção, no qual o componente 2 fica retido na coluna;

- h - Altura de pico;
- $h/2$ – Meia- altura de pico;
- W_h – Largura de pico a meia altura (Council of Europe, European Pharmacopoeia Commission e European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare, 2010).

2. 2 - Métodos cromatográficos

A cromatografia, um conjunto de métodos para separar quantidades muito pequenas de misturas complexas, com muito alta resolução, é uma das técnicas mais importantes de análise científica. A capacidade dos modernos químicos analíticos de detetar compostos específicos em níveis muito baixos, em matrizes complexas como águas naturais ou tecidos animais deve-se em grande parte ao desenvolvimento de métodos cromatográficos.

A ciência da cromatografia começou no início do século XX, com o botânico russo Mikhail Tswett, que usou uma coluna cheia de carbonato de cálcio para separar os pigmentos vegetais. O método foi desenvolvido rapidamente nos anos após a Segunda Guerra Mundial e começou a ser aplicado a problemas ambientais com a invenção do detetor de captura de eletrões (ECD) em 1960 por James Lovelock. Este detetor, com a sua especificidade e sensibilidade altíssimas para compostos orgânicos halogenados, era exatamente o que faltava para determinar vestígios de pesticidas em solos, alimentos e água e gases halocarbonados na atmosfera. Isso aconteceu exatamente quando o efeito de produtos químicos antropogénicos em muitos sistemas ambientais estava a tornar-se um problema de interesse público. Em menos de um ano, estava a ser aplicado à análise de pesticidas. Os efeitos perniciosos de pesticidas de “vida longa” bioacumulativos, como o diclorodifeniltricloroetano - DDT, teriam sido muito difíceis de detetar sem o uso do ECD.

A base de todos os tipos de cromatografia é a fratura dos compostos da amostra entre uma fase estacionária e uma fase móvel que flui sobre ou através da fase estacionária. As diferentes combinações de fases gasosas ou líquidas dão origem aos tipos de cromatografia utilizados em análises, nomeadamente cromatografia gasosa (GC), cromatografia líquida (LC), cromatografia em camada delgada (TLC) e cromatografia de fluido supercrítico (SFC).

A cromatografia aumentou a utilidade de vários tipos de espectroscopia, fornecendo componentes separados de uma amostra complexa, um de cada vez, ao

espectrômetro. Essa combinação do poder de separação da cromatografia com a identificação e quantificação da espectroscopia tem sido muito importante em análises científicas. Esta permitiu que os analistas lidassem com amostras tremendamente complexas e extremamente diluídas (New Jersey Institute of Technology, 2007).

2. 3 - Princípios cromatográficos

Todos os sistemas cromatográficos dependem do simples fato de que uma substância colocada em contato com duas fases imiscíveis, uma em movimento e outra estacionária, equilibrar-se-á entre elas. Uma fração reproduzível será dividida em cada fase, dependendo da afinidade relativa da substância para cada fase. Uma substância que tem afinidade com a fase móvel será movida rapidamente através do sistema. Já um material que tem maior afinidade pela fase estacionária ficará mais tempo imobilizado nessa fase, e levará mais tempo para passar pelo sistema. Portanto, ela será separada da primeira substância. Por definição, a cromatografia é uma técnica de separação na qual uma amostra é equilibrada entre uma fase móvel e uma estacionária.

A cromatografia gasosa emprega um gás inerte como fase móvel e um adsorvente sólido ou um líquido não volátil, revestido em um suporte sólido, como fase estacionária. O suporte sólido ou revestido é embalado em um tubo, com o gás fluindo por ele. A separação depende das pressões parciais relativas dos componentes da amostra acima da fase estacionária. A cromatografia líquida usa colunas tubulares empacotadas semelhantes e geralmente uma bomba para forçar uma fase móvel líquida através da coluna. A SFC ocupa um meio termo entre a cromatografia gasosa e líquida. A fase móvel é um fluido supercrítico, ou seja, um fluido acima de sua temperatura e pressão críticas. Isso permite o uso de detetores do tipo GC, uma vez que a fase móvel tem propriedades semelhantes a gases, mas também permite variação contínua em propriedades de fase móvel como viscosidade e densidade, alterando a temperatura e a pressão. Finalmente, a cromatografia pode ser feita em uma superfície plana. A amostra é transportada sobre uma superfície sólida, como celulose ou gel de sílica, revestida em uma placa. Os componentes da amostra são movidos sobre a superfície pela fase móvel, que geralmente pode viajar através da camada adsorvente por ação capilar.

A razão pela qual todas as moléculas de um certo tipo tendem a sair do sistema ao mesmo tempo é que elas estão sempre se reequilibrando entre as fases. Em um grande número desses equilíbrios, as moléculas gastam, em média, a mesma quantidade de tempo em cada fase. Vejamos um ponto na coluna cromatográfica. Quando o analito atinge ou se aproxima do equilíbrio, a fase móvel move-se, deixando

a fase estacionária com muito do analito e a fase móvel com pouco. Para tentar restabelecer o equilíbrio, mais amostra dissolve-se e move-se junto na fase móvel (New Jersey Institute of Technology, 2007).

2. 4 - Aplicações qualitativas

Tendo em conta que a cromatografia é frequentemente usada para confirmar a presença ou ausência de composto em uma amostra, isto é feito comparando o cromatograma (curva da cromatografia) da substância pura com o da substância desconhecida, quando realizados em condições idênticas. O operador da cromatografia deve ter a certeza de que uma substância detetada numa amostra está, de facto, realmente presente (por exemplo, uma substância proibida na urina de um atleta) e, igualmente importante, que uma substância não detetada, não está realmente presente, isto é, acima de limite de deteção definido (por exemplo, pesticidas num alimento). Uma das dificuldades na comparação é que um cromatograma não é único, ou seja, muitas substâncias exibem o mesmo comportamento cromatográfico sob condições idênticas. Existindo aproximadamente 10 milhões de compostos conhecidos, a cromatografia pode ser usada para análise qualitativa num conjunto limitado de circunstâncias, no entanto não possui uma utilidade importante na triagem de substâncias desconhecidas. Os melhores métodos de análise qualitativa são as chamadas técnicas acopladas, que combinam a excelente capacidade de separação da cromatografia com as capacidades da espectrometria para identificação. Essas técnicas incluem cromatografia gasosa-espectrometria de massa (GC-MS), cromatografia gasosa-espectrometria de infravermelho e as correspondentes técnicas de cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) e técnicas de SFC.

A cromatografia consegue fornecer também informações relativas à complexidade de uma amostra. O número de pontos (TLC) ou picos (GC, HPLC ou SFC) indica o número mínimo de componentes, inversamente, a pureza de um composto pode ser verificada e a presença de um único ponto ou pico é considerada uma indicação de pureza da amostra. Em outros casos, tudo o que é necessário para fins de controlo de qualidade é um cromatograma mostrando o padrão de picos que pode ser comparado com o padrão "normal". Também vários padrões têm sido usados para procurar a presença ou ausência de metabólitos em certas doenças, como por exemplo, na fenilcetonúria. Uma situação em que a análise qualitativa é largamente utilizada é no exame de produtos de reação de sínteses orgânicas e inorgânicas para determinar quais condições fornecem os produtos mais limpos e quais em reações estes não ocorrem (fornecendo apenas reagentes) (Ryan & Robards, 2021).

2. 5 - Aplicações quantitativas

A cromatografia é usada para estabelecer a quantidade de componentes individuais numa amostra por comparação com padrões *standard*. Os dados quantitativos são muito utilizados na indústria para controlo de qualidade, na química clínica para análise de fluidos corporais e na ciência ambiental para monitorização de amostras de água, ar e solo. A cromatografia também permitiu a medição de distribuições de produtos em misturas de reação. Esses dados são úteis em várias áreas, incluindo medições físico-químicas (por exemplo, estudos cinéticos). Nas últimas décadas a cromatografia foi sendo cada vez mais utilizada de forma significativa para fins quantitativos nas indústrias da química fina, biotecnologia e farmacêutica. A combinação entre estas levou à produção de muitos produtos químicos de alta pureza e a necessidade de caracterizar esses novos compostos combinou-se com a pressão das agências reguladoras para poder medir e quantificar estes compostos (Ryan & Robards, 2021).

2. 6 - Tipos de cromatografia

Existem diferentes tipos de cromatografia, sendo que dentro do campo da química analítica, as cromatografias do tipo HPLC e GC são os métodos mais utilizados (Ryan & Robards, 2021).

2. 6. 1 - Cromatografia líquida

LC descreve todas as técnicas cromatográficas nas quais a fase móvel é um líquido. No entanto, o uso comum restringe o termo àquelas separações envolvendo uma fase móvel líquida, mas conduzida em colunas. A técnica evoluiu como dois sistemas distintos envolvendo o uso de colunas geralmente descartáveis de baixa pressão e colunas reutilizáveis de alta pressão. A última tecnologia desenvolvida a partir do sistema de baixa pressão na década de 1960 e agora representa a grande maioria da cromatografia líquida (em colunas) e é conhecida como HPLC. A instrumentação para HPLC evoluiu constantemente nos últimos 50 anos, a ponto de o HPLC atual apresentar pouca semelhança com o formato original usado para cromatografia de coluna aberta de baixa pressão. Várias melhorias foram desde então amplamente facilitadas por inovações na tecnologia de construção das colunas e bombas, que

resultaram em ganhos significativos na eficiência de separação, produção de amostras, precisão analítica e facilidade de uso dos sistemas.

Os componentes de um instrumento de HPLC incluem uma bomba, injetor ou amostrador automático, um forno de coluna que abriga a coluna, um ou mais detetores e um sistema de dados de cromatografia (CDS). Cada componente pode ser adquirido como um módulo separado que pode ser empilhado em um sistema (Ryan & Robards, 2021).

A técnica de HPLC necessita de grandes quantidades de solventes orgânicos (Acetonitrila) e gera grandes quantidades de resíduos, requerendo uma grande quantidade de energia e de tempo despendido. O futuro da técnica HPLC passa por diminuir consumo de solventes e estes serão com maiores concentrações de água (ex: etanol-água ou acetona-água) de modo a que seja um procedimento mais sustentável (Napolitano-Tabares, Negrín-Santamaría, Gutiérrez-Serpa, & Pino, 2021).

Outro tipo é a cromatografia líquida micelar que baseia-se na utilização de aditivos anfifílicos na fase móvel (os componentes a isolar são “varridos” por um solvente) em concentrações acima de sua concentração micelar crítica, garantindo assim a formação de uma fase pseudo-estacionária.

Dentro da LC, a cromatografia de injeção sequencial requer uma bomba de seringa, válvulas de seleção e pequenas colunas porosas. Neste tipo de análise a amostra é injetada e posteriormente submetida a um fluxo de fase móvel programável. Inicialmente, as fases móveis com forças de eluição baixas são usadas para acumular os analitos na cabeça da coluna. Em seguida, os analitos retidos são eluídos numa fase móvel própria evitando o pré-tratamento da amostra (Napolitano-Tabares, Negrín-Santamaría, Gutiérrez-Serpa, & Pino, 2021).

A cromatografia líquida de interação hidrofílica (HILIC) usa fases estacionárias polares “tradicionais”, como sílica e fases ligadas a amino ou ciano, mas com fases móveis mais intimamente associadas a sistemas de fase de reversa. Esta fornece uma abordagem alternativa para separar pequenos compostos polares. O mecanismo de separação é baseado em interações específicas e não específicas, em que foram desenvolvidos vários sistemas que funcionam como de fratura dos analitos, adsorção, troca iônica e exclusão por tamanho. Tem sido descrita como uma variante da LC de fase normal (NPLC), mas o mecanismo de separação envolvido no HILIC é mais complexo do que no NPLC. O mecanismo de HILIC não está completamente elucidado, mas acredita-se que envolva várias combinações de interações hidrofílicas, troca iônica e retenção da fase reversa pelo siloxano na superfície de sílica da fase estacionária,

que contribuem em vários graus, dependendo das condições próprias aplicadas (Ryan & Robards, 2021).

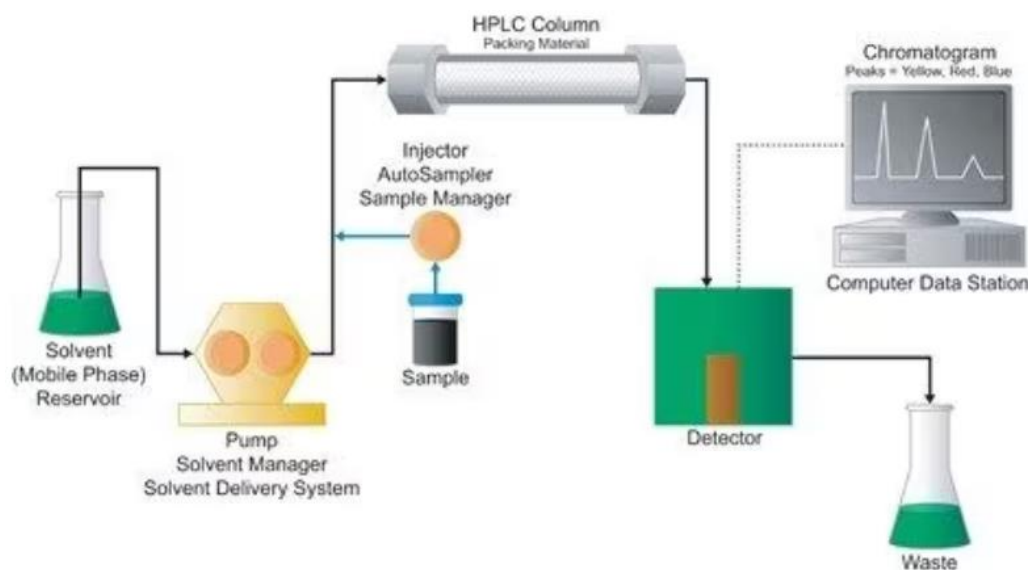


Figura 2 - Componentes de um sistema HPLC

(Waters, 2024)

A técnica mais comumente usada em laboratórios analíticos HPLC encontra-se representada na figura 2, que descreve o seu modo de funcionamento. São quatro os componentes principais de um instrumento de HPLC: uma bomba (*pump*) para fornecer a fase móvel, um amostrador automático para injetar a amostra (*AutoSampler*), uma coluna de fase estacionária para separar os compostos da amostra (*HPLC column*) e um detetor (*detector*) para medir os compostos. Outros componentes adicionais incluem tubos de conexão para permitir o fluxo contínuo da fase móvel e da amostra através do sistema e um sistema CDS (*Computer Data System*) para controlar o instrumento HPLC, com vista à separação e deteção de componentes e avaliação de resultados. Uma análise HPLC inclui as seguintes etapas:

- Fase móvel começa a fluir - A bomba faz os solventes fluírem ao longo do sistema a uma velocidade predeterminada.
- Injeção de amostra - Uma vez injetada no caminho do fluxo da fase móvel, a amostra viaja com a fase móvel desde o seu ponto de injeção até o topo da coluna.

- Separação composta - A separação física dos compostos ocorre na fase estacionária da coluna. Após a eluição da coluna, os componentes separados da amostra viajam até ao detetor.
- Detecção de analito - Detecção de analitos alvo com base em um sinal elétrico gerado por propriedades específicas.
- Geração do cromatograma - Tradução do sinal do analito detetado pelo CDS em uma curva cromatográfica do sinal do analito vs tempo. (ThermoFisher, s.d.)

2. 6. 2 - Cromatografia gasosa

A técnica de GC convencional usa principalmente energias não renováveis e gases caros como o Hélio, requerendo ambas grandes gastos de energia e de tempo. O tamanho mais reduzido dos equipamentos, para menores quantidades de produtos usados e desperdícios, faz com que desse modo menores quantidades de energia sejam despendidas, sendo por isso uma característica importante (Napolitano-Tabares, Negrín-Santamaría, Gutiérrez-Serpa, & Pino, 2021). GC descreve todos os métodos cromatográficos em que a fase móvel é um gás. É uma técnica analítica bem estabelecida e usada rotineiramente na maioria dos laboratórios industriais e académicos devido às suas capacidades de alta resolução, seletividade e sensibilidade. A partir da década de 1950 e até o advento da HPLC, dominou os métodos de separação. Tanto a nível de instrumentação como de técnicas, tornaram-se cada vez mais sofisticadas, mas ainda assim o processo básico mantém-se. A GC pode envolver um sólido ativo como fase estacionária e a cromatografia gás-líquido (GLC) envolvendo uma fase líquida estacionária. Com exceção de algumas áreas especializadas, como a análise de gases inorgânicos, é o GLC que é usado.

Como a fase móvel em GC é um gás, ela deve ser restringida de alguma forma e isso é conseguido pela passagem da fase móvel através de uma coluna sob um gradiente de pressão. Vários tipos de colunas são usados, mas basicamente podem ser classificadas como colunas “recheadas” ou colunas tubulares abertas. As colunas empacotadas envolvem uma fase estacionária sólida (GSC) ou uma fase estacionária líquida retida em um suporte sólido (GLC), enquanto a fase estacionária em uma coluna tubular aberta é retida na parede interna da coluna para GSC e GLC (Ryan & Robards, 2021). Existe ainda a micro GC (mGC) que permite a separação e determinação de analitos com diferentes naturezas de uma só vez e a GC circulatória em que duas microcolunas são conectadas em série formando uma alça circulatória em que a amostra flui através do sistema circulatório durante vários ciclos para garantir que a

separação dos analitos é realizada de maneira adequada (Napolitano-Tabares, Negrín-Santamaría, Gutiérrez-Serpa, & Pino, 2021).

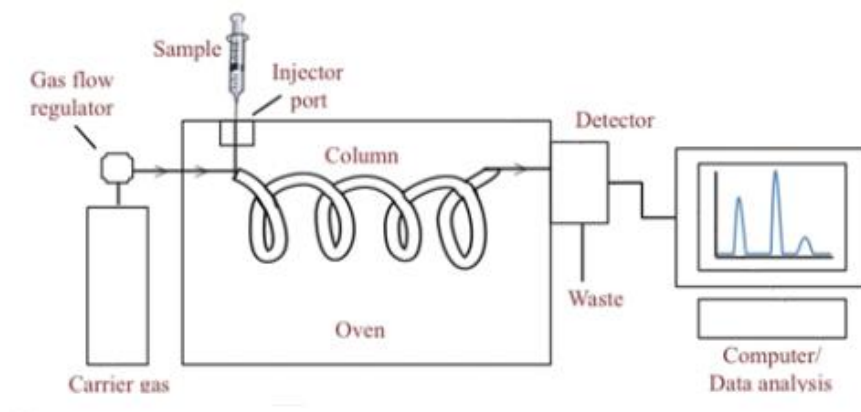


Figura 3 - Componentes de um sistema de GC
(Aryal, 2022)

Como se observa na figura 3, a amostra (*sample* contendo os solutos é injetada em um bloco aquecido (*injector port*) onde é imediatamente vaporizada e varrida pela corrente de gás de arraste até a entrada da coluna. Os solutos são adsorvidos pela fase estacionária e depois desadsorvidos por um novo gás de arraste (este processo é repetido em cada volta da coluna (*column*) à medida que a amostra é movida em direção à saída, sendo que cada soluto viajará em sua própria velocidade através da coluna e desse modo as suas bandas no final separam-se em zonas distintas dependendo dos coeficientes de divisão e do espaçamento da banda. Os solutos no final entram em um detector (*detector*) conectado à extremidade de saída da coluna, onde é registrado a série de sinais resultantes de mudanças de concentração e taxas de eluição no registrador como um gráfico de tempo vs a composição do fluxo de gás de arraste, para produzir os dados quantitativos (Aryal, 2022).

2. 7 - Cromatografia – perspectivas futuras

Atualmente de modo a tornar de técnicas de cromatografia mais sustentáveis e ecológicas, tenta-se proceder à substituição de solventes orgânicos voláteis e tóxicos por outros verdes na análise de compostos orgânicos. O etanol como solvente orgânico “verde” na fase móvel tem sido considerado o mais promissor devido à sua fácil disponibilidade, custo acessível, menor toxicidade, adequada pressão de vapor e seu

posterior descarte sem grandes problemas para o meio ambiente (Council of Europe, European Pharmacopoeia Commission e European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare, 2010).

Outros solventes como os *Deep eutectic solvents* (DES) ou os *Natural eutectic solvents* (NADES) também são considerados futuros solventes “verdes” para os utilizadores de cromatografia (Ullah, Khan, & Mohammad, 2021).

Os problemas mais comuns para que haja novos avanços em cromatografia nas ciências farmacêuticas são a determinação de impurezas genotóxicas em níveis de concentração muito baixos, os muito exigentes requisitos dos procedimentos analíticos de validação de limpeza dos equipamentos, a implementação de ferramentas de tecnologia analítica de processos (PAT) para projetar, controlar e analisar medicamentos com eficiência, a necessidade de analisar amostras cada vez mais complexas, como princípio ativo farmacêutico (API) com múltiplos centros quirais ou novos formatos biofarmacêuticos de proteínas e a necessidade de métodos cromatográficos mais ecológicos.

Para isto as soluções cromatográficas a implementar consistem no uso de algumas metodologias em que mesmo que tais formatos de cromatografia ainda não sejam difundidos na indústria farmacêutica, eles começam a atrair atenção e provavelmente podem representar o futuro da cromatografia. Assim, é esperado que técnicas como a espectrometria de massa (MS) expanda-se ainda mais como método de detecção para aplicações farmacêuticas graças à comercialização de dispositivos simples, fáceis de usar e de baixo custo. Também existe um número crescente de biofármacos proteicos a serem analisados nos próximos anos, pois esses medicamentos biológicos são agora amplamente utilizados para o tratamento de inúmeras patologias, o que fará desenvolver técnicas de MS (D'Atri, Fekete, Clarke, Veuthey, & Guilleme, 2018).

De modo melhorar a seletividade química para separar amostras complexas, foram desenvolvidas novas separações 3D. Deste modo foi desenvolvida a tecnologia de modulação para a GC, o que possibilitou separações eficientes por GC × GC × GC.

A instrumentação GC × GC × GC ainda estão em desenvolvimento e há espaço para melhorias. Acoplar GC × GC a outra separação cromatográfica, como a cromatografia de fluido supercrítico (SFC), criou novas perspectivas para configurações 3D on-line integradas para separações muito aprimoradas. Outros tipos de cromatografia 3D como o formato de LC × LC × LC (cromatografia líquida), para possuírem um espectro de resultados abrangentes em tempos viáveis têm consequências drásticas, como demandas extremas na velocidade de fase e robustez de separações de segunda dimensão e, especialmente, de terceira dimensão, tempos

de análise geral muito longos, grandes restrições em moduladores e desafios significativos de manipulação e análise de dados. Deste modo, diversos pesquisadores começaram a explorar formatos alternativos, como sistemas espaciais bidimensionais e tridimensionais, que potencialmente oferecem capacidades muito maiores, juntamente com um tempo de análise curto. No entanto, há um longo caminho a percorrer pela cromatografia 3D para cumprir sua grande promessa para a separação de amostras complexas (Abdulhussain, Nawada, & Schoenmakers, 2021).

Outra combinação com boas perspectivas futuras é a referida anteriormente SFC com a MS e LC com MS, sendo que de acordo com Vede B. et al. os efeitos de sensibilidade são relativamente equivalentes entre SFC-MS e LC-MS. A sensibilidade de SFC em combinação com MS mostrou ser significativamente influenciada pela instrumentação MS, as condições cromatográficas e a composição do líquido de compensação. Semelhante ao LC-MS, os efeitos da matriz dependem dos analitos visados, da composição da matriz e do pré-tratamento da amostra. Além dos interferentes convencionais da matriz, os íons de metais alcalinos presentes nas bioamostras merecem uma atenção especial em SFC-MS, pois podem formar aglomerados em combinação com o modificador de álcool e o solvente de *make-up*, levando à supressão iônica severa.

Enquanto a aplicação mais antiga do SFC tem sido adaptada para a análise de compostos não polares e separações quirais, o SFC atual tem sido cada vez mais usado para a análise de compostos mais polares. O uso de fases móveis e aditivos altamente orgânicos estendeu as aplicações da SFC-MS para a análise de uma ampla gama de metabolitos quimicamente diversos com diferentes polaridades. Essa notável flexibilidade representa uma característica essencial da SFC-MS, permitindo a análise simultânea de uma grande diversidade de metabolitos usando o mesmo instrumento, coluna cromatográfica e composição de fase móvel.

Vários laboratórios têm avaliado o desempenho da SFC-MS para a determinação de impurezas farmacêuticas e demonstraram que a SFC-MS mostra repetibilidade e reprodutibilidade semelhantes ou até melhores do que os métodos de LC-MS de última geração, reconhecendo esse método em igual mérito a outras técnicas cromatográficas. Embora não se espere que a SFC-MS substitua totalmente outras técnicas cromatográficas ou eletroforéticas, o crescente número de aplicações bioanalíticas apoiam o papel importante que a SFC-MS pode desempenhar na área da metabólica.

Assim, em SFC-MS baseado na metabólica, o desenvolvimento do método permanece bastante complexo devido à miríade de químicas de coluna disponíveis e à flexibilidade oferecida pela composição da fase móvel. Nesse sentido, melhorias

adicionais na instrumentação e nas fases estacionárias (quando o componente a isolar se fixa no outro material), são necessárias para promover ainda mais o uso de SFC-MS em metabólica.

A UC (cromatografia unificada) é uma abordagem cromatográfica moderna que abre as portas para a análise simultânea e abrangente de compostos polares e não polares usando um único método baseado em SFC abre novos caminhos na metabólica devido ao aumento do número de metabólitos que podem ser detectados em uma única execução. No entanto, as etapas analíticas que ocorrem antes da separação e detecção de metabólitos não devem ser negligenciadas, sendo que atualmente continua a ser um desafio encontrar um solvente de injeção adequado que permita a solubilização de metabólitos com diferentes naturezas (van de Velde, Guillarme, & Kohler, 2020).

Outra técnica a ter em conta é a cromatografia negativa, onde as impurezas ligam-se ao adsorvente e o produto flui através da coluna cromatográfica. A cromatografia negativa é uma alternativa à cromatografia “positiva” ou tradicional, em determinadas circunstâncias e tem sido usada para purificar várias biomoléculas. Apesar de não ter recebido muita atenção dos especialistas em bioseparação por ser difícil de remover as impurezas tão eficientemente quanto por meio de cromatografia “positiva” ou requer uma reavaliação constante dos seus componentes de separação, e, portanto, embora ainda seja necessário muito trabalho para promover a cromatografia negativa como plataforma de purificação, seu potencial não deve ser subestimado. Uma aplicação onde poderá ter grande importância é na purificação de anticorpos IgG do soro humano. A literatura mostra alta pureza da IgG obtida e significativa remoção da albumina sérica humana. Para melhorar esta abordagem, traçar o perfil das impurezas da célula hospedeira, por exemplo, de um mamífero e determinar o melhor “ligante” para a purificação do IgC poderia indicar qual o esforço necessário para a melhoria desta técnica. É, no entanto, um trabalho extenso, que ainda assim não deveria ser negligenciado (Lee, Chan, & Tey, 2014).

2. 8 - Empresas de instrumentação cromatográfica

De acordo com Verified Market Research, uma empresa líder em pesquisa e consultoria global que fornece soluções avançadas de pesquisa analítica, análise de dados aprofundada e consultoria técnica, em julho de 2021 formulou as 10 principais companhias de instrumentação cromatográficas globais, a citar: Agilent Technologies, Waters Corporation, Shimadzu, Thermo Fisher Scientific, Danaher, PerkinElmer,

Novasep, GL Sciences, Jasco Inc. e a Tosoh Corporation (Verified Market Research, 2021).

A Agilent Technologies é uma empresa norte-americana que oferece soluções nomeadamente para GC e HPLC (instrumentos, solventes, entre outros) e vários pacotes de software para otimização de operações de laboratório como análise de dados, *workflow management* ou de controlo de instrumentos (Agilent, s.d.).

Waters Corporation é também uma empresa norte-americana e possui plataformas de cromatografia líquida (LC) e de cromatografia líquida-espectrometria de massas (LC-MS) além de colunas para os vários tipos de cromatografia como por exemplo, HPLC, UHPLC ou SFC (Waters Corporation, s.d.).

A Shimadzu é um fabricante japonês de dispositivos analíticos e medição, entre os quais os cromatográficos, sistemas médicos como angiografia ou fluoroscopia, máquinas a vácuo e industriais como detetores de hélio líquido ou fornos de tratamento térmico a vácuo e equipamentos hidráulicos como os utilizados nos sistemas de trem de aterragem (Shimadzu Corporation, s.d.).

A Thermo Fisher Scientific é uma fornecedora de equipamentos médicos, instrumentos analíticos, reagentes e consumíveis, software e serviços para enfrentar desafios analíticos complexos em pesquisa laboratorial e diagnóstico clínico. Oferece soluções para análise e biologia celular, citometria de fluxo e biologia sintética. A empresa possui uma gama de produtos que inclui tecnologias para a MS, sequenciamento genético, microscopia eletrónica, pesquisa de proteínas e biologia molecular. A empresa atende empresas farmacêuticas e de biotecnologia, instituições académicas e de pesquisa, laboratórios de diagnóstico clínico e agências governamentais, e ainda os setores do meio ambiente, qualidade industrial e controlo de processos. Vende seus produtos e serviços por meio de força de vendas direta, e-commerce e distribuidores terceirizados nas Américas, Ásia-Pacífico e Europa. A Thermo Fisher está sediada em Waltham, Massachusetts, EUA (GlobalData Plc, s.d.).

A Danaher é um conglomerado diversificado de várias empresas, que desenvolve e fabrica produtos e equipamentos médicos que atendem aos requisitos de testagem e diagnóstico nos mercados da saúde (Black, 2020).

A PerkinElmer tem como principais produtos da empresa incluem reagentes citogenéticos, kits ELISA, reagentes de biomarcadores de tecidos, instrumentos de espectroscopia atómica, instrumentos de cromatografia, espectroscopia molecular, instrumentos de triagem neonatal e instrumentos de análise térmica. Oferece reagentes, instrumentos, plataformas de ensaio e software para hospitais e laboratórios. Também oferece bancos de sangue e de tecidos de cordão umbilical, laboratórios e serviços de

pesquisa. Os seus produtos são usados em espectroscopia atômica, imagem e análise de células, cromatografia, análise e detecção, isolamento de DNA/RNA, imagem in vivo, espectroscopia molecular, análise e detecção de proteínas e imagem de tecidos, entre outros. A empresa opera na Ásia, Europa e Américas. A PerkinElmer está sediada em Waltham, Massachusetts, EUA (GlobalData Plc, s.d.).

Novasep, com sede em Lyon (França) é um prestador de serviços na área da produção e purificação de moléculas para as indústrias das ciências da vida. Fornece soluções para:

- APIs e pequenas moléculas para inovações farmacêuticas;
- Produtos de base natural e biomoléculas (por exemplo, ômega) para ingredientes farmacêuticos e cosméticos;
- Ingredientes ativos e moléculas para agroquímicos e químicos finos.
- Cromatografia industrial, química perigosa e criogénica, entre outros equipamentos e serviços de purificação para aplicações industriais e de biotecnologia em grande escala (ex. filtração por membrana) (Novasep, s.d.).

GL Sciences é uma empresa japonesa com sede em Tóquio especializada no comércio de:

- equipamentos de cromatografia gasosa e líquida, equipamentos de pré-tratamento, componentes, colunas analíticas, entre outros equipamentos necessários à cromatografia;
- células para espectrofotômetros e produtos de quartzo;
- analisadores relacionados a semicondutores;
- bio-equipamentos e outros componentes (GL Sciences, 2023).

A Jasco Inc. (Japan Spectroscopic Company) foi fundada em 1958 no Japão com o objetivo de fornecer à comunidade científica produtos de espectroscopia ótica, nos quais se destacam HPLC, UHPLC e SFC (Jasco, s.d.).

A Tosoh Corporation é a empresa-mãe de um grupo japonês de produtos e materiais químicos e especiais que abrange mais de 100 empresas em todo o mundo e uma força de trabalho multiétnica de mais de 13.000 pessoas. Esta empresa química global foi estabelecida em 1935 em Tóquio. Ao longo da sua história construiu linhas de produtos químicos para a indústria e de produtos e materiais especiais para alta tecnologia. Os principais mercados da Tosoh incluem os mercados químico e petroquímico, de construção, automotivo, eletrônicos de consumo, tecnologia de informação, biociência e meio ambiente (Tosoh Corporation, s.d.).

3 - Sustentabilidade

A indústria envolve geralmente a extração de matérias-primas, como petróleo bruto, gás e minerais, com processos altamente intensivos em energia, lidando com um grande volume de produtos químicos tóxicos, inflamáveis e perigosos.

Diante dos crescentes desafios ambientais e da escassez de recursos naturais, da crescente conscientização da responsabilidade social ao mesmo tempo da constante necessidade das empresas em permanecerem-se lucrativas, a sustentabilidade tornou-se uma agenda fundamental para todos os setores. A definição mais comumente usada de sustentabilidade ou desenvolvimento sustentável é da Comissão Brundtland: desenvolvimento que atende às necessidades do presente sem comprometer a capacidade das gerações futuras de atender às suas próprias necessidades. Embora essa definição reflita a filosofia da sustentabilidade, ela não fornece nenhuma linha de direção específica ou diretrizes que as empresas possam adotar prontamente. Estas podem interpretar a sustentabilidade de forma diferente e procurá-la de variadas formas.

As práticas de sustentabilidade são específicas de cada setor, pois diferentes setores enfrentam diferentes desafios. Por exemplo, as questões de sustentabilidade enfrentadas pela indústria eletrônica podem ser as violações dos direitos humanos no trabalho e a reciclagem ou devolução de produtos, enquanto na indústria automotiva, esta geralmente está mais focada no consumo de combustível e nas suas emissões.

Existem muitas maneiras pelas quais as empresas podem contribuir para a sustentabilidade. As agendas das empresas abrangem os aspetos social, ambiental e económico – o tripé da sustentabilidade.

Isso pode incluir por exemplo a redução da entrada de energia e água nos processos, reduzir as emissões e resíduos, melhorar a motivação dos funcionários e a sua retenção, manutenção da conformidade com os regulamentos e reduzir os riscos operacionais. Outras medidas incluem estabelecer relacionamentos mais fortes com comunidades, organizações não governamentais, governos e parceiros do setor.

Mesmo dentro do mesmo setor, empresas diferentes podem adotar medidas diferentes e normalmente são destacadas em relatórios de sustentabilidade que muitas empresas publicam voluntariamente para descrever as suas metas, esforços e conquistas de sustentabilidade (Liew, Adhitya, & Srinivasan, 2014).

3. 1 - *The triple bottom line* – o tripé da sustentabilidade



Figura 4 - The triple bottom line - o tripé da sustentabilidade.
(UW Extended Campus, 2022)

Triple bottom line (TBL) (representado na figura 4) e sustentabilidade são dois conceitos relacionados que são usados de forma intercambiável na literatura. TBL é um termo relacionado à sustentabilidade que foi criado por Elkington em 1997. Impulsionado pela sustentabilidade, o TBL fornece uma estrutura para medir o desempenho do negócio e o sucesso da organização usando três linhas: econômica, social e ambiental. Em essência, o TBL expressa a expansão da agenda ambiental de forma a integrar as linhas econômica e social. Em sua definição de TBL, Elkington usou os termos lucro (econômico), pessoas (social) e o planeta (ambiental) como as três linhas.

- Econômica: A linha econômica da estrutura TBL refere-se ao impacto das práticas de negócios da organização no sistema econômico. Refere-se à capacidade da economia como um dos subsistemas de sustentabilidade para sobreviver e evoluir para o futuro, a fim de apoiar as gerações futuras. A linha econômica vincula o crescimento da organização ao crescimento da economia e o quanto ela contribui para sustentá-la. Por outro modo, centra-se o valor econômico fornecido pela organização ao espaço em seu redor de forma a que este possa prosperar e promover a sua capacidade de sustentar as gerações futuras.
- Social: A linha social da TBL refere-se à condução de práticas empresariais benéficas e justas ao trabalho, ao capital humano e à

comunidade. A ideia é que essas práticas agreguem valor à sociedade e “devolvam” à comunidade. Exemplos dessas práticas podem incluir salários justos e cobertura de assistência médica. Além do aspecto moral de ser útil para a sociedade, desconsiderar a responsabilidade social pode afetar o desempenho e a sustentabilidade do negócio, na medida em que ignorar a responsabilidade social pode trazer custos económicos para a empresa. A atuação social foca na interação entre a comunidade e a organização e aborda questões relacionadas ao envolvimento da comunidade, relacionamento com os funcionários e salários justos.

- Ambiental: A linha ambiental da TBL refere-se à prática de políticas que não comprometam os recursos ambientais para as gerações futuras. Diz respeito ao uso eficiente dos recursos energéticos, redução das emissões de gases de efeito estufa, minimização da pegada ecológica, entre outros. Semelhante ao aspecto social da TBL, as iniciativas ambientais impactam a sustentabilidade dos negócios das organizações. Uma análise realizada por Kearney (2009) revelou que durante uma crise económica, as organizações com práticas voltadas para a proteção do meio ambiente e melhoria do bem-estar social das partes interessadas, ao mesmo tempo em que agregam valor aos acionistas, superaram financeiramente seus pares do setor. A vantagem financeira resultou da redução dos custos operacionais (como por exemplo o uso de energia ou água) e aumento das receitas do desenvolvimento de produtos ecológicos inovadores (Lee & Mao, 2015).

3. 2 - Sustentabilidade na indústria farmacêutica

O setor da indústria farmacêutica caracteriza-se por uma dinâmica centrada em pesquisa e desenvolvimento (R&D), produção industrial e comercialização com altos investimentos e estratégia de competição focada na diferenciação de produtos.

Os desafios das indústrias farmacêuticas, como a gestão sustentável, fusão e aquisição de outras indústrias (utilizadas como forma de crescimento externo e combate à concorrência), uma R&D eficientes, que tem como questões chave: como acelerar o tempo de colocação do produto no mercado, incorporar os estudos da saúde às experiências clínicas de forma a serem seguras e eficazes na redução do tempo do

paciente no hospital ou de baixa laboral e como gerir e organizar os cientistas espalhados pelo globo. A capacidade de redesenhar o negócio em momentos de turbulência exige profissionais com formação multidisciplinar. Com tudo isto podemos afirmar que as indústrias farmacêuticas cuidam do fator humano nas suas ações, estimulando diversidade de conhecimento académico, ainda que seja como uma estratégia de negócios.

O discurso dos gestores nas indústrias farmacêuticas sobre sustentabilidade é dirigido a seus colaboradores e busca vincular práticas gerenciais ambientais, económicas e sociais a uma imagem positiva da empresa.

Quanto ao conteúdo relacionado à sustentabilidade divulgado pela organização sobressai a variável ambiental, tanto para os gerentes quanto para os funcionários, seguida do social e por último da económica.

Podemos ainda afirmar que o fator humano é considerado como parte da dimensão ambiental, já que influencia e é influenciado pelas condições do meio ambiente (Salomão, 2013).

4 - Análise do ciclo de vida

O setor industrial no geral desempenha um papel vital na economia mundial. A indústria é responsável por mais de um terço de todos os tipos de energia usados no mundo. As indústrias têm uma variedade de sistemas altamente intensivos em energia, ou seja, para aquecimento de processos (exemplo: vapor) e equipamentos acionados por motor, como compressores de ar, bombas e ventiladores. As indústrias possuem muitas peças de alto consumo de energia que causam diversos impactos ao meio ambiente. Assim, as demandas de eletricidade e energia são muito altas no mercado. A maior parte da energia que a indústria utiliza é fornecida pelo sistema convencional de geração de eletricidade (carvão, petróleo e gás). Portanto, a redução do consumo de eletricidade e os impactos no meio ambiente são muito essenciais. Existem diferentes formas e técnicas para resolver esses problemas, como avaliação do ciclo de vida (LCA – *life cycle analysis*) e otimização da indústria. Essas técnicas incluem maximização da produção com os mesmos *inputs*, minimização de custos, redução no manuseio e transporte dos materiais, uso de equipamentos para controlo de poluição, redução das emissões no meio ambiente e de utilização de resíduos.

As quantidades de emissões não são propriamente muito importantes, mas sim antes mais quanto volume de ar e de água são necessários para diluir as emissões. Também a reutilização é melhor do que a reciclagem, que é melhor do que o uso único. A LCA e a gestão de energia são assim ferramentas essenciais para melhorar de modo geral a eficiência das indústrias, neste caso como um método importante e abrangente para a análise de impacto ambiental de produtos e serviços.

A gestão do ciclo de vida, como representada na figura 5, são as práticas de gestão e os arranjos organizacionais que se aplicam para gerir todo o ciclo de vida de um produto, desde sua concepção até ao seu descarte final. A gestão energética da indústria é uma forma de utilização eficaz da energia para minimizar o seu custo, em que uma otimização eficiente do sistema tem potenciais melhorias económicas nos custos de energia, além de reduzir as emissões de CO₂, e a compreensão da utilização de energia e do desperdício de energia podem ajudar a identificar áreas com elevada intensidade energética a melhorar a sua eficiência (Chauhan, Varun, & Suneel Kumar, 2011).

A LCA é uma ferramenta muito útil para analisar as interações entre as atividades humanas e o meio ambiente. É também uma técnica de avaliação de vários aspetos relacionados com o desenvolvimento de um produto. Também atua como uma ferramenta para avaliar os potenciais impactos ao longo da vida de um produto (desde

o “berço” ao “túmulo”), desde a aquisição da matéria-prima, processamento, produção, uso e, finalmente, seu descarte (como mostrado na figura 7). Também é usado para a comparação entre várias alternativas. O objetivo, *scope* (abrangência), suposições, descrição da qualidade dos dados, metodologias e resultados da análise da LCA devem ser transparentes. A LCA de qualquer produto inclui quatro etapas que são:

- definição do objetivo e *scope*;
- análise do inventário;
- avaliação do impacto;
- interpretação dos resultados (Chauhan, Varun, & Suneel Kumar, 2011).

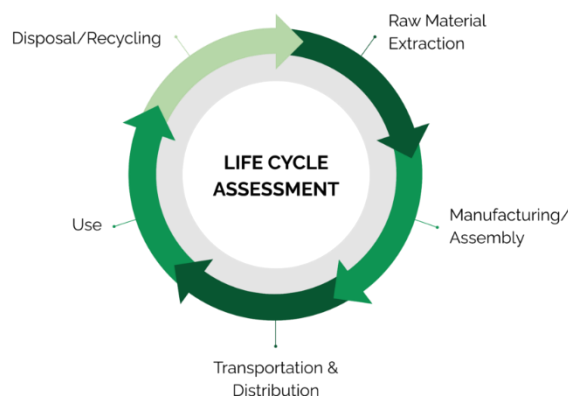


Figura 5 - Análise do ciclo de vida
(Eckelman, Nunberg, & Kundu, 2023)

LCA é um processo para avaliar os efeitos ambientais associados a um produto, processo ou serviço ao longo de todo o seu ciclo de vida. Antes de a LCA ser conhecida como LCA, era descrita como “ecobalanços”, análise de recursos, análise integral do ambiente e perfis ambientais. Teve um longo caminho iniciado desde a década de 1960, onde suas raízes ganharam forma como resultado da necessidade da otimização da energia na indústria (Chauhan, Varun, & Suneel Kumar, 2011).

Sendo importantes para o ótimo funcionamento de uma indústria, os equipamentos industriais tornam-se desse modo parte fundamental para o seu sucesso, devendo ser parte importante do estudo da gestão de vida destes equipamentos para que estes possam ser disponibilizados nas suas melhores condições de eficiência e

disponibilidade. Isto envolve que seja feita uma escolha acertada dos equipamentos a adquirir, ações de manutenção apropriadas aos dispositivos, correto desenvolvimento das suas atividades e finalmente, aquando do fim de ciclo, o descarte. É possível obter benefícios substantivos através da otimização económica do LCA de um dispositivo. De modo a avaliar estes benefícios é criado o conceito de Custo do Ciclo de Vida (CCV). A partir do estudo do CCV conseguimos reduzir e identificar as despesas do ciclo de vida dos dispositivos, permitindo identificar situações que o valor do ativo não é favorável à indústria de modo a poder atuar nessas situações de maneira que estas possam tornarem-se alvos de melhoria.

O CCV de um equipamento resulta das somas das suas despesas consideráveis ao longo do seu período útil de funcionamento, começando pelo custo da aquisição, seguindo dos custos de operação e de manutenção e por fim o custo do final de vida. Deste modo, o estudo do CCV é um instrumento de grande importância dentro do LCA de um dispositivo, permitindo analisar várias hipóteses de investimentos em equipamentos, melhorando a expectativa do cliente final. Este instrumento poderá ser aplicado em qualquer fase do LCA, atendendo que indica informações de custos de qualquer etapa desde a aquisição ou projeto de desenvolvimento ao descarte final, embora seja nas suas fases iniciais onde possui mais eficácia, pois é nesse momento que se impede a obtenção inadequada do ativo e daí o evitar dos respetivos resultados indesejáveis (Nunes, Gomes, Vieira, Raposo, & Farinha, 2023).

4. 1 - LCA na indústria farmacêutica

Muitos compostos farmacêuticos passam pelo corpo humano e animal, e essas substâncias e seus metabólitos são cada vez mais frequentemente encontrados no ambiente onde podem ter efeitos nocivos. Em contraste, a produção de compostos farmacêuticos não tem sido propriamente analisada. Existem poucos estudos e dados detalhados de produção de produtos farmacêuticos não estão disponíveis ao público, pois seus parâmetros de produção geralmente são confidenciais. Os produtos farmacêuticos estão entre os produtos químicos mais complexos produzidos, e os dados disponíveis sobre a produção de produtos químicos finos são muito escassos em geral. As razões para isso são, além dos problemas de confidencialidade, os processos especializados envolvidos na produção de produtos farmacêuticos e outros produtos químicos finos. Eles são produzidos não em processos contínuos, mas em lotes separados, que podem variar de tamanho de lote para lote. São comumente produzidos em zonas de produção multiuso, compartilhando equipamentos e instalações entre as

linhas de produção. Isso torna os inventários de energia extremamente difíceis de obter, pois o uso de vapor e eletricidade geralmente é medido apenas ao nível do espaço de produção.

Além disso, os produtos farmacêuticos podem ser difíceis de sintetizar, mas seus benefícios justificam custos e esforços incomuns para produzi-los. A química da produção farmacêutica é, portanto, frequentemente especializada e intensiva em recursos.

Além disso, o grande número de etapas do processo pode introduzir grandes incertezas devido à propagação de erros ao longo da produção. Isso significa que modelos e estimativas de processo que resultam em erros aceitáveis em duas ou três etapas do processo podem não ser aplicáveis em inventários de produtos químicos finos, pois o erro total tornaria o resultado sem sentido.

As quantidades de produção geralmente pequenas na produção farmacêutica também significam que muitas vezes pouco esforço é feito para otimizar a produção. Como os custos de produção são geralmente superados pelos custos de R&D ou marketing (que muitas vezes exigem até 80% dos custos totais de desenvolvimento), o incentivo econômico para otimizar a produção é menor do que na produção de outros produtos químicos. Além disso, há menos tempo para aumentar a eficiência dos processos, pois o tempo de lançamento no mercado é crucial para os produtos farmacêuticos.

Por esses motivos, os processos podem consumir mais recursos e ser menos eficientes do que outros processos totalmente otimizados. Um fator adicional é que os produtos farmacêuticos geralmente passam por processos de formulação e purificação após a produção para garantir a pureza do produto e que a função farmacológica seja maximizada. Essas etapas também podem ser muito intensivas em energia e recursos. Como as produções com uso intensivo de recursos também costumam ser ambientalmente problemáticas, isso levanta a questão dos impactos da produção farmacêutica. As análises de intensidade de massa às vezes são realizadas na indústria farmacêutica. No entanto, o uso de energia e as emissões não são comumente avaliados de uma perspectiva de ciclo de vida (Wernet , Conradt, Isenring , Jiménez-González, & Hungerbühler, 2010).

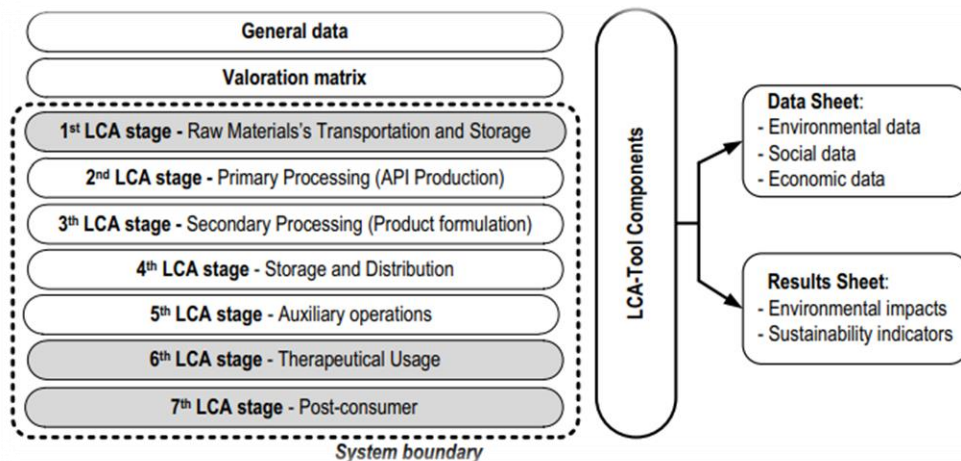


Figura 6 - LCA na indústria farmacêutica
(Mata, et al., 2012)

Na figura 6 mostra a filosofia a ter em conta no desenvolvimento do LCA. Cada módulo possui um ou vários tópicos, onde podem ser inseridos todos os dados de inventário relevantes a cada etapa do ciclo de vida. Com base nessas entradas e saídas diretas (dados de análise do inventário, *Data Sheet*) os potenciais impactos ambientais de cada etapa ou do sistema global podem ser calculados após definir quais categorias de impacto são significativas e quais são os parâmetros de cálculo, em particular para os fatores de impacto, definido no módulo especial denominada “Matriz de Valorização (*Valorization matrix*)” (Mata, et al., 2012).

A área farmacêutica da indústria possui constantemente a necessidade de estar constantemente a inovar e são vários os fatores que contribuem para esta situação, tais como a necessidade de investigação de desenvolvimento de novos medicamentos e posteriormente a sua melhoria ao longo do tempo, a concorrência do setor ou devido à constante melhoria dos processos de desenvolvimento das suas atividades. Atualmente é aceite comumente que os medicamentos dispostos à população são de qualidade, eficazes e seguros, no entanto subsistem algumas incertezas relativamente aos recursos usados para o desenvolver do ciclo de vida do fármaco, sendo que as despesas finais da criação de novos medicamentos foram no passado estimadas em diversos estudos, ainda assim os valores variam substancialmente devido às numerosas variáveis e diferenças nas indústrias (Henriques, 2021).

4. 2 - Ciclo de vida do equipamento biomédico

De acordo com Jorge Reis (2019), de modo a definir os períodos do ciclo de vida útil de um dispositivo biomédico são usados gráficos como o da figura 9. O presente gráfico pressupõe o tempo de vida útil de um dispositivo a iniciar a partir do momento do seu fabrico até ao final de vida que é definido pelo seu descarte. Por exemplo, a partir do ponto de vista de uma empresa dentro da área da saúde este ciclo de vida é vital para nos indicar com maior certeza quais os períodos mais críticos do dispositivo em termos da sua quantidade de avarias, e por isso definir melhor quais os tempos em que será mais importante investir em atividades de manutenção. A partir deste gráfico é possível acertar as atividades de intervenção preventiva e corretiva para se adequarem à fase do ciclo de vida onde encontra-se o equipamento para aplicar da melhor forma os recursos económicos.

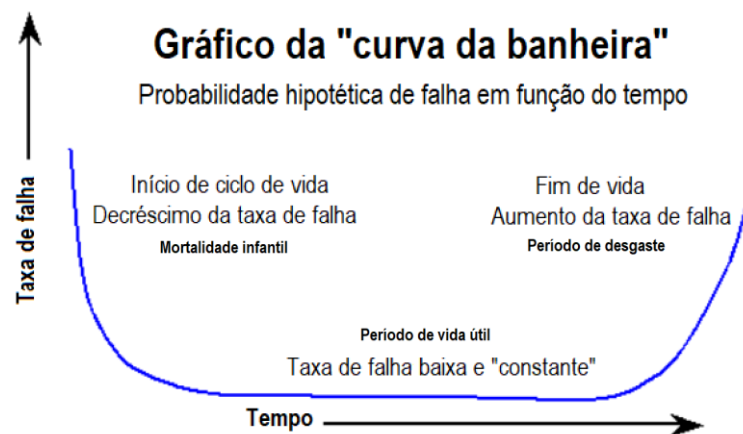


Figura 7 - Gráfico "curva da banheira"
(Reis, 2019)

Para se desenvolver um dispositivo, é necessário todo um processo de investigação e ensaios adjacentes. É muito importante assegurar que este equipamento permita uma atividade aceitável em termos de segurança, deste modo tenta-se que os critérios como robustez sejam corretamente precavidos durante esta fase. É levado em consideração que este equipamento deve adequar-se a uma necessidade específica e real, ou adicionar uma funcionalidade diferente que se pretenda para uma determinada função. Os testes realizados no período de toda esta etapa de pesquisa devem assegurar que se trata de um equipamento que seja capaz de adequar-se ao operador bem como aos fatores ambientais que estão envolvidos. No final desta fase e anteriormente ainda à compra do equipamento por parte da empresa, este tem de ser

produzido e sujeito a entidades reguladoras que irão assegurar a sua funcionalidade no ambiente do seu uso.

Na figura 7 a primeira fase definida como período de mortalidade infantil é correspondente à mais elevada taxa de avarias que tem tendência a diminuir até ao período mais estável, fase de vida útil do dispositivo. Este primeiro período compreende um maior número de MP's para consertar lacunas no seu fabrico e daí a sua qualidade reduzida dos dispositivos. Durante o período mais estável definido como período de vida útil, período de maturidade, será o momento onde as atividades de manutenção irão ser principalmente do tipo preventivo, período em que não existem frequentes avarias em termos de quantidade e gravidade, sendo apenas necessário certificar o normal funcionamento do dispositivo. O fim de vida do dispositivo, compreende um período de desgaste onde o dispositivo irá ser sujeito a um desgaste frequente que irá resultar no seu descarte, sendo por isso uma fase em que taxa de avarias irá voltar a aumentar. Segundo o esquema da "curva da banheira" a relação entre taxa de avaria e idade do dispositivo é aplicável, sendo a idade o motivo para o surgimento da degradação dos equipamentos (Reis, 2019).

A segurança de utilização deste tipo de dispositivos ao longo do seu ciclo de vida, por serem específicos da área médica têm potenciais riscos associados e por isso podem ser criar problemas determinados casos, sendo que vários destes riscos podem não ser observados caso não haja ainda uma ampla utilização dos mesmos no mercado. Atualmente neste tipo de dispositivos, a sua análise de segurança é baseada na experiência dos utilizadores, como profissionais de saúde ou engenheiros do projeto. Estes dispositivos precisam de ser projetados e produzidos de maneira a aquando da sua utilização sejam aplicados nas condições e ao objetivo que se pretendem, e operados por profissionais competentes de maneira a não comprometer a sua segurança ou em última instância a saúde da população que recebe os cuidados providos desses dispositivos. Tendo isto em consideração, é através do equilíbrio entre o risco e o benefício da utilização dos dispositivos que se irá tentar ao máximo otimizar os benefícios, diminuindo os riscos. O desempenho e segurança dos dispositivos poderão postos em causa em qualquer etapa do ciclo de vida indicada na figura 5, desde a sua criação até ao descarte (Azeredo, 2012).

4. 3 - LCA cromatográfica

Em geral, os sistemas de HPLC permaneceram inalterados por pelo menos 30 anos. A melhoria mais notável foi alcançada pela introdução de sistemas de cromatografia líquida de ultra-alta performance (UHPLC). Devido ao seu potencial de

operação a uma pressão de até 20.000 psi, esses sistemas permitem a utilização de colunas empacotadas com partículas sub-2 µm. Mesmo que raramente operados em ultra-alta pressão nos processos usados rotineiramente, os sistemas UHPLC são um equipamento usado principalmente devido à melhor reprodutibilidade de resultados bem como precisão e sensibilidade aprimoradas. Além disso, podem ser alcançados tempos de análise mais rápidos com resolução aceitável, menor consumo de solvente e limites mínimos de quantificação. Isso também atende à solicitação de obtenção de informações mais fiáveis e rápidas num clima económico em que o controlo de custos é uma preocupação primordial.

Como aspeto importante na abordagem do ciclo de vida, a verificação do desempenho do método é usada como o método para examinar no uso rotineiro se os dados resultantes são adequados para o uso pretendido (ou seja, exato e preciso). Isso inclui um programa contínuo para monitorização de rotina de dados de desempenho analítico e pode ser obtido por meio de rastreamento de amostras reais ou resultados-padrão (gráficos de análise de tendências), tendências de dados de adequação do sistema, avaliação da precisão de estudos de estabilidade e/ou análise de um lote de referência. Os experimentos de verificação e validação também devem demonstrar a robustez do método na faixa dos parâmetros pretendidos.

Se os dados indicarem que o método não está funcionando conforme o esperado (por exemplo, resultados fora da especificação do laboratório), deve ser feita uma avaliação para identificação da causa raiz dessa variação. O resultado desta investigação pode resultar em uma mudança do método e, assim, melhorar o desempenho do (novo) método.

Uma das vantagens de usar esta abordagem é que estas possíveis alterações de métodos aprovadas podem ser vistas como ajustes e não precisam de aprovação regulatória (Parr & Schmidt, 2017).

5 - Validação do produto

A validação é uma das etapas importantes para alcançar e manter a qualidade do produto final. Se cada etapa do processo produtivo for validada, podemos garantir que o produto final é da melhor qualidade. Validação é a arte de planejar e desenvolver as etapas delineadas de acordo com as normas estabelecidas. Validação e garantia de qualidade estão assim interligadas, garantindo a qualidade completa dos produtos. A validação de processos enfatiza os elementos de design do processo e a manutenção de controle desse processo durante a comercialização do produto, afirmando-se como um programa contínuo e que alinha as atividades de validação do processo com o ciclo de vida do produto.

A Validação de Processos Farmacêuticos é o parâmetro mais importante e reconhecido das *Current Good Manufacturing Practice* (CGMP – Boas práticas de fabricação atuais). A exigência de validação do processo aparece como a regulação do sistema de qualidade. O objetivo de um sistema de qualidade é produzir consistentemente produtos adequados ao uso pretendido. A validação do processo é um elemento-chave para garantir que esses princípios e objetivos sejam atendidos.

O conceito de validação foi proposto pela primeira vez por funcionários da *Food and Drug Administration* (FDA) em 1970, com o intuito de melhorar a qualidade dos produtos farmacêuticos. A validação do processo é garantir e documentar o processo dentro dos critérios especificados e projetados, para que o produto fabricado atenda aos critérios e atributos de qualidade pré-determinados com um resultado reproduzível e constante. A garantia da qualidade do produto deriva da atenção cuidadosa a vários fatores, incluindo a seleção de peças e materiais de qualidade, design adequado de produtos e processos, controle do processo e testes sob o processo e no produto final. Devido à complexidade dos produtos médicos atuais, os testes de rotina do produto final muitas vezes não são suficientes para garantir a qualidade do produto por vários motivos, pois alguns testes de produtos finais têm sensibilidade limitada. O principal objetivo de um projeto de uma indústria farmacêutica é alcançar uma resposta terapêutica previsível de um medicamento incluído em uma formulação que seja capaz de fabricação em larga escala com uma qualidade de produto que seja reprodutível. A validação do processo é uma das etapas importantes para alcançar e manter a qualidade do produto final. É o “elemento chave” para garantir a identidade, pureza, segurança, eficácia e também manter a qualidade do produto final. O princípio básico da garantia de qualidade é que um medicamento deve ser produzido de forma adequada ao uso pretendido. Para atender a este princípio, é importante um bom entendimento dos processos e do seu desempenho. A qualidade não pode ser adequadamente

garantida pela inspeção e testes ao produto durante e no final do processo, mas antes deve ser incorporada aos processos de fabricação. Esses processos devem ser controlados para que o produto final atenda a todas as especificações de qualidade. A validação do processo visa estabelecer que o processo de fabricação proposto é adequado e produz consistentemente um produto com a qualidade desejada, isto é, que o processo é adequado e está sob controle (Jain, Agarwal, & Bharkatiya, A Review on Pharmaceutcial Validation and its Implications, 2018).

5. 1 - Validação: importância

A indústria farmacêutica utiliza materiais caros, instalações e equipamentos sofisticados e pessoal altamente qualificado. A utilização eficiente destes recursos é necessária para o sucesso contínuo da indústria. O custo de falhas, rejeições, reinício de trabalhos, *recalls* de produtos e reclamações são as partes significativas do custo total de produção. O estudo detalhado e o controle da validação do processo de fabricação são necessários para que as falhas sejam controladas e a produtividade seja melhorada.

As indústrias farmacêuticas estão preocupadas com a validação pelos seguintes motivos:

- Garantia de qualidade;
- Redução de custos;
- Regulamentação governamental. (Jain, Agarwal, & Bharkatiya, A Review on Pharmaceutcial Validation and its Implications, 2018).

5. 2 - Tipos de validação

De acordo com Jain, K. et al, existem 4 tipos de validação:

- Validação prospectiva;
- Validação concorrente;
- Validação retrospectiva;
- Revalidação.

Validação prospectiva: Validação Prospectiva de Processo: É definida como a evidência documentada estabelecida de que um sistema faz o que pretende fazer com base em um protocolo pré-planejado. Esta validação geralmente é realizada antes da

distribuição de um produto novo ou de um produto fabricado sob um processo de fabricação revisado, realizado em pelo menos três lotes de produção consecutivos.

Estes devem ser incorporados ao registo de fabricação e embalagem do lote ou aos procedimentos padrão operacionais apropriados. Devem ser especificados limites, frequências e ações a serem tomadas no caso de os limites serem excedidos.

A validação prospetiva deve incluir (mas não se limitar) o seguinte:

- Breve descrição do processo.
- Resumo das etapas críticas de processamento a serem investigadas.
- Lista dos equipamentos/instalações a serem utilizados (incluindo equipamentos de medição, monitoramento/registo) juntamente com seu *status* de calibração.
- Especificações do produto acabado para lançamento.
- Lista de métodos analíticos, conforme apropriado.
- Proposta de controles em processo com critérios de aceitação.
- Testes adicionais a serem realizados, com critérios de aceitação e validação analítica, conforme apropriado.
- Plano de amostragem.
- Métodos de registo e avaliação de resultados.
- Funções e responsabilidades.
- Cronograma proposto.

Validação concorrente: É semelhante à prospetiva, exceto que a empresa operadora venderá o produto durante as execuções de qualificação, ao público pelo seu preço de mercado. Os seus principais pontos são:

- Envolve a monitorização em processo de etapas críticas de processamento e testes aos produtos, permitindo gerar evidências documentadas para mostrar que o processo de produção está sob controlo.
- Em circunstâncias excecionais, pode ser aceitável não concluir um programa de validação antes do início da produção em série.
- A decisão de realizar a validação concorrente deve ser justificada, documentada e aprovada por pessoal autorizado.
- Os requisitos de documentação para validação concorrente são os mesmos indicados para a validação prospetiva.

Validação retrospectiva: é definida como o estabelecimento de evidências documentadas de que um sistema faz o que pretende fazer na revisão e análise de informações históricas. As fontes de tais dados são registos de produção e controlo de qualidade. As questões a serem abordadas aqui são mudanças em equipamentos,

processos, especificações e outras mudanças relevantes no passado. A validação retrospectiva só é aceitável para processos bem estabelecidos e será inadequada quando houver mudanças recentes na composição do produto, procedimentos operacionais ou equipamentos. As etapas envolvidas exigem a elaboração de um protocolo específico e o relato dos resultados da revisão dos dados, conduzindo a uma conclusão e a uma recomendação. A fonte de dados para esta validação deve incluir, mas não se limitar a registros de processamento em lote e embalagem, gráficos de controle de processo, diários de manutenção, registros de mudanças de pessoal, estudos de capacidade de processo, dados de produtos acabados, incluindo cartões de tendências e resultados de estabilidade de armazenamento.

Os lotes selecionados para validação retrospectiva devem ser representativos de todos os lotes produzidos durante o período de revisão, incluindo quaisquer lotes que não cumpram as especificações, e devem ser em número suficiente para demonstrar a consistência do processo. Testes adicionais de amostras retidas podem ser necessários para obter a quantidade ou tipo de dados necessários para validar retrospectivamente o processo. Para validação retrospectiva, geralmente devem ser examinados dados de dez a trinta lotes consecutivos para avaliar a consistência do processo, mas menos lotes podem ser examinados se justificado. Alguns dos elementos essenciais para validação retrospectiva:

- Lotes fabricados por um período definido (mínimo dos 10 últimos lotes consecutivos).
- Número de lotes lançados por ano.
- Tamanho/resistência/fabricante/ano/período do lote.
- Documentos mestre de fabricação/embalagem.
- Especificações atuais para materiais ativos/produtos acabados.
- Lista de desvios de processo, ações corretivas e alterações em documentos de fabricação.
- Dados para testes de estabilidade para vários lotes.

Revalidação: É a repetição de um processo de validação ou parte dele. Isto é realizado quando há qualquer alteração ou substituição na formulação, planos de equipamentos ou localização do local, tamanho do lote e no caso de lotes sequenciais que não atendem às especificações do produto e também é realizado em intervalos de tempo específicos no caso de não haver alterações.

Esta fornece evidências de que as mudanças introduzidas em um processo e/ou no ambiente do processo não afetam adversamente as características do processo

e a qualidade do produto. Os requisitos de documentação serão os mesmos da validação inicial do processo. Quando não tiverem sido feitas alterações significativas ao estado de validação, uma revisão com provas de que as instalações, sistemas, equipamentos e processos cumprem os requisitos prescritos satisfaz a necessidade de revalidação.

A revalidação torna-se necessária em determinadas situações.

Algumas das alterações que requerem validação são as seguintes:

- Mudanças nas matérias-primas (propriedades físicas como densidade, viscosidade, distribuição do tamanho das partículas e umidade, etc., que podem afetar o processo ou produto).
- Mudanças na origem do fabricante da matéria-prima ativa.
- Mudanças no material de embalagem (recipiente primário/sistema de fechamento)
- Mudanças no processo (por exemplo, tempo de mistura, temperaturas de secagem e tamanho do lote)
- Mudanças no equipamento (por exemplo, adição de sistema de detecção automática).
- Mudanças de equipamentos que envolvam a substituição de equipamentos “comparáveis” normalmente não exigiriam revalidação, exceto que esse novo equipamento deve ser qualificado.
- Mudanças na planta/instalação. A decisão de não realizar estudos de revalidação deve ser totalmente justificada e documentada. (Jain, Agarwal, & Bharkatiya, 2018)

5. 3 - Ciclo de vida da validação

A validação é um processo contínuo e em evolução. O processo de validação que se estende desde uma investigação teórica e metódica muito básica até uma investigação teórica e metódica muito ampla sobre o desempenho do sistema e dos processos. Seu escopo abrange controle de revisão de documentação, treinamento e manutenção do sistema e processo. A evidência de validação deve ser vista no nível corporativo e refletida na estrutura de gestão. A validação é um método para construir e manter a qualidade.

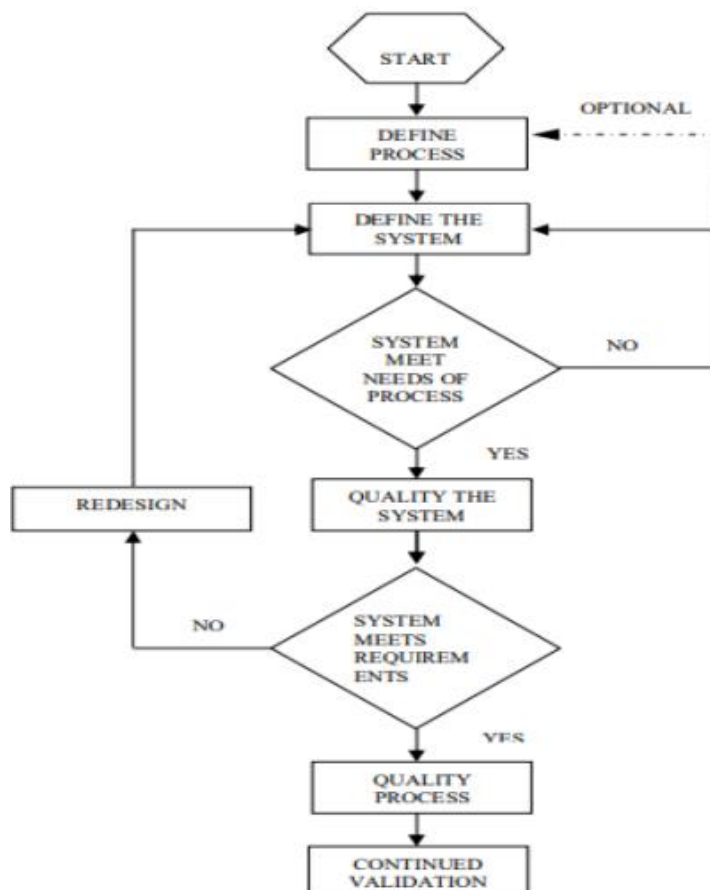


Figura 8 - Ciclo de vida da Validação
(Jain, Agarwal, & Bharkatiya, 2018)

Validação é a palavra mais utilizada nas áreas de desenvolvimento de medicamentos, fabricação e especificação de produtos acabados. A consistência e confiabilidade de um processo validado para produzir um produto de qualidade é muito importante para uma indústria.

Técnicas de garantia de qualidade, como ilustradas na figura 8, devem ser usadas para incorporar a qualidade ao produto em cada etapa e não apenas testadas no final. A validação do processo envolve uma série de atividades que ocorrem ao longo do ciclo de vida do produto e do processo. (Jain, Agarwal, & Bharkatiya, 2018)

6 - Papel do Engenheiro Biomédico

Apesar da área da engenharia biomédica poder ser considerada uma ciência relativamente recente, a necessidade de existir um grupo de profissionais que preencha os critérios de um profissional de engenharia biomédica era já constatado no ano de 1965. Na altura era expectado que o desenvolvimento tecnológico dos dispositivos, iria tornar necessariamente o surgimento de uma atividade profissional regulamentada que realizasse a ponte de ligação entre a tecnologia e a área da medicina. A engenharia biomédica teria de aliar a aquisição de novos equipamentos e desenvolver as práticas da manutenção. O engenheiro biomédico deve possuir uma formação e um conhecimento mais específico e completo em comparação aos restantes profissionais da área da medicina, devido à enorme complexidade dos novos desenvolvimentos e inovações tecnológicas. Também o surgimento dos engenheiros biomédicos, teria como propósito uma orientação a nível técnico para todos os tipos de matérias relacionadas com a compra de novos dispositivos médicos, assim como também a parte da gestão, de modo a proporcionar um uso mais competente dos orçamentos das empresas ligadas à medicina.

A oportunidade mais investigada nas últimas décadas, tem sido o desenvolvimento de *software*, onde o papel do engenheiro biomédico pode incidir-se em aceder e resolver as muitas dificuldades que são detetadas pelas diferentes classes de profissionais na área saúde. Também deverá ser realizado um investimento em sistemas de análise de dados médicos, que possam tornar os dados mais simples de serem tratados (Reis, 2019).

Assim como aconteceu nos últimos anos e no presente, a engenharia biomédica evoluirá de forma diferenciada e terá diferentes papéis na área da saúde, conforme o avanço do país no cuidado ao paciente. Enquanto em alguns países se discutirá a necessidade de manter um programa de manutenção preventiva devido à fiabilidade e disponibilidade de dispositivos médicos complexos, outros ainda estarão a discutir se o doador do equipamento está a cumprir as diretrizes da Organização mundial da saúde para doação de equipamentos em saúde.

Enquanto alguns engenheiros biomédicos irão lidar ou já lidaram com atividades relacionadas com as tecnologias de informação (TIC), gestão de projetos de saúde e usabilidade de equipamentos médicos, outros ainda terão dificuldades para implementar um *software* fiável para a gestão da manutenção de equipamentos médicos dentro de uma unidade de saúde (Miniati, Iadanza, & Dori, 2016).

7 – Manutenção

Um dos principais objetivos da LCA é fornecer uma estrutura para o projeto de uma política de manutenção ideal, ou seja, definir um programa de intervenções que maximize o lucro derivado da existência do projeto, garantindo sua segurança e disponibilidade. Entende-se por atividades de manutenção todos os processos físicos que visam aumentar a vida útil do sistema. Essas atividades podem ser iniciadas porque o sistema encontra-se com algum tipo de falha (geralmente referida como manutenção reativa ou corretiva), ou podem ser iniciadas antes que tal falha seja observada (geralmente referida como manutenção preventiva).

Assim a manutenção é definida como um conjunto de ações tomadas para manter um sistema (por exemplo, máquina, edifício, infraestrutura) operando em ou acima de um nível de serviço pré-especificado.

A manutenção difere da reconstrução porque é planejada e executada durante a fase operacional do sistema, antes da substituição completa planejada (Sánchez-Silva & Klutke, 2016).

A manutenção industrial é fundamental de modo a prolongar a vida útil dos ativos e prevenir avarias que poderão pôr em causa a *performance* e no limite levar à suspensão da sua atividade. Quando o ativo ou a máquina apresenta alguma falha de funcionamento, esse problema pode afetar vários setores da indústria ou até o cliente final, resultando em prejuízos. No entanto é possível minimizar o estrago causado pela falha, se os reparos forem realizados periodicamente, prolongando deste modo o funcionamento do ativo e podendo até evitar o surgimento das falhas. Como as indústrias lidam normalmente com ativos de elevado custo, a ausência de manutenção poderá ser ainda mais cara, uma vez que a necessidade de substituição completa dos equipamentos também é dispendiosa.

Também na eventualidade de haver necessidade em suspender, mesmo que de forma temporária, as operações para a realização da troca de equipamentos ou componentes, existem gastos com o tempo ocioso dos funcionários e prejuízos pela ausência ou atraso na entrega dos produtos fornecidos ou dos serviços prestados. Assim sendo, a manutenção constante traduz-se em economia, praticidade e prevenção pelos incómodos causados pela interrupção das atividades. Deste modo, para que a manutenção seja eficaz, é necessário analisar qual o tipo de manutenção mais apropriado para a situação da empresa em causa (Willich, 2022).

Para traçar um plano de manutenção, é identificar o tipo de manutenção mais apropriado para cada situação. Para entender qual, alguns pontos a ter atenção são:

- Criticidade: o nível de criticidade é alto no caso da falha do equipamento ter um impacto muito grande para a empresa ou serviço. Por exemplo, no caso de equipamentos agrícolas que, no caso de falhas ao seu correto funcionamento, prejudicam a colheita. Equipamentos como telemóveis, que por norma são usados individualmente, podendo ser substituídos por outros dispositivos, o seu grau de criticidade é baixo;
- Vida útil: um ativo com vida útil curta tem diferentes necessidades de manutenção de equipamentos que se espera que funcionem por um longo período, como por exemplo os elevadores (longa vida útil) e as lâmpadas (curta vida útil);
- Orçamento: algumas manutenções são mais caras do que outras, deste modo deve ser tida consideração o orçamento da empresa ao elaborar um plano de manutenção;
- Frequência: a frequência de manutenção está relacionada com as necessidades de cada ativo. Alguns equipamentos necessitam de manutenção periódica, enquanto outros não.

A decisão do tipo de manutenção mais indicado deve ser analisada por um técnico capacitado, no entanto também deve ser tida em consideração a indicação do fabricante do ativo (Willich, 2022).

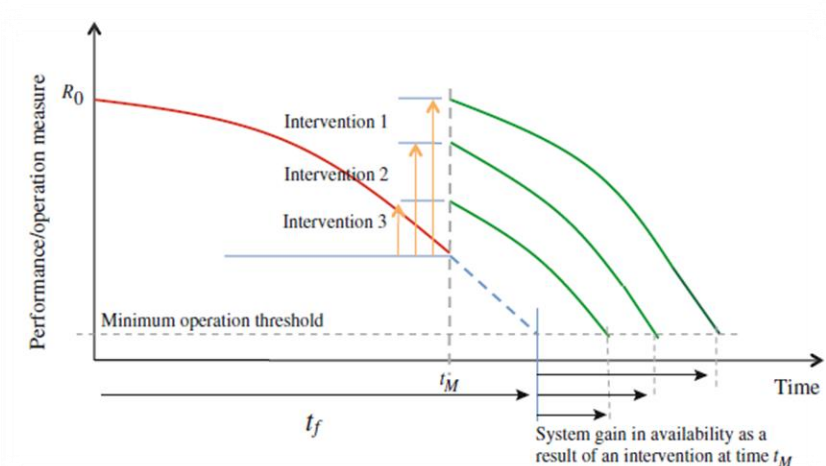


Figura 9 - Efeito de várias medidas de intervenção no tempo esperado até a falha (Sánchez-Silva & Klutke, 2016)

A manutenção compreende as ações técnicas e administrativas associadas destinadas a preservar um sistema ou restaurá-lo em um nível no qual ele possa desempenhar sua função necessária.

Os benefícios de longo prazo da manutenção preventiva e reativa incluem melhorar a disponibilidade e prolongar a vida útil do sistema, como se observa na figura 9, reduzir o custo de reposição, diminuir o tempo de inatividade do sistema e melhorar a gestão de *stock* de peças sobressalentes (Sánchez-Silva & Klutke, 2016).

7. 1 - História da manutenção

De acordo com Pintelon e Parodi-Herz (2008) nas últimas décadas, a manutenção evoluiu de uma “não-preocupação” para uma preocupação estratégica, afirmando que talvez existam poucas outras disciplinas de gestão que passaram por tantas mudanças ao longo do último meio século. Durante este período, o papel da manutenção dentro de uma organização foi transformando drasticamente. No início a manutenção era apenas uma mera parte inevitável da produção, atualmente é um elemento estratégico essencial para atingir os objetivos de negócio, sendo que sem dúvida, a função manutenção é mais bem percebida e valorizada nas organizações. Pode-se considerar que a gestão da manutenção não é mais vista como uma função de menor valia, mas sim considerada como um meio para o sucesso.

Diante da concorrência feroz, muitas organizações buscam sobreviver produzindo mais, com menos recursos, em períodos mais curtos de tempo. Para viabilizar essas necessidades sérias, os ativos físicos assumem um papel central. No entanto, as instalações tornaram-se altamente automatizadas e tecnologicamente muito complexas e, conseqüentemente, a gestão da manutenção teve de se tornar mais complexa tendo de fazer face a maiores expectativas técnicas e comerciais. Atualmente um gestor de manutenção é confrontado com instalações técnicas muito complicadas e diversificadas a operar num contexto empresarial extremamente exigente (Parodi-Herz & Pintelon, 2008).

É expectável que nem a gestão da manutenção nem seu ambiente sejam constantes estacionárias. As constantes mudanças no campo da manutenção são reconhecidas por terem permitido novos conhecimentos e desenvolvimentos no campo da ciência.

A evolução tecnológica dos equipamentos de produção, uma evolução contínua que se iniciou no século XX, tem sido tremenda. No início do século XX, as instalações eram pouco ou nada mecanizadas, tinham um desenho simples,

funcionavam em configurações autônomas e muitas vezes tinham uma sobre capacidade considerável. Não surpreendentemente, nos dias de hoje as instalações são altamente automatizadas e tecnologicamente muito complexas. Frequentemente, essas instalações são integradas a linhas de produção a operar nos limites da sua capacidade. As instalações não apenas se tornaram mais complexas, mas também mais críticas em termos de fiabilidade e disponibilidade. A redundância é considerada apenas para componentes muito críticos. Por exemplo, uma bomba em uma instalação de processos químicos pode ser considerada muito crítica em termos de riscos de segurança. Além disso, as características dos equipamentos, como projeto do módulo e sua padronização, são consideradas para reduzir o tempo de inatividade durante manutenções corretivas ou preventivas. No entanto, predominantemente apenas para algumas instalações mais recentes e dispendiosas financeiras, como linhas de manufatura flexíveis, esses princípios são mais frequentemente aplicados. Contudo, começa cada vez mais a assistir-se a uma evolução para níveis mais elevados de normalização e modularização a todos os níveis das instalações. Como os conceitos de otimização do ciclo de vida são de vital importância, torna-se acrescido a importância de que nos estágios iniciais do projeto, os requisitos de manutenção estejam bem elaborados.

Paralelamente à evolução tecnológica, o foco cada vez maior no cliente causa uma pressão ainda maior, principalmente em instalações críticas. À medida que o atendimento ao cliente em termos de tempo, qualidade e escolha se torna central para as decisões de produção, é necessária maior flexibilidade de modo a lidar com essas variadas necessidades. Isso exige instalações bem mantidas e fiáveis, capazes de atender a estimativas de prazos de entrega mais curtos e fiáveis. Os ativos físicos são cada vez mais importantes para o sucesso dos negócios.

A manutenção não escapa à (r)evolução das tecnologias de informação e comunicação (TIC), que alterou tremendamente as práticas empresariais. Além disso, surgiram novos princípios de produção e de gestão, como a filosofia *Just-in-time* (JIT), princípios Lean, gestão da qualidade total (TQM - *total quality management*), entre outros. Estas tendências de produção pretendem, por todos os meios, reduzir o desperdício e eliminar as transações sem valor acrescentado. Não é de surpreender que os estoques de trabalho em processo (WIP – *work-in-process*) sejam uma das questões-chave para a melhoria. Claramente, os estoques WIP incorrem em altos custos como consequência da imobilização de capital, espaço dispendioso, entre outros. À medida que os processos são simplificados, os estoques WIP não são mais um amortecedor para problemas; consequentemente, a disponibilidade e confiabilidade dos ativos são cada vez mais imperativas. Embora esses princípios tenham sido

inicialmente desenvolvidos para ambientes de produção e manufatura, atualmente também são postos em prática no contexto de serviços (Parodi-Herz & Pintelon, 2008).

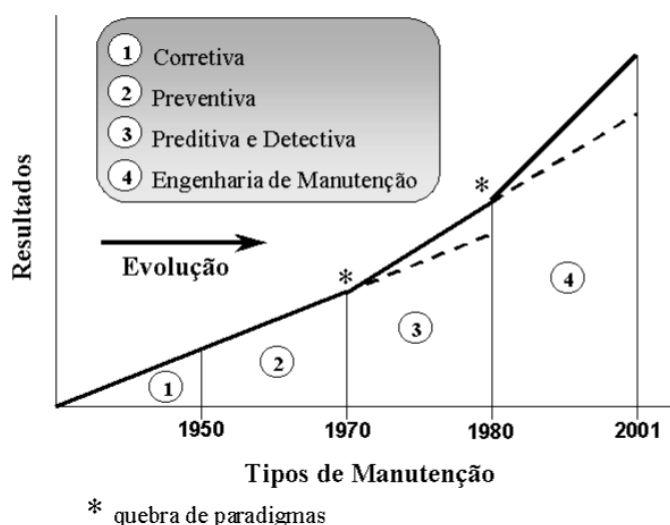


Figura 10 - Evolução dos tipos de manutenção ao longo das décadas
(Reis, 2019)

De acordo com Jorge Reis (2019), em termos históricos, o tipo de manutenção que apareceu inicialmente foi o tipo de manutenção corretiva, como se observa na figura 10. Esta apareceu no período da década de 1910, que coincidiu com o período da Primeira Guerra Mundial e com a Revolução Industrial concebida pelo norte-americano Henry Ford (produção em série de veículos automóveis). Este tipo de manutenção é considerado o mais primitivo, tendo perdurado até 1950, e o seu modo de atuação consistia em consertar um ativo aquando da observação de uma avaria no seu funcionamento e era aplicado a equipamentos mais robustos e simples envolvidos em sistemas de produção de menor exigência.

Com o iniciar da década de 1950, passou-se a considerar que a avaria teria que ser prevenida, definindo-se assim que os ativos possuem um tempo de funcionamento finito e é por isso necessário existir ações com caráter preventivo como por exemplo, as verificações de atividade. Por via da experiência dos trabalhadores ou dos indivíduos que faziam uso dos equipamentos chegou-se a uma manutenção preventiva, que possuía como base a experiência do operador ou as estatísticas de avarias. Só mais tarde, em 1970, é que este tipo de manutenção apenas foi revisto.

As manutenções dos tipos corretiva e preventiva foram dois tipos de manutenção suficientes e muito úteis durante as épocas em que não havia até então uma grande complexidade nos equipamentos que eram utilizados, mas devido aos

desenvolvimentos tecnológicos surgiu assim a necessidade de melhorar estes processos. As formas preditiva e detetiva surgem em 1970 e duraram até 1980. A forma preditiva entende que existem determinados critérios que revelam o bom funcionamento do equipamento, e podem ser monitorizados por meio de procedimentos preventivo. É por meio destes parâmetros que se considera se é necessária ou não a correção do equipamento.

Durante o período entre 1980 e 2001 surge por fim o espaço para a engenharia da manutenção, um tipo de manutenção inovador até à data que entende que o operador do equipamento deve também participar de modo manter a funcionalidade do aparelho, através da sua perícia e conhecimentos, contribuindo ativamente para as atividades de averiguação preventiva. Pode ser definida como o conjunto de atividades realizadas para que a manutenção a ser realizada se adeque à situação financeira e que seja o mais eficiente possível tentando integrar o máximo de intervenientes (Reis, 2019).

7. 2 - Tipos de manutenção

Existem várias formas de dividir os tipos de manutenção. Os três principais tipos de manutenção aceites na generalidade são a manutenção corretiva (MC), manutenção preventiva (MP) e a manutenção preditiva (MPd). (Moleda, Malysiak-Mrozek, Ding, Sunderam, & Mrozek, 2023)

7. 2. 1 - Manutenção Corretiva

A MC é uma das políticas de manutenção pelas quais as suas ações, como reparação ou substituição de componentes, são realizadas em um sistema para restaurá-lo de novo ao seu funcionamento normal após uma falha (Kamaruddin, 2017). É uma manutenção reativa, pois esta técnica é realizada posteriormente à ocorrência da avaria. As suas vantagens em relação aos restantes tipos de manutenção são o facto de ser o tipo ideal para equipamentos de baixa prioridade (sem os quais as operações da empresa podem continuar a funcionar normalmente) ou de baixo valor (a sua manutenção ou monitorização constante poderia ser mais cara do que a substituição ou reparação aquando da ocorrência da falha) e o pouco planeamento necessário para esta abordagem, tornando assim menor o seu custo de implementação. A grande desvantagem da MC é que com esta abordagem o tempo de vida dos equipamentos acabará por ser mais reduzido, uma vez que não existem ações de prevenção, e por isso não deverá ser implementada sobre ativos de média/alta prioridade, correndo ainda

o risco de paragens inesperadas e enormes custos de reparação (Moleda, Malysiak-Mrozek, Ding, Sunderam, & Mrozek, 2023).

7. 2. 2 - Manutenção preventiva

A MP é planeada e executada após um período de tempo específico, ou após um sistema específico ser usado, com a finalidade de reduzir a probabilidade de falha, sendo por isso uma manutenção proativa (atua antes da falha) (Kamaruddin, 2017). As vantagens da MP são o aumento da vida útil dos ativos, menos paragens não planeadas, maior fiabilidade de equipamentos, menores custos a longo prazo, maior segurança e potenciais clientes mais satisfeitos. Quanto às desvantagens, estas são a maior exigência de planeamento, necessidade de reajustar rotinas, não é aplicável a qualquer equipamento, pode gerar ações desnecessárias e exige mais *outsourcing* (Hardt, Kotyrba, Volna, & Jarusek, 2021).

7. 2. 3 - Manutenção preditiva

Quanto à MPd, esta envolve sistemas de monitorização da condição do sistema (Kamaruddin, 2017), sendo de todos os tipos de manutenção, o mais recente e aquele que requer maior investimento a nível tecnológico. O objetivo da MPd é tentar prever ao máximo quando uma avaria irá ocorrer. Quando certas condições indesejáveis são detetadas, é agendada assim uma reparação antes da ocorrência da avaria efetiva do equipamento, eliminando deste modo a necessidade da mais dispendiosa ou desnecessária MC. Os sistemas de monitorização usados como análises de vibração, acústica ou testes de infravermelho ou de imagem térmica, são essenciais para se obter o estado de condição física e operacional dos equipamentos. A grande vantagem desta forma de manutenção é que irá ser sempre mais bem informada e oportuna, uma vez que o equipamento só será sujeito a manutenção quando uma avaria é prevista, diminuindo assim os custos e o tempo de mão-de-obra despendidos na manutenção (Moleda, Malysiak-Mrozek, Ding, Sunderam, & Mrozek, 2023).

7. 2. 4 - Outros tipos de manutenção

Outros tipos de manutenção são a manutenção emergencial (ME), manutenção centrada na fiabilidade e a manutenção baseada na condição, contabilizando assim seis tipos de manutenção.

A ME é um tipo semelhante à MC, contudo ocorrem em fases diferentes de uma avaria: a MC é realizada quando é visível determinado dano físico ou perturbação no funcionamento habitual do equipamento, contudo este encontra-se operacional, já a ME acontece após uma falha completa do equipamento, requerendo deste modo uma manutenção urgente e tendo por isso elevados custos (Moraes, 2004).

A manutenção centrada na fiabilidade tem como objetivo aumentar a disponibilidade dos equipamentos, sendo semelhante à MP. Pode-se afirmar que foca na fiabilidade de cada ativo e não na funcionalidade de cada um deles. Neste tipo de manutenção é essencial a realização de planos de manutenção personalizados, certificar que os ativos se encontram disponíveis em qualquer altura e melhorar a relação custo-eficiência.

Deste modo, ao invés das ações de manutenção serem planeadas com base na função de cada ativo, o importante é assegurar que cada ativo é fiável (número e frequência de avarias). Um ativo é tão fiável quanto maior for a sua disponibilidade para executar a sua função (Piedade, 2012).

A manutenção baseada na condição foca-se em análises e parâmetros bem-definidos. Assim, se após uma inspeção visual é detetado algo de anormal, é realizada uma intervenção. Se o *output* do equipamento decaiu, então houve uma alteração óbvia no estado do equipamento e deve ser realizada uma manutenção. A MPd por vezes é definida com uma manutenção baseada na condição, no entanto vai um pouco mais longe ao tentar detetar as avarias numa fase ainda mais precoce (Zhang, et al., 2024).

A monitorização da condição consiste deste modo na medição em tempo real de parâmetros do equipamento que indicam falhas. Idealmente, irá conseguir detetar alterações nos padrões habituais a tempo de evitar uma avaria, poupar na manutenção corretiva e prolongar a vida útil do ativo. No entanto apenas irá conseguir usufruir destes benefícios se forem escolhidas as técnicas corretas de monitorização da condição do equipamento e da operação.

A manutenção com base na condição começa com inspeções simples. Pequenas alterações, como calor ou pressão anormais, sons estranhos, vibração excessiva ou cheiro diferente, são frequentemente sinais de que algo não estará a funcionar corretamente. No entanto, as técnicas de monitorização da condição variam desde estas inspeções mais simples até às tecnologias mais recentes como por exemplo análise de vibração, análise de circuitos de motores, termografia, monitorização por ultrassons, radiografia, *laser*, monitorização elétrica ou medição eletromagnética (Tonaco, 2018).

7. 3 - *E-maintenance* (manutenção eletrónica)

O termo *e-maintenance* surgiu desde o início de 2000 e agora é um termo muito comum na literatura relacionada à manutenção. O conceito de *e-manutenção* hoje difundido na indústria refere-se à integração das tecnologias de informação e comunicação (TIC) na estratégia e/ou plano de manutenção para fazer face às novas necessidades emergentes de formas inovadoras de apoio à produção (*e-manufacturing*) ou negócios (*e-business*).

E-maintenance pode ser simplesmente definida como uma estratégia de manutenção onde as tarefas são coordenadas eletronicamente usando dados de equipamentos obtidos em tempo real graças a tecnologias digitais (ou seja, dispositivos móveis, sensores remotos, telecomunicações e tecnologias *online*). Deste ponto de vista, a *e-maintenance* é interpretada como um processo de gestão da manutenção, que trata da expansão do volume de dados disponíveis.

E-maintenance também pode ser vista como um plano de manutenção, que atende às necessidades futuras do mundo da fabricação de automação, na exploração das abordagens de manutenção, manutenção proativa, manutenção colaborativa, manutenção remota e serviço de suporte, provisão para acesso à informação em tempo real e integração da produção com a manutenção. A implementação de um plano de *e-maintenance* requer um esquema proativo de *e-maintenance*, ou seja, uma abordagem interdisciplinar que inclui processos de monitorização, diagnóstico, prognóstico, decisão e controlo.

De um modo geral, a *e-maintenance* é o símbolo da substituição gradual dos tipos de manutenção tradicionais por tipos mais preditivos/proativos. A manutenção periódica regular deve ser inovada e alterada para a filosofia de manutenção inteligente para satisfazer os requisitos de alta confiabilidade do fabricante. Assim, *e-maintenance* seria como uma manutenção preditiva, que fornecerá apenas funções de monitorização e prognóstico preditivo (Figura 11).

Por último, a *e-maintenance* pode ser chamada manutenção de apoio, ou seja uma manutenção que é uma combinação de tecnologia de serviço da Web e tecnologia de ação sobre os equipamentos, que fornece uma maneira de realizar planos de manutenção mais inteligentes num sistema de automação industrial. *E-maintenance* também pode ser vista como um ambiente distribuído de inteligência artificial, que inclui capacidade de processamento de informações, apoio à decisão e ferramentas de comunicação.

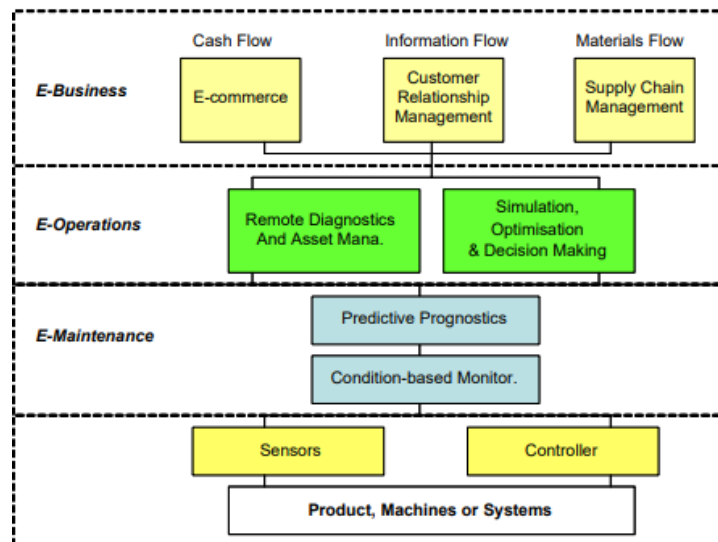


Figura 11 - Visão empresarial da *e-maintenance*

(Muller, Marquez, & lung, 2008)

O surgimento da *e-maintenance* pode ser atribuído a dois principais fatores:

- o surgimento de tecnologias eletrônicas que permitem o aumento da eficiência, velocidade e proatividade da manutenção para otimizar o fluxo de trabalho;
- a necessidade de integrar a atuação do negócio, que impõe à área de manutenção os seguintes requisitos: abertura, integração e colaboração com os demais serviços.

O futuro da *e-maintenance* passará por:

- Incorporação e adaptação de novas tecnologias em “dispositivos de inteligência” (exemplo: *smart tags*);
- Adoção e integração industrial dos padrões relevantes (exemplo: requisitos de interoperabilidade);
- Modelação e implementação dos novos processos (“e-monitorização”, “e-prognóstico”, “e-logística”, entre outros);
- Necessidade de adquirir conhecimento e ferramentas para dominar o comportamento das interações do modelo sistema-manutenção-economia e sistema de apoio à decisão de custo-eficiência em manutenção;
- Desenvolvimento de novos sistemas de *e-manutenção* informáticos integrando novos protocolos para colaboração e negociação, fluxo de trabalho de manutenção, serviços Web de manutenção, entre outros.

O seguinte desafio acadêmico consistirá em estruturar este conhecimento de *e-manutenção* de forma a definir um novo enquadramento e mais precisamente uma nova disciplina científica dedicada à *e-manutenção* (Muller, Marquez, & lung, 2008).

7.4 - Manutenção cromatográfica

A cromatografia, em particular a HPLC é uma técnica cara e sensível. Consequentemente, os equipamentos de HPLC requerem manutenção regular, portanto, é necessário reduzir o custo da manutenção de rotina (Tayeb, Ismail, KhalriAtul-Mardiana, & TA, 2016).

Com o tempo, o equipamento de cromatografia e seus instrumentos se desgastarão, fazendo com que não funcionem tão bem ou relatem resultados com precisão. Embora a limpeza regular seja importante, a manutenção preventiva é uma manutenção programada regularmente e que ajuda a evitar falhas inesperadas. Esta pode garantir que os instrumentos que compõem o equipamento de cromatografia, como selos de bomba e amostradores automáticos, sejam mantidos limpos e substituídos se estiverem deteriorando-se (Bootman, 2022).

O equipamento deve ser inspecionado semanalmente quanto a fugas que provoquem esvaziamentos do sistema. Um teste de adequação do sistema é necessário antes de qualquer análise. O teste de adequação assemelha-se muito ao ensaio pretendido e deve ser realizado para garantir que o sistema encontra-se a operar dentro dos critérios estabelecidos. Todos os perigos e práticas de manuseio seguro devem estar familiarizadas antes de usar os solventes de fase móvel. Devem ser seguidas as orientações do fabricante quanto ao uso, armazenamento e descarte (Tayeb, Ismail, KhalriAtul-Mardiana, & TA, 2016).

A manutenção preventiva ajuda a manter o equipamento cromatográfico em perfeitas condições de funcionamento, com diversos benefícios como:

- Garantir que o equipamento continua a ser eficiente e eficaz;
- Lubrificação as peças rotativas, evitando o desgaste precoce;
- Menos tempo de inatividade não planeada devido a quebra ou falha do equipamento;
- Ser capaz de detetar problemas antes que eles apareçam;
- Ajuda a prolongar a vida útil do equipamento;
- Redução do risco de lesões;
- Menos reparações dispendiosas devido à falha do equipamento.

Falando de manutenção do tipo preventiva, a sua frequência varia entre laboratórios e depende do equipamento de cromatografia poderá exigir apenas MP's semestrais, enquanto outros podem exigir duas vezes por ano (Bootman, 2022).

As diretrizes são normalmente fornecidas nas fichas de dados de segurança do material. Manter a condição de armazenamento do HPLC é um parâmetro importante. O sistema não deve operar em uma sala fria ou área refrigerada. A temperatura ambiente deverá ser 10 a 35°C e a umidade relativa do ambiente de 20 a 80%. Os parâmetros podem variar dependendo dos fabricantes. Algumas suposições básicas para manter o HPLC são as seguintes: a acetona não deve ser usada como solvente a 195 nm, a água não deve ser usada como gradiente para hexano, metanol e água não devem ser misturados sem desgaseificação, o pH do solvente não deve exceder 13 numa coluna à base de sílica (sendo que o limite superior adequado do pH é 7), o sistema deve ser lavado com metanol ou acetonitrila após a execução do tampão, os solventes orgânicos devem ser filtrados através do filtro usado para solução aquosa, os *frits* das colunas não devem ser trocadas enquanto a pressão ainda estiver presente, o ciclohexano puro não deve ser bombeado acima de 2.000 psi e o recipiente da fase móvel não deve ser hermeticamente fechado. Finalmente, o instrumento deve ser frequentemente calibrado usando os procedimentos apropriados.

HPLC é provavelmente o tipo mais universal de procedimento analítico. As suas áreas de aplicação incluem a monitorização do nível de pesticidas no meio ambiente, glufosinato de amónia nos solos e na água, e análise de poluentes do ar e da água, controlo de processos, análises forenses, testes clínicos e pesquisas bioquímicas. O HPLC também se classifica como um dos procedimentos analíticos mais sensíveis e é único porque pode facilmente separar misturas de vários componentes. As diretrizes ajudam a reduzir os custos de manutenção e melhoram o desempenho do sistema.

Problemas comuns são:

- Ruído regular da linha de base;
- Ruído irregular da linha de base;
- Desvio da linha de base;
- Picos amplos;
- Perda de resolução;
- Picos menores do que o esperado;
- Ausência de picos;
- Picos negativos;
- Ruído não cíclico: problemas no percurso do fluído;
- Ruído não cíclico: problemas eletrónicos do detetor;

- Ruído cíclico – problemas relacionados com o detetor (Tayeb, Ismail, KhalriAtul-Mardiana, & TA, 2016).

Num sistema de CG, e dando o exemplo dos instrumentos pertencentes à Agilent, estes deverão ter as poeiras removidas com um soprador, as fugas externas de gás devem ser verificadas com uma solução de sabão e todas as válvulas devem ser apertadas caso exista alguma fuga encontrada, deverá ser feita a limpeza ao canal da porta do injetor e caso necessário a sua troca e também a limpeza das peças do detetor com DMA (PharmaceuticalSky, 21).

8 - Failure Mode and Effect Analysis – FMEA

Failure Mode and Effect analysis – sigla FMEA – é um tipo de método de avaliação de risco criado e desenvolvido pela Administração Nacional de Aeronáutica e Espaço (NASA), em meados da década de 1960, para o projeto Apollo. Outras grandes empresas industriais nos EUA introduziram desde então o seu próprio sistema de avaliação, no entanto, a FMEA é a forma mais comum de avaliar a fiabilidade de um dispositivo. É um método preventivo de avaliação da fiabilidade realizado na fase de desenvolvimento do projeto para alterações de sistemas ou componentes de um dispositivo e que utiliza uma perspetiva empírica para a análise e possíveis alterações de componentes para alcançar os resultados pretendidos. É amplamente utilizado para avaliar os riscos do projeto, processo e sistema em todos os setores.

FMEA é vantajoso porque permite análises sistemáticas usando métodos simples. Os critérios de avaliação para a gravidade, ocorrência e deteção esperadas são estabelecidos usando a técnica do número de prioridade de risco (RPN – *risk priority number*), e as falhas de componentes individuais são avaliadas. Esses resultados são combinados para obter a criticidade. Porém, a lógica é inferior a outros métodos porque utiliza uma avaliação qualitativa, e os resultados da avaliação podem variar dependendo da experiência ou preferência do avaliador que está a analisar a falha (Zhou & Jeong, 2020).

8. 1 - Objetivos da análise FMEA

A análise é um procedimento proativo e direcionado para identificar possíveis falhas antes que estas ocorram (Anjalee, Rutter, & Samaranayake, 2021).

Outros objetivos da FMEA são os seguintes:

- Identificar potenciais defeitos inerentes ao sistema e avaliar a gravidade dos seus efeitos;
- Identificar os principais itens de gestão;
- Reconhecer importantes defeitos potenciais de projeto e processo;
- Prevenir acidentes graves com produtos e reclamações de clientes;
- Fornecer uma base para o estabelecimento de medidas específicas do setor para eliminar ou reduzir defeitos;
- Aumentar a eficiência controlando o design e a produção (Zhou & Jeong, 2020).

A análise FMEA é assim um método útil na análise abrangente de processos complexos, reunindo o conhecimento coletivo que pode ser fornecido pelos profissionais onde podem partilhar as suas experiências, melhorando assim a consciência de todos os envolvidos nos processos a analisar sobre os possíveis riscos de modo a estarem mais empenhados nas condições de segurança. Sendo a análise FMEA simples de seguir, leva também os profissionais a agir em caso de falhas consideradas menos graves que possam em outras circunstâncias deixarem de serem resolvidas (Anjalee, Rutter, & Samaranayake, 2021).

8. 2 - Desvantagens e limitações da análise FMEA

A aplicação de um processo FMEA como qualquer processo numa indústria possui as suas limitações e desvantagens, na qual enumera-se as seguintes:

- Os três fatores de grau de severidade, índice de ocorrência e probabilidade de deteção de falhas, têm a mesma importância para o cálculo de risco e desse modo é uma análise demasiado simplista.
- Não é apropriada para sistemas onde possam existir falhas ao mesmo tempo, uma vez que não mostra a causalidade nem a co-relação entre as diversas falhas.
- O mesmo valor de RPN em dois sistemas diferentes pode ter implicações de gravidade completamente distintas.
- Por ser demasiado detalhista pode desperdiçar recursos e estar a dispersar a sua atenção dos problemas críticos. Também, caso não detete um potencial modo de falha, vai subestimar o índice de risco de um determinado equipamento.
- A atribuição dos valores de severidade, ocorrência e detetabilidade envolvem parâmetros com subjetividade (Silva, Garcia, & Silva, 2017).

8. 3 - Aplicação de FMEA

De modo a aplicar uma análise FMEA é necessário desenvolver as seguintes etapas:

1. Identificação do processo que requer a investigação.
2. Reunir uma equipa multidisciplinar representativa das diversas áreas envolvidas no processo.
3. Listar cada etapa do processo com o máximo de detalhes possível.

4. Avaliar os erros ou falhas que podem acontecer em cada etapa utilizando a seguinte construção:

- Modos de falha (o que pode dar errado?)
- Causas da falha (por que a falha aconteceria?)
- Efeitos da falha (qual seria a consequência de cada falha?)

5. Classificar cada modo de falha usando os seguintes critérios e escala:

- Probabilidade de ocorrência (1–10) – 10 é mais provável de ocorrer
- Probabilidade de detecção (1–10) – 10 provavelmente não será detetado.
- Gravidade (1–10) – 10 é o dano mais grave.

6. Calcular o RPN para cada modo de falha multiplicando a probabilidade de ocorrência pela probabilidade de detecção e pela gravidade (“O” x “D” x “S”) para obter uma pontuação entre 1 e 1000.

7. Desenvolver itens de ação para abordar os modos de falha com maior prioridade, conforme identificados pela RPN (Coughlin & Posencheg, 2019).

8. 4 - Tipos de FMEA

Existem diferentes tipos de FMEA, entre os quais se destacam a FMEA de sistemas (SFMEA); FMEA de *design* (DFMEA) e FMEA de processos (PFMEA).

A SFMEA consiste na análise de todo um sistema, composto por vários subsistemas. O foco está nas falhas relacionadas com o sistema, incluindo a segurança do sistema, integração do sistema, interfaces ou interações entre subsistemas ou com outros sistemas, interações com o ambiente circundante, interação humana, serviço, e outras questões que possam fazer com que o sistema global não funcione como pretendido.

A DFMEA centra-se na concepção do produto, tipicamente a nível de subsistema ou componente. É feita uma abordagem às falhas relacionadas com o design, com ênfase na melhoria do design e na garantia de que o funcionamento do produto é seguro e fiável durante a vida útil do equipamento.

A PFMEA centra-se no processo de fabrico ou montagem, avaliando como se pode melhorar o mesmo, para garantir que um produto é construído de forma segura.

Existe ainda a Análise de modos de falha, efeitos e criticidade (FMECA, do Inglês *Failure Mode, Effects and Criticality Analysis*), que é semelhante à FMEA, com o passo adicional de uma análise da criticidade mais formal. Esta etapa adicional requer normalmente dados objetivos para apoiar o cálculo da criticidade. Assim, a FMEA é

considerada como uma ferramenta qualitativa, enquanto a FMECA já apresenta aspetos mais qualitativos (Carlson, 2014).

9 - Caso estudo

9.1 - Hovione

A Hovione, com o logotipo ilustrado na figura 12, é uma empresa portuguesa fundada em 1959 por Ivan Villax, um investigador químico interessado no desenvolvimento de corticosteroides anti-inflamatórios e tetraciclinas, especializada na área da ciência da saúde. A Hovione tem respondido nas últimas décadas às emergentes necessidades das indústrias farmacêuticas a nível mundial, apostando na investigação e desenvolvimento do processo químico e de produção industrial de novos fármacos e dispositivos médicos para a indústria farmacêutica mundial, principalmente com substâncias ativas para inalação, formulações para inalação, inaladores de pó seco e engenharia de partículas. Afirma-se como uma empresa com sentido de inovar e a manter uma posição de vanguarda a nível internacional no campo da química farmacêutica (Hovione, 2023).



Figura 12 - Logotipo Hovione e slogan: *In it for life*
(Hovione, 2023)

Mais de uma centena de profissionais dedicam-se unicamente, na área da qualidade, a garantir que os produtos e procedimentos da Hovione estejam dentro dos muito exigentes critérios de conformidade instituídos pelo *International Conference Harmonisation* (ICH), *Infarmed*, *Food and Drug Administration* (FDA), pelas Autoridades de Saúde dos países europeus e do Japão.

É uma empresa impulsionada por engenheiros, farmacêuticos e químicos, que afirma que possuem em comum o entusiasmo pela inovação e ciência, a Hovione é um dos maiores investidores em Investigação e Desenvolvimento (I&D) na indústria Farmacêutica Portuguesa, sendo também inclusive o maior empregador privado de doutorados em Portugal. É também aqui em Portugal que leva a cabo as suas atividades

de investigação e desenvolvimento, nas quais emprega mais de duas centenas de técnicos e cientistas.

No ano de 2009 venceu o Prémio Produto Inovação COTEC - Unicer através do seu projeto "tecnologia de Partículas por Secagem por Atomização" (Hovione, 2023).



Figura 13 - Hovione no Mundo
(Hovione, 2023)

De acordo com o que podemos observar na figura 13, a Hovione está atualmente presente em 7 países, entre fábricas de produção, escritórios e o seu centro de pesquisa e desenvolvimento, sendo estes Portugal, Irlanda, Macau, EUA, Índia, Suíça e Japão. Em Portugal possui duas localizações, nomeadamente Sete-Casas (Loures) e Lumiar (Lisboa) (Hovione, 2023).

As principais áreas de negócio são as seguintes:

- Serviços de Desenvolvimento e Produção – para as empresas farmacêuticas inovadoras;
- Princípios Ativos Genéricos – Princípios Ativos fora de patente para a indústria de medicamentos genéricos;
- Desenvolvimento de Produto e Licenciamento

9. 1. 1 - Hovione – História

A Hovione foi fundada em Portugal em 1959 em por Ivan Villax juntamente com a sua esposa Diane Villax e outros dois refugiados húngaros: Nicholas de Horthy e Andrew Onody, dando deste modo a origem do nome HOVIONE. Ivan Villax era um cientista químico, especializado em desenvolver tetraciclinas e corticoesteroides

anti-inflamatórios. O sucesso da pesquisa, suportada financeiramente pelos recursos das multinacionais às suas patentes e pela fabrico e exportação à escala piloto, permitiu à Hovione entrar numa nova fase de desenvolvimento, e assim no ano de 1969 em Loures, nos arredores de Lisboa, a primeira fábrica foi erguida. Estas novas capacidades permitiram à Hovione encontrar uma via para aumentar e estabelecer um lugar de relevante no mercado mundial dos princípios ativos farmacêuticos. Dois fatores que desde o início diferenciaram o trabalho da Hovione: a qualidade da produção e a capacidade tecnológica. A aposta constante na investigação destacou e garantiu um mercado especializado e de requisitos particulares (Hovione, s.d.).

A Hovione investiu durante o período entre 1980 e 1996, cerca de 12 milhões US\$ em questões ambientais. Por exemplo, de entre as novas tecnologias implementadas, foi a instalação daquela que foi a primeira unidade industrial de recuperação de solventes europeia com a tecnologia de pervaporação por membranas em fase gasosa.

Mais tarde, durante a década de 1990, a Hovione desenvolveu e colocou no mercado os seus agentes próprios de contraste genéricos, ao mesmo tempo que respondeu às necessidades emergentes da indústria farmacêutica aliando-se-lhe no desenvolvimento do processo químico e produção industrial de novos fármacos (os Produtos Exclusivos).

No ano de 1994, a Hovione melhorou a sua especificidade a nível tecnológico, desenvolvendo e produzindo APIs injetáveis em instalações aprovadas, com capacidade de fabrico entre 50 a 1,250 kg. Mais tarde, em 1997 foi inaugurado o Edifício 15 que compõe uma unidade nova automatizada, com capacidade reacional em cerca de 200m³. Depois em 2002, dá-se início ao Centro de Transferência de Tecnologia, feito de raiz pela Hovione em New Jersey, o maior investimento português nos EUA, sendo constituído por laboratórios de investigação e produção à escala piloto.

Em 2008, a Hovione concluiu a aquisição de 75% de uma empresa produtora de APIs injetáveis – mais especificamente de meios de contraste – na China. A aquisição estratégica da Hisyn vem fazer face à concorrência crescente na área dos genéricos onde cada vez mais o fator de diferenciação de maior peso é o preço.

No ano seguinte, em 2009 a Hovione comprou à Pfizer, a fábrica em Cork, na Irlanda para o desenvolvimento API's. Com esta nova aquisição, a empresa aumentou em cerca do dobro a sua capacidade de produção, permitindo oferecer aquilo que os seus clientes pretendem: fabrico em grande escala, uma localização geográfica ideal e os melhores padrões de qualidade.

Foi nesse ano de 2009 que a Hovione celebrou os seus 50 anos de vida, sempre com o lema ao serviço das ciências da saúde global, e recebe o Prémio Produto

Inovação Cotec - Unicer pela sua candidatura “Tecnologia de Partículas por Secagem por Atomização”. Graças a esta tecnologia, desenvolvida por cientistas portugueses, a Hovione conseguiu originar uma nova parcela de mercado que valeu, em 2008, 12 milhões de euros em vendas de serviços de produção e desenvolvimento.

Para fazer face ao crescimento da empresa, a Hovione abre um escritório em Lisboa, no ano de 2012, e onde centralizou os seus serviços corporativos e vendas (Hovione, s.d.).

9. 1. 2 - Gestão administrativa

Tabela 1 – Quadro da administração da Hovione

(Hovione, s.d.)

Comités do conselho de administração	Elie Vannier	Diane Villax	Guy Villax	Michel Pettigrew	David LaPré	Charles Cooney	Sofia Villax
GRC – Comité de Governação e remuneração	X	X		X			O
AFRC – Comité de Auditoria, Financeiro e Risco	X		O	X	X	X	
TOSC – Comité de Operações Técnicas e Sustentabilidade			X	X	O	X	
RDIC – Comité de R&D e Inovação		X	X		X	O	

O = Presidente do Comité; X = Membro do Comité

A Hovione desde a sua fundação por Ivan e Diane Villax no ano de 1959 continua a ser uma empresa familiar com carácter independente. O Conselho é composto por membros da família Villax e uma maioria de Administradores não executivos independentes, sendo liderado por um Presidente não executivo independente.

O Administrador-Delegado é responsável pela gestão do negócio e é coadjuvado pela Comissão Executiva.

A Comissão Executiva gere as atividades da Hovione e cada membro é responsável por uma área específica do negócio. (Hovione, s.d.)

9. 1. 3 - Questões de sustentabilidade

A Hovione é uma empresa familiar, com um objetivo primordial de construir um negócio próspero a longo prazo e robusto, para que a sociedade através da ciência e da indústria, possa ser beneficiada. De modo a garantir esta viabilidade a longo prazo, a Hovione contribui positivamente para a sustentabilidade ambiental, social e económica. Essas preocupações estão embutidas nos nossos valores e propósito fundamentais. A sustentabilidade está integrada na estratégia de negócios e faz o melhor uso da ciência, tecnologias inovadoras, sistemas e conduta de negócios para garantir que se esforça na proteção do meio ambiente. A ideia é devolver à sociedade enquanto se conduz os negócios de maneira responsável.

À medida que o negócio cresce, pretende-se exercer um impacto positivo no meio ambiente e contribuir para a dimensão social daqueles que interagem com a Hovione em todos os lugares onde operamos, desde o fornecimento de materiais à interação com as comunidades locais. A longo prazo, a Hovione orgulha-se do seu trabalho e pretende inspirar outros.

Em 1992, a Comissão Europeia e o Programa das Nações Unidas para o Meio Ambiente reconheceram o empenho da Hovione na proteção ambiental, atribuindo-lhe o "Prémio Europeu para um Melhor Ambiente na Indústria", pelo melhor programa de reciclagem industrial da União Europeia (Hovione, 2023).

A Hovione é assim uma empresa associada desde 2016 ao BCSD Portugal - Conselho Empresarial para o Desenvolvimento Sustentável, uma associação sem fins lucrativos que representa e aglomera empresas que se comprometem de modo ativo com a sustentabilidade.

Em junho de 2017 a Hovione tornou-se uma *Certified B Corp*, sendo assim a primeira empresa químico/farmacêutica a pertencer a uma comunidade internacional de empresas inovadoras que fazem uso dos negócios como um motor para a resolução de problemas ambientais e sociais (Hovione, s.d.).

9. 1. 4. - Processo Hovione

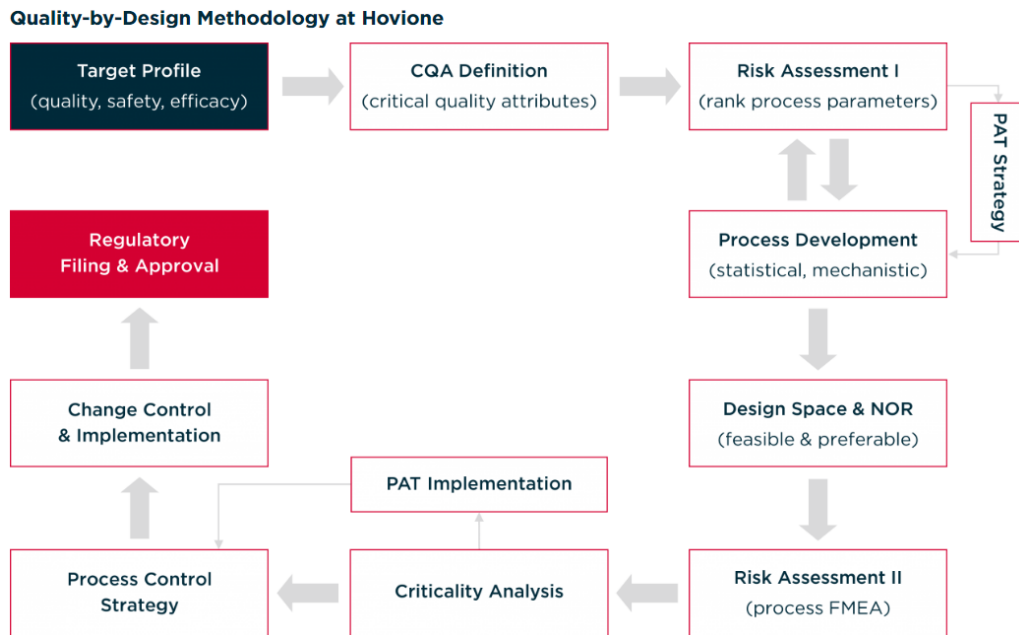


Figura 14 - Processo Hovione
(Hovione, s.d.)

A Hovione possui uma ferramenta que desenvolveu por si e que é aplicada continuamente desde a fase de triagem até à produção comercial do produto final, consistindo num conjunto de investigação e desenvolvimento e operações técnicas definida como EDaM (*Excellent Development and Manufacturing*). Esta ferramenta reúne uma série de metodologias que trabalham juntas: *Britest*, *Quality by Design* (QbD) e *Lean*. O objetivo é padronizar a abordagem que se adota para desenvolver um processo e garantir sua melhoria contínua – para que apenas as atividades que agregam valor sejam realizadas, no momento certo e da maneira mais eficiente possível.

O EDaM beneficia clientes:

- Processos mais robustos/confiáveis/previsíveis;
- Redução do tempo de lançamento no mercado;
- Melhor qualidade do produto;
- Melhor economia a longo prazo;
- Melhor desempenho e suporte do ciclo de vida (Hovione, s.d.).

O segundo pilar do EDaM define e desenvolve (do laboratório à planta em escala real) a industrialização de uma solução adequada, considerando perigos, análises de risco, bem como critérios económicos.

A Hovione desenvolveu uma vasta experiência em *Quality by Design* (QbD), como se observa na figura 14. A empresa pretende uma busca constante de um alto nível de entendimento do processo, minimizando o risco dos seus processos e produtos. Essa abordagem é aplicada em todo o ciclo de vida do processo e oferece suporte à melhoria contínua. As ferramentas de apoio à QbD são:

- Definição de Atributos Críticos de Qualidade;
- Avaliação de risco;
- Design de experiências;
- Modulação de processos;
- Método de expansão (*scale-up*);
- Análise de processos*;
- Análise de criticidade;
- Melhoria contínua (Hovione, s.d.).

*Tecnologia Analítica de Processo (PAT - *Process Analytical Technology*) refere-se a um sistema para projetar, analisar e controlar a produção, por meio de medições oportunas (ou seja, durante o processamento) de atributos críticos de qualidade e atributos de desempenho, com o objetivo de garantir a qualidade do produto final.

A implementação do PAT na Hovione está sob a responsabilidade de um grupo de suporte global criado há mais de 15 anos, servindo as fases de desenvolvimento e comercial em todos os sites da Hovione.

Durante o desenvolvimento do processo, o objetivo do uso do PAT é obter uma melhor compreensão dos processos da empresa e o efeito do *scale-up*.

A utilização do PAT para produção comercial ocorre no contexto da estratégia de controlo e visa um melhor controlo do processo.

As vantagens de usar o PAT são totalmente alcançáveis no contexto de uma abordagem *Quality by Design* para o desenvolvimento de processos e podem incluir:

- Métricas de qualidade fiáveis, como rácios corretos na primeira vez;
- Menor variabilidade do processo dentro e entre os lotes;
- Custos reduzidos de desenvolvimento e produção;
- Maior fiabilidade da cadeia de suprimentos.

Na Hovione, o PAT é aplicado tanto em processos de secagem química como por pulverização (Hovione, s.d.).

9. 2 - Estado da arte

Existem vários estudos de aplicação da técnica FMEA na indústria farmacêutica. Num estudo realizado por van Leeuwen, et al., submeteram um procedimento analítico de infravermelho, o *Near-infrared spectroscopy* (NIR), usado para triagem de autenticidade de medicamentos a uma análise FMEA, incluindo tanto os riscos técnicos assim como riscos relacionados à falha humana. Os modos de falha calculados com as maiores pontuações de RPN foram submetidos a ações corretivas e posteriormente foi aplicado novamente uma análise FMEA nestas novas condições, mostrando reduções nas pontuações de RPN e resultando em índices de melhoria global. Os autores concluíram que esta análise permitiu detetar riscos anteriormente não identificados, devendo por isso ser usada como complemento à validação analítica usual. (van Leeuwen, et al., 2009).

Um estudo para explorar a consistência do resultado de uma análise FMEA na validação de procedimentos analíticos, foi realizado por Oldenhof, et al. Para isso uma análise FMEA foi realizada por duas equipas diferentes a procedimentos analíticos de HPLC, Detecção de Matriz de Díodos (DAD) e Espectrometria de Massa (MS) usados em controlo de qualidade de medicamentos. Foram calculados os RPN's e identificados os modos de falha mais elevados (percentil 90) que necessitavam de ação corretiva urgente e modos de falha que necessitavam de ação corretiva necessária, mas não urgente (percentil 90-75). Dos modos de falha que se encontravam no percentil 90-75 de cada uma das equipas, cerca de um terço foram comumente identificados em ambas. Esses resultados mostram inconsistência no resultado da FMEA, e nesse sentido para melhorar a sua consistência, os autores recomendaram que a FMEA seja sempre realizada sob a supervisão de um profissional responsável de FMEA experiente (principalmente para melhor avaliação dos efeitos das ações corretivas que são empreendidas) e que a sua equipa sob comando tenha pelo menos dois membros com competência no método analítico a ser validado, para equilibrar as possíveis diferenças individuais significativas nestes julgamentos cruciais para atribuição de valores de "O", "D" e "S". Estas diferenças podem ser parcialmente explicadas pelas diferentes abordagens escolhidas pelas equipas dentro da estrutura FMEA, sendo que a maior diferença foi que uma equipa baseou a sua FMEA no documento fornecido com as descrições dos procedimentos analíticos, enquanto a outra equipa além dessas descrições fornecidas também visitou o laboratório, uma abordagem comumente denominada como *walk-through*, tendo levado essa visita também em consideração ao realizar a sua FMEA.

Ainda assim, esta inconsistência não é necessariamente um aspeto negativo, pois as análises de ambas as equipas continham informações valiosas que não tinham sido identificadas pela outra equipa, indicando que esta inconsistência nem sempre é uma desvantagem, pois permitiu adquirir outros conhecimentos acerca dos modos de falha destes processos. Os autores concluem que as análises FMEA sejam realizados esporadicamente por diferentes equipas, dando a cada uma delas a liberdade de poderem usar abordagens flexíveis. (Oldenhof, et al., 2010)

9. 3 - Aplicação da análise FMEA

Para aplicação desta análise FMEA iniciamos primeiramente pela listagem dos dispositivos presentes no laboratório analítico da Hovione (Tabela 2) e os seus respetivos números de notificações no período compreendido entre 2017-2021 (Tabela 3). Seguidamente definimos os parâmetros para a atribuição dos *rankings* de severidade, ocorrência e detetabilidade, descritos em seguida respetivamente nas Tabelas 4, 5 e 6.

Tabela 2 – Equipamentos analíticos dos laboratórios Hovione com dados de falha reportados em Sete Casas, Loures (dados 2017-2021)

Grandeza	Dispositivo
Auxiliar	Agitadores
	Condutivímetro
	Cronómetros
	Máquinas de lavar
	Máquina de selar
	pH/PG
	SPAs
	Turbidímetro,
	Viscosímetro,
	Ponto Fusão
	<i>Water Activity</i> , Compactador, Prensa

	Mantas, Arvore
	Secagem,
	Centrifuga
	Rotronic
	Eletroforese
	Iônico
Cromatografia	GCs
	HPLC
	LCMS
Difração	NIR/IV/UV/Raman
	Raio X
	Jet Sieve, Sieves
	Malvern
	LAL
	Microscópio
Genérico	Analizador <i>total organic carbon</i> (TOC)
	Polarímetro
	Vitek
	Colorímetro
	Coulter
Inalação	Inalação (DT, NGI, ACI)
	Balanças
Peso	DSC/TGA
	Dissolução
Produto final	Desagregação
	Durómetro
	Autoclaves
	Frigoríficos
	Banhos
Temperatura	Estufas
	Reator
	Termohigrometro
	Ultrassons

Titulação	KF, KFOven, COU
	Fluxo
Volume	Micropipetas, Buretas

Tabela 3 - Número de notificações (falhas) dos dispositivos

Grandeza	Dispositivo	2017	2018	2019	2020	2021	Total
Temperatura	Autoclaves	1	4	3	6	3	17
	Frigoríficos	3	6	5	9	6	29
	Banhos	1	2	2	6	4	15
	Estufas	17	13	11	10	16	67
	Reator	0	0	0	0	0	0
	Termohigrômetro	0	0	0	1	0	1
	Ultrassons	0	2	2	0	4	8
Auxiliar	Agitadores	5	4	7	3	5	24
	Condutivímetro	0	0	1	0	0	1
	Cronômetros	0	0	0	1	0	1
	Máquinas de lavar	4	7	11	4	8	34
	Máquina de selar	0	1	1	2	1	5
	pH/PG	2	2	0	6	1	11
	SPAs	2	4	4	11	4	25
	Turbidímetro, Viscosímetro	0	0	0	1	0	1
	Water Activity, Compactador, Prensa	0	0	1	2	0	3
	Mantas, Árvore Secagem, Centrifuga	0	0	0	1	0	1
Volume	Rotronic	0	2	7	16	16	41
	Fluxo	0	0	0	0	2	2
	Micropipetas, Buretas	4	8	7	13	19	51
Peso	Balanças	12	8	9	15	4	48

	<i>Differential scanning calorimetry/ Thermogravimetric Analysis (DSC/TGA)</i>	3	1	4	1	3	12
Cromatografia	Eletroforese	2	3	2	10	5	22
	Iônico	4	4	4	0	7	19
	GCs	33	38	39	34	53	197
	HPLC	98	167	148	184	174	771
	LCMS	0	1	4	6	5	16
Genérico	Jet Sieve	0	0	2	1	1	4
	Malvern	1	9	7	5	9	31
	LAL	0	0	0	1	0	1
	Microscópio	2	1	0	0	0	3
	TOC	1	2	3	2	2	10
	Polarímetro	1	1	0	2	2	6
	Vitek	0	0	1	1	0	2
	Colorímetro	1	0	0	1	0	2
Produto final	Coulter	1	0	0	0	0	1
	Dissolução	0	0	2	2	5	9
	Desagregação	0	0	0	0	0	0
	Durómetro	0	0	0	0	1	1
Titulação	KF, KFOven, COU	9	13	11	12	12	57
Difração	NIR/IV/UV/Raman	3	1	0	2	4	10
	Raio X	4	1	0	3	1	9
Inalação	DT, Next Generation Impactor (NGI), Andersen Cascade Impactor (ACI)	2	0	1	0	0	3
	Total	216	305	299	374	377	1571

Tabela 4 - Ranking de severidade

(Rana & Belokar, 2017)

Ranking	Descrição	Definição
10	Perigosamente alto	Pode prejudicar colaborador/ cliente
9	Extremamente alto	Incumprimento com regulação/ legislação
8	Muito alto	Torna toda a unidade inoperável
7	Alto	Causa alto nível de insatisfação do cliente
6	Moderado	Causa dano parcial no produto
5	Baixo	Causa perda de desempenho suficiente para reclamação do cliente
4	Muito baixo	Pode ser superada com modificações no processo, mas há uma pequena perda de desempenho
3	Mínimo	Criaria pequeno incômodo para o cliente, mas pode superá-lo sem perda de performance do produto
2	Muito mínimo	Pode não ser imediatamente aparente para o cliente, mas teria efeitos menores no produto
1	Nenhum	Não seria perceptível para o cliente e não afetaria o desempenho do processo

Tabela 5 - Ranking de ocorrência

(Rana & Belokar, 2017)

Ranking	Descrição	Definição
10	Muito alto – falha é praticamente inevitável	Mais de uma falha por dia
9	Alto – falha é tão frequente quanto não ocorrer	Uma falha a cada 3 ou 4 dias
8	Alto – ocorrem falhas repetidas	Uma falha por semana
7	Alto – falha ocorre muitas vezes	Uma falha por mês
6	Moderadamente alto – ocorre frequentemente	Uma falha a cada 3 meses
5	Moderado – falhas ocasionalmente	Uma falha a cada 6 meses
4	Moderadamente baixo – não frequente	Uma falha por ano
3	Baixo – relativamente poucas falhas	Uma falha a cada 3 anos
2	Baixo – falhas são poucas e distante entre si	Uma falha a cada 3 a 5 anos
1	Remoto – falhas são pouco prováveis	Uma falha em mais de 5 anos

Tabela 6 - Ranking de detecção
(Rana & Belokar, 2017)

Ranking	Taxa de detecção	Descrição	Definição
10	<60%	Incerteza absoluta	Não há inspeção ou o defeito causado pela falha não é detetável
9	60%	Muito remota	O equipamento é inspecionado e aprovado com base em planos de nível de qualidade aceitável
8	65%	Remota	O equipamento é aprovado com base em falhas não detetadas em teste
7	70%	Muito baixa	O equipamento é manualmente inspecionado durante o processo
6	75%	Baixa	O equipamento inspecionado é manualmente usando medidores aprovados/ não aprovados ou que comprovem erros
5	80%	Moderada	Um controlo estatístico do processo (CEP) é usado no processo e o equipamento é

			inspecionado finalmente off-line
4	85%	Moderadamente alta	O CEP é usado e há reação imediata a condições fora de controle
3	90%	Alta	Um programa de CEP eficaz está em vigor com grandes capacidades de processo
2	95%	Muito alta	Todo o equipamento é inspecionado automaticamente
1	99,99%	Quase certa	A detecção é óbvia ou há inspeção 100% automática com calibração regular e manutenção do equipamento

O laboratório analítico da Hovione funciona ininterruptamente durante todo o ano, partindo desse pressuposto e tendo o registo do número de ocorrências de falhas nos últimos 5 anos, obtemos o número total de dias deste registo → 5 anos X 365 dias = 1825 dias. A este valor somamos mais 1 dia devido ao ano bissexto de 2020, ficando com o valor total de 1826 dias.

Tabela 7 - Valor de ocorrência (O) de acordo com Rana & Belolar, 2017

Grandeza	Dispositivo	Nº total de ocorrências (2017-2021)	Nº de dias até ocorrência	Nível de ocorrência (O)
Auxiliar	Agitadores	24	76	6
	Condutivímetro	1	1826	2
	Cronômetros	1	1826	2
	Máquinas de lavar	34	54	6
	Máquina de selar	5	365	4
	pH/PG	11	166	5
	SPAs	25	73	6
	Turbidímetro, Viscosímetro, Ponto Fusão	1	1826	2
	<i>Water Activity</i> , Compactador, Prensa	3	608	3
	Mantas, Arvore Secagem, Centrifuga	1	1826	2
	Rotronic	41	45	6
Cromatografia	Electroforese	22	83	6
	Iônico	19	96	5
	GCs	197	9	7
	HPLC	771	2	9
	LCMS	16	114	5
Difração	NIR/IV/UV/Raman	10	183	4
	Raio X	9	203	4
Genérico	Jet Sieve, Sieves	4	456	3
	Malvern	31	59	6
	LAL	1	1826	2
	Microscópio	3	608	3
	TOC	10	183	4
	Polarímetro	6	304	4

	Vitek	2	913	3
	Colorímetro	2	913	3
	Coulter	1	1826	2
Inalação	DT, NGI, ACI	3	608	3
Peso	Balanças	48	38	6
	DSC/TGA	12	152	5
	Dissolução	9	203	4
Produto final	Desagregação	0	>1826	1
	Durómetro	1	1826	2
	Autoclaves	17	107	5
	Frigoríficos	29	63	6
Temperatura	Banhos	15	122	5
	Estufas	67	27	7
	Reator	0	>1825	1
	Termohigrómetro	1	1826	2
	Ultrassons	8	228	4
Titulação	KF, KFOven, COU	57	32	6
	Fluxo	2	913	3
Volume	Micropipetas, Buretas	51	36	6

Tabela 8 - Exemplos de possíveis consequências de falhas que ocorreram no ano de 2021

Grandeza	Dispositivo	Modo de falha	Consequência da falha
Auxiliar	Agitadores	Placa estalada	Agitação é comprometida, inviabilizando experimentos
	Condutivímetro	Sem ocorrências notificadas	O
	Cronômetros	Sem ocorrências notificadas	O
	Máquinas de lavar	Não puxa água	Lavagem de variados matérias e equipamentos não é realizada
	Máquina de selar	Não atinge temperatura	Os produtos não são selados
	pH/PG	Sonda não apta	Não são realizadas medições de pH
	SPAs	Tanque não enche	O material não será revestido por falta do meio aquático para gerar a corrente elétrica
	Turbidímetro, Viscosímetro, Ponto Fusão	Sem ocorrências notificadas	O
	Water Activity, Compactador, Prensa	Sem ocorrências notificadas	O

	Mantas, Arvore Secagem, Centrifuga	Sem ocorrências notificadas	O
	Rotronic	<i>Sensor error</i> na sonda	Não são medidos parâmetros de temperatura e humidade
	Electroforese	Falha de pressão	Não são fracionados os diferentes componentes do processo de separação cromatografico
	Iónico	Picos de contaminação	Resultados de separação cromatográfica não fiáveis
Cromatografia	GCs	Autoinjeter partido	A amostra não será injetada no sistema cromatográfico
	HPLC	Fuga nas bombas	A amostra não correrá pelo sistema
	LCMS	<i>Software</i> não reconhece fonte de iões	Resultados finais da amostra não são reconhecidos
	NIR/IV/UV/Raman	UV não acende a lâmpada	Informação química e estrutural do produto não é realizada
Difração	Raio X	Erro de conexão	Não são realizadas radiografias aos produtos

Genérico			finais, impedindo o correto controle de qualidade
	Jet Sieve, Sieves	Erro não especificado	Partículas não são separadas
	Malvern	Ultrassons com ruidos	Partículas suspensas em líquido não são dispersas
	LAL	Sem ocorrências notificadas	O
	Microscópio	Sem ocorrências notificadas	O
	TOC	Danificado (efetuar reparação no fabricante)	A quantidade de carbono orgânico total presente numa amostra líquida não é medida
	Polarímetro	Com vibração anormal	A medição do ângulo de rotação ótica de luz polarizada que atravessa um produto não é fiável
	Vitek	Sem ocorrências notificadas	O
	Colorímetro	Sem ocorrências notificadas	O
	Coulter	Sem ocorrências notificadas	O

Inalação	Inalação (DT, NGI, ACI)	Sem ocorrências notificadas	O
Peso	Balanças	Porta não fecha	Medição sujeita a perturbações (exemplo: vibração de ar)
	DSC/TGA	Ruído na linha de base	Variações de diferença de massa ou temperatura não são viáveis
Produto final	Dissolução	<i>Autosampler</i> com agulhas desalinhadas	O produto é introduzido corretamente no teste de dissolução, inviabilizando resultados
	Desagregação	Sem ocorrências notificadas	O
	Durómetro	<i>Flap</i> não funciona	Não é determinada a dureza dos produtos
Temperatura	Autoclaves	Com perda de água	Não é gerado vapor de água suficiente para a esterilização
	Frigoríficos	Frigorífico a 9°C	Danifica os compostos armazenados devido a sobreaquecimento

	Banhos	Não aquece	Não são realizados experimentos que envolvam aquecimento
	Estufas	Porta não fecha	Vários processos (exemplo: cultivo, incubação ou secagem) são comprometidos
	Reator	Sem ocorrências notificadas	O
	Termohigrómetro	Sem ocorrências notificadas	O
	Ultrassons	Cabo elétrico danificado	Medição da temperatura por ultrassons não é realizada
Titulação	KF, KFOven, COU	KFOven a deitar fumo	Quantificação de água em vários produtos não é realizada
Volume	Fluxo	Não funciona	Amostras e produtos são contaminados pela ausência de ar estéril
	Micropipetas e Buretas	Micropipeta com resíduo	Amostras e produtos são contaminados pelo resíduo

Tabela 9 - Exemplos de ocorrências e possíveis consequências nos restantes equipamentos sem notificações no ano de 2021

Grandeza	Equipamento	Modo de falha (ano ocorrência)	Consequência da falha
Auxiliar	Condutivímetro	Transformador avariado (2019)	Condutivímetro não tem tensão elétrica suficiente para aferir a condutividade em um líquido
	Cronómetros	Fora de calibração (2020)	Contagem de tempo (exemplo: experiências ou reações) comprometida
	Turbidímetro, Viscosímetro, Ponto Fusão	Ponto fusão com cabo elétrico descarnado (2020)	Risco de incêndio aumentado
	<i>Water Activity</i> , Compactador, Prensa	<i>Water activity</i> com sonda derretida (2020)	Não é possível verificar a água livre e não ligada presente nos produtos e substâncias
	Mantas, Arvore Secagem, Centrifuga	Centrifuga com tampa solta (2020)	Não é possível a separação de diferente substância por via de centrifugação
Genérico	LAL	Erro (não especificado) (2020)	O
	Microscópio	Sem informação das ocorrências (2018)	O

	Vitek	Encravada (2020)	Leveduras e bactérias não são identificadas em substâncias ou produtos
	Colorímetro	Falha do <i>printout</i> (2020)	Não é possível registrar os resultados da medição de cores em amostras
	Coulter	Sem informação da ocorrência (2017)	Contagem e medição do tamanho de partículas em amostras através da impedância comprometida
Inalação	DT, NGI e ACI	Falha não especificada (2019)	O
Produto final	Desagregação	Sem ocorrências notificadas	O
	Reator	Sem ocorrências notificadas	O
Temperatura	Termohigrômetro	Avariado (não especificado) (2020)	Medição da humidade da atmosfera comprometida

Dentro do laboratório analítico da Hovione é tido em conta que todos os equipamentos em termos da sua criticidade são considerados de nível máximo e por este modo o seu “S” será de nível 10, pois é assumida que a falha de qualquer um dos sistemas ou dispositivos implica um constrangimento grande nas atividades diárias laboratoriais e que em última análise pode prejudicar um colaborador ou cliente final, assim como o a pessoa que recebe o produto final que neste caso será o fármaco ou o seu princípio ativo.

Relativamente ao nível de detetabilidade (D) todos os dispositivos dentro dos laboratórios analíticos da Hovione estão sujeitos a robustos protocolos de manutenção e todo o pessoal que opera estes dispositivos são frequentemente convocados a ações de formação de manuseamento e normas do laboratório assim como são encorajados a reportar qualquer situação que decorra fora do âmbito da normalidade nas suas práticas laboratoriais. Estes processos possuem elevada confidencialidade, pelo que posto estes pressupostos é assumido para o estudo deste caso prático que o nível de detetabilidade de todos os dispositivos laboratoriais é máximo, e por isso próximo de 100%, sendo assim o valor de “D” será 1.

A política interna da Hovione invoca a que todos os profissionais, neste caso de estudo importa aqueles que operam as suas atividades nas instalações do laboratório analítico mas é uma diretriz que se estende a todos os profissionais de todas as áreas dentro da planta da Hovione, que ordena que qualquer anomalia detetada ao nível do normal funcionamento das atividades diárias do laboratório que tanto poderá ser ao nível de alguma avaria em um dispositivo ou algo mais aparentemente mais simples como uma “mancha” no chão, apenas um funcionário com certeza da situação em causa de que se trata e o seu modo correto de resolução poderá atuar para restaurar a normal atividade do laboratório. Caso o funcionário detete determinada anomalia e não saiba ou não tenha certeza do seu modo de resolução deverá imediatamente comunicar com o seu responsável superior e a ocorrência é notificada na plataforma interna de ocorrências. Este registo na plataforma é sempre feito pelos profissionais independentemente da gravidade da ocorrência e se possuíam as competências ou não para a sua resolução. Esta política visa aumentar o nível de segurança da empresa como um todo, tanto ao nível de segurança dos seus recursos humanos e físicos como dos seus produtos finais, além manter um nível de alerta constante para impedir que as situações adversas ocorram. Para isso contribui também outra política que apenas profissionais devidamente habilitados podem atuar nas respetivas áreas e operar os equipamentos indicados, melhorando a eficiência dos mesmos e prolongado o período útil dentro do ciclo de vida dos ativos.

De modo a atingir um ótimo patamar de gestão, qualquer indústria, e a Hovione não é exceção, tem de ter um sistema para gestão de ativos, de modo a obter ações de resolução mais apropriadas sobre as ocorrências não desejáveis, pelas vantagens adquiridas por esse sistema através da melhor supervisão dos ativos, seus históricos de intervenções, modos de avaria, entre outros dados do ciclo de vida (Jesus, 2021).

Assim, para garantir uma maior otimização de recursos humanos e melhorar os níveis de segurança do pessoal, equipamentos e espaços físicos, dentro da Hovione cada funcionário (independentemente da sua função e área de trabalho) obrigatoriamente deve estar na posse do seu cartão de identificação que apenas dá acesso aos espaços que estará devidamente autorizado a entrar no exercício das suas funções, sendo que cada acesso a qualquer espaço dentro da planta fica registado com data e hora em plataforma interna.

Qualquer pessoa externa à Hovione (por exemplo, convidados da indústria, autoridades ou inspetores de fiscalização ou de auditorias) devem estar sempre acompanhados por profissionais internos da empresa e identificados como agentes externos, geralmente através de um cartão de identificação anunciando como pessoa “visitante” segurado por uma fita ao pescoço que terá de ser cor diferente à dos indivíduos internos da Hovione (vermelha).

Antes de iniciar atividades dentro da empresa, independentemente do seu *background* ou funções a desempenhar, a termo efetivo ou por um período temporário (no meu caso em particular, enquanto aluno estagiário por 6 meses), todos os indivíduos obrigatoriamente são sujeitos a exames médicos e consulta para despiste de variadas condições clínicas que possam possuir assim como posterior consulta médica para autorização final clínica em como o sujeito se encontra nas suas capacidades físicas e mentais de desenvolver as suas atividades na empresa. A cada 6 meses (ou num período inferior se justificar) todos os funcionários serão sujeitos novos exames simples de medicina (como análises clínicas ou eletrocardiograma) para monitorização do seu estado de saúde.

Após o indivíduo ser clinicamente considerado apto a desenvolver atividades na Hovione, terá uma formação obrigatória de 3 dias (idealmente dividida entre o espaço de Sete-Casas em Loures, e o Campus do Lumiar em Lisboa) denominada por *Onboarding*, no qual é dada aos novos integrantes da empresa as normas, regras e políticas gerais da empresa, a sua história, valores e princípios, a sua atividade em Portugal e além-fronteiras, entre outras questões burocráticas como obtenção dos cartões de identificação, criação de contas e *email*, *logins* de acesso e palavras-passe. Estes *Onboardings* além de fomentarem desde o primeiro dia a consciencialização

dos deveres de cada um e para questões de segurança dentro da empresa, criam um ambiente para integração e socialização dos novos integrantes para que se sintam parte um todo (“família Hovione”) melhorando os seus índices de satisfação e produtividade, além do nível de segurança interno.

Para melhoria e manutenção contínua desse nível de segurança interno, os trabalhadores são sujeitos periodicamente a ações de formação obrigatórias específicas consoante as suas áreas de atuação, mas também ações mais gerais a todos os profissionais como, por exemplo, falsos *emails* de *spam* que são enviados anonimamente pela equipa de suporte informático aos colaboradores, e que estes deverão reportá-los como sendo *phishing* (método mais comum utilizado pelos “cibercriminosos” em que consiste num ataque de engenharia social para obter acesso às informações pessoais de um utilizador de Internet, como por exemplo dados de cartões de crédito, nomes de utilizador e palavras-passe. Por vezes, os atacantes também realizam ataques de *phishing* para disseminar *malware* na rede interna de uma companhia (Saf & Singh, 2023)). Este tipo de ações pretende assim manter o constante e elevado nível de segurança em todas as áreas da empresa. Outras medidas básicas de segurança como a obrigatoriedade de, em caso de uso das escadas, todos os indivíduos devem fazê-lo com o uso da mão nos corrimões. Um exemplo de uma medida básica, mas que permite consciencializar para a importância de estar sempre alerta para as ocorrências que possam surgir.

Tabela 10 - Cálculo do RPN (O x D x S) dos dispositivos laboratoriais

Grandeza	Dispositivo	Ocorrência	Detetabilidade	Severidade	Risk Priority Number
Auxiliar	Agitadores	6	1	10	60
	Condutivímetro	2	1	10	20
	Cronômetros	2	1	10	20
	Máquinas de lavar	6	1	10	60
	Máquina de selar	4	1	10	40
	pH/PG	5	1	10	50
	SPAs	6	1	10	60
	Turbidímetro, Viscosímetro, Ponto Fusão	2	1	10	20
	Water Activity, Compactador, Prensa	3	1	10	30
	Mantas, Árvore de secagem, Centrifuga	2	1	10	20
Cromatografia	Rotronic	6	1	10	60
	Eletroforese	6	1	10	60

	Iônico	5	1	10	50
	GC	7	1	10	70
	HPLC	9	1	10	90
	LCMS	5	1	10	50
Difração	NIR/IV/UV/Raman	4	1	10	40
	Raio X	4	1	10	40
Genérico	Jet Sieve, Sieves	3	1	10	30
	Malvern	6	1	10	60
	LAL	2	1	10	20
	Microscópio	3	1	10	30
	TOC	4	1	10	40
	Polarímetro	4	1	10	40
	Vitek	3	1	10	30
	Colorímetro	3	1	10	30
	Coulter	2	1	10	20
Inalação	DT, NGI, ACI	3	1	10	30
Peso	Balanças	6	1	10	60
	DSC/TGA	5	1	10	50
Produto final	Dissolução	4	1	10	40
	Desagregação	1	1	10	10
	Durómetro	2	1	10	20

Temperatura	Autoclaves	5	1	10	50
	Frigoríficos	6	1	10	60
	Banhos	5	1	10	50
	Estufas	7	1	10	70
	Reator	1	1	10	10
	Termohigrómetro	2	1	10	20
	Ultrassons	4	1	10	40
Titulação	KF, KFOven, COU	6	1	10	60
Volume	Fluxo	3	1	10	30
	Micropipetas, Buretas	6	1	10	60

Tabela 11 - Lista ordenada por ordem prioridade para intervenção dos equipamentos de acordo com o cálculo do RPN

Prioridade	Grandeza	Dispositivo	RPN
1º		HPLC	90
2º	Cromatografia	GC	70
	Temperatura	Estufas	
3º	Auxiliar	Agitadores	60
		Máquinas de lavar	
		SPAs	
		Rotronic	
	Cromatografia	Eletroforese	
	Genérico	Malvern	
	Peso	Balanças	
	Temperatura	Frigoríficos	
	Volume	KF, KFOven, COU	
	Titulação	Micropipetas, Buretas	
4º	Auxiliar	pH/PG	50
	Cromatografia	Iônico	
		LCMS	
	Peso	DSC/TGA	

5º	Temperatura	Autoclaves	40
	Auxiliar	Banhos	
		Máquina de selar	
	Difração	NIR/IV/UV/Raman	
		Raio X	
	Genérico	TOC	
		Polarímetro	
6º	Produto final	Dissolução	30
	Temperatura	Ultrassons	
	Auxiliar	Water Activity, Compactador, Prensa	
		Jet Sieve, Sieves	
	Genérico	Microscópio	
		Vitek	
		Colorímetro	
7º	Inalação	DT, NGI, ACI	20
	Volume	Fluxo	
		Condutivímetro	
	Auxiliar	Cronómetros	
		Turbidímetro, Viscosímetro, Ponto Fusão	

		Mantas, Árvore de secagem, Centrífuga	
	Genérico	LAL	
		Coulter	
	Produto final	Durómetro	
	Temperatura	Termohigrómetro	
8º	Produto final	Desagregação	10
	Temperatura	Reator	

9. 4 – Interpretação de resultados

Analisando a lista dos ativos do laboratório analítico da Hovione ordenada por ordem de prioridade para atuação ao nível de manutenção dos equipamentos de acordo com o seu valor calculado RPN, indicada na tabela 11, o dispositivo cromatográfico de HPLC destaca-se como ativo prioritário ao nível do plano de manutenção com um RPN calculado de 90, seguido dos ativos cromatográfico GC e Estufas, ambos com um RPN calculado de 70. Apesar da política interna do laboratório assumir que qualquer dispositivo possui um nível de criticidade máximo ($S = 10$) e que portanto nenhuma ocorrência é tolerável, torna-se evidente que por estes resultados podemos ainda assim assumir que existe uma ordem de equipamentos que são mais suscetíveis à falha e por isso uma maior canalização de recursos seja financeiros, ao nível da formação dos profissionais ou revisão dos protocolos de uso e manutenção destes equipamentos, não poderá ser interpretada como uma medida desnecessária mas sim algo a carecer de maior reflexão.

10 - Conclusões

Esta dissertação Incidiu sobre vários dispositivos, em particular os que envolvem a técnica de cromatografia, pois a análise desenvolvida no caso de estudo (capítulo 9) sobre os dados de um período de 5 anos de registos de ocorrências de falhas nos laboratórios analíticos do espaço de Sete Casa da Hovione, concluímos que esta era a técnica com mais número de ocorrências nos seus dispositivos, sendo por isso alvo de um estudo bibliográfico mais aprofundado a fim de atualizar com as melhores técnicas e conhecimentos cromatográficos com o intuito de reduzir as ocorrências desta área na Hovione.

Algumas limitações deste trabalho prenderam-se com as normais e compreensíveis questões de confidencialidade que tornaram a informação mais limitada de modo que o estudo dos dispositivos laboratoriais fosse mais detalhado e aprofundado. O facto de o estágio ser predominantemente *online*, tendo em conta que se trata de uma área de estudo que envolve ações de intervenção limitou um trabalho mais *in loco* dos dispositivos, sendo uma sugestão que deixo para trabalho futuros seja um maior contacto com as atividades diárias do laboratório. A proibição de tirar fotografias no interior da indústria foi também uma desvantagem para a realização deste trabalho. Outra limitação desta dissertação centra-se no facto de ter sido realizado numa só empresa e num determinado conjunto de dispositivos, não sendo por isso possível generalizar os desafios enfrentados para a restante indústria farmacêutica.

Além do estudo mais aprofundado sobre a temática da cromatografia, as principais contribuições deste trabalho foram a criação de uma ordem de prioridade para intervenção de manutenção sobre os dispositivos no laboratório da Hovione, alertando para a necessidade de processos de manutenção mais robustos, que não assegure apenas a funcionalidade dos dispositivos, mas também permita a otimização do ciclo de vida, com um melhor custo-efetivo desses equipamentos, resultando em um seu uso mais sustentável.

11 - Sugestões e trabalho futuro

A melhoria de protocolos e desenvolvimento de novas formas de manutenção, nomeadamente através da monitorização à distância e implementação de novas tecnologias, por exemplo inteligência artificial, como complemento aos métodos de manutenção em vigor na indústria mundial é uma extensão deste trabalho.

A implementação dos programas de formação para profissionais para que se mantenham atualizados acerca das melhores práticas de uso dos equipamentos, diminuindo a probabilidade de ocorrências e aumentando a segurança e período de vida útil dos equipamentos. Estabelecer contactos entre diversas empresas de modo a partilhar experiências e conhecimentos, o que nem sempre é possível devido a questões de confidencialidade e concorrência, poderá ter um importante contributo para melhorias internas entre si.

Para uma indústria farmacêutica ambientalmente mais consciente, no futuro deverão ser efetuados estudos sobre os efeitos no meio ambiente relacionados ao ciclo de vida dos equipamentos, através da análise da sustentabilidade e desenvolvimento de formas de descarte responsável ou reciclagem.

A análise FMEA poderá no futuro permitir o desenvolvimento de novos protocolos mais estruturados para o ciclo de vida dos equipamentos, de modo a obter-se maior segurança e confiabilidade. A sua integração em conjunto com outras tecnologias que permitam a recolha de dados de desempenho em tempo real dos dispositivos possibilitará o desenvolvimento de análises FMEA mais robustas devido à maior facilidade de identificação dos modos de falha e melhores decisões sobre as ações de resolução.

12 - Bibliografia

Abdulhussain, N., Nawada, S., & Schoenmakers, P. (2021). Latest Trends on the Future of Three-Dimensional Separations in Chromatography. *Chemical reviews* , p. 12016–12034.

Agilent. (s.d.). *Agilent | Trusted answers*. Obtido em 20 de abril de 2023, de Agilent: <https://www.agilent.com/en/product/software-informatics>

Anjalee, J. A., Rutter, V., & Samaranayake, N. R. (2021). Application of Failure Mode and Effect Analysis (FMEA) to improve medication safety: a systematic review. *Postgrad Med J*, 97, 168–174.

Aryal, S. (22 de Janeiro de 2022). *Gas Chromatography- Definition, Principle, Parts, Steps, Uses*. Obtido de Microbe Notes: <https://microbenotes.com/gas-chromatography/>

Azeredo, G. (2012). Criação de Manual de Procedimentos para Gestão de Risco de Dispositivos Médicos de uma Unidade de Saúde. *Dissertação para a obtenção do grau de Mestre*. Porto, Portugal: Instituto Superior de Engenharia do Porto.

Black, S. (20 de novembro de 2020). *Market Realist* . Obtido em 20 de abril de 2023, de Company & Industry Overviews: <https://marketrealist.com/2016/08/danaher-corporation-overview/>

Bootman, V. (14 de julho de 2022). *Benefits of preventative maintenance for your chromatography equipment*. Obtido em 1 de junho de 2023, de LC Services: <https://www.lcservicesltd.co.uk/benefits-of-preventative-maintenance-for-your-chromatography-equipment/>

Carlson, C. (2014). Understanding and Applying the Fundamentals of FMEAs. *2014 Annual RELIABILITY and MAINTAINABILITY Symposium*. EUA: AR&MS.

Chauhan, M. K., Varun, S., & Suneel Kumar, S. (2011). Life cycle assessment of sugar industry: A review. *Renewable and Sustainable Energy Reviews*, pp. 3445–3453.

Coskun, O. (11 de Novembro de 2016). Separation techniques: Chromatography. *Northern Clinics of Istanbul* , pp. 156-160.

Coughlin, K., & Posencheg, M. (4 de Abril de 2019). Quality improvement methods – Part II. (S. N. America, Ed.) *Journal of Perinatology*. Obtido de <https://doi.org/10.1038/s41372-019-0382-1>

Council of Europe, European Pharmacopoeia Commission e European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare. (2010). *European Pharmacopoeia* (7º ed., Vol. II). Estrasburgo: Council Of Europe : European Directorate for the Quality of Medicines and Healthcare.

D'Atri, V., Fekete, S., Clarke, A., Veuthey, J.-L., & Guillarme, D. (8 de Novembro de 2018). Recent advances in chromatography for pharmaceutical analysis . *Analytical chemistry*.

Eckelman, M., Nunberg, S., & Kundu, V. (2023). *Life Cycle Assessment Explained*. Obtido em 25 de fevereiro de 2023, de Sustainability tools in cultural heritage: <https://stich.culturalheritage.org/life-cycle-assessment-explained/>

GL Sciences. (21 de abril de 2023). *About GL Sciences*. Obtido de GL Sciences: <https://www.glsciences.com/company/company-profile.html>

GlobalData Plc. (s.d.). *GlobalData Plc*. Obtido em 20 de abril de 2023, de Revvity Inc: Overview: <https://www.globaldata.com/company-profile/perkinelmer-inc/>

GlobalData Plc. (s.d.). *Thermo Fisher Scientific Inc: Overview*. Obtido em 20 de abril de 2023, de Global Data: <https://www.globaldata.com/company-profile/thermo-fisher-scientific-inc/>

Hardt, F., Kotyrba, M., Volna, E., & Jarusek, R. (28 de Julho de 2021). Innovative Approach to Preventive Maintenance of Production Equipment Based on a Modified TPM Methodology for Industry 4.0. *Applied Sciences*. Obtido de <https://doi.org/10.3390/app11156953>

Henriques, F. P. (2021). Trabalho Final de Mestrado Integrado. *Indústria Farmacêutica 4.0*. Lisboa, Portugal: Universidade de Lisboa. Obtido de https://repositorio.ul.pt/bitstream/10451/53073/1/MICF_Francisco_Henriques.pdf

Hovione. (15 de Fevereiro de 2023). *Quem somos*. Obtido de Hovione: <https://www.hovione.pt/grupo-hovione/quem-somos>

Hovione. (2023). *World wide*. Obtido em 20 de fevereiro de 2023, de Hovione: <https://www.hovione.com/hovione-worldwide>

Hovione. (s.d.). *Enhanced process understanding*. Obtido em 2023 de fevereiro de 25, de Hovione: <https://www.hovione.com/products-and-services/supporting-capabilities/capabilities/enhanced-process-understanding>

Hovione. (s.d.). *História*. Obtido em 25 de fevereiro de 2023, de Hovione: <https://www.hovione.pt/grupo-hovione/historia>

Hovione. (s.d.). *Management*. Obtido em 26 de Dezembro de 2023, de Hovione: <https://www.hovione.com/about-us/about-hovione/management>

Hovione. (s.d.). *Process Analytical Technology*. Obtido em 25 de fevereiro de 2023, de Hovione: <https://www.hovione.com/products-and-services/supporting-capabilities/capabilities/enhanced-process-understanding/process-analytical-technology>

Hovione. (s.d.). *Quality by Design*. Obtido em 25 de fevereiro de 2023, de Hovione: <https://www.hovione.com/products-and-services/supporting-capabilities/capabilities/enhanced-process-understanding/quality-design>

Hovione. (s.d.). *Sustentabilidade*. Obtido em 25 de fevereiro de 2023, de Hovione: <https://www.hovione.pt/inovacao-e-qualidade/actuacao-responsavel/sustentabilidade>

Jain, K., Agarwal, P., & Bharkatiya, M. (2018). A Review on Pharmaceutcial Validation and its Implications. *International Journal of Pharmacy and Biological Sciences*, VIII, 117-126. Obtido de https://www.researchgate.net/profile/Meenakshi-Bharkatiya/publication/350019065_A_REVIEW_ON_PHARMACEUTICAL_VALIDATION_AND_ITS_IMPLICATIONS/links/604b9d3292851c2b23c55835/A-REVIEW-ON-PHARMACEUTICAL-VALIDATION-AND-ITS-IMPLICATIONS.pdf

Jain, K., Agarwal, P., & Bharkatiya, M. (Abril/ Junho de 2018). A review on pharmaceutical validation and its implications. *International Journal of Pharmacy and Biological Sciences*, 8, pp. 117-126.

Jasco. (s.d.). *A Brief History of JASCO*. Obtido em 21 de abril de 2023, de JASCO: <https://jascoinc.com/about-us/jasco-history/>

Jesus, A. R. (Julho de 2021). Manutenção Centrada na Fiabilidade Aplicada a Ativos Físicos Industriais. *Trabalho Final de Mestrado para obtenção do grau de Mestre*. Lisboa, Portugal: Instituto Superior de Engenharia de Lisboa. Obtido de <https://repositorio.ipl.pt/bitstream/10400.21/14488/1/Dissertacao.pdf>

Kamaruddin, E. I.-S. (2017). Preventive Maintenance (PM) planning: a review. *Journal of Quality in Maintenance Engineering*, 23.

Lee, M., Chan, E., & Tey, B. (Junho de 2014). Negative chromatography: Progress, applications and future perspectives. *Process Biochemistry*, 49, pp. 1005-1011.

Lee, Y.-C., & Mao, P.-C. (2015). *Business and Management Studies* (2ª ed., Vol. I). Redfame Publishing. doi:10.11114/bms.v1i2.692

Liew, W. T., Adhitya, A., & Srinivasan, R. (3 de abril de 2014). Sustainability trends in the process industries: A text mining-based analysis. *Computers in Industry*, 65, pp. 393-400.

Mata, T., Martins, A., Neto, B., Martins, M., Salcedo, R., & Costa, C. (2012). LCA Tool for Sustainability Evaluations in the Pharmaceutical Industry. *Chemical Engineering Transactions*, 26, pp. 261-266. doi:10.3303/CET1226044

Miniati, R., Iadanza, E., & Dori, F. (2016). *Clinical Engineering - From Devices to Systems*. EUA: Elsevier.

Moleda, M., Malysiak-Mrozek, B., Ding, W., Sunderam, V., & Mrozek, D. (27 de junho de 2023). From Corrective to Predictive Maintenance—A Review of Maintenance Approaches for the Power Industry. *Sensors*. doi:10.3390/s23135970

Moraes, P. H. (2004). Manutenção produtiva total: estudo de caso em uma empresa automobilística. *Universidade de Taubaté*. São Paulo, Brasil.

Muller, A., Marquez, A. C., & Iung, B. (2008). On the concept of e-maintenance: Review and current research. *Reliability Engineering and System Safety*, pp. 1165–1187.

Napolitano-Tabares, P., Negrín-Santamaría, I., Gutiérrez-Serpa, A., & Pino, V. (28 de Junho de 2021). Recent efforts to increase greenness in chromatography . *Current Opinion in Green and Sustainable Chemistry*, 32.

New Jersey Institute of Technology. (2007). *Information Services and Technology*. Obtido em 19 de abril de 2023, de <https://web.njit.edu/~kebbekus/analysis/4CHROMAT.htm>

Novasep. (s.d.). *LinkedIn*. Obtido em 21 de abril de 2023, de <https://www.linkedin.com/company/novasep/?originalSubdomain=fr>

Nunes, I., Gomes, P., Vieira, A., Raposo, H., & Farinha, J. (7 de janeiro de 2023). Análise do custo do ciclo de vida da estação de tratamento de água para produção de placas de gesso. *RAE - Revista de ativos de engenharia*, 1. doi:<https://doi.org/10.29073/rae.v1i1.653>

Oldenhof, M., van Leeuwen, J., Nauta, M., de Kaste, D., Odekerken-Rombouts, Y., Vredenbregt, M., . . . Barends, D. (20 de outubro de 2010). Consistency of FMEA used in the validation of analytical procedures. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 592-595. doi:10.1016/j.jpba.2010.09.024

Parodi-Herz , A., & Pintelon, L. (2008). *Complex System Maintenance Handbook*. Londres, Inglaterra: Springer. doi:10.1007/978-1-84800-011-7_2

Parr, M., & Schmidt, A. (2017). Life Cycle Management of Analytical Methods. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. doi:<http://dx.doi.org/doi:10.1016/j.jpba.2017.06.020>

PharmaceuticalSky. (2021 de fevereiro de 21). *SOP for routine and preventive maintenance of agilent gas chromatography*. Obtido em 1 de junho de 2023, de PharmaceuticalSky: <https://www.pharmaceuticalsky.com/2022/02/sop-for-routine-and-preventive.html>

Piedade, V. (Novembro de 2012). Manutenção centrada na fiabilidade. *Repositório Comum - Instituto Politécnico de Setúbal*. Setúbal, Portugal. Obtido de <http://hdl.handle.net/10400.26/4507>

Rana, S., & Belokar, R. (Junho de 2017). Quality Improvement Using FMEA : A Short Review. *International Research Journal of Engineering and Technology (IRJET)*, 4(6), 263-267.

Reis, J. (2019). *Procedimentos de manutenção aplicados a dispositivos médicos : estágio na PromeiCentro*. Estágio de mestrado, Instituto Superior de Engenharia de Coimbra, Engenharia Eletrotécnica, Coimbra. Obtido de <http://hdl.handle.net/10400.26/40880>

Ryan, D., & Robards, K. (2021). *Principles and Practice of Modern Chromatographic Methods* (2ª ed.). Elsevier Science.

Saf, A., & Singh, S. (11 de Janeiro de 2023). A systematic literature review on phishing website detection techniques. *Journal of King Saud University – Computer and Information Sciences*, 590-611.

Salomão, D. (2013). *Sustentabilidade nas indústrias farmacêuticas: ajustes entre discursos e práticas gerenciais*. SOPCOM.

Sánchez-Silva, M., & Klutke, G.-A. (2016). *Reliability and Life-Cycle Analysis of Deteriorating Systems*. Springer. doi:10.1007/978-3-319-20946-3

Shimadzu Corporation. (s.d.). *SHIMADZU*. Obtido em 20 de abril de 2023, de <https://www.shimadzu.com/products/index.html#top>

Silva, G., Garcia, J. L., & Silva, E. (20 de Novembro de 2017). Limitações da ferramenta FMEA: Estudo de suas implicações em uma empresa do segmento automotivo. *Revista Brasileira Multidisciplinar*, 17.

Tayeb, M., Ismail, B., KhalriAtul-Mardiana, J., & TA, G. C. (2016). Troubleshooting and Maintenance of High-Performance Liquid Chromatography during Herbicide Analysis: An Overview. *Sains Malaysiana*, 45, pp. 237–245.

ThermoFisher. (s.d.). *HPLC Basics*. Obtido em 4 de maio de 2024, de ThermoFisher Scientific: <https://www.thermofisher.com/pt/en/home/industrial/chromatography/chromatography-learning-center/liquid-chromatography-information/hplc-basics.html#menu3>

Tonaco, R. P. (Agosto de 2018). Metodologia para desenvolvimento de base de conhecimento aplicada à manutenção baseada em condição de usinas hidrelétricas. *Universidade de Brasília - Faculdade de Tecnologia - Departamento de Engenharia Mecânica*. Brasília, Brasil.

Tosoh Corporation. (s.d.). Obtido em 21 de ABRIL de 2023, de LinkedIn: <https://www.linkedin.com/company/tosoh-corporation/about/>

Ullah, Q., Khan, S. A., & Mohammad, A. (16 de Março de 2021). Applications of green solvents in thin-layer chromatography (TLC)—an overview. *JPC - Journal of Planar Chromatography - Modern TLC*.

UW Extended Campus. (9 de dezembro de 2022). *Triple Bottom Line*. Obtido em 2 de junho de 2023, de University of Wisconsin - extended campus: <https://uwex.wisconsin.edu/stories-news/triple-bottom-line/>

van de Velde, B., Guillarme, D., & Kohler, I. (15 de Dezembro de 2020). Supercritical fluid chromatography – Mass spectrometry in metabolomics: Past, present, and future perspectives. *Journal of Chromatography B*, 1161.

van Leeuwen, J., Naut, M., de Kaste, D., Odekerken-Rombouts, Y., Oldenhof, M., Vredenburg, M., & Barends, D. (7 de julho de 2009). Risk analysis by FMEA as an element of analytical validation. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 1085–1087. doi:10.1016/j.jpba.2009.06.049

Verified Market Research. (Julho de 2021). *Top 10 chromatography instrument companies opening new dimensions of chemistry*. Obtido em 1 de Março de 2023, de Verified Market Research: <https://www.verifiedmarketresearch.com/blog/top-chromatography-instrument-companies/>

Waters. (4 de maio de 2024). *Como funciona a cromatografia líquida de alto desempenho (HPLC, High Performance Liquid Chromatography)?* Obtido de Waters Corporation: <https://www.waters.com/nextgen/pt/pt/education/primers/beginner-s-guide-to-liquid-chromatography/how-does-high-performance-liquid-chromatography-work.html>

Waters Corporation. (s.d.). *Waters*. Obtido em 20 de abril de 2023, de <https://www.waters.com/nextgen/pt/pt/products.html>

Wernet, G., Conradt, S., Isenring, H., Jiménez-González, C., & Hungerbühler, K. (2010). Life cycle assessment of fine chemical production: a case study of pharmaceutical synthesis. *The International Journal of Life Cycle Assessment*.

Willich, J. (30 de maio de 2022). *Tipos de manutenção: quais suas diferenças?* Obtido em 26 de abril de 2023, de Produtivo: <https://www.produtivo.com.br/blog/tipos-de-manutencao-quais-suas-diferencas/>

Zhang, Y., Cai, B., Zhao, Y., Gao, C., Liu, Y., Gao, L., & Liu, G. (Outubro de 2024). Joint multi-objective optimization method for emergency maintenance and condition-based maintenance: Subsea control system as a case study. *Reliability Engineering & System Safety*, 250. Obtido de <https://doi.org/10.1016/j.ress.2024.110307>

Zhou, P., & Jeong, B. (2020). *Ship Lifecycle*. Reino Unido: MDPI.