

Artigo

MELHORIA CONTÍNUA EM INSTITUIÇÕES PÚBLICAS DE SAÚDE: ESTUDO DE CASO DA PRODUÇÃO DO INSUMO FARMACÊUTICO ATIVO DA VACINA FEBRE AMARELA ATENUADA

CONTINUOUS IMPROVEMENT IN PUBLIC HEALTH INSTITUTIONS: CASE STUDY OF THE PRODUCTION OF ACTIVE PHARMACEUTICAL INPUT OF YELLOW FEVER ATTENUATED VACCINE

Caroline Moura Ramirez¹
Armi Wanderley da Nóbrega²

RESUMO - O conceito de Melhoria Contínua é implementado com dificuldade por empresas privadas (ATTADIA, 2003), em Empresas Públicas relacionadas à saúde isto se torna ainda mais desafiador face suas características específicas. Desta forma, tendo como eixo direcionador a saúde pública e o atendimento a legislação vigente, são aqui relatados os esforços realizados visando a sistematização da prática da melhoria contínua de processos em organização fabril pública, desde sua concepção até sua implementação, para avaliação de ganhos desse complexo contexto. Para desafiar o instrumento proposto optou-se por realizar um estudo de caso com o processo produtivo do Insumo Farmacêutico Ativo (IFA) da Vacina Febre Amarela atenuada. Uma adaptação da Metodologia de Análise e Melhoria de Processos (MAMP) para efetuar ciclos de melhoria, foi realizada. Todavia, como as matrizes de priorização descritas na literatura não se mostraram adequadas foi criada uma nova matriz chamada BASICOR onde foram atribuídos pesos adequados aos itens Benefício a Saúde Pública e Requisito Regulatório. Após aplicação da matriz BASICOR, a ideia priorizada seguiu o plano de ação estabelecido e sua implementação mostrou ser possível ampliar significativamente a capacidade de produção daquela linha produtiva sem investimentos relevantes.

¹ Gerente do Departamento de Vacinas Virais Instituto de Tecnologia em imunobiológicos Bio-Manguinhos | Fiocruz. Tel.: (21) 3882-7194. www.bio.fiocruz.br

² Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde / FIOCRUZ



Artigo

Palavras-chave: Melhoria contínua; Saúde Pública; Requisito regulatório; Vacina de Febre Amarela Atenuada.

ABSTRACT - The concept of Continuous Improvement is implemented with difficulty by private companies (ATTADIA, 2003), but in public companies related to health this becomes even more challenging due to their specific characteristics. In this way, having public health as a guiding axis and the compliance with the current legislation, the efforts made aiming at the systematization of the practice of continuous improvement of processes in a public manufacturing organization are reported here, from its conception to its implementation, in order to evaluate the gains of this complex context. To challenge the proposed tool, a case study was carried out with the production process of the Active Pharmaceutical ingredient (API) of the attenuated Yellow Fever vaccine. An adaptation of the Process Analysis and Improvement Methodology (MAMP) to perform improvement cycles was performed. However, as the prioritization matrices described in the literature were not adequate, a new matrix called BASICOR was created where appropriate weights were attributed to the items Public Health Benefit and Regulatory Requirement. After applying the BASICOR matrix, the prioritized idea followed the established action plan and its implementation showed that it was possible to significantly increase the production capacity of that production line without relevant investments.

Keywords: Continuous improvement; Public Health; Regulatory requirement; Attenuated Yellow Fever Vaccine.

INTRODUÇÃO

A melhoria contínua é um amplo processo concentrado na inovação incremental que envolve toda a organização (CAFFYN, 1999). No entanto, diversas empresas têm encontrado dificuldade para implementar de forma efetiva o conceito de melhoria contínua (ATTADIA, 2003).

Para ser efetiva, a melhoria contínua precisa ser administrada como um processo estratégico com foco no longo prazo (BESSANT et al., 1994). Os objetivos necessitam ser claramente entendidos em termos das implicações deles para a sobrevivência e



MELHORIA CONTÍNUA EM INSTITUIÇÕES PÚBLICAS DE SAÚDE: ESTUDO DE CASO DA PRODUÇÃO DO INSUMO FARMACÊUTICO ATIVO DA VACINA FEBRE AMARELA ATENUADA

DOI: 10.29327/213319.22.5-9

Páginas 179 a 204

Artigo

sucesso da empresa bem como devem ser transcritos em fatores de desempenho organizacionais e individuais (HARRINGTON, 1998).

Na legislação vigente sobre Boas Práticas de Fabricação da ANVISA, a RDC nº 301 de 2019, torna bastante explícita a necessidade de se implementar a melhoria contínua, deixando aparente que tal prática compõem diretamente o Sistema da Qualidade Farmacêutica com certo grau de relevância.

A vacina febre amarela (atenuada) é utilizada na prevenção da febre amarela, doença causada por um arbovírus da família *flaviviridae*, do gênero *flavivirus*. A vacinação é a forma mais eficaz para prevenir e controlar a doença. (VACINA FEBRE AMARELA, 2015).

Em 2016, a Iniciativa de Febre Amarela foi lançada para garantir o abastecimento global de vacinas e aumentar a imunidade populacional através da vacinação. A Iniciativa, liderada pela Organização Mundial da Saúde (OMS), apoiada pelo Fundo das Nações Unidas para a Infância (UNICEF) e pelos governos nacionais, tem um foco especial nos países de alta endemia na África, onde a doença é mais proeminente (OMS, 2017). A OMS, em seu relatório “Global Strategy to Eliminate Yellow Fever Epidemics”, estipulou a meta global de eliminar o risco de epidemia de febre amarela até 2026 (OMS, 2018). Com isso, a demanda anual do produto entre 2017 e 2024, considerando as necessidades do Programa Nacional de Imunizações (PNI) e da OMS, será de cerca de 120 milhões de doses (COSTA, 2019). Atualmente o maior produtor a nível internacional e único a nível nacional da vacina é Bio-manguinhos/FIOCRUZ (BIO-MANGUINHOS, 2017). Existem apenas seis países produtores da vacina contra Febre Amarela no mundo, atualmente: França, Senegal, Estados Unidos, China, Rússia e Brasil. Dentre eles, somente França, Senegal, Rússia e Brasil estão pré-qualificados ao abastecimento internacional pela OMS. É esta pré-qualificação que habilita a exportação de vacinas (BARRET, 2017).

Tendo como eixo direcionador a saúde pública e o atendimento a legislação vigente, são aqui relatados os esforços realizados visando a sistematização da prática da melhoria contínua da qualidade de processos em Bio-manguinhos/FIOCRUZ, uma organização fabril pública, desde sua concepção até sua implementação, para avaliação de ganhos desse complexo contexto.



Artigo

METODOLOGIA

O trabalho foi dividido em duas etapas:

Etapa 1 - Aplicação e adaptação de conceitos relacionados a melhoria contínua - métodos, ferramentas, etc, gerando um instrumento no formato de fluxograma para facilitar a implementação. A Metodologia de Análise e Melhoria de Processo (MAMP) foi selecionada como método base para promover de forma sistemática o ciclo de melhoria contínua. As ferramentas da qualidade que podem ser utilizadas em cada uma das etapas, foram selecionadas e/ou adaptadas face as características do objeto de estudo. Para priorização das ideias geradas foram avaliados dois tipos de matrizes de priorização, sendo selecionadas a matriz GUTFI e a matriz BASICO, para selecionar a que melhor se enquadrasse neste estudo e até mesmo criação de uma nova matriz caso fosse pertinente.

Etapa 2 - Desafio do instrumento com o estudo de caso da produção do IFA da Vacina de Febre Amarela Atenuada. Seguindo o passo-a-passo gerado no formato fluxograma na Etapa 1, foi desafiado o processo de produção do IFA da Vacina de Febre Amarela. O plano de ação foi elaborado somente para a primeira melhoria priorizada e esta foi acompanhada até a etapa pré-implementação, como forma a dar foco ao objeto do estudo que seria desafiar a metodologia adaptada e gerar uma proposta sistêmica de ciclos de melhoria na organização.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Avaliação da MAMP

A metodologia proposta pelo IBQN (1997) é composta de 18 passos que, devidamente seguidos, proporcionarão condições seguras e eficazes para um bom desempenho dos processos. As etapas desta metodologia estão dispostas no Quadro 1.



Artigo

Quadro 1: Etapas MAMP

PASSO	ATIVIDADE
1. Análise do processo	1. Conhecer o processo atual;
	2. Identificar os problemas;
	3. Priorizar os problemas;
	4. Identificar as possíveis causas do problema;
	5. Priorizar as causas;
2. Melhoria do processo – Soluções	6. Identificar as alternativas de solução para as possíveis causas;
	7. Priorizar soluções;
	8. Desenvolver as soluções;
	9. Identificar os problemas potenciais;
3. Melhoria do processo – Planejamento da implantação	10. Definir metas;
	11. Definir métodos;
	12. Normalizar;
	13. Consolidar o planejamento da implantação;
4. Melhoria do processo - Implantação, avaliação e análise da implantação	14. Disseminar informações;
	15. Educar treinar;
	16. Fazer ou executar;
	17. Medir;
	18. Comparar com o planejado;

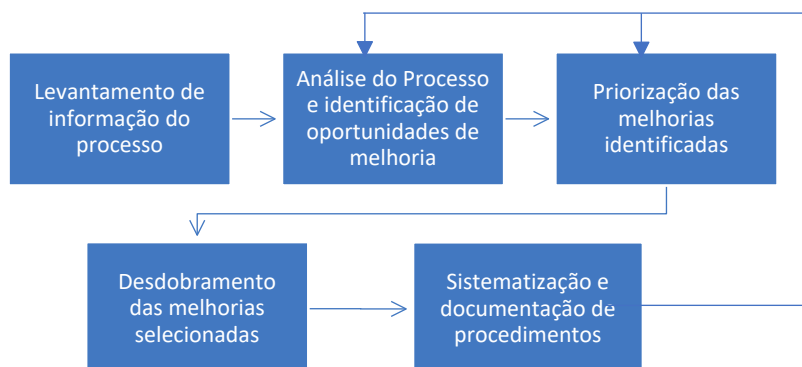
Fonte: IBQN (1997) apud Lima (2010).

Ao se avaliar o passo a passo originalmente, proposto pela MAMP, observa-se um forte viés para a resolução de problemas. Todavia, o objetivo estabelecido para este trabalho foi melhorar aspectos do processo que hoje é realizado, fazendo isso de forma sistemática e alinhada com os objetivos institucionais de saúde pública, bem como ponderando as exigências regulatórias. Assim, como o foco principal estabelecido para este trabalho foi a geração de melhorias para o processo, foi gerado o fluxograma da MAMP ADAPTADA mostrado na Figura 1.



Artigo

Figura 1: Fluxograma resumido da MAMP ADAPTADA



Fonte: A autora.

Como indicado anteriormente, optou-se por desafiar dois tipos de matrizes de priorização de forma a avaliar se alguma delas atenderia aos objetivos do trabalho na forma como são empregadas atualmente: Matriz GUTFI e Matriz BASICO.

- **Matriz GUTFI**

Na Matriz GUTFI se ponderam os efeitos de Gravidade, Urgência, Tendência, Facilidade e Investimento com valores conforme abaixo (Quadro 1). Na matriz de priorização se preenche a numeração e o resultado é o produto entre as pontuações atribuídas em cada um dos atributos (MOLINARI; QUELHAS; FILHO, 2013).



Artigo

Quadro 1: Fatores de atribuição de peso na matriz GUTFI

Valor	Gravidade	Urgência	Tendência	Facilidade	Investimento
5	Os prejuízos são extremamente graves	É necessária uma ação imediata	Se nada for feito a situação pode piorar rapidamente	Muito fácil de ser implementado	Não é necessário nenhum investimento
4	Muito grave	Com alguma urgência	Vai piorar em pouco tempo	Fácil de ser implementado	Investimentos baixos são necessários
3	Grave	O mais cedo possível	Vai piorar a médio prazo	Dificuldade intermediária de implementação	Investimentos intermediários são necessários
2	Pouco Grave	Pode esperar um pouco	Vai piorar a longo prazo	Difícil de ser implementado	Investimentos altos são necessários
1	Sem gravidade	Não tem pressa, pode esperar	Não vai piorar e pode até melhorar	Muito difícil de ser implementado	Investimentos muito altos são necessários

Fonte: A autora.

Como se pode observar, esta Matriz não leva em consideração o benefício a saúde pública que pode ser fator decisivo na priorização quando o objeto da melhoria se trata de uma vacina em uma instituição pública cuja visão e missão convergem ao bem-estar e nível de saúde da população.

Já a questão do impacto regulatório pode ser representada no item Facilidade, logo, quanto mais requisitos regulatórios mais difícil seria implementar a mudança. Neste tipo de matriz a facilidade não tange somente a questão prática e diretamente relacionada a melhoria, mas também a questão regulatória, dando uma nova perspectiva a esta matriz quando utilizada nesse universo de avaliação.

Concluiu-se desta forma que esta matriz não abrangia a complexidade do tema não sendo recomendada seu uso como única fonte de priorização para o objeto deste estudo.

- **Matriz BASICO**

Na Matriz BASICO se ponderam os efeitos Benefício para a Organização, Abrangência dos Resultados, Satisfação do Cliente Interno, Investimento Requerido, Cliente Externo Satisfeito e Operacionalidade Simples, com valores conforme abaixo



Artigo

(Quadro 2). Na matriz de priorização se preenche a numeração e o resultado é a soma entre as pontuações atribuída em cada um dos atributos (OLIVEIRA; SANTOS; MARTINS, 2019).

Quadro 2: Fatores de atribuição de peso na matriz BASICO

Valor	Benefício para a organização	Abrangência dos resultados	Satisfação do cliente interno	Investimento requerido	Cliente externo satisfeito	Operacionalidade simples
5	Muitos benefícios ou benefício altamente significativo	Muitas pessoas ou áreas serão positivamente impactados com os resultados	Todos os colaboradores ficarão satisfeitos	Não é necessário nenhum investimento	Afetarà muito positivamente a experiência do consumidor	Muito fácil de ser implementado
4	Alguns benefícios ou benefício significativo	Um grupo razoável de pessoas ou áreas serão positivamente impactados com os resultados	A maior parte dos colaboradores ficarão satisfeitos	Investimentos baixos são necessários	Afetarà positivamente a experiência do consumidor	Fácil de ser implementado
3	Alguns benefícios	Algumas pessoas ou áreas serão positivamente impactados com os resultados	Alguns colaboradores ficarão satisfeitos	Investimentos intermediários são necessários	Não afetarà a experiência do consumidor	Dificuldade intermediária de implementação
2	Poucos benefícios	Poucas pessoas ou áreas serão positivamente impactados com os resultados	Poucos colaboradores ficarão satisfeitos	Investimentos altos são necessários	afetarà negativamente a experiência do consumidor	Difícil de ser implementado
1	Nenhum benefício	Não haverá impacto positivo a pessoas ou áreas com os resultados	Os colaboradores não ficarão satisfeitos	Investimentos muito altos são necessários	afetarà muito negativamente a experiência do consumidor	Muito difícil de ser implementado

Fonte: A autora.

Como se pode observar esta Matriz não leva diretamente em consideração o benefício a saúde pública que pode ser fator decisivo na priorização, no entanto, podemos incluir este olhar quando avaliamos o fator Benefício para a Organização e Abrangência dos Resultados. Um benefício a saúde pública de fato pode ser considerado um benefício para a organização em que se está estudando, já que converge



Artigo

para sua missão e visão. Além disso um benefício a saúde pública também impacta na abrangência de resultados, já que a aplicação daquela melhoria pode impactar positivamente os usuários dos produtos desta organização.

Nesta matriz, assim como na GUTFI, podemos entender que a questão regulatória pode ser representada no item Operacionalidade Simples, logo, quanto mais requisitos regulatórios mais difícil seria implementar a mudança e quanto menos requisitos regulatórios menos difícil seria. Neste tipo de matriz a operacionalidade não tange somente a questão prática e diretamente relacionada a melhoria, mas também a questão regulatória. Logo, desde que ao fazer a aplicação das considerações aqui ressaltadas sobre os pontos a serem atribuídos a cada fator de avaliação, dando uma nova perspectiva à matriz, esta atenderia as necessidades específicas deste tipo de organização.

No entanto, essa sutil ponderação faz com que tanto o benefício a saúde pública quanto os requisitos regulatórios tenham um peso indireto face aos requisitos de avaliação da matriz, o que deixa a matriz vulnerável em sua aplicação sistematizada. Logo, apesar de atender as necessidades ela não seria tão clara e objetiva com o alvo deste trabalho.

- **Matriz BASICOR**

Levando-se em consideração que os dois requisitos fundamentais que devem ser pesados na etapa de priorização estabelecidos nesse estudo (impacto a saúde pública e requisitos regulatórios) não são mensurados de forma direta nas matrizes anteriormente discutidas e que a Matriz BASICO seria a que mais se aproxima dessa necessidade, investigou-se a viabilidade de se criar uma derivação da matriz BASICO para que estes itens aparecessem como requisitos de avaliação direta, deixando claro a importância destes nessa organização. Assim, foi proposta a Matriz BASICOR, onde se ponderam os efeitos de Benefício a Saúde Pública (**B**), Abrangência dos Resultados (**A**), Satisfação do Cliente Interno e dos Objetivos Organizacionais (**S**), Investimento Requerido (**I**) Cliente Externo Satisfeito (**C**), Operacionalidade Simples (**O**) e Requisitos Regulatórios (**R**) (Quadro 3), com valores conforme indicado no Quadro 4. Na matriz de priorização se preenche a numeração e o resultado é a soma entre as pontuações atribuída em cada um dos atributos.



Artigo

Quadro 3: Requisitos de avaliação da Matriz BASICOR

B	Benefício a saúde pública
A	Abrangência dos resultados
S	Satisfação do cliente interno e dos objetivos organizacionais
I	Investimento requerido
C	Cliente externo satisfeito
O	Operacionalidade simples
R	Requisito regulatório

Fonte: A autora.



Temas em Saúde

Volume 22, Número 5

ISSN 2447-2131

João Pessoa, 2022

Artigo

Quadro 4: Fatores de atribuição de peso na matriz BASICOR

Valor	Benefício para a Saúde Pública	Abrangência dos resultados	Satisfação do cliente interno e dos objetivos organizacionais	Investimento requerido	Cliente externo satisfeito	Operacionalidade simples	Requisito Regulatório
5	Muitos benefícios ou benefício altamente significativo	Muitas pessoas ou áreas serão positivamente impactados com os resultados	Todos os colaboradores ficarão satisfeitos e se terá muitos benefícios em relação os objetivos organizacionais	Não é necessário nenhum investimento	Afetarà muito positivamente a experiência do consumidor	Muito fácil de ser implementado	Mudança menor ou sem impacto
4	Alguns benefícios ou benefício significativo	Um grupo razoável de pessoas ou áreas serão positivamente impactados com os resultados	A maior parte dos colaboradores ficarão satisfeitos e se terá benefícios em relação os objetivos organizacionais	Investimentos baixos são necessários	Afetarà positivamente a experiência do consumidor	Fácil de ser implementado	Mudança Moderada com menos de 5 itens de envio a ANVISA/VISA
3	Alguns benefícios	Algumas pessoas ou áreas serão positivamente impactados com os resultados	Alguns colaboradores ficarão satisfeitos e se terá benefícios em relação os objetivos organizacionais	Investimentos intermediários são necessários	Não afetarà a experiência do consumidor	Dificuldade de intermediação de implementação	Mudança Moderada com mais de 5 itens de envio a ANVISA/VISA
2	Poucos benefícios	Poucas pessoas ou áreas serão positivamente impactados com os resultados	Poucos colaboradores ficarão satisfeitos e se terá benefícios em relação os objetivos organizacionais	Investimentos altos são necessários	Afetarà negativamente a experiência do consumidor	Difícil de ser implementado	Mudança Maior sem estudo clínico



MELHORIA CONTÍNUA EM INSTITUIÇÕES PÚBLICAS DE SAÚDE: ESTUDO DE CASO DA PRODUÇÃO DO INSUMO FARMACÊUTICO ATIVO DA VACINA FEBRE AMARELA ATENUADA

DOI: 10.29327/213319.22.5-9

Páginas 179 a 204

Temas em Saúde

Volume 22, Número 5

ISSN 2447-2131

João Pessoa, 2022

Artigo

1	Nenhum benefício	Não haverá impacto positivo a pessoas ou áreas com os resultados	Os colaboradores não ficarão satisfeitos e não se terá benefícios em relação aos objetivos organizacionais	Investiment os muito altos são necessários	Afetar á muito negativame nte a experiência do consumidor	Muito difícil de ser implemen tado	Mudança Maior com estudo clínico
---	------------------	--	--	--	---	------------------------------------	----------------------------------

Fonte: A autora.

Nesta proposta pode-se observar que o requisito de Benefício a Organização da matriz BASICO original foi substituído por Benefício a Saúde Pública sendo este o primeiro requisito da Matriz BASICOR. Ser o primeiro requisito, ressalta a importância do requisito B para a organização que opta pelo uso desta matriz, já que por mais que a organização em questão seja uma unidade fabril seu principal objetivo é atender as demandas de saúde pública da população conforme alinhamento com o Ministério da Saúde.

Fatores relacionados ao objetivo organizacional que não possam ser associados ao novo requisito criado podem ser incorporados ao requisito representado pela letra "S". Na matriz BASICO original contempla-se somente aspectos relacionados ao cliente interno. Na matriz BASICOR, embora o maior peso dentre os objetivos organizacionais seja atribuído à saúde pública, outros itens, caso existam, podem ser avaliados com uma importância indireta em outro requisito.

Os requisitos Abrangência dos Resultados (A), Investimento Requerido (I) e Cliente Externo Satisfeito (C) foram mantidos na Matriz BASICOR, da mesma forma que eram aplicados na Matriz BASICO, já que atendem as necessidades e são relevantes numa priorização desta natureza. Demonstrando a importância desse requisito no momento na priorização, Requisitos Regulatórios (R) foi acrescido na Matriz BASICO, gerando a Matriz BASICOR, enfatizando assim a importância desses requisitos no momento na priorização.

Evidentemente a valoração do requisito relacionado a exigências regulatórias deve ser feita de forma pragmática usando como base a legislação RDC nº 413 de 2020 da ANVISA, que dispõe sobre alterações pós-registro e cancelamento de registro de produtos biológicos, bem como na Instrução Normativa (IN) nº 65 de 2020.

Segundo a legislação vigente as mudanças podem ser classificadas conforme descrição da mudança entre maiores, moderadas e menores, sendo essa avaliação



MELHORIA CONTÍNUA EM INSTITUIÇÕES PÚBLICAS DE SAÚDE: ESTUDO DE CASO DA PRODUÇÃO DO INSUMO FARMACÊUTICO ATIVO DA VACINA FEBRE AMARELA ATENUADA

DOI: 10.29327/213319.22.5-9

Páginas 179 a 204

Artigo

baseada nos requisitos da norma e realizada pela empresa detentora do registro do produto. No que concerne a Definições (RDC nº 413 de 2020 da ANVISA e Instrução Normativa (IN) nº 65 de 2020) tem-se que alterações maiores, médias ou menores de qualidade seriam alterações maiores, médias ou menores na composição do produto, no processo de fabricação, no controle de qualidade, nas instalações e/ou equipamentos, que tem grande potencial para causar impacto na qualidade, segurança ou eficácia do produto, respectivamente.

Alterações pós-registro de qualidade classificadas como moderadas e maiores exigem aprovação da Anvisa antes da implementação. Alterações pós-registro categorizadas como menores são de implementação imediata e devem ser informadas à Anvisa após a implementação por meio do Histórico de Mudanças do Produto (HMP), que é a documentação na qual são registradas informações sobre o estado atual e alterações ocorridas no registro do produto em um período de 12 (doze) meses.

Logo, de acordo com a Matriz BASICOR, toda mudança proposta deve ser avaliada quanto ao impacto regulatório entre menor, moderada e maior, já que em alguns casos pode também não haver impacto. As mudanças classificadas como maiores frente à legislação vigente, normalmente envolvem maior tempo para serem implementadas, extensa documentação, realização de muitos ensaios e evidências seguras para que possa ocorrer a implementação da mudança, já que é necessário assegurar que a mudança será totalmente benéfica a este produto e desta forma à população. Mudanças onde o impacto regulatório seja maior, por exemplo, quando estudos clínicos são exigidos, apesar de promissoras, muitas vezes podem não ser priorizadas face as dificuldades de atendimento regulatório.

Desdobramento das melhorias e sistematização de documentação de procedimentos

Para o desdobramento da melhoria selecionada, optou-se pelo modelo 5W1H de plano de ação com base em questionamentos referentes a seis elementos essenciais à implantação da melhoria (ROSSATO, 1996). Os cinco W e um H são: O que? (“What?”), que seria o objetivo, a meta; Porque? (“Why?”), que seria o motivo, o benefício; Quem? (“Who?”), que seria o responsável, a equipe; Quando? (“When?”), que seria o prazo, a data; Onde? (“Where?”), que seria o local, o departamento; Como? (“How?”), que seria a atividade, o processo. No que concerne à sistematização da



Artigo

documentação de procedimentos, sugere-se que a etapa de registro das novas operações deste processo deve ser tratada de forma independente, com registros em procedimentos e treinamentos de todos envolvidos no processo nas novas práticas.

Proposta de Instrumento

O fluxograma sistematizado do processo de melhoria contínua elaborado nesta oportunidade é apresentado nas Figuras 2 e 3.



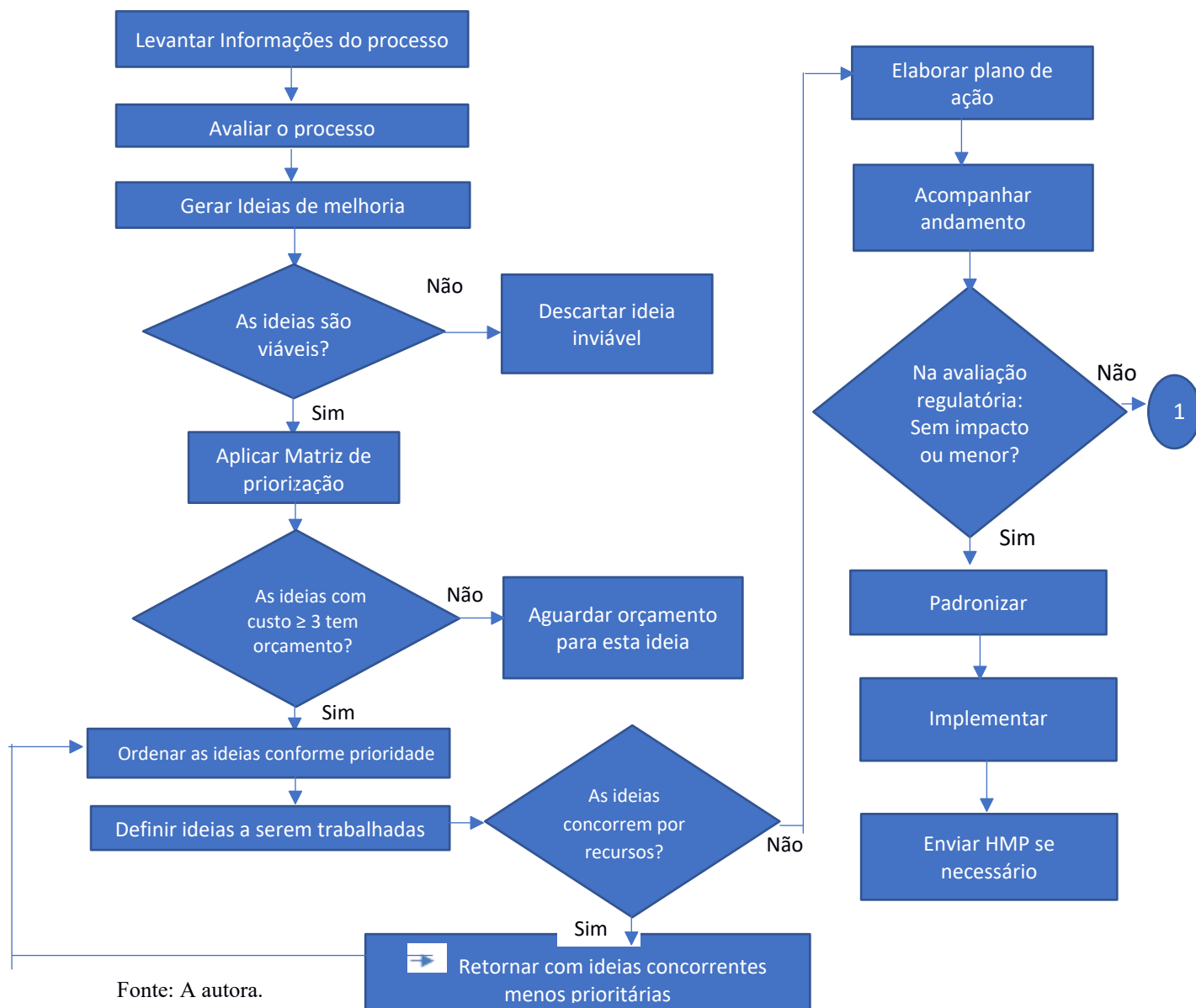
MELHORIA CONTÍNUA EM INSTITUIÇÕES PÚBLICAS DE SAÚDE: ESTUDO DE CASO DA
PRODUÇÃO DO INSUMO FARMACÊUTICO ATIVO DA VACINA FEBRE AMARELA ATENUADA

DOI: [10.29327/213319.22.5-9](https://doi.org/10.29327/213319.22.5-9)

Páginas 179 a 204

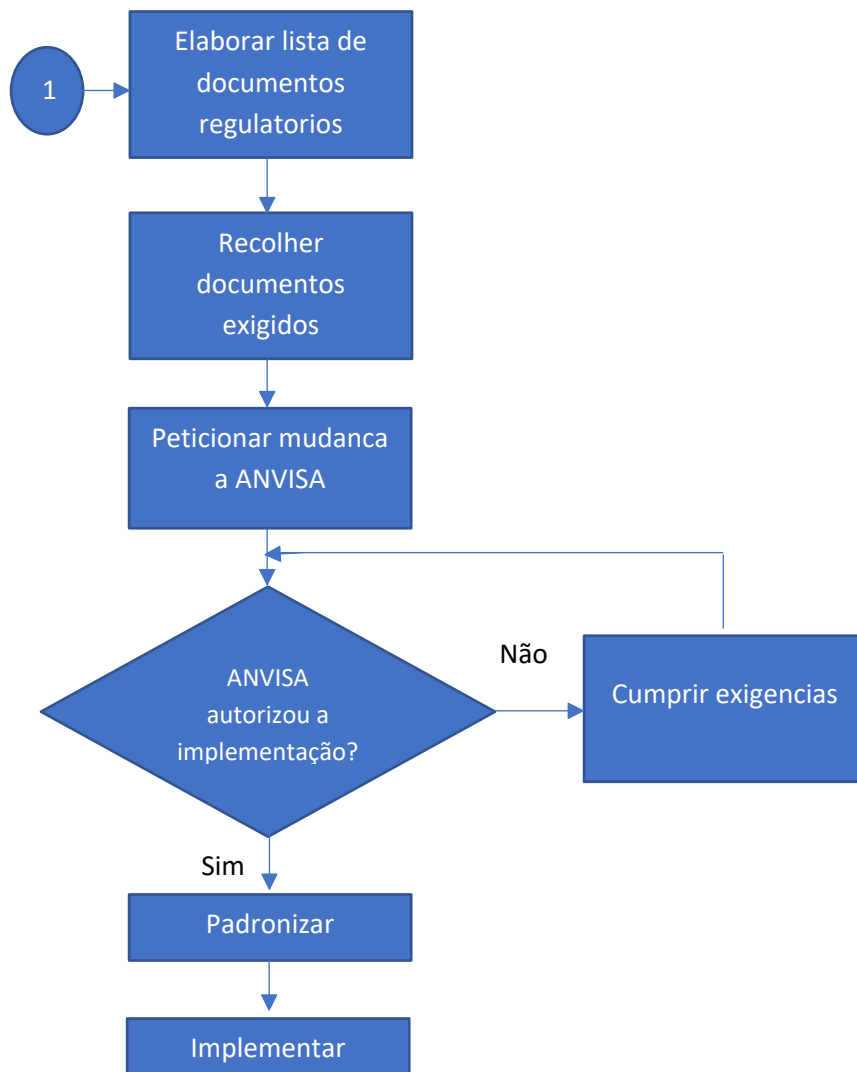
Artigo

Figura 2: Fluxograma sistematizado do processo de melhoria contínua (FSPMC).



Artigo

Figura 3: Fluxograma sistematizado do processo de melhoria contínua (continuação).



Fonte: A autora.



Artigo

Desafio do modelo (*Case-Study*): Produção do Insumo Farmacêutico Ativo (IFA) da Vacina de Febre Amarela Atenuada

Como mostrado a seguir, usando o fluxograma acima, realizou-se o passo a passo parando na etapa de envio de documentação a ANVISA, já que isso depende da avaliação do órgão regulador.

- FSPMC/ Levantar informações do processo (Figura 2)

O fluxograma do processo já estava disponível no sistema da qualidade da empresa e servira de base para o início deste ciclo de melhoria.

- FSPMC/ Avaliar o processo e gerar ideias de melhoria (Figura 2)

Estas etapas foram realizadas simultaneamente em sala de reunião com a equipe da produção relacionada a este processo produtivo. Os participantes, dispostos em um círculo, apresentaram suas ideias, sugerindo onde o processo poderia ser otimizado com o uso do fluxograma para pontuar os locais de processo alvo das melhorias. As ideias foram sendo construídas e resumidas em um “*flip-chart*”, deixando-se e aberta a possibilidade de inclusão futura de ideias que fossem ocorrendo na rotina ou até mesmo nos momentos de descontração (exemplo: café da tarde) para inclusão futura na lista de ideias. Ao final deste ciclo foram geradas 11 propostas de melhorias relacionadas ao processo produtivo em diversas etapas.

- FSPMC /Avaliação das ideias geradas (As ideias são viáveis? Descartar ideias inviáveis - Figura 2)

As 11 ideias geradas foram avaliadas conforme a viabilidade conceitual de implementação por especialistas, usando como base as normas institucionais, regulatória e conhecimento técnico sobre produção de vacinas virais. Somente uma ideia foi classificada com inviável. Assim somente 10 ideias avançaram para a etapa de priorização.

- FSPMC/ Aplicar matriz de priorização BASICOR (Figura 2)

As 10 ideias foram avaliadas para priorização na Matriz BASICOR já citada anteriormente. Para tal também foi realizada sua classificação regulatória para uso na matriz (Quadro 5 e 6).



Artigo

Quadro 5: Avaliação regulatória das melhorias propostas

Melhoria proposta	Avaliação regulatória
A	Moderada com mais de 5 itens de envio a ANVISA
B	Moderada com mais de 5 itens de envio a ANVISA
C	Moderada com mais de 5 itens de envio a ANVISA
D	Moderada com mais de 5 itens de envio a ANVISA
E	Moderada com mais de 5 itens de envio a ANVISA
F	Sem impacto
G	Sem impacto
H	Menor
I	Menor
J	Menor

Fonte: A autora.

Quadro 6: Matriz BASICOR aplicada as melhorias propostas

Ações	B	A	S	I	C	O	R	Total (B+A+S+I+C+O+R)
A	3	3	4	4	3	4	3	24
B	3	3	3	4	3	4	3	23
C	5	5	5	4	3	4	3	29
D	3	3	3	4	3	4	3	23
E	3	3	3	4	3	4	3	23
F	2	2	3	3	3	3	5	21
G	2	2	3	1	3	3	5	19
H	2	4	4	4	3	4	5	26
I	2	3	3	4	3	5	5	25
J	2	3	5	1	3	1	5	20

Fonte: A autora.

- FSPMC/ Avaliação de custo (Figura 2)
Todas as ideias têm o mesmo custo estimado e todas foram aprovadas para seguir na avaliação da priorização.
- FSPMC/Ordenar as ideias conforme prioridade (Figura 2)
No Quadro 7 é apresentada a organização das ideias em ordem de prioridade



Artigo

Quadro 7: Melhorias propostas em ordem de prioridade

Prioridade	Ideia
1	C
2	H
3	I
4	A
5	B, D e E
6	F
7	J
8	G

Fonte: A autora.

Os resultados no Quadro 7 indicam que a melhoria a ser priorizada seria a C, uma melhoria que versa sobre um ajuste de proporção entre componentes do IFA, onde se precisa estabelecer a proporção ideal entre eles para que se tenha a possibilidade de se manter ou melhorar os padrões de qualidade do produto bem como ampliar sua disponibilidade.

- FSPMC/Definir ideias a serem trabalhadas (Figura 2)

Neste estudo somente será encaminhada a ideia primeira colocada na priorização de forma a dar foco.

- FSPMC/ As ideias concorrem por recursos? (Figura 2)

Ao se selecionar as melhorias a serem trabalhadas em paralelo uma etapa voltada para a checagem de concorrência de recursos deve ser executada afim de garantir o pleno andamento das melhorias.

Ao se avaliar as 4 propostas de melhoria melhor avaliadas de forma a exemplificar este “step” observou-se que a melhoria priorizada como primeira (C) concorre em relação a recursos internos (equipe para executar o processo, equipe para análise de controle de qualidade, equipamentos de processo, equipamentos de controle de qualidade, ...) com a quarta melhoria priorizada (A). Assim a quarta melhoria apesar de ser priorizada deverá aguardar o encerramento das atividades da melhoria que foi priorizada em primeiro lugar para ser conduzida.

As melhorias que foram priorizadas em segundo (H) e terceiro lugar (I) não concorrem com a primeira e poderiam ser conduzidas de forma paralela.

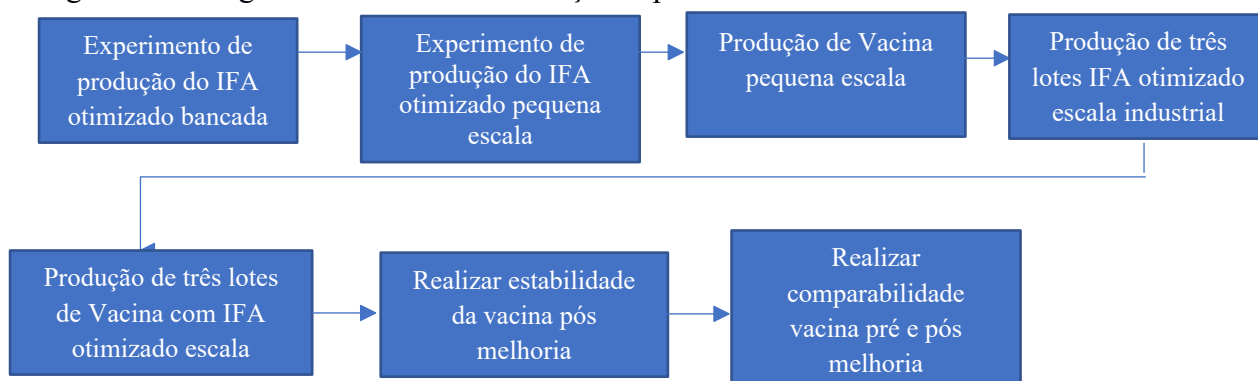


Artigo

- FSPMC/Elaborar plano de ação (Figura 2)

Nesta etapa a melhoria selecionada foi desdobrada como um plano de ação 5W1H. Não se optou pela Matriz 5W2H em função do fator custo já ser ponderado na matriz de priorização. É importante mencionar que, neste tipo de projeto, estimar o custo de cada etapa do plano de ação, dependendo da característica da melhoria em questão, pode ser mais trabalhoso do que executar o plano de ação em si. O fluxograma na Figura 4 simplifica os passos que foram desdobrados em detalhes no 5W1H até a finalização da melhoria.

Figura 4: Fluxograma resumido da condução experimental da melhoria selecionada



- FSPMC/Acompanhar andamento (Figura 2)

Todas as etapas do plano de ação foram conduzidas e os resultados atenderam às expectativas para possibilitar a implementação da melhoria na rotina após o aval da ANVISA.

- FSPMC/Avaliação regulatória (Figura 2)

Esta etapa já havia sido realizada para uso da matriz BASICOR, sendo ela classificada como moderada. Foram levantados, de acordo com as normas vigentes, os itens a serem enviados a ANVISA no momento da protocolização da mudança para avaliação do órgão regulador. A lista de documentos regulatórios elaborada é mostrada no Quadro 8.



Artigo

Quadro 8: Resumo de necessidades segundo legislação para envio para avaliação da ANVISA

Necessidade legislação	Forma de atendimento
Dados que justifiquem a classificação da(s) alteração(ões) como maior, moderada ou não crítica em termos do seu impacto na qualidade da substância ativa.	Justificativa técnica explicando a base da mudança em uma operação unitária mantendo os requisitos de aprovação e estabilidade.
Descrição dos lotes e resumo dos resultados dos testes de controle em processo e liberação em um formato tabular comparativo para um lote em escala de produção comercial da substância ativa pré e pós-alteração.	Relatório de comparabilidade de liberação de vacina comercial (dados históricos) e vacina com IFA otimizado
Resultados comparativos de estabilidade de longa duração pré e pós-alteração para pelo menos um lote de substância ativa produzido em escala comercial com as alterações propostas e armazenado sob condições de estresse e/ou aceleradas por um mínimo de 3 meses. Resultados de estabilidade de longa duração de pelo menos 6 meses também deve ser fornecidos.	Relatório de estabilidade parcial para o IFA otimizado e final para a vacina com IFA otimizado. Relatório de comparabilidade de estabilidade de vacina comercial (dados históricos) e vacina com IFA otimizado
Para substâncias ativas obtidas ou fabricadas com insumos provenientes de fontes com potencial risco de transmissão de agentes da encefalopatia espongiforme bovina/encefalopatia espongiforme transmissível (EEB/EET), informações que indiquem que o material não apresenta risco de transmissão de EEB/EET, conforme legislação específica vigente (ou justificativa, caso não seja aplicável).	Listagem de materiais envolvidos e que não são fonte com potencial risco de transmissão.
Resultados da validação do processo.	Relatório de validação do processo.
Comparabilidade da substância ativa pré e pós-alteração em relação às propriedades físico-químicas, atividade biológica, pureza, impurezas e contaminantes, conforme apropriado.	Relatório de comparabilidade de liberação de IFA comercial (dados históricos) e do IFA otimizado
Certificado de Boas Práticas de Fabricação (CBPF) válido emitido pela Anvisa para o(s) fabricante(s) da substância ativa e seus intermediários, conforme o caso	Envio de CBPF Bio-manguinhos para IFA
Informações sobre a fórmula do lote, processos de fabricação e controles de processo, controles de etapas críticas e intermediários, resultados de validação do processo.	Formula mestra do produto Febre Amarela atenuada
Análise de risco	Análise de risco do processo do IFA otimizado
Justificativa técnica contemplando as razões de ordem técnica para a alteração	Justificativa técnica das vantagens da mudança
Fluxograma do(s) processo(s) de fabricação proposto(s),	Fluxograma do processo do IFA



Artigo

incluindo controles em processo, e uma breve descrição do(s) processo(s) de fabricação proposto(s).	
---	--

Fonte: a autora.

Para garantir que tudo que for necessário para o peticionamento estará disponível, os documentos necessários, controlados na forma de “check list”, estão sendo organizados para serem enviados à ANVISA no momento do peticionamento da mudança. Após a avaliação da ANVISA, a ser realizado no prazo máximo de 6 meses, a mudança será implementada caso autorizada ou serão solicitadas novas informações na forma de exigência pelo órgão regulador, para complementação e nova avaliação.

Benefícios oriundos da implementação da mudança

A melhoria priorizada, quando autorizada a ser implementada pela ANVISA, aumentará consideravelmente a capacidade produtiva anual de IFA da Vacina de Febre Amarela de Bio-manguinhos/FIOCRUZ. Tem-se a expectativa de alcançar a capacidade produtiva anual de 107 milhões de doses em IFA. Atualmente essa capacidade é cerca de 60 milhões de doses/ano. Desta forma, os resultados ora relatados demonstram amplamente o sucesso da aplicação da metodologia desenvolvida para a implementação da Melhoria Contínua em Instituições Públicas voltadas para a produção de itens de interesse para a saúde. Sua aplicação permitirá um atendimento integral às demandas nacionais e uma ampliação de atendimento a demanda internacional, contribuindo significativamente para o atendimento da estratégia global de eliminação de epidemias de febre amarela lançado pela OMS (OMS, 2018). A implementação desta melhoria em conjunto com as iniciativas de ampliação do processamento final da Vacina conferirá ao Brasil um papel protagonista nesta iniciativa de saúde pública global, já que a demanda média estimada seria de 120 milhões de doses por ano (COSTA, 2019).

É relevante também comentar o impacto sobre o custo atual do IFA comercial das melhorias otimizadas propostas neste trabalho. Segundo levantamento no sistema de controle da produção de Bio-manguinhos/FIOCRUZ, pode-se estimar uma redução de 68,46% no custo deste IFA. Tal redução de custo se torna significativa no aspecto saúde pública, já que permite um uso racional da verba pública da saúde, podendo esta ser direcionada a outros produtos ampliando o acesso a população de outros produtos importantes para a saúde pública com o mesmo investimento.



Artigo

CONCLUSÃO

Um dos resultados relevantes a este estudo foi a proposta de um instrumento específico para sistematização e implementação de melhoria contínua nesse universo de empresa pública com alvo em saúde pública e atendimento regulatório. O formato de fluxograma foi uma forma de facilitar o uso desta ferramenta por outras instituições e até mesmo dentro da própria instituição.

Outro ponto de destaque foi o estabelecimento de nova matriz de priorização, BASICOR que surgiu fruto de um melhoramento da matriz original BASICO que por sua natureza atendia a interesses predominantemente de empresas privadas. A proposta da matriz BASICOR consiste no uso e priorização da questão Benefício a Saúde Pública e Requisitos Regulatórios, que converge com a missão de instituições de saúde pública reguladas pela ANVISA, logo, sua utilização em organizações de natureza farmacêutica e públicas seria de grande valia. Durante o estudo de caso a proposta foi desafiada e atendeu as expectativas do estudo. Cabe ainda ressaltar que a BASICOR pode ser utilizada por outras instituições públicas que visam saúde pública e possuem agências reguladoras, ampliando seu horizonte de aplicação.

Baseado nos resultados e discussões realizadas, no que tange ao atendimento regulatório da RDC 301/2019, com esta proposta de sistematização de melhoria contínua construída e desafiada neste estudo geram-se todas as evidências necessárias para inspeções que as rotinas de melhoria contínua estão implementadas de forma sólida, sistemática, padronizada e pró ativa dentro da organização, com alto impacto ao objetivo institucional de promover saúde pública além de salientar todos os demais benefícios que podem ser alcançados através desta implementação.

A redução custo da produção e a ampliação da capacidade produtiva de uma vacina que vem sendo produzida por mais de 80 anos, demonstradas através do estudo de caso comprova que a melhoria contínua pode ser de fato vantajosa quando aplicado a processos de empresas públicas de interesse para a saúde pública.



Artigo

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ATTADIA, L. C. L.; MARTINS, R. A. Martins Medição de desempenho como base para evolução da melhoria contínua. *Revista Produção*, v. 13, n. 2, 2003.

BARRETT, A. D. T. Yellow fever live attenuated vaccine: A very successful live attenuated vaccine but still we have problems controlling the disease. *Vaccine*, v. 35, n. 44, p. 5951–5955, 2017.

BESSANT, J.; CAFFYN, S.; GILBERT, J.; HARDING R; WEBB, S. Rediscovering continuous improvement. *Technovation*, v. 14, n. 1, p. 17-29, 1994.

BIO-MANGUINHOS. Carga máxima. Disponível em:
<<https://www.bio.fiocruz.br/index.php/noticias/1435-carga-maxima>>. Acesso em: 22 de maio de 2017

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 301, de 21 de agosto de 2019. Dispõe sobre as Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. *Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil*, Brasília, 22 ago. 2019. Seção 1.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução nº 413, de 20 de agosto de 2020. Dispõe sobre alterações pós-registro e cancelamento de registro de produtos biológicos. *Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil*, Brasília, 27 ago. 2020. Seção 1.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Instrução Normativa nº 65, de 20 de agosto de 2020. Regulamenta a classificação das alterações pós-registro e condições e documentos técnicos necessários para instruir as petições de alteração pós-registro e de cancelamento de registro dos produtos biológicos. *Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil*, Brasília, 27 ago. 2020. Seção 1.



Artigo

CAFFYN, S. Development of a continuous improvement selfassessment tool. *International Journal of Operations & Production Management*, v. 19, n. 1, p. 1138-1153, 1999.

COSTA, B. G. B. Produção de vacina contra febre amarela por laboratório oficial durante epidemia: situação crítica do estoque e estratégia para cumprimento da demanda. 2019. 85f. Trabalho de conclusão de curso (Pós-graduação em Tecnologias Industriais Farmacêuticas) – Farmanguinhos/FIOCRUZ, Rio de Janeiro, 2019.

HARRINGTON, H. Performance improvement: was W. Edwards Deming wrong? *The TQM Magazine*, v. 10, n. 4, p. 230-237, 1998.

INSTITUTO BRASILEIRO DE QUALIDADE NUCLEAR. MAMP. Disponível em: <www.ibqn.com.br>. Acesso em: 30 de junho de 2017.

MOLINARI, M. A.; QUELHAS, A.P.H.F; FILHO, A. P. N. Avaliação de oportunidades de produção mais limpa para a redução de resíduos sólidos na fabricação de tintas. *Produção*, v. 23, n.2, p. 364-374, 2013.

OLIVEIRA, N.S.F.; SANTOS, M.; MARTINS, E.R. Aplicação da Matriz BASICO como boa prática de governança em instituições públicas e privadas: Desenvolvimento de um aplicativo de apoio à tomada de decisão. In: SIMPÓSIO DE PESQUISA OPERACIONAL E LOGÍSTICA DA MARINHA, 19., 2019, Rio de Janeiro, RJ. Anais [...]. Rio de Janeiro: Centro de Análises de Sistemas Navais, 2019.

ORGANIZACAO MUNDIAL DA SAÚDE. Febre Amarela. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs100/en/>>. Acesso em: 12 de agosto de 2017.

ORGANIZACAO MUNDIAL DA SAÚDE. A global strategy to Eliminate Yellow fever Epidemics 2017–2026. Disponível em: <<http://www.who.int/emergencies/yellow-fever/en/>> Acesso em: 25 de abril de 2018.



Temas em Saúde

Volume 22, Número 5

ISSN 2447-2131

João Pessoa, 2022

Artigo

ROSSATO, I. F. Uma metodologia para a análise e solução de problema. 1996. 70 f. Dissertação (Mestrado em Engenharia de produção e Sistema) - Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 1996.

VACINA FEBRE AMARELA (ATENUADA). Maria da Luz F. Leal. Rio de Janeiro: Bio-manguinhos, 2015. Bula de remédio.



MELHORIA CONTÍNUA EM INSTITUIÇÕES PÚBLICAS DE SAÚDE: ESTUDO DE CASO DA PRODUÇÃO DO INSUMO FARMACÊUTICO ATIVO DA VACINA FEBRE AMARELA ATENUADA

DOI: [10.29327/213319.22.5-9](https://doi.org/10.29327/213319.22.5-9)

Páginas 179 a 204