

UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS
FACULDADE DE TECNOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA DE
PRODUÇÃO

**CONTROLE ESTATÍSTICO DE PROCESSO APLICADO A UMA
LINHA DE MEDICAMENTO TÓPICO DE UMA INDÚSTRIA
FARMACÊUTICA**

HERBERT THEURY SOUZA DA COSTA

MANAUS
2017

UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS
FACULDADE DE TECNOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA DE
PRODUÇÃO

HERBERT THEURY SOUZA DA COSTA

**CONTROLE ESTATÍSTICO DE PROCESSO APLICADO A UMA
LINHA DE MEDICAMENTO TÓPICO DE UMA INDÚSTRIA
FARMACÊUTICA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Engenharia de Produção da Universidade Federal do Amazonas, como parte do requisito para obtenção do título de Mestre em Engenharia de Produção, na área de concentração de Gestão da Produção.

ORIENTADOR: Prof. Dr. Waltair Vieira Machado

MANAUS
2017

Ficha Catalográfica

Ficha catalográfica elaborada automaticamente de acordo com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

C837c Costa, Herbert Theury Souza da
Controle estatístico de processo aplicado a uma linha de
produção de medicamento tópico de uma indústria farmacêutica /
Herbert Theury Souza da Costa. 2017
164 f.: il. color; 31 cm.

Orientador: Waltair Vieira Machado
Dissertação (Mestrado em Engenharia de Produção) -
Universidade Federal do Amazonas.

1. medicamento tópico. 2. cep. 3. gráficos de controle. 4. indústria
farmacêutica. I. Machado, Waltair Vieira II. Universidade Federal do
Amazonas III. Título

Dedico...

À minha mãe, pelos investimentos e incentivo à minha educação no decorrer de toda a minha trajetória e, também, à minha vó por ser meu maior exemplo, e juntas serem as pessoas mais importantes da minha vida.

HERBERT THEURY SOUZA DA COSTA

**CONTROLE ESTATÍSTICO DE PROCESSO APLICADO A UMA
LINHA DE MEDICAMENTO TÓPICO DE UMA INDÚSTRIA
FARMACÊUTICA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Engenharia de Produção da Universidade Federal do Amazonas, como parte do requisito para obtenção do título de Mestre em Engenharia de Produção, na área de concentração de Gestão da Produção.

Aprovado em 19 de dezembro de 2017.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Waltair Vieira Machado
Universidade Federal do Amazonas

Prof. Dr. Raimundo Felipe da Cruz Filho
Universidade Federal do Amazonas

Prof. Dr. Genílson Pereira Santana
Universidade Federal do Amazonas

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente à Deus, por dar-me vida e força para acordar todos os dias e lutar pelas minhas conquistas.

Ao meu orientador, professor Waltair Machado, pela oportunidade de orientação, pelo profissionalismo, paciência em direcionar os ensinamentos e compreensão nos momentos de aflição, mesmo diante das inúmeras responsabilidades que lhe são atribuídas como profissional.

À todos os amigos e familiares, tanto presentes quanto ausentes, mas que de alguma forma me deram uma palavra de incentivo e esperança e, também, proporcionaram momentos de leveza e descontração frente aos momentos de angústia e incerteza.

À minha coach Síntia Assis por me ajudar a compreender e seguir adiante nos momentos difíceis e manter-me firme e erguido para o alcance desta vitória.

À professora Vera Fonseca que me auxiliou na realização dos tratamentos estatísticos e que me recebeu inúmeras a fim de orientar na melhoria da pesquisa e ter paciência aos meus questionamentos e dúvidas frequentes.

Às minhas amigas Bárbara Yole e Larissa Moraes que estão comigo desde a época da graduação e que são capazes de me trazer um sentimento de leveza e amizade verdadeira.

Ao meu amigo Rodrigo Edwards por todo suporte em informática e melhoria de informações descritas no trabalho.

À minha amiga Karolina Sabino por toda ajuda e disposição em passar noites a fio melhorando a pesquisa, lendo o que eu escrevia e fazendo as suas considerações e, sobretudo, pela amizade.

Aos meus amigos de trabalho que por tantas vezes escutaram a palavra “mestrado” no decorrer dessa jornada e que me deram palavras de incentivos para continuar, além de compreenderem e ajudarem quando precisava ausentar-me.

À Universidade Federal do Amazonas pela excelência no ensino e por proporcionarem aos seus alunos um ambiente favorável ao aprendizado.

Ao Programa de Pós-graduação em Engenharia de Produção por fornecer a base e suporte para realização deste mestrado.

À empresa que trabalho, pelo apoio e também liberação das informações a serem utilizadas na pesquisa, além de compreensão a cerca da importância da conclusão desta

formação para a construção do meu profissionalismo, além de liberar as inúmeras saídas a fim de resolver assuntos relacionados ao mestrado.

Esta é uma das etapas mais importantes da minha vida e sem a ajuda e apoio das inúmeras pessoas que fazem parte da minha vida seria ainda mais difícil essa realização.

Muito obrigado.

“A persistência é o caminho do êxito.”
(Charles Chaplin)

RESUMO

A indústria farmacêutica é uma das mais competitivas e que exige constante inovação, dinamismo, investimentos em pesquisa e desenvolvimento. A adoção de ferramentas da qualidade como intuito de garantir processos produtivos eficientes e que atendam aos parâmetros definidos pelas empresas e pela legislação, é capaz de aumentar a produtividade dos processos, além de se evitar desperdícios de matérias-primas, insumos e outros produtos de industrialização. O Controle Estatístico de Processo é uma das ferramentas da qualidade que possui natureza estatística, e com a utilização das cartas ou gráficos de controle, possibilita a visualização do comportamento do processo no decorrer do tempo, e controle para detecção de desvios de parâmetros representativos do processo, e da análise e bloqueio de possíveis causas especiais, responsáveis pelas instabilidades do processo em estudo, reduzindo a quantidade de produtos fora de especificação e os custos de produção. Desta forma, este trabalho objetiva identificar os pontos críticos na produção de medicamentos em uma indústria farmacêutica a partir da aplicação das cartas de controle. Este estudo trata-se de uma análise retrospectiva dos dados de 26 lotes produzidos de uma linha de medicamento tópico de uma indústria farmacêutica no decorrer do ano de 2016, utilizando os dados referentes aos processos de envase do líquido considerando os parâmetros de peso líquido, peso do talco, altura do tubo/válvula, diâmetro do tubo/válvula e envase do gás, considerando os parâmetros de processo do peso líquido do gás, peso bruto e pressão. Na primeira fase foi realizada análise descritiva (software Action Stat®) e o teste de normalidade para variáveis (software R, Livre), aplicando o teste de Shapiro-Wilk para avaliar se a amostra possuía distribuição Normal para realizar uma verificação exploratória sobre a viabilidade de aplicação das cartas de controle, onde foi possível verificar que os parâmetros peso líquido, peso do talco, peso líquido do gás e pressão apresentaram normalidade. Já os parâmetros altura do tubo/válvula, diâmetro do tubo/válvula e peso bruto não apresentaram normalidade e não puderam ter as suas cartas de controle consideradas para o estudos. Na segunda fase, os dados que apresentaram normalidade tiveram as suas cartas de controle para variáveis \bar{X} barra e R, média e amplitude, aplicadas, além de serem realizados os cálculos relativos à capacidade do processo com análise, interpretação dos resultados e sugestão de melhorias, onde observaram-se os seguintes resultados: 1) o parâmetro peso líquido apresenta um processo sob controle com $C_p = 1,05$ e $C_{pk} = 0,71$ e não capaz; 2) o parâmetro peso do talco apresenta um processo sob controle com $C_p = 0,60$ e $C_{pk} = 0,59$ e também não capaz; 3) o parâmetro peso líquido do gás, após uma segunda plotagem dos dados apresentou-se sob controle e com $C_p = 1,17$ e $C_{pk} = 1,03$ e razoavelmente capaz; 4) o parâmetro pressão também após uma segunda plotagem dos dados apresentou-se sob controle e com $C_p = 4,29$ e $C_{pk} = 4,16$ e capaz. Como melhoria foi criado um Diagrama de Ishikawa para cada parâmetro estudado a fim de investigar as causas especiais que possam atuar sob o processo e um quadro que auxilia nas medidas de ação para correção.

Palavras-Chaves: medicamento tópico, cep, gráficos de controle.

ABSTRACT

The pharmaceutical industry is one of the most competitive and requires constant innovation, dynamism, investments in research and development. The adoption of quality tools in order to ensure efficient production processes that accomplish the parameters defined by companies and legislation, is capable of increasing the productivity of processes, as well as avoiding waste of raw materials, inputs and other industrialization products. Statistical Process Control is one of the quality tools that have a statistical nature, and with the use of charts or graphs of control, allows the visualization of the behavior of the process over time, the control for detection of deviations of parameters representative of the process and the analysis and blocking of possible special causes responsible for the instabilities of the process under study, reducing the quantity of products out of specification and production costs. In this way, this work aims to identify the critical points in the production of drugs in a pharmaceutical industry from the application of control charts. This study is a retrospective analysis of data from 26 batches produced from a topical product line of a pharmaceutical industry during the year 2016, using the data related to the liquid packaging processes considering the parameters of net weight, weight of talcum, tube / valve height, tube / valve diameter and gas container, considering the process parameters of the net gas weight, gross weight and pressure. In the first phase, a descriptive analysis (Action Stat® software) and the normality test for variables (software R, Livre) were performed, applying the Shapiro-Wilk test to evaluate if the sample had a Normal distribution to perform an exploratory verification on viability of application of the control charts, where it was possible to verify that the parameters liquid weight, talc weight, net weight of gas and pressure were normal. However, the parameters of tube / valve height, tube / valve diameter and gross weight were not normal and could not have their control charts considered for the studies. In the second phase, the data that showed normality had their control charts for variables \bar{X} and R, mean and amplitude, applied, in addition to calculations related to the capacity of the process with analysis, interpretation of results and suggestion of improvements, where the following results were observed: 1) the net weight parameter presents a process under control with $C_p = 1.05$ and $C_{pk} = 0.71$ and not able; 2) the weight parameter of the talc presents a process under control with $C_p = 0.60$ and $C_{pk} = 0.59$ and also not able; 3) the parameter net weight of the gas after a second plot of the data was under control and with $C_p = 1.17$ and $C_{pk} = 1.03$ and reasonably capable; 4) the pressure parameter also after a second plot of the data was under control and with $C_p = 4.29$ and $C_{pk} = 4.16$ and able. As an improvement, an Ishikawa Diagram was created for each parameter studied in order to investigate the special causes that may act under the process and a framework that assists in corrective action measures.

Keywords: topical medicine, statistical process control, control charts.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Exemplo de fluxograma de processo.....	46
Figura 2 – Exemplo de Diagrama de Pareto.....	47
Figura 3 – Exemplo de Histograma	48
Figura 4 – Exemplo de Diagrama de causa e efeito	49
Figura 5 – Exemplos de Diagramas de dispersão	50
Figura 6 – Exemplos de Diagramas de Linha	50
Figura 7 – Exemplos de Gráfico de Controle.....	51
Figura 8 – Exemplo de Gráfico de Controle.....	52
Figura 9 – Carta de controle com os limites superior (LSC), inferior (LIC) e central (LC) e linhas correspondentes aos desvios (σ).	66
Figura 10 – Diagrama de Ishikawa para o peso líquido	92
Figura 11 – Diagrama de Ishikawa para o peso do talco	100
Figura 12 – Diagrama de Ishikawa para o altura do tubo/válvula	105
Figura 13 – Diagrama de Ishikawa para o diâmetro do tubo/válvula	114
Figura 14 – Diagrama de Ishikawa para o peso líquido do gás	128
Figura 15 – Diagrama de Ishikawa para o peso bruto	136
Figura 16 – Diagrama de Ishikawa para a pressão	147

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Resultado do teste de normalidade para o peso líquido da mistura base.....	81
Gráfico 2 – Resultado do teste de normalidade para o peso do talco	82
Gráfico 3 – Resultado do teste de normalidade para a altura do tubo/válvula.....	83
Gráfico 4 – Resultado do teste de normalidade para o diâmetro do tubo/válvula.....	84
Gráfico 5 – Resultado do teste de normalidade para o peso líquido do gás.....	85
Gráfico 6 – Resultado do teste de normalidade para o peso bruto do tubo.....	86
Gráfico 7 – Resultado do teste de normalidade para a pressão	87
Gráfico 8 – Carta de controle X barra e R para o Peso líquido.....	90
Gráfico 9 – Histograma para o Peso líquido	91
Gráfico 10 – Carta de controle X barra e R para o Peso do Talco	97
Gráfico 11 – Histograma para o Peso do Talco.....	99
Gráfico 12 – Carta de controle X barra e R para Altura do tubo/ válvula	104
Gráfico 13 – Carta de controle X barra e R para Diâmetro do tubo/válvula.....	113
Gráfico 14 – Carta de controle X barra e R para o Peso líquido do gás – primeira plotagem	123
Gráfico 15 – Carta de controle X barra e R para o Peso líquido do gás - segunda plotagem	124
Gráfico 16 – Histograma para o Peso do Líquido – primeira plotagem	126
Gráfico 17 – Histograma para o Peso do Líquido – segunda plotagem.....	127
Gráfico 18 – Carta de controle X barra e R para o Peso bruto	135
Gráfico 19 – Carta de controle X barra e R para Pressão do gás – primeira plotagem	141
Gráfico 20 – Carta de controle X barra e R para Pressão do gás – segunda plotagem	143
Gráfico 21 – Histograma para a Pressão do gás – primeira plotagem	145
Gráfico 22 – Histograma para a Pressão do gás – segunda plotagem.....	146

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Valores de D_4 , D_3 , d_2 e A_2	56
Tabela 2 – Valores de B_4 , B_3 e A_3	57
Tabela 3 - Valores da constante A_2	58
Tabela 4 – Valores constante E_2	59
Tabela 5 – Limites de Especificação Superior e Inferior para o Envase do Líquido.....	79
Tabela 6 – Limites de Especificação Superior e Inferior para o Envase do gás.....	79
Tabela 7 - Resultado do teste de Normalidade para todos os parâmetros analisados.	80
Tabela 8 – Resumo dos resultados da aplicação da Carta X barra (Média) para LSC, LC e LIC.	154
Tabela 9 – Resumo dos resultados da aplicação da Carta R (Amplitude) para LSC, LC e LIC.	154
Tabela 10 – Resumo dos resultados de Índice de capacidade (C_p) e Índice de desempenho do processo (C_{pk}).	155

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Resultados da análise descritiva para os parâmetros de envase do líquido.....	88
Quadro 2 – Ações para melhoria do processo ou eliminação de causa especial - Envase do líquido	96
Quadro 3 – Ações para melhoria do processo ou eliminação de causa especial – Peso do talco	102
Quadro 4 – Ações para melhoria do processo ou eliminação de causa especial - Altura do tubo/válvula.....	112
Quadro 5 – Ações para melhoria do processo ou eliminação de causa especial - Diâmetro do tubo/válvula.....	120
Quadro 6 – Resultados da análise descritiva para os parâmetros de envase do líquido.....	121
Quadro 7 – Ações para melhoria do processo ou eliminação de causa especial - Peso líquido do gás	133
Quadro 8 – Ações para melhoria do processo ou eliminação de causa especial - Peso bruto	140
Quadro 9 – Ações para melhoria do processo ou eliminação de causa especial - Pressão	153

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BPF	Boas Práticas de Fabricação
CEP	Controle Estatístico de Processos
Cp	Índice de capacidade.
Cpk	Índice de capacidade do processo
Cpki	Índice de capacidade inferior do processo.
Cpks	Índice de capacidade superior do processo
FDA	Food and Drugs Administration
GMP	Good Manufacturing Practices
IMS	Health
IPEA	Instituto de Pesquisas Econômicas Aplicadas
LIC	Limite Inferior de Controle
LIE	Limite Inferior de Especificação
LSC	Limite Superior de Controle
LSE	Limite Superior de Especificação
OMC	Organização Mundial do Comércio
OMS	Organização Mundial de Saúde
P&D	Pesquisa e Desenvolvimento
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
SINDUSFARMA	Sindicado da Indústria de Produtos Farmacêuticos do Estado de São Paulo
TRIPS	Acordo de Propriedade Intelectual
WHO	World Health Organization
IPEA	Instituto de Pesquisa Econômica e Aplicada
CEPAL	Comissão Econômica para América Latina e o Caribe

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	17
1.1 Objetivos	19
1.1.1 Geral	19
1.1.2 Específicos	19
1.2 Justificativa	19
1.3 Formulação do problema	20
1.4 Formulação de hipóteses	20
2 REVISÃO DA LITERATURA	22
2.1 Indústria farmacêutica	22
2.1.1 A Indústria farmacêutica no mundo	23
2.1.2 A Indústria farmacêutica brasileira	26
2.2 Boas Práticas de Fabricação e Regulamentação	31
2.2.1 Conceitos	31
2.2.2 Problemas envolvendo medicamentos	33
2.2.3 Evolução histórica das Boas Práticas de Fabricação	35
2.2.4 Importância e benefícios da aplicação das Boas Práticas de Fabricação ..	37
2.3 CONTROLE ESTATÍSTICO DE PROCESSOS	41
2.3.1 Definições sobre processo	43
2.3.2 Variabilidade	44
2.3.3 Ferramentas do Controle Estatístico de Processos	45
2.3.4 Gráficos de Controle	51
2.3.4.1 Gráfico de Controle para Variáveis	53
2.3.4.2 Gráfico de Controle para Atributos	59
2.3.4.3 Análise das cartas de controle	64
2.3.5 Capacidade do Processo	67
2.3.6 Normalidade	69
2.3.6 Aplicações do Controle Estatístico de Processo na Indústria Farmacêutica 70	
3 METODOLOGIA	73
3.1 Delineamento do estudo	73
3.2 Área de estudo	73
3.3 População	73

3.4	Amostra	74
3.5	Procedimentos técnicos	74
3.6	Coleta de dados e análise estatística	76
3.7	Análise estatística	76
4	RESULTADOS	80
4.1	Envase do líquido	87
4.1.1	<i>Peso líquido</i>	89
4.1.2	<i>Peso do talco</i>	96
4.1.3	<i>Altura do tubo/válvula</i>	103
4.1.4	<i>Diâmetro do tubo/válvula</i>	112
4.2	Envase do gás	120
4.2.1	<i>Peso líquido do gás</i>	121
4.2.2	<i>Peso bruto</i>	134
4.2.3	<i>Pressão</i>	140
5	CONCLUSÃO	156
6	REFERÊNCIAS	158

1 INTRODUÇÃO

A busca por uma maior eficiência das operações e conseqüentemente dos processos produtivos é uma condição constante e de vital importância para as indústrias conseguirem se manter inseridas em um cenário econômico cada vez mais competitivo. Neste cenário, a melhoria no desempenho dos processos produtivos é tida com uma das maneiras mais empregadas pelas empresas que buscam concorrer de forma mais competitiva e assim poder enfrentar a concorrência.

O setor farmacêutico é tido como um dos mais competitivos e inovadores do mercado, que se caracteriza por um forte dinamismo muitas vezes centrado em pesquisa e desenvolvimento, além de investimentos elevados por parte das empresas, que precisam buscar, por vezes, estratégias competitivas fundamentadas na diferenciação (GRANJEIRO-JÚNIOR *et al*, 2012).

E neste ambiente cada vez mais competitivo, produzir em maior quantidade e com melhor qualidade passa a ser o objetivo dessas empresas para que possam ter condições de competitividade perante a concorrência, o que passa a ser o lema de muitas (CANHOTA, 2013).

O Controle Estatístico de Processo (CEP) é uma ferramenta da qualidade muito utilizada nos processos produtivos e tem o intuito de garantir o atendimento de parâmetros definidos pelas empresas, e desta forma, aumentar a produtividade e eficiência dos processos, ao evitar desperdícios de principalmente de matérias-primas, insumos e, também, de outros produtos de industrialização (GRANJEIRO-JÚNIOR *et al*, 2012).

Diante de tais perspectivas, o CEP abre caminho para que melhorias contínuas possam acontecer, visto que se for aplicado de maneira eficiente é capaz de garantir um processo estável em que o seu desenvolvimento pode ser assistido de perto (CANHOTA, 2013). E essas características é referência há mais de 40 anos pelas indústrias japonesas, justamente pelo fato de ajudar a encontrar e proporcionar melhorias junto aos objetivos corporativos (GODOY, 2014).

Esta ferramenta possibilita a obtenção de descrições detalhadas de como os processos se comportam, além de identificar a sua variabilidade e possibilitar o seu controle ao longo do tempo, realizando a coleta de dados com a posterior análise para que haja possibilidade de eliminar as causas de não conformidade responsáveis pela instabilidade do

processo (ALENCAR *et al*, 2007a; LIMA *et al*, 2006; LIMA *et al*, 2011; GRANJEIRO-JÚNIOR *et al*, 2012).

O uso desses métodos estatísticos não implica necessariamente na resolução de todos os problemas e desvios no processo, mas torna-se uma forma importante para detecção e identificação da ocorrência de mudanças no comportamento do processo, indicando a necessidade de ações corretivas antes do produto ficar pronto (CHAMBERS; WHEELER, 1992; SCHEIDEGGER, 2006 ; ROTONDARO *et al*, 2008; GODOY, 2014).

Tais estratégias assumem uma importância fundamental para que as empresas tornem-se capazes de encarar os desafios de produtividade e competitividade exigidos pelo mercado. Desta forma, este trabalho tem o objetivo de trazer um panorama da indústria farmacêutica, expor sobre a qualidade requerida para a fabricação de medicamentos, bem como os requisitos de legislação e, neste último aspecto, aprofundar-se, ao aplicar as ferramentas do CEP em uma indústria farmacêutica, visto que a aplicação de tal ferramenta é um exigência regulatória, e discutir os resultados provenientes destas análises de forma a contribuir para uma visão mais aprofundada sobre os processos da empresa para que tomadas de decisões mais embasadas e assertivas possam ser executadas.

A proposta de dissertação se distribui em cinco seções. Na primeira seção, que inclui esta introdução, encontram-se os objetivos, justificativa, formulação do problema e formulação de hipóteses. Na segunda seção busca-se realizar uma revisão da literatura, subdividindo-a em tópicos, em que o primeiro tópico procura contextualizar a indústria farmacêutica, o seu desenvolvimento e aspectos no Brasil e no mundo. Já no segundo tópico, delinea-se sobre as questões de qualidade e requisitos regulatórios para a produção de medicamentos e, neste contexto, a aplicação do CEP para cumprimento legal na indústria farmacêutica, e no terceiro tópico, discute-se o CEP, as suas ferramentas e aplicações, para um melhor conhecimento a cerca dos processos das empresas e as suas possíveis contribuições para tomada de decisão. Na terceira seção é abordada a metodologia utilizada no trabalho, bem como a coleta de dados, as ferramentas de CEP a serem utilizadas e o tratamento estatístico aplicado. Na seção posterior, explana-se sobre os resultados esperados e, por fim, na última seção são trazidas as Referências bibliográficas.

1.1 Objetivos

1.1.1 Geral

Identificar os pontos críticos na produção de medicamentos em uma indústria farmacêutica.

1.1.2 Específicos

- Definir os Limites de Controle Superior e Inferior para os parâmetros de envase do líquido (peso líquido, peso do talco, altura do tubo/válvula, diâmetro do tubo/válvula) e envase do gás (peso líquido do gás, peso bruto, pressão);
- Estabelecer o índice de capacidade (C_p), o índice de capacidade do processo (C_{pk}), para cada parâmetro a ser avaliado;
- Realizar uma avaliação do processo e sugerir oportunidades de melhorias.

1.2 Justificativa

A diminuição da capacidade produtiva dos processos, o aumento na geração de refugos, além do retrabalho e os altos custos com a má qualidade dos produtos são alguns dos problemas enfrentados pelas indústrias de medicamentos. Isto demonstra a necessidade das empresas adotarem métodos que os possibilitem otimizar ou melhorar os seus processos.

Faz-se necessário a utilização de ferramentas estatísticas para entendimento das características processos produtivos das indústrias, pois estas podem auxiliar de maneira substancial na garantia de que os produtos farmacêuticos serão produzidos com segurança e que serão eficazes e de qualidade comprovada, além da certeza de que os processos produtivos operam com o controle exigido pelos órgãos reguladores.

Neste contexto o Controle Estatístico de Processos pode ser utilizado como uma

poderosa metodologia que visa auxiliar no controle eficaz e eficiente da qualidade. Utilizando-se dos gráficos de controle, por exemplo, é possível detectar desvios de alguns parâmetros que sejam representativos nos processos e, assim, reduzir a quantidade de produtos fora das especificações.

O presente estudo buscará contribuir para a melhoria do processo produtivo da empresa, utilizando ferramentas estatísticas e de engenharia de produção, tal como, o controle estatístico de processos para análise de dados.

A escolha do tema justifica-se no interesse por entender de forma mais fundamentada o processo de produção de uma linha de medicamentos da empresa, tendo em vista que esta análise será capaz de fornecer informações importantes e de impacto para uma melhor atuação da empresa na resolução de problemas relacionados ao produto e, assim contribuir para que estes atinjam um patamar, sempre, de melhor qualidade.

Assim, esta pesquisa contribuirá para a consolidação das reais condições do processo de produção de uma linha de medicamento da fábrica e, assim, ter a capacidade de gerar alternativas e condições para o aumento da produtividade, além do aumento da eficiência e eficácia na produção do medicamento e auxiliar nas tomadas de decisões.

1.3 Formulação do problema

A falta de controle e entendimento das características de um processo produtivo podem influenciar negativamente na qualidade dos produtos produzidos por uma indústria farmacêutica?

1.4 Formulação de hipóteses

- A falta de investimentos em softwares adequados para a realização de estudos estatísticas sobre os processos da empresa.
- A ausência de qualificação da mão-de-obra responsável pela seleção, análise e tratamento dos dados a serem estudados e investigados.
- A falta de apoio e priorização, por parte da alta direção da empresa, para a

importância da realização de estudos estatísticos nas principais etapas dos processos produtivos.

- Descumprimento das normas regulatórias, tendo em vista que os estudos estatísticos de controle de processos são exigências legais.

2 REVISÃO DA LITERATURA

A revisão da literatura tem a finalidade de fornecer um embasamento mais sólido de conceitos e conhecimentos para um melhor entendimento dos problemas levantados neste estudo e para análise e interpretação dos dados da pesquisa.

Esta fundamentação tratará dos seguintes temas ao longo da pesquisa: indústria farmacêutica no mundo e no Brasil, qualidade e requisitos regulatórios para produção de medicamentos e exigência do CEP, além de apresentá-lo e demonstrar as suas ferramentas e aplicações.

2.1 Indústria farmacêutica

A nova dinâmica econômica mundial caracteriza-se pela exigência contínua de ampliação da demanda por novos produtos e pela diferenciação dos processos que só são possíveis de se tornarem viáveis a partir do desenvolvimento de novas tecnologias e formas de organização (CAPANEMA e PALMEIRA FILHO, 2004).

Nesse ambiente competitivo e de constante evolução, a inovação passa a ser um elemento fundamental para que exista competitividade entre as diversas indústrias, inclusive as farmacêuticas, por tratar-se de um setor da economia que demanda alta tecnologia e caracteriza-se pela grande capacidade de inovação (CAPANEMA e PALMEIRA FILHO, 2004).

A cadeia da indústria farmacêutica transforma, em um primeiro momento, os intermediários químicos e extratos vegetais em princípios ativos, que são conhecidos como farmoquímicos, que são, posteriormente convertidos em medicamentos “acabados” e que são utilizados no tratamento de doenças e prevenção de enfermidades no ser humano (CAPANEMA, 2006).

E essa característica singular da indústria de medicamentos, que compreende influência tanto no âmbito econômico quanto na esfera social, a torna de elevada importância e entendimento (CAPANEMA, 2006).

Nota-se que ao mesmo tempo em que uma política industrial é capaz de alterar toda uma dinâmica competitiva de mercado, ela pode, também, proporcionar qualidade de vida à população pelo acesso à medicamentos (PALMEIRA FILHO *et al.*, 2012).

2.1.1 A Indústria farmacêutica no mundo

A indústria farmacêutica é responsável pela produção de medicamentos de forma segura e eficaz, a fim de atender aos anseios de saúde e contribuir para que ocorra melhoria na qualidade de vida da população. Este setor industrial tem diversas áreas de atuação, entre as quais pode-se citar: a. A indústria de medicamentos alopáticos; b. A indústria de medicamentos fitoterápicos; c. e A indústria de medicamentos homeopáticos (CRF-PR, 2012).

Esta indústria é tida como um dos pilares da saúde, e que passou por modificações da farmácia galênica para a ocorrência da produção em escala industrial, a partir da evolução tecnológica aliada à qualidade e necessidade de capital humano (CRF-PR, 2012).

A história da indústria farmacêutica pode ser dividida em três grandes épocas. A primeira corresponde aproximadamente ao período de 1850-1945, que foi aquele em que ocorreu um novo desenvolvimento de drogas e em que a pesquisa realizada era baseada em métodos relativamente primitivos. O desenvolvimento em larga escala da penicilina durante a Segunda Guerra Mundial comercializa o surgimento do segundo período da evolução da indústria, que foi datado de forma arbitrária (MOWERY e NELSON, 1999)

Esse período caracterizou-se pela instituição de programas de P&D internos formalizados a taxas relativamente rápidas de introdução de novos medicamentos. Durante a primeira parte do período, a indústria dependia em grande parte do chamado rastreamento aleatório como método para encontrar novas drogas, mas na década de setenta, a indústria começou uma transição para a descoberta de medicamentos “guiados” ou “desenvolvidos por design”, uma metodologia de pesquisa que cresceu fortemente com os avanços em bioquímica molecular, farmacologia e enzimologia. A terceira época da indústria, tem suas raízes nos anos setenta, mas ainda e atingiu o seu ápice utilizando ferramentas da engenharia genética e a descoberta de novas drogas passou a ser mais dispersa (MOWERY e NELSON, 1999).

De acordo com Capanema (2006), a característica de concorrência mundial entre essas indústrias acabou por determinar novas estratégias de que visam o crescimento característica dos grandes laboratórios multinacionais, e que afeta sobremaneira o volume e a localização dos investimentos em expansão, e, também, as decisões sobre operações de fusões e aquisições entre essas empresas e essa situação acaba sendo uma maneira de

manter a manutenção das mesmas para uma ampliação da posição competitiva desses grandes laboratórios multinacionais que possuem impacto na indústria farmacêutica global.

A indústria farmacêutica mundial é composta por mais de 10 mil empresas, e os Estados Unidos da América é o maior produtor e consumidor do mercado de medicamentos, enquanto alguns países como a Suíça, Alemanha, Grã-Bretanha e Suécia são conhecidos por possuírem as maiores multinacionais exportadoras. Por outro lado, alguns países do Leste Europeu, além da Coreia, Austrália, Itália, Finlândia, Noruega e Japão são tidos como importadores (CAPANEMA, 2006).

Outro fato interessante sobre esse mercado, é que as oito maiores empresas do ramo contribuem com aproximadamente 40% do faturamento mundial, o que evidencia um processo de concentração que só cresce (CAPANEMA, 2006).

Essa indústria tem uma estrutura de mercado concentrada e dita oligopolista, onde existe uma barreira de entrada de novas empresas em função, muitas vezes, da proteção patentária, além da necessidade de altos investimentos em P&D, das alianças sobre o controle para o fornecimentos de princípios ativos e da imagem das mesmas e as suas reputações como laboratórios líderes (CAPANEMA e PALMEIRA FILHO, 2004).

Geralmente, as grandes empresas do setor farmacêutico operam em quatro estágios dentro da cadeia produtiva, tidos como evolutivos, conforme proposta de classificação elaborado pela Comissão Econômica para América Latina e o Caribe (CEPAL), são eles: 1) pesquisa e desenvolvimento (P&D); 2) produção de farmoquímicos; 3) produção de especialidades farmacêuticas; 4) marketing e comercialização das especialidades farmacêuticas (PALMEIRA FILHO e KOO PAN, 2003).

As multinacionais de grande porte da indústria farmacêutica, em geral, executam os quatro estágios, e distribuem-se por vários países, a depender da infraestrutura que possa existir, usando mão das suas diversas estratégias globais (CAPANEMA e PALMEIRA FILHO, 2004).

A incorporação desses estágios ou pelo menos algum deles representa um avanço muito grande para que exista possibilidade de derrubar as barreiras competitivas (CNQ-CUT, 2015).

Os medicamentos podem ser divididos basicamente entre aqueles que possuem patente válida e aqueles com patente vencida, sendo que os primeiros podem, ainda, dividir-se em inovadores ou de desenvolvimento posterior e com atividade terapêutica similar ao dos

produtos sob patente, porém com estrutura química diferenciada (CNQ-CUT, 2015).

Além das características acima mencionadas, a indústria farmacêutica instituiu a patente forma de se proteger e possuir um longo período de vendas dos seus produtos sob o monopólio como forma de ter um retorno que compense os investimentos realizados para descoberta de medicamentos inovadores, além de cobrir os riscos inerentes a esse processo (CAPANEMA, 2006).

Existe, também, os medicamentos genéricos, que são aqueles vendidos pelo nome do princípio ativo, sem marca comercial e que possui biodisponibilidade e bioequivalência quando comparados com o medicamento de referência, diferente dos medicamentos similares que não possuem tais testes de comprovação, sendo que aqueles surgiram por volta da década de 1960 e que apresentam um custo menor na faixa de 30 a 50% quando comparados com os medicamentos de referência (CNQ-CUT, 2015).

Segundo Spitz e Wickham (2012) a indústria de medicamentos dos EUA obteve lucros surpreendentes entre os anos de 1988 e 2009, em que supera entre 3 e 37 vezes o lucro médio ao de outras indústrias.

Segundo o Instituto de Pesquisa Econômica e Aplicada (IPEA):

O acirramento da concorrência mundial determinou novas estratégias de crescimento por parte dos grandes laboratórios multinacionais, o que afetou o volume e a localização dos investimentos em expansão, assim como as decisões sobre operações de fusões e aquisições. Essas operações, em especial, foram utilizadas para a manutenção ou para a ampliação da posição competitiva dos grandes laboratórios multinacionais na indústria farmacêutica global (IPEA, 2003, p.7).

O mercado de medicamentos é altamente concentrado entre a América do Norte, Europa e Japão e chegam a responder em conjunto a 86% das vendas mundiais, onde os Estados Unidos é o maior mercado com cerca de 34%, seguido pelo Japão que consome cerca de 11%, seguido pela China com 8% (CNQ-CUT, 2015).

No entanto, alguns países como o Brasil, a Rússia, a China e a Índia estão entre os países que mais crescem nesse conjunto, ampliando as suas participações que eram de 23% em 2008 passando para cerca de 33% em 2017, e entre os cinco maiores mercados dois são países emergentes, sendo a China (2º) e o Brasil (4º) (CNQ-CUT, 2015).

Essa situação de concorrência permanente leva as empresas líderes a buscarem um contínuo aperfeiçoamento exatamente pela pressão da concorrência (CAPANEMA, 2006).

2.1.2 A Indústria farmacêutica brasileira

O surgimento das empresas brasileiras que deram origem à indústria farmacêutica foram iniciadas com as boticas, semelhante ao ocorrido com muitas outras empresas internacionais, onde os medicamentos eram elaborados com o objetivo precípua de tratar as enfermidades familiares (SILVA, 2014).

O boticário, profissional que preparava os medicamentos, tinha como base a farmacopeia para elaboração dos medicamentos, além da receita médica e, por vezes, fazia a preparação na presença do paciente e, esta condição evoluiu, posteriormente, para o surgimento das farmácias e Laboratórios Industriais Farmacêuticos (FERST, 2013; SINDUSFARMA, 2014; CRF-SP, 2014; SILVA, 2014).

A indústria farmacêutica brasileira teve o seu início no período compreendido entre os anos de 1890 e 1950, e possui uma relação muito próxima com o desenvolvimento da saúde pública, as práticas de saúde preventiva, além do combate as doenças infecciosas e com as pesquisas em saúde (TEIXEIRA, 2014).

Posteriormente, ao ocorrido com os países desenvolvidos (séc. XIX), a indústria farmacêutica no Brasil teve origem e evolução no período compreendido entre os anos de 1890 e 1950. As doenças infectocontagiosas, o quadro sanitário brasileiro decadente e os conhecimentos científicos da época, impulsionaram o estado brasileiro a fomentar os primeiros passos para o desenvolvimento da indústria farmacêutica no Brasil. (CRF-PR, 2012).

A evolução das atividades no âmbito farmacêutico que vai até o período compreendido até a Primeira Guerra Mundial, por volta de 1914, caracteriza-se pela importação de medicamentos e nascimento de produtos de origem nacional fabricados nas boticas (SILVA, 2014).

No período compreendido entre a Primeira Guerra Mundial a indústria farmoquímica teve um crescimento considerável e que deu suporte à evolução da indústria farmacêutica brasileira, ainda que existisse uma pesada dependência externa com a importação de insumos (LEMOS, 2008).

A década de 1950 foi marcada pela maior dependência nacional aos insumos importados para a fabricação de medicamentos e, paralelo a esta condição, a partir de 1956 esta condição foi ainda mais intensificada pela abertura econômica imposta pelo governo de

Juscelino Kubitschek, onde as empresas nacionais tiveram que concorrer diretamente com as internacionais (SILVA, 2014).

Neste período ocorreram algumas fusões entre as indústrias nacionais e as estrangeiras, além de algumas outras empresas brasileiras que tiveram que ser vendidas (LEMOS, 2008).

Já nas décadas de 1960 e 1970 não ocorreu nenhuma transformação significativa, permanecendo a mesma condição das décadas anteriores (LOBO, 2013).

Na década seguinte, com uma política desenvolvimentista, iniciou o processo de substituição das importações e surgiram outras estratégias macroeconômicas com medidas de controle de preços que influenciou de forma direta sobre o preço dos medicamentos (LOBO, 2013).

Já no período de transição entre a década de 1980 e 1990 ocorreram diversos fatores que permitiram novamente uma maior importação de fármacos que gerou inclusive a suspensão de inúmeros planos de produção para esses medicamentos (PALMEIRA FILHO e PAN, 2003; SILVA, 2014).

Segundo Lobo (2013), neste período, a junção das políticas liberais com o lobby das empresas multinacionais acabaram por instituir uma estrutura a favor das empresas estrangeiras.

Neste mesmo período, havia um elevado número de países que não reconhecia patentes, e isto dava abertura para que as indústrias nacionais fizessem cópias dos medicamentos de referência, inclusive com patente vigente, o que gerou a criação do segmento de medicamentos similares (CAPANEMA, 2006).

Devido à pressão realizada pelos países desenvolvidos, no final da década de 1990, que antes não se mostravam resistentes à prática do não reconhecimento de patentes, passaram a proibi-la e o Brasil também passou a aderir essa prática, quando aceitou o Acordo de Propriedade Intelectual (TRIPS) e, com isso, os medicamentos similares passaram a ser meras cópias de produtos com patente expirada (CAPANEMA, 2006).

O Acordo TRIPS, vigorado a partir do ano de 1995, determinou os padrões para a ocorrência de proteção à propriedade intelectual para os países membros da Organização Mundo de Comércio (OMC), e de forma geral, buscou harmonizar a legislação entre diversos países, algo que não tinha sido possível anteriormente (LEMOS, 2008; BARBIERI e CHAMAS, 2008; SILVA, 2014).

Diante de tal ocorrência, foi sancionada no Brasil a Lei de Propriedade Industrial, nº 9.279, de 14 de maio de 1996, mais conhecida como Lei de Patentes, que estabelecia novas regras para as patentes com base no acordo TRIPS e reestabeleceu esta condição para a produção de medicamentos (MATIAS-PEREIRA, 2003; SILVA, 2008; SILVA, 2014).

Nota-se que a indústria farmacêutica foi capaz de instituir a patente um instrumento poderoso e que é capaz de proporcionar para as mesmas períodos de vendas em monopólio e que gera retornos que compensam os investimentos realizados (SILVA, 2014).

Ocorreram neste período, diversos fatores que influenciaram nas características da indústria nacional, tais como, a abertura comercial e financeira entre 1988 e 1993, a liberação dos preços de 1991 a 1992, o lançamento do Plano Real em 1993, a Lei de Propriedade Industrial Brasileira em 1996, além do surgimento dos medicamentos genéricos em 1999, a criação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária em 1999 e a retomada dos preços dos medicamentos pela Câmara de Medicamentos em 2000 (SILVA, 2014).

Segundo Capanema (2006), em estudo pelo IPEA, na década de 1990 houve uma maior intensidade em relação à concorrência entre os laboratórios por conta de um maior custo e de forma contínua em Pesquisa, Desenvolvimento e Inovação para novos medicamentos, além do avanço na produção de medicamentos genéricos em grandes mercados ao redor do mundo. Em paralelo, as agências reguladoras ampliaram os mecanismos que visam reduzir os custos dos medicamentos.

Isto tudo demonstra que as medidas que foram impostas pelo processo de abertura comercial veio a comprometer de forma direta a indústria nacional, o que gerou estagnação da produção de medicamentos a nível interno ao passo que as importações vieram a aumentar de forma acelerada e isso tanto no segmento de insumos quando de medicamentos acabados. (HASENCLEVER, 2002; TRAJANO DA SILVA, 2003; SILVA, 2014).

Diante de um cenário adverso na década anterior, o fortalecimento da cadeia farmacêutica só foi possível com a retomada das políticas industriais a partir de 2003, onde um dos estímulos preponderantes deveu-se ao aumento da demanda, tendo em vista que milhões de brasileiros ascenderam para as faixas intermediárias de renda (GOMES *et al*, 2014).

A estrutura do mercado farmacêutico ficou dividida de forma que as empresas internacionais fabricavam e comercializam medicamentos inovadores, conhecidos como

medicamentos de marca, enquanto as indústrias nacionais são responsáveis pela produção e comercialização de produtos genéricos ou similares (CNQ-CUT, 2015).

Apesar do exposto, desde 2004, o mercado farmacêutico vem crescendo em um ritmo acelerado, percebido tanto na comparação das taxas de medicamentos produzidos, que chegou a cerca de 9% a.a. quanto em valor real, que chegou a 10% a.a. e atingiu R\$ 45 bilhões em 2012 (GOMES *et al*, 2014).

Em 2016, o valor das vendas no mercado brasileiro foi da ordem de R\$ 50,36 bilhões de reais, cerca de 12,60% superior ao ano anterior. Em dólares, as vendas alcançaram 14,6 bilhões, e demonstrou um crescimento de 7,5% em comparação a 2015. Já em relação as unidades, foram vendidas 3,55 bilhões de caixas de medicamentos, o que representou um acréscimo de 4,44% (SINDUSFARMA, 2017).

Em relação as vendas de medicamentos genéricos, em 2016 a participação alcançou 12,65%, onde as vendas em unidades (caixas), saltou de 18,64%, em 2009, para 30,84%, em 2016 (SINDUSFARMA, 2017).

Nota-se a partir disso, que o advento dos genéricos trouxe uma maior oportunidade de crescimento para as indústrias brasileiras e, ao mesmo tempo, contribuiu para o crescimento ao acumulares competências tecnológicas relacionadas à formulação e desenvolvimento de novos processos produtivos (GOMES *et al*, 2014).

Neste contexto, torna-se importante analisar o nível de acesso aos produtos farmacêuticos e em especial no mercado das “cópias da inovações”, ou seja, no mercado de medicamentos genéricos (CALDEIRA, 2010; SILVA, 2014).

Outra perspectiva importante observada no mercado brasileiro foi a de que os laboratórios de origem nacional representavam em 2012 cerca de 42,99 % das vendas em reais (R\$), com uma evolução para 46,34% em 2016. Paralelo a isto, os laboratórios de capital externo, que representavam 57,01% das vendas em reais (R\$), em 2012, reduziram as suas participações para cerca de 53,66% no ano de 2016 (SINDUSFARMA, 2017).

Fica evidente a perspectiva de ascensão do mercado farmacêutico nacional frente ao mercado mundial (SILVA, 2014).

A crescente participação das vendas dos laboratórios de capital nacional está ligada ao aumento da participação no mercado de medicamentos genéricos, como demonstrado (SINDUSFARMA, 2017).

Além disso, é possível perceber pela experiência internacional, que ainda existe

espaço significativo para expansão do mercado de medicamentos genéricos no país, tendo em vista que em países desenvolvidos e que possuem políticas mais sólidas em relação aos mesmos, essa participação fica na faixa de 60% a 80% em quantidade (GOMES *et al*, 2014).

Quando analisamos o ranking dos mercados mundiais, o Brasil que ocupava o 10º lugar em 2011 passará para o 5º lugar em 2021, e em 2016, o representou quase 2,5% do mercado farmacêutico mundial, ocupando neste momento o 8º lugar no ranking (SINDUSFARMA, 2017).

Em razão da concorrência acirrada no mercado farmacêutico, as indústrias nacionais vem buscando agregar valor aos seus produtos e buscando, também, uma expansão dos seus mercados e, assim, assegurar e ampliar a competitividade no mercado, no entanto, poucas indústrias dispõe de desenvolvimento de fabricação de insumos a exemplo da Libbs e da Cristália, que possuem diferencial competitivo com técnicas de biotecnologia e realizam pesquisa e desenvolvimento (GOMES *et al*, 2014).

Outro ponto de extrema importância é o investimento em Pesquisa & Desenvolvimento de novos produtos, onde a indústria mundial investe cerca de 15% de suas vendas e, no Brasil é de apenas 0,7%. Talvez por ser uma atividade muito complexa e que exige longos prazos para retorno, torna-se uma barreira de elevada dificuldade a ser enfrentada (CAPANEMA, 2006; CNQ-CUT, 2015).

Fica evidente a partir do exposto, que muitas tecnologias precisam ser internalizadas pela indústria farmacêutica nacional e que as estratégias comerciais ainda dominam grande parte do planejamento estratégico das empresas (GOMES *et al*, 2014).

O baixíssimo conhecimento em síntese química e, também de plataformas tecnológicas que viabilizem o desenvolvimento de inovações que envolvam um maior grau complexidade, quer sejam de novas moléculas ou medicamentos tornam-se pontos frágeis para que as indústrias nacionais tenham competitividade em longo prazo (GOMES *et al*, 2014)

Isto torna-se evidente quando se observa o déficit na balança comercial do país, neste setor, por conta da tendência na importação de insumos, matérias-primas e tecnologias não assimiladas e observadas pelo incremento na participação das importações que passou de 3,77% em 2015 para 4,65% em 2016 (SINDUSFARMA, 2017).

Apesar do exposto, a indústria farmacêutica nacional cumpre etapas de fundamental importância na curva de aprendizado para novas competências produtivas e tecnológicas

(GOMES *et al*, 2014).

As empresas líderes buscam continuamente o aperfeiçoamento sob constante pressão da concorrência e os investimentos e reestruturações societárias na indústria mundial acarretam efeitos na indústria nacional, uma vez que as empresas de capital externo ocupam posições de destaque no mercado nacional (CAPANEMA, 2006).

Apesar de tudo, a indústria farmacêutica tem sido um dos focos de ação da política industrial nacional (SILVA, 2014).

Um fator importante, também, são as oportunidades geradas a partir do mercado interno desenvolvido no país, além do amadurecimento da regulação sanitária e do desenvolvimento de políticas públicas capazes de trazer novas perspectivas para a indústria farmacêutica nacional (GOMES *et al*, 2014).

2.2 Boas Práticas de Fabricação e Regulamentação

2.2.1 Conceitos

O *current Good Manufacturing Practices* (cGMP) é uma sigla conhecida e ligada na maioria das vezes às atividades do *Food and Drug Administration* (FDA) dos Estados Unidos da América. Já no Brasil, a sigla correspondente é as Boas Práticas de Fabricação (BPF) definida pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) (BARROS, 2005).

Segundo a World Health Organization - WHO (2013), o GMP é parte da gestão da qualidade que garante que os produtos são consistentemente produzidos e controlados de acordo com os padrões de qualidade apropriados ao uso pretendido e conforme exigido pelas autoridades, ensaio clínico ou especificação do produto, além de estar preocupada tanto com a produção quanto com o Controle de Qualidade, em que destina-se principalmente ao gerenciando e minimização dos riscos inerentes à fabricação farmacêutica para garantir a qualidade, segurança e eficácia dos produtos.

Conforme definido na Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 17, de agosto de 2010 (ANVISA, 2010, p.6), as Boas Práticas de Fabricação (BPF) “é a parte da Garantia da Qualidade que assegura que os produtos são consistentemente produzidos e controlados, com padrões de qualidade apropriados para uso pretendido e requerido pelo registro”.

Ainda segundo a RDC nº 17 (ANVISA, 2010, p.1), “esta publicação tem objetivo de estabelecer os requisitos mínimos a serem seguidos na fabricação de medicamentos para padronizar a verificação do cumprimento das Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos (BPF) de uso humano durante as inspeções sanitárias”, em que o cumprimento das BPF está orientado primeiramente à diminuição dos riscos inerentes a qualquer produção farmacêutica, os quais não podem ser detectados somente pela realização de ensaios nos produtos terminados e que estão relacionados essencialmente contaminação cruzada, contaminação por partículas, troca ou mistura de produto.

As BPFs determinam que (CRF-PR, 2012):

(a) Os processos de fabricação de medicamentos devem, necessariamente, possuir definição clara e sistemática revisão a partir das experiências adquiridas no decorrer do. Além disso, devem ser capazes de produzir medicamentos, atendendo aos padrões de qualidade exigidos, além de atender às especificações;

(b) Todas as etapas consideradas críticas dentro do processo de fabricação ou, ainda, quaisquer alterações significativas ou de impacto devem ser validadas;

(c) Todas as áreas de produtivas devem possuir infra-estrutura necessária, e isto inclui desde: pessoal qualificado e devidamente treinado espaço e instalações adequadas aos processos; equipamentos e serviços condizentes; materiais, recipientes e rótulos revisados e adequados aos produtos produzidos; procedimentos e instruções aprovadas, revisadas e de conhecimento de todos os profissionais que as executam; armazenamento e transporte adequados e qualificados/validados; instalações, equipamentos e pessoal qualificados para cada processo e para que possa existir controle em processo;

(d) Todas as instruções ou procedimentos operacionais padrão devem ser descritos de forma clara, além de possuir linguagem inequívoca e possuírem aplicação específica às instalações utilizadas;

(e) Todos os operadores devem possuir treinamento a fim de que consigam desempenhar, de forma correta, as suas funções;

(f) Devem ser criados e realizados registros (manualmente e/ou através de instrumentos de registro) durante o processo produtivo a fim de se demonstrar que todas as etapas descritas nos procedimentos foram seguidas e, ainda, de que as quantidades e qualidade do produto estão conforme o planejado, além da existência de registros nos casos de ocorrências de desvios e ações de investigação;

g) Deve-se possuir registros que evidenciem desde a fabricação até a distribuição dos produtos, a fim de se possibilitar o completo rastreamento dos lotes, com posterior arquivamento e fácil acesso e localização;

(h) A forma de armazenamento deve ser adequada ao tipo de produto, além de que a forma de distribuição deve reduzir/minimizar quaisquer possibilidade de riscos à sua qualidade;

(i) Deve ser implantado um sistema que possua a capacidade de recolher qualquer lote do mercado, após a sua venda ou mesmo fornecimento;

(j) Todas as reclamações realizadas sobre os produtos comercializados devem ser investigadas, possuir registro e as causas dos desvios de qualidade, se for o caso, devem ser investigadas e documentadas, além de se tomarem ações no sentido de que haja prevenção de reincidências.

2.2.2 Problemas envolvendo medicamentos

No decorrer do tempo e da história é possível observar que as diversas descobertas ocorridas nos mais diversos setores impulsionaram a evolução de diversos setores e, neste sentido, o desenvolvimento da indústria e do comércio foram uma alavanca para a busca pelo inovador e para inúmeros avanços. Neste contexto, a industrialização e a pesquisa, foi capaz de se desenvolver e trazer inúmeros avanços na área da saúde e, com ela, o desenvolvimento de inúmeros medicamentos (DEUS e SÁ, 2011).

Não nos resta dúvidas de que a produção de medicamentos a nível industrial trouxe inúmeros benefícios para as populações de todo o mundo. No entanto, essa produção em larga escala também traz riscos, e estes são relacionados, algumas vezes, a falhas durante o processo de produção ou mesmo de desenvolvimento (DEUS e SÁ, 2011).

Em 1905, por exemplo, Upton Sinclair publicou o livro “*The Jungle*”, em que relatava as condições sanitárias extremamente preocupantes em que os animais sofriam abate, além de expor a forma de processamento realizado pelas indústrias frigoríficas, o que gerou impacto e atenção por parte da população quanto às condições de higiene e, também da falta de controle sanitário adequado (CALARGE *et al*, 2007).

Tal situação contribuiu para que os EUA criassem, ainda em 1906, um órgão

chamado *Pure Food and Drug Act*, que ficou responsável por estabelecer as condições de controle sanitário para alimentos e medicamentos (CALARGE *et al*, 2007).

Posteriormente, vários escândalos envolvendo erros no processo de fabricação de medicamentos e no controle de qualidade acabaram ocorrendo (DEUS e SÁ, 2011).

De acordo com o manual de registro de produto ANVISA (2012), a idade moderna, século XX, foi caracterizada pelo avanço da síntese química. Milhares de compostos e produtos foram lançados no mercado. A partir do contato do homem com estes agentes, vários episódios de exposições tóxicas aconteceram, a exemplo do que ocorreu em 1937, nos Estados Unidos, em que centenas de pacientes tratados por sulfanilamida foram a óbito (ZOTELLI, 2012).

Um dos primeiros incidentes conhecidos, trata-se da morte de cerca de 107 pessoas por intoxicação pela substância sulfanilamida ao ocorrer uma troca dos excipientes (KAWANO *et al*, 2006; CALARGE *et al*, 2007; DEUS e SÁ, 2011).

Posteriormente a este episódio, ocorreu em 1958 a contaminação cruzada com tabletes de vitamina com fins pediátricos com o hormônio estrógeno, o que ocasionou o aparecimento de características sexuais indesejadas em crianças (KAWANO *et al*, 2006; DEUS e SÁ, 2011).

Já em 1962, tabletes de isoniazida destinados ao tratamento de crianças foram contaminados por dietilbestrol, além de outro caso mais grave conhecido ter acontecido no mesmo ano, que foi má formação de fetos a partir do uso da Talidomida (BARROS, 2005; KAWANO *et al*, 2006; DEUS e SÁ, 2011).

No ano de 1964 ocorreu outro episódio nos EUA, que ao se preocupar com a situação de produtos de higiene pessoal, de toucador feminino e, também, de cosméticos, solicitou uma inspeção no mercado e acabou por descobrir que dos 127 fabricantes, cerca de 19,5% das amostras analisadas apresentavam contaminação microbiológica (BARROS, 2005).

No Brasil, assim como em outros países, a história da indústria farmacêutica também apresenta alguns episódios envolvendo produção e qualidade no fabrico de produtos. Destacam-se os casos do contraceptivo oral Microvlar® e do medicamento Celobar®, um contraste usado em exames radiológicos, o qual levou a óbito 20 pacientes em Goiânia (TUBINO e SIMONI, 2007; DEUS e SÁ, 2011).

2.2.3 Evolução histórica das Boas Práticas de Fabricação

Todos esses acontecimentos impulsionaram a criação das Good Manufacturing Practices (GMP), ou em português, Boas Práticas de Fabricação (BPF) pelo Food and Drugs Administration (FDA), em 1963, como uma recomendação sem que tivesse efeito legal naquele momento (MORETTO, 2001; FIOCCHI e MIGUEL, 2006).

Segundo Barros (2005), o GMP dividiu-se basicamente em duas versões, sendo uma versão norte americana e outra europeia, onde a primeira é parte do Código 21 da regulamentação federal, em que constamos requisitos de garantia da qualidade para produção de produtos farmacêuticos, já em relação à segunda versão, partiu-se da publicação pela Comissão Europeia do *Good Manufacturing Practices for Medical Products (GMP) in the European Communities*.

Posteriormente, já no ano de 1968, a Organização Mundial de Saúde (OMS) elaborou um documento semelhante e que tinha representava, à época, a opinião de especialistas de várias partes do mundo e não propriamente um critério da organização, e acabou sendo difundido entre diversos países ao redor do mundo. Esta documentação chegou a ser alterada através de resolução em 1975 (WHA 28.65) e que passou por algumas alterações até ser aprovada na 24ª Assembleia Mundial na OMS no ano de 1994 (MIGUEL, 1998; FIOCCHI e MIGUEL, 2006; ZOTELLI, 2012; CALARGE *et al*, 2007).

A partir de 1978, as BPF tomaram força de lei nos EUA, e as empresas que eram regidas pelo FDA passaram a ter que cumprir essas recomendações sob o risco de pena, caso fosse verificado o não cumprimento da norma, e que a partir de então, passou a ser aperfeiçoada e atualizada (MMEL, 2001; FIOCCHI e MIGUEL, 2003, PEREIRA FILHO e BARROCO, 2004; CALARGE *et al*, 2007).

No Brasil, a partir da publicação do Decreto nº 79.094 em janeiro de 1977, as empresas detentoras de registro de produtos farmacêuticos tiveram que ter as BPF instituídas (ZOTELLI, 2012).

Já em 1995 as BPF passaram a ter efeito legal com a publicação da Portaria SVS/MS nº16 do dia 06 de março. Contudo, a obrigação quanto ao cumprimento desta documentação só ocorreu com a publicação da Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 59 de 27 de junho de 2000 (ZOTELLI, 2012).

Em 19 de abril de 1999, foi criada pelo Ministério da Saúde, a ANVISA, em que se

buscou estruturar um modelo de trabalho com base nas agências americanas e europeias. Com a criação deste órgão, ficou evidente, posteriormente, a necessidade de revisão e atualização das legislações sanitárias vigentes até aquele momento. Foi então que em 13 de julho de 2001 foi publicada a RDC 134, que determinava que os fabricantes de medicamentos teriam que cumprir as diretrizes presentes nesse regulamento (BRASIL, 2001; FIOCCHI e MIGUEL, 2003; LARA e MOREIRA, 2003; CALARGE *et al*, 2007).

Equiparando-se ao contexto nacional de independência no tocante a produção industrial de medicamentos essenciais, a legislação sanitária brasileira atendendo anseios e exigências sanitárias cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), cuja missão é proteger e promover a saúde da população garantindo a segurança sanitária de produtos e serviços e participando da construção de seu acesso (CRF-PR, 2012).

No entanto, somente com a implementação da Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 134 de 2001 pela ANVISA as indústrias nacionais passaram a ter que cumprir os requisitos estabelecidos pela OMS e pelos acordos do Mercosul, em que essa resolução criou critérios de avaliação das BPF, e exigindo a atenção necessária buscando a qualidade e segurança nos processos produtivos das empresas (TORRES, 2002; FIOCCHI e MIGUEL, 2006; ZOTELLI, 2012).

As BPF foram o pilar estratégico da Vigilância Sanitária nacional para assegurar a qualidade dos produtos farmacêuticos (ZOTELLI, 2012).

No ano de 2002, a Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT) publicou a NBR 14.919 - Requisitos específicos para a aplicação da NBR ISO 9001 em conjunto com as Boas Práticas de Fabricação” - afim de harmonizá-la com as demais normas de qualidade deste órgão. (ABNT, 2002; MACEDO, 2003; CALARGE *et al*, 2007).

Em agosto de 2003, com a ANVISA publicou a Resolução – RDC nº 210. Esta resolução determinava os critérios de avaliação, com base no risco potencial de qualidade e segurança, inerentes aos processos produtivos de medicamentos, além de considerar a inobservância ou desobediência à norma de BPF uma infração de natureza sanitária, capaz de sujeitar o infrator às penalidades previstas na lei (FIOCCHI e MIGUEL, 2006).

Em 2003, ocorreu a publicação da RDC nº 210, como forma de atualização da legislação anteriormente lançada. Nesta resolução foram apresentadas as classificações e critérios de avaliação para o “Roteiro de Inspeção para Empresas Fabricantes de Medicamentos” com base nos riscos relacionados à qualidade e, também, à segurança dos

medicamentos, que são inerentes aos processos produtivos de medicamento, além dos requisitos para validação de processos, procedimentos de limpeza, metodologia analítica e qualificação de fornecedores, além de considerar que a inobservância, ou ainda, desobediência a esta legislação configuraria infração sanitária estando o infrator sujeito à penalidades previstas em lei (FIOCCHI e MIGUEL, 2006; DEUS e SÁ, 2011).

Posteriormente, algumas outras resoluções foram publicadas a fim de complementar os conceitos e ações necessárias ao cumprimento das Boas Práticas de Fabricação, e entre as quais: a RDC nº 249 de 2005, que dispõe sobre o Regulamento Técnico das Boas Práticas de Fabricação de Produtos Intermediários e Insumos Farmacêuticos Ativos, a RDC nº 204 de 2006, que dispõe sobre o Regulamento Técnico de Boas Práticas de Distribuição e Fracionamento de Insumos Farmacêuticos, além da e a RDC nº 67 de 2007, que dispõe sobre as Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para Uso Humano em farmácias (DEUS e SÁ, 2011).

No momento, a legislação vigente é a RDC nº 17 do ano de 2010, que incorporou em seu escopo os medicamentos destinados à ensaios clínicos, medicamentos fitoterápicos, além de alterar e manter em alguns casos outros temas já descritos na RDC nº 210 de 2003. Esta legislação, apesar de possuir rigor maior quanto aos padrões sanitários, apresenta certa flexibilidade ao fabricante de medicamentos nos quesitos relacionados ao controle de qualidade de processo e método, tendo em vista que permite medidas alternativas ao possibilitar a validação realizada por métodos do fabricante, desde que este assegure a qualidade do medicamento, considerando desta forma, as características tecnológicas e peculiaridades na produção do medicamento quando aplicado à diferentes empresas. (DEUS e SÁ, 2011).

2.2.4 Importância e benefícios da aplicação das Boas Práticas de Fabricação

Em uma época de crise econômica e com vários mercados registrando recessão, buscam-se diferentes abordagens e mudanças de paradigmas e, levando-se em conta a concorrência cada vez mais acirrada, urge, cada vez mais, as questões relacionadas a qualidade e a diminuição de custos para a sobrevivência de muitas empresas (CARVALHO, 2010).

Neste contexto, a qualidade na produção de medicamentos além de nunca se tornar algo que se possa exceder, acaba por se tornar um diferencial que é capaz promover empresas e pessoas a uma grau diferenciado e gerar satisfação e bem-estar (DEUS e SÁ, 2011).

Segundo Martinez (2007) a qualidade trata-se da totalidade das características de uma entidade que lhe confere a capacidade de satisfazer as necessidades explícitas e implícitas dos clientes ou, ainda, um estado ótimo de eficiência na ação de todos os elementos que constituem a existência da empresa.

Nota-se então, que as indústrias se baseiam na qualidade para manter os seus nomes e reputações, e não apenas comercializar medicamentos, mas também de mantê-las tanto para os produtos quanto para os serviços (DEUS e SÁ, 2011).

Na indústria farmacêutica, a definição de que a qualidade é a totalidade de atividades as quais devem ser conduzidas para alcançar os objetivos da empresa pode ser aceitável, no entanto não pode ser considerada totalmente satisfatória, tendo em vista que as considerações estratégicas e também econômicas das empresas não podem vir a interferir nos objetivos de qualidade por se tratar de produtos voltados à saúde humana (BARROS, 2005).

Outra perspectiva importante e que deve ser considerada, diz respeito aos objetivos da qualidade na indústria farmacêutica quando comparados com os demais setores industriais e que devem ser diferentes, onde os aspectos econômicos apresentam maior influência nos objetivos da qualidade, mas que nesta indústria não são aceitáveis, e isto pode explicar o porquê de algumas rotinas serem difíceis de serem modificadas, se não impossíveis, a fim de que haja maior eficácia e eficiência do processo (BARROS, 2005).

A garantia da qualidade possui elevada importância quando relacionada tanto à produção quanto ao desenvolvimento de produtos relacionados à saúde e ao cumprimento das legislações sanitárias de empresas que fabricam medicamentos, pois ajudam a favorecer a alocação de recursos às linhas de produção para que disponham de maior qualidade (MIGUEL, 1998; FIOCCHI e MIGUEL, 2006).

Palmeira Filho e Pan (2003) destacam que a principal diferença da indústria farmacêutica para as outras se dá principalmente pela necessidade daquela ter que adequar-se desde as instalações até os processos produtivos às normas de Boas Práticas de Fabricação para que assim, possuam autorização dos órgãos regulatórios para produzir

medicamentos.

A implantação de um sistema de garantia da qualidade é capaz de permitir que mecanismos os mecanismos de Boas Práticas de Fabricação serão aplicados na empresa e, como parte desse conjunto também o controle de qualidade, que se preocupa com o controle analítico das especificações desde a matéria-prima até o produto acabado, além da documentação gerada decorrente das análises de cada lote produzido (BARROS, 2005).

Além do exposto anteriormente, um sistema de garantia da qualidade deve assegurar a partir das BPF, também, o desenvolvimento, a produção, o controle de qualidade, definições de responsabilidades, realização dos controles necessários nas diferentes fases do processo produtivo, além das atividades de calibração de equipamentos, validação de processos e, também, um sistema de logística capaz de garantir que os insumos e os medicamentos serão armazenados, distribuídos e manuseados, de forma a garantir a qualidade (CALARGE *et al*, 2007; ZOTELLI, 2012).

As Boas Práticas de Fabricação possuem alguns outros elementos que são exigidos para o seu cumprimento e tratados nas legislações e guias, tais como, sanitização e higiene, reclamações, recolhimento de produtos, contratação de fabricação e/ou análise, autoinspeção, auditoria da qualidade, pessoal, instalações, equipamentos, materiais e documentação (BARROS, 2005).

São diversas as dificuldades encontradas pelas empresas para implantação das BPF, no entanto, desde o momento inicial já é possível verificar melhorias nos processos, tais como: melhoria da gestão organizacional, redução do número de reclamações dos produtos, diminuição dos custos relacionados a operação, redução de retrabalhos e rejeitos e substancial elevação da qualidade dos produtos e, isto tudo, demonstra que apesar da necessidade do cumprimento legal das BPF, este é capaz de trazer melhorias tanto no ambiente organizacional como de qualidade dos produtos (MACEDO, 2003; ZOTELLI, 2012).

Uma visão importante das BPF é acerca dos treinamentos que devem ser mantidos aos funcionários a fim de que se atendam os objetivos da empresa e, por conseguinte, aumentem a motivação e o envolvimento nas atividades, diminua a possibilidade de erros, além de abrir espaço para que ocorram nos funcionários a capacidade resolução e ação preventiva quanto aos problemas, além de haver uma comunicação mais harmônica e, com isto, é possível colher benefícios relacionados ao aumento da qualidade e produtividade e redução de retrabalhos e custos operacionais. (PEREIRA FILHO e BARROCO, 2004;

VENERENDA, 2004; CALARGE *et al*, 2007).

Diante deste contexto, é possível entender que a educação continuada dos profissionais que são envolvidos nos processos, aliada a adoção de novas tecnologias são capazes de trazer melhorias contínuas às empresas (CRF-PR, 2012).

Outra questão bem interessante de ser analisada, é que os gastos inicialmente dispendidos na implementação e controle de qualidade dos medicamentos acabam por se diluir com o retorno ocasionado pela redução dos desperdícios que fazem parte do processo de produção (DEUS e SÁ, 2011).

Conforme exposto por Barros (2005), a aplicação das BPF nos processos da indústria farmacêutica foi capaz de trazer um maior nível de conformidade aos aspectos de segurança, identificação, concentração e até mesmo pureza dos produtos.

Reitera-se ainda, que as BPF, além de serem parte da garantia da qualidade são muito importantes no controle e prevenção de contaminações, falhas e até mesmo misturas entre produtos ou insumos, mas para isso precisa-se aplicar as BPF de forma clara e transparente, além dos seus princípios básicos para que se consiga ter segurança, identificação, concentração e pureza dentro requeridos (BARROS, 2005).

Para o mercado nacional, a consolidação das BPF permitiu a existência de um padrão de produção, além de ter proporcionado uma maior segurança nos itens produzidos e uma diminuição dos erros de processos que levou, também, a uma redução do desperdício, aumentando a competitividade entre as diversas empresas e que vem a influenciar nos preços dos medicamentos, reduzindo-os. (FARIAS FILHO *et al*, 1999; DEUS e SÁ, 2011).

A entrada das indústrias estrangeiras no mercado brasileiro favoreceu uma maior concorrência e, com isso, a necessidade de produção de medicamentos com processo mais rigorosos e de maior qualidade e que trouxessem menor risco para a saúde dos consumidores (FARIAS FILHO *et al*, 1999; DEUS e SÁ, 2011).

Outro fator importante de desenvolvimento da indústria nacional com a aplicação das BPF é que as mesmas foram impulsionadas a realizar investimentos em novas tecnologias relacionadas aos processos a fim de assegurar uma maior qualidade aos medicamentos (FARIAS FILHO *et al*, 1999; DEUS e SÁ, 2011).

Isso evidencia o maior impacto da implementação das BPF, que acaba por ser o aumento da qualidade dos medicamentos que chegam aos consumidores e que de forma indireta traz benefícios ao seu estado de saúde da população (DEUS e SÁ, 2011).

Pelo fato dos fabricantes de medicamentos estarem mais empenhados ao cumprimento das BPF e em manter a qualidade da produção, também, pela questão competitiva, acaba ocorrendo de forma benéfica uma redução dos custos operacionais e, com isto um aumento da eficiência dos processos e que acabam por levar a um aumento da eficiência dos processos produtivos com uma consequente otimização dos recursos e diminuição dos desperdícios (CARVALHO, 2010).

Estas exigências de cumprimento das BPF pelas agências regulatórias tanto nacionais quanto internacionais acabam por promover uma maior eficiência dos processos produtivos (CARVALHO, 2010).

Como dito anteriormente, estas ferramentas são constituídas de regras cuidadosamente criadas e implantadas através de procedimentos padrões, treinamentos e verificação exaustiva de atividades, documentação, postura / disciplina (cultura) de operadores e funcionários de atividade de suporte (manutenção, controle, etc.). Ou seja, são atividades paralelas ao processo produtivo criando fluxos de informação e decisão e, portanto, devem ser analisadas para que se identifique sua influência (como atividades) nos fluxos operacionais e consequentemente na eficácia e eficiência (efetividade) da manufatura farmacêutica (BARROS, 2005).

2.3 CONTROLE ESTATÍSTICO DE PROCESSOS

De acordo com a definição de Taguchi, um produto ou serviço de qualidade é aquele que atende às especificações, atingindo o valor alvo com menor variabilidade possível em torno dele (RIBEIRO e ten CATEN, 2012).

Todo produto possui elementos que em conjunto descrevem a sua adequação ao uso, e esses elementos são, com frequência, chamados de características da qualidade ou indicadores de desempenho (RIBEIRO e ten CATEN, 2012).

Segundo Montgomery (2004), essas características de qualidade podem ser de diversos tipos, e subdividirem-se em: físicas (comprimento, largura, voltagem, viscosidade); sensoriais (gosto, aparência, cor); e de orientação temporal (confiabilidade, durabilidade, praticidade).

Segundo Correa *et al* (2015), não existe processo perfeito e sempre existirão desvios

que originarão produtos fora das especificações, no entanto, é possível observar estatisticamente que é impossível se ter defeito nulo, porém, quanto mais próximo se conseguir ter resultados dentro da especificação o processo pode ser considerado mais confiável.

Um fato importante é que a detecção dos defeitos possa ser realizada o mais breve possível, para que assim sejam evitados desperdícios de mão-de-obra e adição de matéria-prima a um produto defeituoso ou não conforme (CANHOTA, 2013).

Neste contexto, o Controle Estatístico de Processo (CEP) objetiva a detecção da ocorrência das causas dos desvios de forma a possibilitar a sua investigação e desenvolvimento de ações corretivas (CORREA *et al*, 2015).

O CEP, se inserido dentro da empresa e em um programa de melhoria contínua, e com a aplicação e utilização de técnicas estatísticas adequadas, é capaz de trazer uma análise do comportamento dos processos fabris para que se possam efetuar ações corretivas e mantê-los dentro dos objetivos da empresa e em condições preestabelecidas, a fim de se evitar a produção de produtos com qualidade inferior e melhorar continuamente a qualidade da produção para a satisfação dos consumidores. Com isso, existe a possibilidade de se maximizar a produtividade, identificar e eliminar os fatores que causam variação no processo e reduzir a necessidade de inspeção de produtos (GALUCH, 2002).

Segundo Galuch (2002), o CEP trata-se de um método preventivo, em que se compara continuamente os resultados de um processo com um padrão especificado, para que se possa identificar, utilizando-se dos dados estatísticos gerados, as tendências para variações significativas e, assim, eliminá-las e controlá-las com o objetivo de reduzi-las, além de ser uma metodologia que permite conhecer melhor o processo para que possa mantê-lo sob controle estatístico e, assim, melhorar a sua capacidade.

O fundamento essencial do CEP é o acompanhamento dos processos através do comportamento das estatísticas das suas saídas, de forma a separar as causas naturais das especiais de variação para que ações corretivas possam ser tomadas quando causas especiais forem detectadas (CORRÊA e CORRÊA, 2004).

O CEP pode ser descrito, também, com um conjunto de ferramentas de monitoramento on-line da qualidade, com as quais se consegue uma descrição detalhada de como o processo se comporta para que se possa identificar a sua variabilidade e possibilitar o seu controle no decorrer do tempo, utilizando-se da coleta contínua dos dados com a

análise e bloqueio das causas especiais que causam as instabilidades do processo (ALENCAR *et al*, 2004; MARTINS *et al*, 2008).

Algumas ferramentas são utilizadas para o Controle Estatístico de Processos, e dentre as mais importantes temos: Histograma, Gráfico de controle, Gráfico de Pareto, Diagrama de causa-e-efeito, Diagrama de concentração de defeito, Diagrama de dispersão e Folha de Verificação. No entanto, o Gráfico de Controle é conhecido como a mais poderosa ferramenta do CEP (MONTGOMERY, 2004).

Como dito anteriormente, uma das mais importantes ferramentas utilizadas no CEP são as cartas ou gráficos de controle, eles possibilitam a detecção dos desvios, a partir da comparação com os parâmetros estabelecidos para o processo e identificação dos fatores que causam a não conformidade, e consequente diminuição de produtos dentro das especificações e, também, aumento dos custos de produção. Ao ser utilizado o CEP, há necessidade de que o processo mostre-se estatisticamente estável e sem a presença de causas especiais de variação (ALENCAR *et al*, 2005; GRANJEIRO-JUNIOR *et al*, 2012).

Essas metodologias e técnicas estatísticas são conhecidas há décadas, mas sua aplicação era limitada até os anos 80, e, ao longo dos anos, vêm se tornando cada vez mais amplamente utilizadas e aceitas (GALUCH, 2002).

2.3.1 Definições sobre processo

Os processos são classificados em dois tipos: 1) empresarial ou de gerenciamento que é aquele que dá apoio ao processo produtivo e gera serviço, como exemplo, pode-se citar o planejamento do processo de produção; 2) produtivo ou de manufatura que é aquele que visa transformar matérias-primas em produtos (GALUCH, 2002).

O processo é uma combinação de equipamentos, insumos, métodos, procedimentos e pessoas, que tem o objetivo de fabricar um bem ou mesmo realizar o fornecimento de um serviço (efeito) (RIBEIRO e ten CATEN, 2012).

Ou ainda, tratam-se de conjuntos de atividades que possuem como características a definição de parâmetros e medidas que se iniciam e terminam com a satisfação dos clientes (GALUCH, 2002).

Conforme expôs Galuch (2002) quando realizou o levantamento dos conceitos de

processos em diversos autores, pode-se compreender diversas definições, conforme a seguir:

Para Harrington (1993) citado por Galuch (2002, p.24), “processo é qualquer atividade que recebe uma entrada (input), agrega-lhe valor e gera uma saída (output) para um cliente interno ou externo”.

Já para Davenport (1994) citado por Galuch (2002, p.24), “processo é um conjunto de atividades estruturadas e medidas, destinadas a resultar um produto especificado para um determinado cliente ou mercado, onde uma ordenação específica das atividades de trabalho, no tempo e no espaço, tendo um início e um fim, e as entradas (inputs) e saídas (outputs) definidos claramente: uma estrutura para a ação”.

Juran (1997) citado por Galuch (2002, p.24) definiu processo como “uma série sistemática de ações dirigidas à realização de uma meta.”

E para Rangel (1995) citado por Galuch (2002, p.24), “processo significa um conjunto de atividades predeterminadas que são feitas para gerar produtos ou serviços que atendam às necessidades dos clientes”.

2.3.2 Variabilidade

Se chegarmos a comparar duas unidades quaisquer de produtos produzidos pelo mesmo processo, notaremos que jamais serão iguais. É aí que percebemos que a variabilidade sempre está presente em qualquer processo produtivo, não importando o quão bem projetado e operado tenha sido (RIBEIRO e ten CATEN, 2012).

Para que se consiga gerir o processo de forma adequada e reduzir a sua variabilidade, é importante que se investigue as causas da variabilidade, e o primeiro passo para isso é fazer a distinção entre as causas comuns e as causas especiais (RIBEIRO e ten CATEN, 2012).

Deming (1986) expõe, inclusive, que a falta de conhecimento na identificação entre causas comuns e especiais pode levar a uma maior variabilidade do processo e conseqüente aumento dos custos, principalmente quando se tratam as causas comuns como especiais e, no caso contrário, pode-se incorporar ao processo as causas especiais corre-se o risco se considerar aceitável o que deveria ser rejeitado (RIBEIRO e ten CATEN, 2012).

Todo processo, por mais bem projetado e controlado que possa ser, possuirá na sua variabilidade componentes impossíveis de serem eliminados. Tratam-se, portanto, de variabilidades naturais ao processo e que são parte de pequenas perturbações, ou ainda, de causas aleatórias ou comuns e que nada se pode fazer, pois são efeitos conjuntos mínimos e que são inevitáveis e com as quais é preciso conviver, mesmo quando o processo está trabalhando sob condições normais de operação (COSTA *et al*, 2005).

No entanto, nenhum processo deixa de sofrer influência da ocorrência ocasional de perturbações consideradas maiores e que não seguem um padrão aleatório, chamadas de causas especiais, ou seja, tratam-se de problemas ou modos de operação anormais ao processo e que são consideradas falhas de operação, pois fazer com que o processo se desloque do seu padrão natural de operação e causam alterações na forma, tendência central ou, ainda, variabilidade das características de qualidade, de forma a reduzir o desempenho do processo e necessitam ser identificadas para que possam ser neutralizadas, tendo em vista que causam prejuízos econômicos (COSTA *et al*, 2005).

Um processo que apresenta apenas as causas comuns atuando é dito um processo estável ou sob controle, pois apresenta sempre a mesma variabilidade ao longo do tempo.

2.3.3 Ferramentas do Controle Estatístico de Processos

Como bem expressou OAKLAND (1994):

Os números e informações constituem a base de entendimento, decisões e ações, na busca do melhoramento contínuo dos métodos utilizados nos processos, portanto, é essencial que haja um cuidadoso sistema de coleta, registro e apresentação de dados (OAKLAND, 1994, p. 217)

Diante do exposto, foram desenvolvidas técnicas a fim de facilitar a aplicação dos conceitos e gerenciamento da qualidade, com o uso de diversas ferramentas de coleta e, também, de apresentação de informações, em que se objetiva realizar a coleta de dados com a posterior apresentação de informações de forma simples e estruturada (GALUCH, 2002).

Essa compreensão dos processos para que possam ser melhorados através de uma sistematização na sua abordagem, traz a necessidade de conhecimento de diversas ferramentas que podem ser aplicadas para o Controle Estatístico de Processo (OAKLAND, 1994).

A seguir, encontram-se breves descrições de cada técnica, conforme descrito nas obras de Oakland (1994) e Walton (1989):

- Fluxograma: é uma forma de descrever como o processo funciona permitindo um entendimento rápido, onde é possível assegurar a compreensão dos inputs e do fluxo do processo. Deve-se ordenar a sequência de etapas exigidas para a operação e no seu preparo são utilizados alguns símbolos padrões.

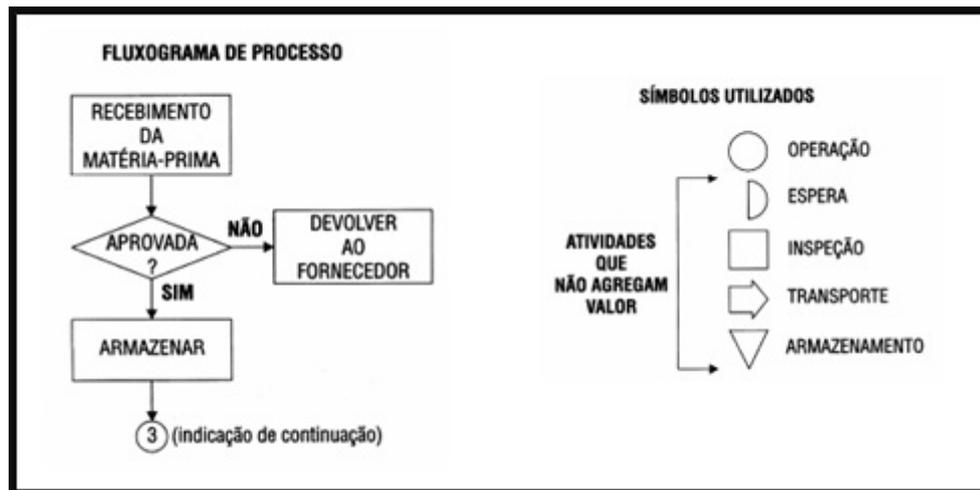


Figura 1 – Exemplo de fluxograma de processo

FONTE: Retirado de <<http://files.qualipro.webnode.com/200000167-78fd07af13/Fluxograma.jpg>> Acesso em: 13 ago 2017.

- Diagrama de Pareto: é uma forma de distribuição em que se utiliza gráficos de barras verticais com a ordenação das frequências das ocorrências, geralmente, da maior para a menor de forma a permitir a priorização dos problemas conforme seu grau de importância, possibilitando a concentração de esforços.

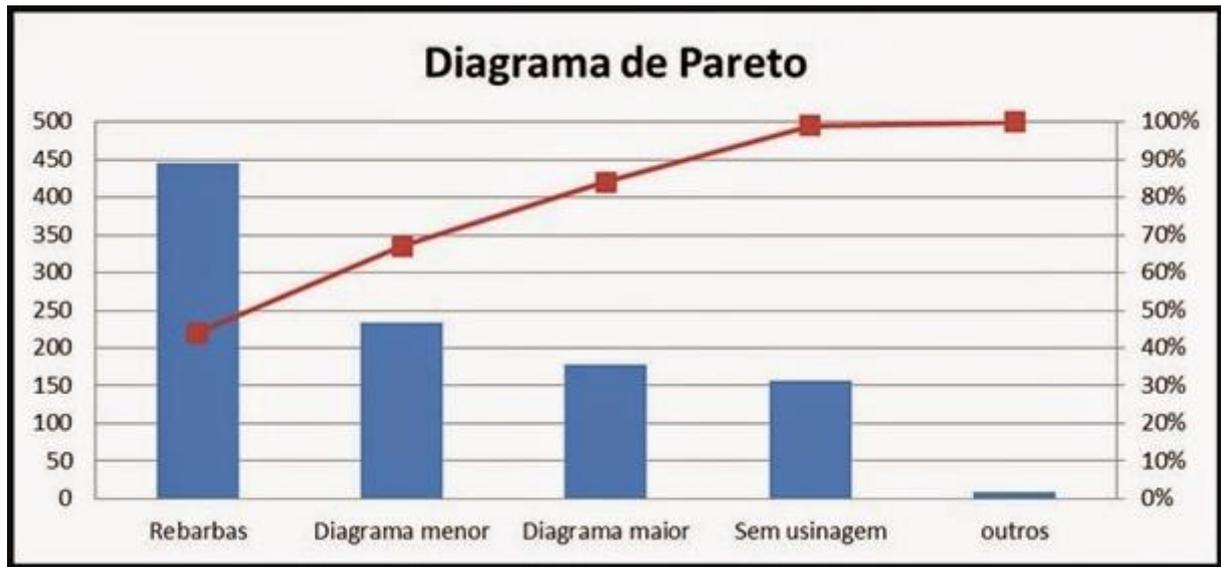


Figura 2 – Exemplo de Diagrama de Pareto

FONTE: Retirado de <<http://1.bp.blogspot.com/-U5HqdzZ-1Uc/VAk0j8MXErI/AAAAAAAAACc8/QVr5NSbWIXc/s1600/diagrama-de-pareto-gr%C3%A1fico.jpg>> Acesso em: 13 ago 2017.

- Histograma: este recurso gráfico é composto por um diagrama de colunas ou barras, onde a base de cada retângulo representa uma classe e a altura representa a quantidade ou frequência com que o valor de cada classe ocorre dentro de intervalos de valores especificados. Esta representação é capaz de identificar anormalidades no processo e a simetria do mesmo em relação à média.

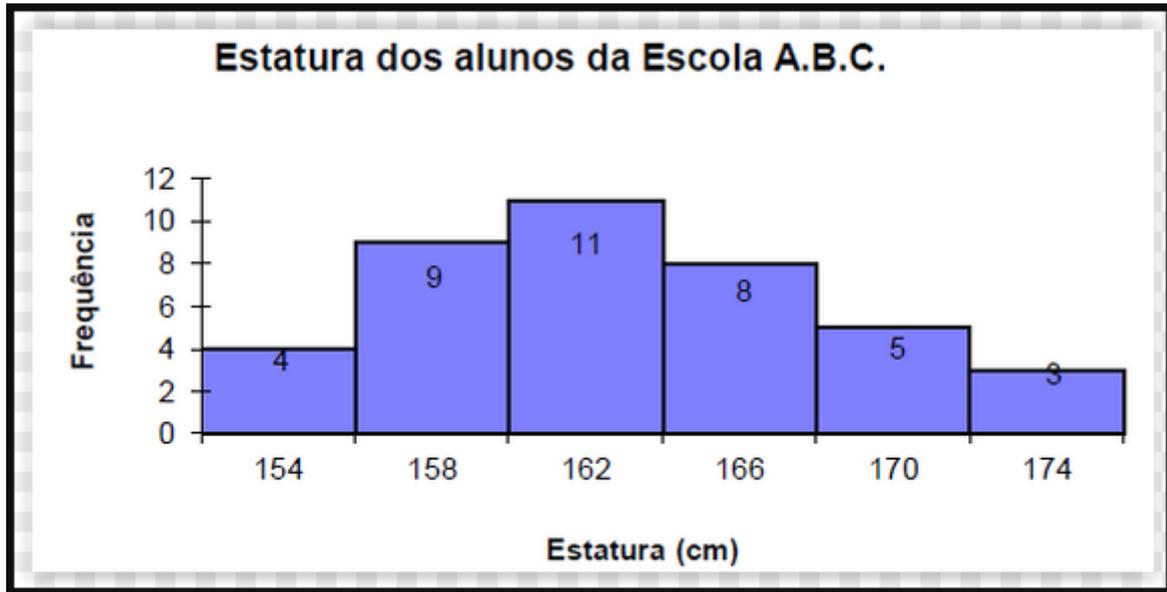


Figura 3 – Exemplo de Histograma

FONTE: Retirado de http://professorguru.com.br/___impro/1/imagens-graficos-estatisticos/18-histograma.PNG?etag=%2238ab-5870fa78%22&sourceContentType=image%2Fpng&ignoreAspectRatio&resize=574%2B288&extract=0%2B0%2B572%2B288 Acesso em: 13 ago 2017.

- Diagrama de Causa e Efeito: também conhecido como diagrama de Ishikawa ou diagrama de espinha de peixe, é uma maneira útil de se analisar os inputs que afetam a qualidade. Nesta representação, o efeito ou incidente que está em investigação aparece na ponta de uma flecha horizontal no eixo principal, e as causas potenciais são representadas por setas que se prolongam até a causa principal em forma de ramificação.

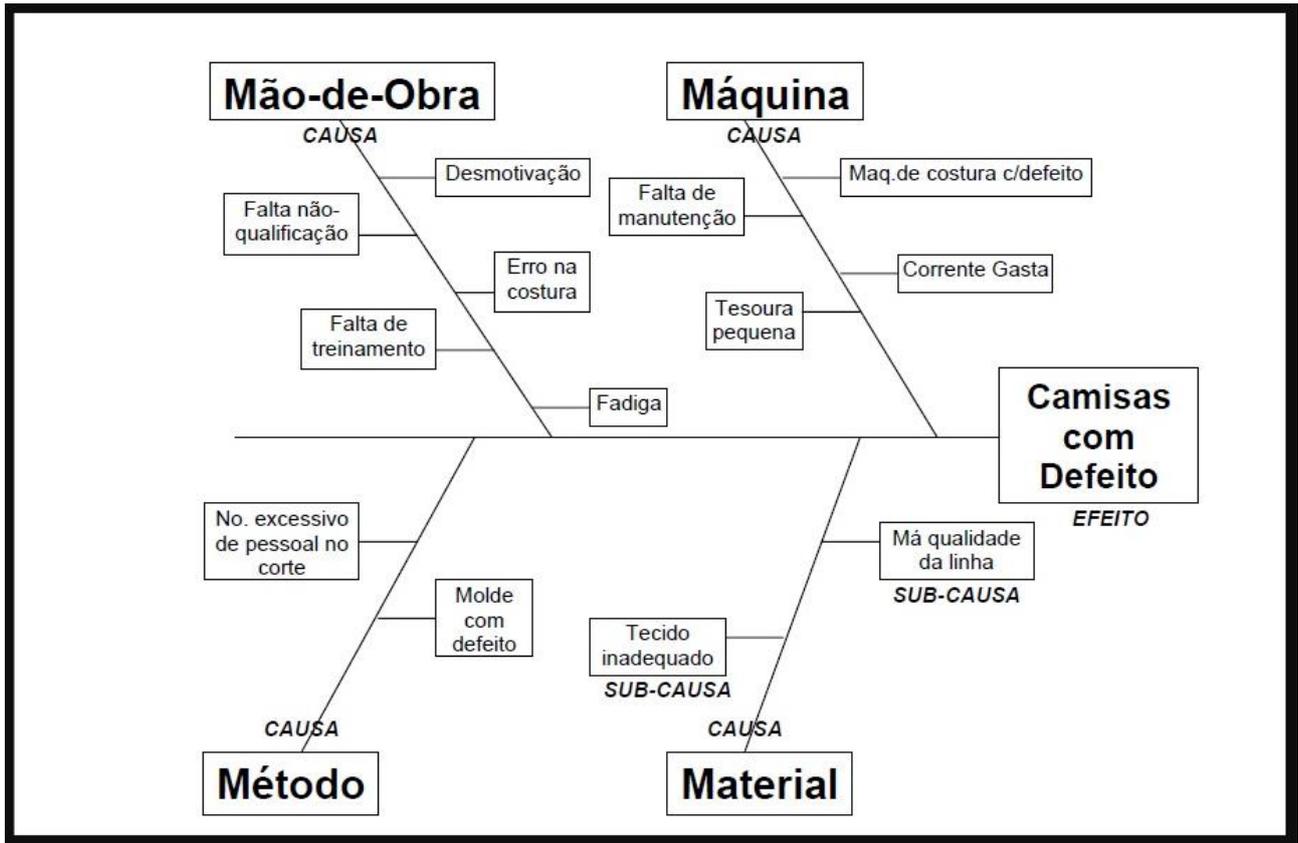


Figura 4 – Exemplo de Diagrama de causa e efeito

FONTE: Retirado de <http://professorguru.com.br/___impro/1/imagens-graficos-estatisticos/18-histograma.PNG?etag=%2238ab-5870fa78%22&sourceContentType=image%2Fpng&ignoreAspectRatio&resize=574%2B288&extract=0%2B0%2B572%2B288> Acesso em: 13 ago 2017.

- Diagrama de dispersão: neste método é possível representar a relação entre duas variáveis por um simples gráfico X-Y dos dois conjuntos de dados, onde o agrupamento de pontos resultantes no diagrama revela se existe ou não uma correlação forte ou fraca, positiva ou negativa entre os parâmetros.

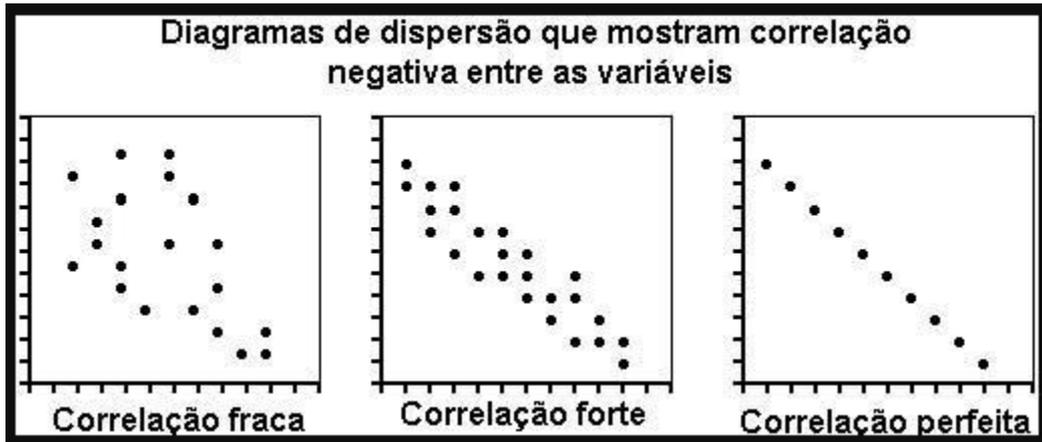


Figura 5 – Exemplos de Diagramas de dispersão

FONTE: Retirado de <<https://sandrocan.files.wordpress.com/2009/11/dispersao-negativa.jpg?w=595>> Acesso em: 13 ago 2017.

- Diagrama de Linha: também conhecido como gráfico de linha, é tido como um dos instrumentos estatísticos mais simples. Esta ferramenta serve para visualizar tendências nos dados em intervalos de tempo, em que é composto por dois eixos, sendo um vertical e outro horizontal, e por uma linha em que se mostra a evolução de um processo.



Figura 6 – Exemplos de Diagramas de Linha

FONTE: Retirado de <<http://portaldoprofessor.mec.gov.br/storage/discovirtual/galerias/imagem/0000000977/0000010820.jpg>> Acesso em: 13 ago 2017.

- Gráficos de controle: trata-se de um método para análise e ajuste da variação de um processo em função do tempo, onde os dados são plotados com relação ao tempo ou número de amostra, podendo-se realizar o controle para dados variáveis ou atributos.

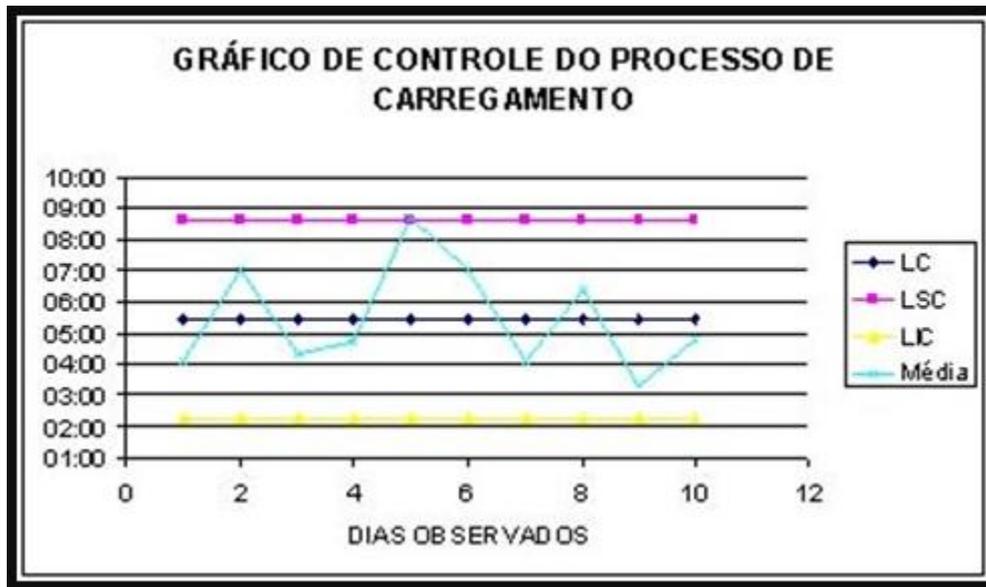


Figura 7 – Exemplos de Gráfico de Controle

FONTE: Retirado de <[http://files.qualipro.webnode.com/200000179-e420fe6159/Grafico %20de%20controle.jpg](http://files.qualipro.webnode.com/200000179-e420fe6159/Grafico%20de%20controle.jpg)> Acesso em: 13 ago 2017.

2.3.4 Gráficos de Controle

Os Gráficos de Controle tratam-se de um dos instrumentos básicos do CEP, e que são capazes de verificar se um processo está sob controle e como ele permanece em um dado período de tempo, além de terem um forte suporte teórico e transparente a quem os usa (PALADINI, 2002).

As cartas ou gráficos de controle são as ferramentas principais utilizadas no controle estatístico de processo (CEP) e têm, como objetivo, detectar desvios de parâmetros representativos do processo, reduzindo a quantidade de produtos fora de especificação e custos de produção (ALENCAR *et al*, 2007b; MARTINS *et al*, 2008).

Esses gráficos são capazes de analisar o comportamento do processo de fabricação por efetuar medições de variáveis que sejam de interesse em pontos espaçados no tempo

com o conseqüente registro dos resultados, de forma a permitir uma atuação sob o processo preventivamente e, assim realizar ações corretivas no momento em que forem detectados os desvios, a fim de mantê-los em condições pré-definidas. Por isso, possuem papel fundamental perante a aceitação do produto, ao permitir a verificação da estabilidade do processo juntamente com a homogeneidade do produto, além de trazer a garantia da qualidade futura dos itens produzidos, onde os dados de entrada podem ser medições de parâmetros intrínsecos ao processo ou, ainda, de características de qualidade que sejam de interesse (GALUCH, 2002; ALENCAR *et al*, 2007b; MARTINS *et al*, 2008).

Essas ferramentas são recomendadas, por vezes, para o controle da qualidade de materiais, bateladas e até mesmo itens de montagem, por poder em se avaliar o processo produtivo e verificar se o mesmo está sob controle ao avaliar o seu desempenho no decorrer do tempo (FEIGENBAUM, 1994; GALUCH, 2002).

Segundo Galuch (2002), os gráficos de controle podem ser utilizados para as seguintes situações: alcançar um estado de controle estatístico, monitorar um processo, determinar a aptidão do processo, quando houver necessidade de testes destrutivos.

Tratam-se de representações temporais geradas a partir dos valores medidos das variáveis de interesse em pontos espaçados do tempo no eixo vertical, e os pontos no tempo, em que as medições são realizadas no eixo horizontal e que são interpretadas em função de linhas horizontais, também chamadas de Limite Superior de Controle (LSC), Linha Média (LM) e Limite inferior de Controle (LIC) (MARTINS, 2008).

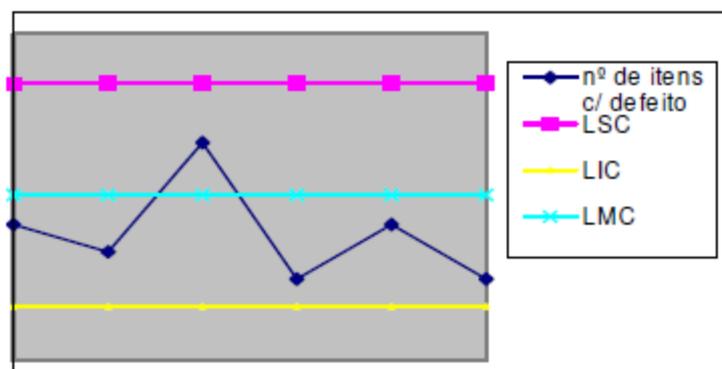


Figura 8 – Exemplo de Gráfico de Controle

FONTE: GALUCH, 2002.

De forma mais simplista, deve-se associar os eixos do gráfico às medidas definidas

para a característica da qualidade que se deseja avaliar (eixo das ordenadas) com as amostras que são retiradas do processo, em ordem sequencial, e que são representadas cronologicamente obtidas (eixo das abcissas) (PALADINI, 2002).

A sua utilização parte do pressuposto de que o processo seja estatisticamente estável, ou seja, sem a presença de causas especiais de variação ou que as sucessivas amostragens realizadas sejam capazes de representar um conjunto de valores que sejam independentes e/ou não correlacionados, e o que é interessante de se observar, é que essas condições nem sempre são atendidas o mesmo de forma incorreta e com a ocorrência de alguns pontos fora ou próximos dos limites da carta sem que de fato se esteja sob a ação de uma causa especial (ALENCAR, 2004).

Segundo Paladini (2002), ao longo do gráfico é mostrada a situação do processo em cada fase do seu desenvolvimento e a sua tendência central, além de que a curva é capaz de mostrar a variabilidade em torno do valor central, que é a própria medida do processo, onde a maior importância desse estudo é a análise da tendência do processo e se o mesmo tende a permanecer sob controle ou não e, neste sentido, nos cabe separar os gráficos de controle que descrevem a avaliação da qualidade por atributos daqueles que mostram as avaliações feitas por variáveis.

2.3.4.1 *Gráfico de Controle para Variáveis*

Como bem foi exposto:

Variáveis são características de qualidade que são mensuráveis, como, por exemplo: o diâmetro de um rolamento, uma resistência elétrica, o tempo de atendimento de um pedido, etc. Muitos processos têm características mensuráveis, assim há um amplo espaço para o uso das cartas para variáveis (RIBEIRO e ten CATEN, 2012, p.30).

Os gráficos ou cartas de controle para variáveis estudam o comportamento de medições em uma escala contínua, como por exemplo, comprimento, concentração, peso, etc, além de que possuem mais informações quando comparados com os gráficos de atributos e isto faz com que sejam mais utilizados no CEP (GALUCH, 2002).

As variáveis acabam por fornecer informações mais precisas das características que se deseja representar, de forma a permitir a identificação da magnitude e, também, o sentido do defeito somado ao fato de poder-se trabalhar com amostras menores (GALUCH, 2002). No entanto, as dificuldades no seu uso dão-se por conta da demora e custo de medição

(GALUCH, 2002).

Para estes gráficos monitora-se duas cartas de controle de forma simultânea, onde um trata-se do monitoramento da tendência central e o outro da variabilidade do processo (RIBEIRO e ten CATEN, 2012).

As variáveis podem ainda seguir várias distribuições de probabilidade, onde a mais típica é a Normal, em que é definida por um parâmetro de localização e outro de variabilidade, respectivamente, pela carta de média para detectar a tendência central do processo e a carta de amplitude para detectar a mudança na variabilidade do processo (RIBEIRO e ten CATEN, 2012).

Aplica-se, diante da diversidade de distribuições de probabilidade existentes, o Teorema do Limite Central em que se estabelece que a distribuição da soma de n variáveis aleatórias independentes é aproximadamente normal, independente das distribuições individuais das variáveis. A partir disso, tem-se a distribuição amostral das médias e os seguintes parâmetros (MONTGOMERY, 2004; RIBEIRO e ten CATEN, 2012):

- Média

$$\bar{\bar{x}} = \mu \quad (\text{Equação 1})$$

onde, $\bar{\bar{x}}$ representa a média das médias amostrais e μ representa a média dos valores individuais da população.

- Desvio-padrão

$$\sigma_x = \frac{\sigma}{\sqrt{n}} \quad (\text{Equação 2})$$

onde, σ_x representa o desvio-padrão das médias amostrais, σ representa o desvio-padrão dos valores individuais da população e n representa o tamanho da amostra.

Já os limites de controle, são intervalos de confiança em torno da média, onde são calculados, de forma a considerar que se não houver mudança no processo e, conseqüentemente, sem a presença de causas especiais atuando, a probabilidade da amostra cair dentro dos limites é de 99,73%, no entanto se houver a presença de causas especiais atuando, a probabilidade de a mesmas pertencer ao processo é de 0,27% (RIBEIRO e ten CATEN, 2012).

Para as variáveis existem quatro tipos de gráficos que podem ser usados (SOARES, 2001; GALUCH, 2002; RIBEIRO e ten CATEN, 2012).

Gráfico “X e R” (média e amplitude)

Nestes gráficos são registradas as médias amostrais e a variabilidade do processo é monitorada da amplitude. Eles são de fácil elaboração de cálculos, no entanto, indicam com menor segurança a variabilidade que pode estar ocorrendo no processo. Apresenta facilidade na elaboração dos cálculos, porém indica com menor segurança a variabilidade do processo. Em geral, esses gráficos quando o tamanho da amostra é menor que 6 ($n < 6$).

- Limites de controle para médias

$$LSC = \bar{\bar{x}} + A_2 \bar{R} \quad (\text{Equação 3})$$

onde, A_2 é uma constante que depende do tamanho da amostra.

$$LIC = \bar{\bar{x}} - A_2 \bar{R} \quad (\text{Equação 4})$$

onde, A_2 é uma constante que depende do tamanho da amostra.

- Limites de controle para amplitudes

$$LSC = D_4 \bar{R} \quad (\text{Equação 5})$$

onde, D_4 é uma constante que depende do tamanho da amostra.

$$LIC = D_3 \bar{R} \quad (\text{Equação 6})$$

onde, D_3 é uma constante que depende do tamanho da amostra.

Gráfico “ X e s” (média e desvio-padrão)

n	2	3	4	5	6	7	8	9	10	15	20
D_4	3,27	2,57	2,28	2,11	2,00	1,92	1,86	1,82	1,78	1,65	1,59
D_3	0	0	0	0	0	0,08	0,14	0,18	0,22	0,35	0,42
d_2	1,13	1,69	2,06	2,33	2,53	2,70	2,85	2,97	3,08	3,47	3,74
A_2	1,88	1,02	0,73	0,58	0,48	0,42	0,37	0,34	0,31	0,22	0,18

Tabela 1 – Valores de D_4 , D_3 , d_2 e A_2

FONTE: RIBEIRO e ten CATEN, 2012.

Neste caso, as médias amostrais são registradas e a variabilidade monitorada a partir do desvio-padrão. O monitoramento a partir do desvio-padrão é considerado um indicador mais eficiente para demonstrar a variabilidade, no entanto, o seu uso é aconselhável para amostras grandes. As fórmulas para construção do gráfico são demonstradas conforme a seguir:

- Desvio-padrão

$$s = \sqrt{\frac{\sum (x_i - \bar{x})^2}{n-1}} = \sqrt{\frac{\sum x_i^2 - n\bar{x}^2}{n-1}} = \sqrt{\frac{x_1^2 + \bar{x}^2 + \dots + x_i^2 - n\bar{x}^2}{n-1}} \quad (\text{Equação 7})$$

onde, x_i representa a média da amostra individual e n representa o tamanho da amostras amostras.

- Limites de controle da média

$$LSC = \bar{\bar{x}} + A_2\bar{s} \quad (\text{Equação 8})$$

onde, A_3 é uma constante que depende do tamanho da amostra.

$$LIC = \bar{x} - A_3\bar{s} \quad (\text{Equação 9})$$

onde, A_3 é uma constante que depende do tamanho da amostra.

- Limites de controle para o desvio-padrão

$$LSC = B_4\bar{s} \quad (\text{Equação 10})$$

onde, B_4 é uma constante que depende da amostra.

$$LIC = B_3\bar{s} \quad (\text{Equação 11})$$

onde, B_3 é uma constante que depende da amostra.

<i>n</i>	2	3	4	5	6	8	9	10	15	20	25
B_4	3,27	2,57	2,27	2,09	1,97	1,82	1,716	1,72	1,57	1,49	1,43
B_3	0	0	0	0	0,03	0,19	0,239	0,28	0,43	0,51	0,57
A_3	2,66	1,95	1,63	1,43	1,29	1,10	1,032	0,98	0,79	0,68	0,61

Tabela 2 – Valores de B_4 , B_3 e A_3

FONTE: RIBEIRO e ten CATEN, 2012.

Gráfico “ \bar{X} e R” (mediana e amplitude)

Este gráfico apresenta uma maior facilidade no controle contínuo de processos tendo em vista que a mediana é mais fácil de calcular que a média, além de ser robusta mediante a presença de dados atípicos, porém é um estimador mais fraco que a média. Neste gráfico são registradas as mediadas e as suas amplitudes.

- Limites de Controle para as Medianas

$$LSC = \bar{\bar{X}} + \tilde{A}_2 \bar{R} \quad (\text{Equação 12})$$

$$LIC = \bar{\bar{X}} - \tilde{A}_2 \bar{R} \quad (\text{Equação 13})$$

onde, \tilde{A}_2 é uma constante que depende do tamanho de amostra.

- Limites de Controle para Amplitude

$$LSC = D_4 \bar{R} \quad (\text{Equação 14})$$

onde, D_4 é uma constante que depende do tamanho da amostra.

$$LIC = D_3 \bar{R} \quad (\text{Equação 15})$$

onde, D_3 é uma constante que depende do tamanho da amostra.

N	2	3	4	5	6	7	8	9	10
\tilde{A}_2	1,88	1,19	0,80	0,69	0,55	0,51	0,43	0,41	0,36

Tabela 3 - Valores da constante A_2

FONTE: RIBEIRO e ten CATEN, 2012.

Gráfico de Controle para Valores individuais

É indicada para quando se quer realizar o controle do processo usando medidas individuais, onde são registrados valores individuais de medições e não valores médios. Devem ser utilizados em situações especiais como processos com taxa de produção muito baixa ou com pouca variabilidade, testes muito caros ou que possuam características homogêneas e que variam de forma muito lenta. Estas cartas não compartilham do teorema do limite central.

- Limites de Controle para valores individuais

$$LSC = \bar{x} + E_2\bar{R} \quad (\text{Equação 16})$$

onde, E_2 é uma constante que depende do tamanho da amostra.

$$LIC = \bar{x} - E_2\bar{R} \quad (\text{Equação 17})$$

onde, E_2 é uma constante que depende do tamanho da amostra.

n	2	3	4	5	6
E_2	2,66	1,77	1,46	1,29	1,18

Tabela 4 – Valores constante E_2

FONTE: RIBEIRO e ten CATEN, 2012.

2.3.4.2 *Gráfico de Controle para Atributos*

Os gráficos ou cartas de controle para atributos estudam o comportamento de medições de características que são comparadas com um determinado padrão ou especificações e, por conta disto, podem assumir valores considerados discretos, ou ainda, a partir da classificação como conforme, não conforme ou uma contagem de defeitos, como

por exemplo, a presença de manchas ou riscos, presença de etiqueta, número de clientes que realizam reclamação, entre outros (RIBEIRO e ten CATEN, 2012).

Os gráficos de controle para atributos são aqueles que estudam o comportamento de números e proporções, e possuem a exigência de, somente, uma classificação de medições que descontínuas e classificadas como boas ou más (GALUCH, 2002).

Ser defeituoso ou não defeituoso é um atributo do produto. As não conformidades presentes num produto também são consideradas atributos. Por isso, fala-se em controle (de processos) por atributos. Os gráficos mencionados recebem a designação geral de gráficos (de controle) por atributos (Costa *et al*, 2005, p.199)

Existem basicamente quatro tipos de gráficos que podem ser usados (GALUCH, 2002; RIBEIRO e ten CATEN, 2012):

Gráfico p ou da Proporção de Defeituosos

A carta p mede a função de produtos defeituosos ou não conformes em uma amostra, ou melhor, é usado para a porcentagem de unidades não-conformes na amostra, onde as amostras podem ser de tamanhos diferentes e não precisam ter o mesmo tamanho. Essas cartas exigem subgrupos de tamanhos consideráveis para serem eficientes na detecção de alterações no processo.

Os estatísticos recomendam $np > 5$ para que seja possível realizar-se uma análise eficiente. O tamanho dos grupos (n) pode ser variável, no entanto é mais usual trabalhar com subgrupos de tamanho constante.

Para cada subgrupo, tem-se:

n = número de itens inspecionados

d = número de itens defeituosos (não-conformes)

- Fração de não conformes

$$p = d / n \quad \text{(Equação 18)}$$

- Fração média de não-conformes:

$$\bar{p} = \frac{d^1 + d^2 + \dots + dk}{n^1 + n^2 + \dots + nk} \quad (\text{Equação 19})$$

$$\sigma_{\phi_i} = \sqrt{\bar{p}(1 - \bar{p}) / \sqrt{n_i}} \quad (\text{Equação 20})$$

onde, d_i é o número de não-conformes no subgrupo i , n_i é o tamanho da amostra do subgrupo i e k é o número de subgrupos.

- Os Limites de controle são calculados da seguinte forma:

$$LSC = \bar{p} + 3\sigma_{\phi_i} \quad (\text{Equação 21})$$

$$LIC = \bar{p} - 3\sigma_{\phi_i} \quad (\text{Equação 22})$$

Gráfico np ou do Número Total de Defeituosos

Segue a lógica semelhante a da carta p , no entanto ao invés da fração de não-conformes, é monitorado o número de não-conformes, em que usa-se o número de não-conformes na amostra. Em geral, apresenta maior facilidade no seu uso, além de que as amostras devem ser obrigatoriamente do mesmo tamanho.

Este tipo de carta é mais apropriada quando o número de não-conformes tem um maior significado e o tamanho dos subgrupos é sempre o mesmo, ou seja, constante.

- Número médio de não-conformes e desvio-padrão:

$$n\bar{p} = \frac{d^1 + d^2 + \dots + dk}{k} \quad (\text{Equação 23})$$

$$\sigma_{np} = \sqrt{n\bar{p}(1 - \bar{p})} \quad (\text{Equação 24})$$

onde, d_i é o número de não-conformes no subgrupo i e k é o número de subgrupos.

- Os Limites de controle são calculados da seguinte forma:

$$LSC = n\bar{p} + 3\sigma_{np} \quad (\text{Equação 25})$$

$$LIC = n\bar{p} - 3\sigma_{np} \quad (\text{Equação 26})$$

Gráfico c ou de Número de Defeitos na Amostra

Este tipo de carta c monitora o número de não-conformidades (defeitos) que são verificados em um grupo, ou ainda, para o número de não-conformidade em uma amostra, as quais devem ter o mesmo tamanho.

É importante notar para que não haja confusão, a diferença entre os termos não-conforme (refere-se ao produto defeituoso, geralmente carta p ou np) e não-conformidade (refere-se a defeitos em um produto, geralmente carta c ou u).

Esta carta é considerada mais apropriada quando os defeitos estão dispersos em um meio contínuo.

- Número médio de não-conformidades

$$\bar{c} = \frac{c^1 + c^2 + \dots + c^k}{K} \quad (\text{Equação 27})$$

$$\sigma_{\bar{c}} = \sqrt{\bar{c}} \quad (\text{Equação 28})$$

onde, c_i é o número de não-conformidades na amostra i e k é o número de subgrupos.

- Limites de controle para o número de não-conformidades

$$LSC = \bar{c} + 3\sigma_c \quad (\text{Equação 29})$$

$$LIC = \bar{c} - 3\sigma_c \quad (\text{Equação 30})$$

Gráfico u ou de Defeitos por unidade

Esta carta monitora o número de não-conformidades por unidade produzida, ou ainda, por amostra considerada como unidade. As amostras não precisam ter o mesmo tamanho. Ela apresenta similaridade com a carta c , exceto pelo fato de que o número de não-conformidade é expresso em relação a cada unidade (divide pelo tamanho do lote n).

Este tipo de carta (u) torna-se útil quando a amostra contém mais de uma unidade, onde, o valor de u apresenta um significado com maior facilidade de apreensão, e quando o tamanho da amostra varia.

- Número de não-conformidades por unidade

$$u = c/n \quad (\text{Equação 31})$$

- Número médio de não-conformidades por unidade

$$\bar{u} = \frac{\sum c}{\sum n} = \frac{c^1 + c^2 + \dots + c^k}{n^1 + n^2 + \dots + n^k} \quad (\text{Equação 32})$$

$$\sigma_{ui} = \sqrt{\frac{\bar{u}}{n_i}} \quad (\text{Equação 33})$$

onde, c_i é o número de não-conformidades na amostra i e n_i é o tamanho da amostra i e k é

o número de subgrupos.

- Limites de controle para número de não-conformidades por unidades

$$LSC = \bar{u} + 3\sigma_{ui} \quad (\text{Equação 34})$$

$$LIC = \bar{u} - 3\sigma_{ui} \quad (\text{Equação 35})$$

Se o processo está sob controle estatístico, sem a atuação de causas especiais, deve-se avaliar sua capacidade (GALUCH, 2002).

2.3.4.3 *Análise das cartas de controle*

A atividade de monitoramento das cartas de controle trata-se de um teste de hipótese considerado a cada nova amostra analisada. A hipótese que se testa é a de que a média ou a variabilidade do processo continuam as mesmas, ou seja, um processo considerado estável, e que tem como hipótese alternativa o fato de que mudaram pela presença de uma causa especial atuando, ou seja, um processo instável (RIBEIRO e ten CATEN, 2012).

Segundo Ribeiro e ten Caten (2012), os limites de controle podem ser tidos como limites de confiança em que considera-se a partir de cálculos que, se o processo não mudou, ou ainda, sem a presença de causas especiais atuando, a probabilidade de uma amostra cair dentro dos limites é de 99,73%, já fora dos limites é de 0,27%, onde a probabilidade dessa amostra pertencer a esse processo é baixa e, com isso há uma forte evidência de que o processo mudou a partir de causas especiais.

Caso os pontos plotados nas cartas de controle tenham um comportamento não aleatório ou sistemático considera-se, também, um forte indício de atuação de uma causa especial. Com isso, observa-se que tanto os pontos fora dos limites de especificação como os padrões não aleatórios na sequência de pontos são importantes na avaliação da carta de controle (RIBEIRO e ten CATEN, 2012).

Para análise do controle em processo utilizando as cartas de controle considera-se duas formas, sendo a primeira, o processo sob controle que é aquele quando existem apenas causas naturais ou comuns de variação atuando e, portanto, aceitas, pois sempre estarão dentro das tolerâncias exigidas na especificação do produto. Já a segunda forma, trata-se do processo fora de controle que é aquele quando existem causas especiais de variação atuando e que podem ser identificadas e corrigidas, pois podem ou não estar adentro das tolerâncias de especificação do produto e que pode ocasionar em produtos rejeitados com custos desnecessários (PEINADO e GRAEML, 2007).

O critério básico para análise das cartas de controle é um ou mais pontos fora dos limites de controle, no entanto, existem, também, os critérios suplementares e que são utilizados a fim de aumentar a sensibilidade das cartas a pequenas mudanças no processo e propiciar uma resposta mais rápida às causas atribuíveis (MONTGOMERY, 2004).

A norma ISO 8258 – *Shewhart Control Charts* designa alguns critérios de decisão a serem aplicados às cartas de controle, conforme a seguir.

- 1) 1 ou mais pontos acima do LSC ou abaixo do LIC;
- 2) 9 pontos consecutivos na Zona C ou no mesmo lado do LC;
- 3) 6 pontos consecutivos, todos aumentando ou todos diminuindo;
- 4) 14 pontos consecutivos alternando para cima ou para baixo;
- 5) 2 ou 3 pontos consecutivos alternando para cima ou para baixo;
- 6) 4 ou 5 pontos consecutivos na Zona B ou além dela;
- 7) 15 pontos consecutivos na Zona C (tanto para cima quanto para baixo do LC);
- 8) 8 pontos consecutivos na zona B.

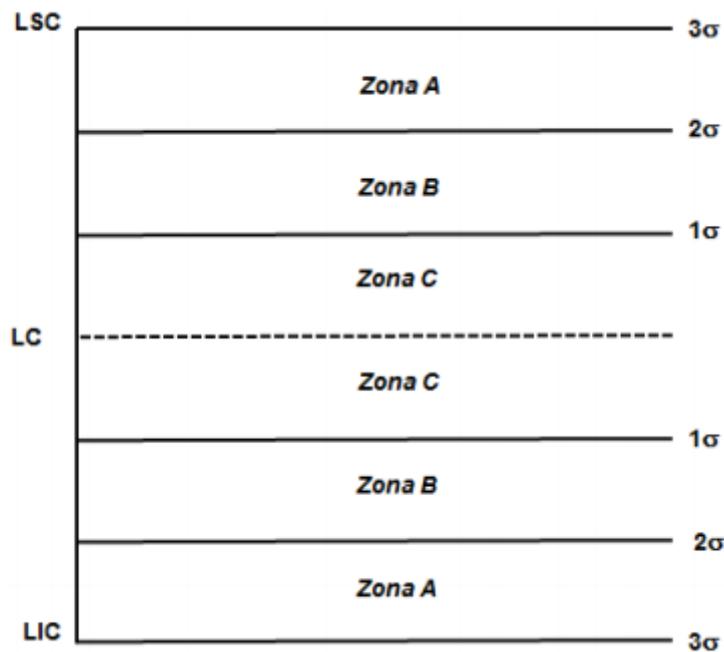


Figura 9 – Carta de controle com os limites superior (LSC), inferior (LIC) e central (LC) e linhas correspondentes aos desvios (σ).

FONTE: ISO 8258 – Shewhart Control Charts, 1991.

O Western Electric Handbook (1956) citado por Montgomery (2004, p.107), apresenta, também, um conjunto de regras de decisão a fim de detectar padrões não-aleatórios em gráficos de controle, e se aplicam a um lado da linha central de cada vez, onde considera fora de controle:

- 1) Um ponto se localiza fora dos limites de controle três sigma;
- 2) Dois, em três pontos consecutivos, se localizam além dos limites de alerta dois-sigma;
- 3) Quatro, em cinco pontos consecutivos, se localizam a uma distancia de um sigma ou mais em relação à linha central;
- 4) Oito pontos consecutivos se localizam de um mesmo lado da linha central.

Montgomery (2004), cita um conjunto de várias outras regras que considera sensibilizante para análise dos gráficos de controle, conforma a seguir:

- 1) Um ou mais pontos fora dos limites de controle;
- 2) Dois ou três pontos consecutivos fora dos limites de alerta dois-sigma;
- 3) Quatro pontos ou cinco pontos consecutivos além dos limites um-sigma;

- 4) Uma sequência de oito pontos consecutivos de uma mesmo lado da linha central;
- 5) Seis pontos em uma sequência sempre crescente ou decrescente;
- 6) Quinze pontos em sequência na zona C (tanto acima quanto abaixo da linha central);
- 7) Quatorze pontos em sequência alternadamente para cima ou para baixo;
- 8) Oito pontos em sequência de ambos os lados da linha central com nenhum na zona C;
- 9) Um padrão não-usual ou não aleatório de dados;
- 10) Um ou mais pontos perto de um limite de alerta ou de controle.

Alerta-se para cautela quanto à escolha e uso das regras sensibilizantes, tendo em vista que um número elevado de “falsos alarmes” pode ocasionar danos por não cumprimento de um CEP que apresente eficácia (MONTGOMERY, 2004).

2.3.5 Capacidade do Processo

Segundo Costa *et al* (2005) a Capacidade do Processo refere-se a capacidade em se produzir itens conformes, ou ainda, conforme as especificações do projeto.

Um processo é dito capaz quando se verificam resultados de medições dentro dos limites de especificação, e isto indica que estatisticamente não se está produzindo produtos com defeitos. Já um processo não-capaz é dito quando os resultados das medições encontram-se fora dos limites de especificação do projeto e há indicação estatística de que estão sendo produzidos produtos defeituosos (GALUCH, 2002).

Geralmente são utilizados dois índices para medir a capacidade de um processo: o C_p e o C_{pk} , conforme as fórmulas abaixo (GALUCH, 2002):

O índice de Capacidade (C_p) avalia a capacidade potencial do processo, que poderia ser atingida se o processo estivesse centrado, ou seja, se preocupa com a centralização do processo e, conseqüentemente, com a média estimada do mesmo em relação aos limites de especificação (GALUCH, 2002; RIBEIRO e ten CATEN, 2012).

$$C_p = \frac{LSE - LIE}{6\hat{\sigma}} \quad (\text{Equação 36})$$

onde, LSE refere-se ao Limite Superior de Especificação, LIE refere-se ao Limite Inferior de Especificação e $\hat{\sigma}$ trata-se do desvio-padrão da amostra do processo.

Tem-se que quando o valor encontrado para o Índice de Capacidade (C_p) for maior ou igual a um diz-se que o processo é capaz, do contrário, ou seja, se o valor encontrado for menor que um, diz-se que o processo não é capaz (GALUCH, 2002; RIBEIRO e ten CATEN, 2012).

Já o Índice de Desempenho do Processo (C_{pk}) verifica a capacidade real do processo e considera a sua média, ou seja, trata-se de uma medida de dispersão e de posição e, geralmente, mede quantos 3 desvios-padrão estão situados em relação ao intervalo entre a média do processo e um dos limites especificados, ou ainda, avalia a distância da média do processo aos limites de especificação, em que toma-se aquela que for menor e mais crítica como chance de se produzir itens fora de especificação (GALUCH, 2002; ALENCAR, 2007b; RIBEIRO e ten CATEN, 2012).

$$C_{pkinf} = \frac{\bar{x} - LIE}{3 \times \hat{\sigma}} \quad (\text{Equação 37})$$

$$C_{pk sup} = \frac{LSE - \bar{x}}{3 \times \hat{\sigma}} \quad (\text{Equação 38})$$

$$C_{pk} = \min \quad (\text{Equação 39})$$

As empresas, em geral, consideram processos capazes aqueles com C_{pk} maior que 1,33, ou seja, mesmo que o processo venha estar descentrado, ainda existirá uma folga de 33% entre o limite de especificação e o limite de controle mais próximo e, com isso, uma certeza de 99,99% da existência de produtos dentro da conformidade (CORRÊA e CORRÊA, 2004).

Segundo Costa *et al* (2005) o processo pode, ainda, ser considerado razoavelmente capaz se os valores dos índices forem maiores ou iguais a 1 e menores ou iguais a 1,33 e

um processo incapaz quando os valores dos índices foram menores que 1.

2.3.6 Normalidade

Segundo Garcia (2016), a distribuição Normal é uma das mais importantes distribuições de probabilidade da estatística, conhecida também como Distribuição de Gauss ou Gaussiana e foi desenvolvida pelo matemático francês Abraham de Moivre em 1733.

As variáveis, ao sofrerem análise estatística podem seguir vários tipos de distribuições de probabilidade, sendo a mais comum a Distribuição Normal, tendo em vista que na ocorrência de variações de parâmetros de qualidade, a partir da soma de um grande número de erros infinitesimais independentes e devido a diferentes fatores, geram em muitos casos, aproximadamente uma distribuição do tipo Normal (RIBEIRO e ten CATEN, 2012).

As distribuições de probabilidade definem-se a partir de um parâmetro de localização e outro de variabilidade, e quando uma causa especial atua sobre o processo, age alterando a tendência central ou a variabilidade, por isso é necessário monitorar duas cartas de forma simultânea, sendo a carta da média para detectar a centralidade do processo e a carta de amplitude para detectar a variabilidade do mesmo (RIBEIRO e ten CATEN, 2012)

As variáveis podem seguir diversos tipos de distribuição de probabilidade e isto dificultaria os cálculos dos limites de controle, por isso, a maior parte das aplicações do CEP utiliza a premissa do Teorema do Limite Central, onde a soma de n variáveis independentes vem a seguir um modelo Normal, e que independe da distribuição das variáveis individuais (RIBEIRO e ten CATEN, 2012).

Surge então, a necessidade de certificarmos que os dados que estamos trabalhando são retirados de uma população com distribuição de probabilidade específica, e assumir a normalidade dos dados é tido como o primeiro passo a fim de simplificar as análises (GARCIA, 2016).

Nota-se então, a importância de se ter métodos para verificar se a distribuição dos dados que se deseja estudar se ajusta ou não a uma distribuição normal e, para isso, existem metodologias descritivas, a partir da análise visual de alguns tipos de gráficos, tais como histogramas, polígonos de frequência, teste gráfico de valores teóricos de Z e Q-Q

Plot, que possuem a desvantagem da subjetividade para interpretação, pois dependem da interpretação visual, e tem também, os testes não-paramétricos tidos como de aderência e que são capazes de testar de forma objetiva a hipótese de normalidade, tais como Qui-quadrado de Pearson (QQ), Kolmogorov-Smirnov (KS), Lilliefors (LF), Shapiro-Wilk (W) Cramer-von Mises (CM), Anderson-Darling (AD) e Jarque-Bera (JB) (TORMAN et al, 2012).

Os testes de aderência possuem estatísticas de teste e critérios de decisão diferenciados, no entanto possuem em comum as hipóteses testadas, em que a hipótese de nula é de que a variável aleatória adere à distribuição Normal e, do contrário, a hipótese alternativa de que a variável aleatória não possui aderência à distribuição Normal (TORMAN et al, 2012).

Para a decisão dos testes de aderência deve-se observar o valor-p dos testes e realizar a comparação com o nível de significância adotado para o teste, onde, se o valor-p do teste for menor que o nível de significância adotado, rejeita-se a hipótese de normalidade (TORMAN et al, 2012).

2.3.6 Aplicações do Controle Estatístico de Processo na Indústria Farmacêutica

Os critérios estatísticos são poucos aplicados na indústria farmacêutica tendo em vista que o consumidor exigir defeito zero quando da aquisição de medicamentos, o que torna-se incompatível quando se avalia parâmetros tais como aspectos de segurança, identificação, concentração, potência e pureza do produto. No entanto, as análises estatísticas aplicam-se também à outros parâmetros tais como tolerâncias dimensionais de componentes de embalagem, controle do peso de comprimidos ou enchimento de cápsulas e monitoramento de volumes de enchimento de produtos líquidos, entre outros (BARROS,2005).

Segundo Alencar *et al* (2007) o novo modelo de boas práticas de fabricação adotado pela agência regulatória americana (FDA) prevê a ocorrência de um monitoramento contínuo da variabilidade dos processos a partir do The Pharmaceutical cGMPs for the 21st Century: a Risk-Based Approach, utilizando-se do emprego de técnicas estatísticas, algo já consolidado em outros segmentos industriais.

O CEP é uma dessas aplicações estatísticas que permite a verificação quanto aos

parâmetros de processo e atendimento aos limites superiores/inferiores, além da detecção de possíveis comportamentos tendenciosos das variáveis analisadas ou ainda a partir de critérios analíticos do controle de qualidade. É a partir desse acompanhamento que se possibilita o entendimento mais aprofundado sobre as características dos processos de forma a permitir a redução da variabilidade das variáveis que se deseja controlar. (ALENCAR et al, 2007).

- Lachman *et al* (2001), utilizaram os gráficos de controle de média e amplitude para avaliar o desempenho de duas máquinas de enchimento através da massa, de uma suspensão parenteral viscosa, em recipiente de dose múltipla.
- Alencar *et al* (2004) utilizaram os gráficos de controle EWMA (Média Móvel Ponderada Exponencialmente) e CUSUM (Soma Acumulada) a fim de avaliar e fazer uma adequação dos desvios relacionados a variável peso médio à esses gráficos e a autocorrelação entre os dados.
- Santos e Batista (2005) utilizaram os gráficos de controle a fim de validar um processo de envase de xarope de salbutamol, além avaliar a estabilidade dos dados e a suas capacidades.
- Alencar et al (2005) avaliou a fase de compressão do processo de fabricação de comprimidos de glibenclamida 5mg, em que analisaram-se os parâmetros de qualidade, peso médio, dureza, friabilidade, desintegração, teor, dissolução e uniformidade de conteúdo, utilizando cartas univariadas, a fim de para avaliar a estabilidade do processo e determinar os limites de controle futuras aplicações.
- Ramos et al (2006) utilizou os gráficos de controle individuais e amplitudes móveis a fim de avaliar a variação no resultado de uniformidade de conteúdo, ou seja, determinação do teor da substância ativa em forma farmacêutica sólida oral e estabelecer limites de controle e capacidade do processo.
- Alencar et al, (2007) utilizou gráficos de controle clássicos univariados, a fim de avaliar a estabilidade do processo de compressão do medicamento captopril, comprimidos de 25mg, e estabelecer uma metodologia para obtenção de limites de controle do processo para produções futuras, além de uma sistemática de validação do processo.
- Alencar et al (2006) realizou outro estudo, mas desta vez realizou a análise dos

gráficos de controle multivariados como alternativa à geração de gráficos univariados em que os gráficos são plotados separados implicando em uma grande quantidade de gráficos a serem construídos e avaliados. A utilização dos gráficos multivariados deve-se a a necessidade de agilizar os processos e obter informações de forma mais rápidas e, com isso, esses gráficos de controle tornam-se uma alternativa viável para os casos em que monitora-se simultaneamente várias características de qualidade.

Observa-se a partir do levantamento exposto, que apesar de se possuírem poucos estudos publicados com a utilização do controle estatístico de processo, esta ferramenta mostra-se de elevada importância para um melhor conhecimento sobre os processos.

A ANVISA (2012) publicou, inclusive, um Guia sobre Revisão Periódica de Produtos, que tem o objetivo de orientar as empresas reguladas quanto à importância e os tipos de parâmetros a serem avaliados e monitorados em uma avaliação estatística, reforçando as solicitações do The Pharmaceutical cGMPs for the 21st Century: a Risk-Based Approach e da Resolução da Diretoria Colegiada nº 17, de 16 de abril de 2010 da própria ANVISA.

Nota-se que o CEP no âmbito da indústria farmacêutica capacita as empresas de forma a permitir uma maior compreensão sobre os seus próprios processos, além de possibilitar rápidas ações de controle, onde torna-se não apenas um mero indicador de não conformidades, mas também um vasto número de informações que com a devida análise, indicam de forma apurada os pontos críticos e possíveis pontos de melhoria (LIMA et al, 2006)

Segundo Lima et al (2006), a utilização do CEP pela indústria farmacêutica apresenta-se em oposição à atual abordagem adotada pelas empresas, em que ocorre a comparação dos resultados com as especificações do produto e que não revela como o processo se comporta no decorrer do tempo, considerada falha por ignorar as variações que ocorrem dentro do processo.

3 METODOLOGIA

3.1 Delineamento do estudo

Trata-se de um estudo de caso retrospectivo onde serão analisados os dados referentes à produção de 26 lotes de um medicamento tópico do ano de 2016, cada um contendo 5 amostras, considerando os dados de controle em processo dos seguintes parâmetros: envase do líquido (peso líquido, peso do talco, altura do tubo/válvula, diâmetro do tubo/válvula) e envase do gás (peso líquido do gás, peso bruto, pressão), apresentando caráter descritivo, pois visará descrever as características dos dados observados com técnicas padronizadas para o levantamento de dados e, também, será explicativa visando demonstrar os pontos em que possa existir maior criticidade dentro do processo.

A pesquisa será de natureza aplicada, pois gerará conhecimentos com aplicação prática e dirigidos à solução de problemas específicos da empresa, investigando as principais causas de variabilidade.

A abordagem será quantitativa, considerando que os dados coletados no processo serão analisados utilizando recursos e técnicas estatísticas para direcionamento à tomada de decisão. Também haverá abordagem qualitativa, pois, será necessário avaliar os fatores que impactam nos resultados numéricos coletados e suas respectivas causas.

A metodologia aplicada será para gerar embasamento na identificação dos pontos críticos da produção de medicamento tópico utilizando o controle estatístico de processo em uma indústria farmacêutica.

3.2 Área de estudo

Esta pesquisa será desenvolvida em uma indústria de medicamentos situada no Pólo Industrial de Manaus.

3.3 População

A população do estudo serão os lotes utilizados no processo produtivo nas áreas de envase do líquido (peso líquido, peso do talco, altura do tubo/válvula, diâmetro do tubo/válvula) e envase do gás (peso líquido do gás, peso bruto, pressão) no ano de 2016.

3.4 Amostra

A amostra será selecionada através de amostragem não probabilística, sendo eleitas por conveniência. A acessibilidade e a disponibilidade aos dados coletados foram os critérios utilizados para a coleta dos dados na produção de medicamentos da indústria farmacêutica.

3.5 Procedimentos técnicos

Será selecionado um medicamento tópico sob a forma farmacêutica de aerossol, para a realização do estudo, onde o processo de produção será composto pelas seguintes etapas e equipamentos:

- Mistura base: Esta etapa compreende a pesagem e mistura de sete substâncias químicas, dentre princípios ativos e excipientes, que fazem parte da fórmula do medicamento e que posteriormente são adicionados ao equipamento “envasador da mistura base”.

- Envase do líquido: que compreende três fases, conforme a seguir: 1) a adição do talco ao tubo, nesta etapa é realizada a tara do tubo que irá receber o medicamento utilizando balança semi-analítica, em seguida, é adicionado o talco e realizada a pesagem novamente, gerando, assim, o seu peso líquido, que compreende o peso do talco sem o peso do tubo; 2) em seguida, é realizado o envase da mistura base, que compreende o acionamento do equipamento “envasador da mistura base” e consequente ejeção da mistura base no interior do tubo que conterà o medicamento e que já contém o talco; 3) crimpagem do tubo com a válvula, nesta etapa, após o tubo conter a adição de talco e da mistura base, é adicionada uma válvula que sofrerá o processo de crimpagem junto à boca do tubo, a partir de um equipamento “crimpador” que fechará o tubo e o manterá hermético.

- Envase do gás: este processo compreende a adição do gás ao tubo crimpado e que contém a mistura base e talco. A ação do gás no interior do tubo propiciará o mecanismo de formação do aerossol quando ocorrer o seu acionamento.

Os controles em processos adotados para análise neste estudo foram:

- Determinação do peso do talco: a pesagem do talco é realizada a partir da pesagem do tubo vazio em uma balança semi-analítica, com a posterior tara da balança, seguida da adição de talco no interior do tubo com o auxílio de uma espátula e pesagem do tubo, novamente, contendo o talco, onde a quantidade adicionada de talco deve estar compreendida em 2,38 g e 2,90 g.

- Determinação do peso da mistura base: o peso da mistura base adicionada ao tubo é realizado a partir da pesagem do tubo contendo o talco, em uma balança semi-analítica, em seguida a balança é tarada, ocorre o acionamento do equipamento “envasador” que ejeta a mistura base no interior do tubo e, depois o tubo é novamente pesado, onde o peso deve estar compreendido entre 50,00 g e 50,50 g.

- Determinação da altura do tubo/válvula: compreende a verificação da altura da válvula que foi crimpada sobre o tubo, e se esta encontra-se dentro da especificação de 5,0 mm a 5,2 mm, com o auxílio do instrumento medidor de altura.

- Determinação do diâmetro do tubo/válvula: compreende a verificação do diâmetro interno da válvula crimpada sobre o tubo, e se esta encontra-se dentro da especificação de 26,90 mm a 27,10 mm, com o auxílio de um medidor de diâmetro.

- Determinação do peso líquido do gás: é realizado a partir da pesagem do tubo crimpado em uma balança semi-analítica, em seguida a balança é tarada, ocorre o acionamento do equipamento “envasador” que adiciona o gás no interior do tubo, com posterior pesagem do tubo que deve estar compreendido entre 13,67 g a 15,13 g.

- Determinação do peso bruto do tubo: o peso bruto é realizado a partir da pesagem do tubo crimpado contendo a mistura base e o gás, que é pesado em uma balança semi-analítica, onde o peso deve estar compreendido entre 85,64 e 95,09 g.

- Determinação da pressão: a pressão no interior do tubo é mensurada após a etapa de envase do gás, utilizando um manômetro e os valores devem estar compreendidos entre 2,5 kgf/cm² e 5,0 kgf/cm².

3.6 Coleta de dados e análise estatística

A pesquisa partirá da coleta de dados dos controles em processo registrados nas ordens de produção arquivados na empresa. Posteriormente, os dados serão organizados em planilhas utilizando o Microsoft Office Excel®.

3.7 Análise estatística

Os dados serão analisados em duas fases:

Na primeira fase será realizada análise descritiva (software Action Stat®) e o teste de normalidade para variáveis (software R, Livre), aplicando o teste de Shapiro-Wilk, que tem por finalidade fornecer uma estatística W para avaliar se a amostra possui distribuição Normal e que pode ser utilizado para amostras de qualquer tamanho, a fim de realizar uma verificação exploratória.

Para aplicação das cartas de controle será avaliada a normalidade dos dados observados, onde a hipótese utilizada será:

H_0 : Os dados provêm de uma população normal;

H_1 : Os dados não provêm de uma população normal.

A regra de decisão adotada será: se $P\text{-value} < \text{Nível de significância adotado}$ ($\alpha = 0,05$), então rejeita-se H_0 .

Sendo identificada a normalidade dos dados e observado que os dados coletados são numéricos e, desta forma, cumprirem o preceito básico para sua construção, serão construídos os gráficos de controle de Shewhart a partir do software Action Stat®.

Na segunda fase, os dados que apresentarem normalidade terão as suas cartas de controle aplicadas. Como o número de observações por amostras é pequeno, $n=5$, utilizaremos as cartas de controle \bar{X} barra e R , média e amplitude, além de serem realizados os cálculos relativos à capacidade do processo, ou seja, verificar se o mesmo apresenta uniformidade e é potencialmente capaz, com a posterior análise, interpretação dos resultados e sugestão de melhorias.

Considera-se os seguintes dados para efeito de cálculo do índice de capacidade, índice de capacidade do processo, índice da capacidade superior do processo, índice da

capacidade inferior do processo, limite inferior de controle, limite superior de controle (GALUCH, 2002; RIBEIRO e ten CATEN, 2012).

Considera-se os seguintes dados para efeito de cálculo (GALUCH, 2002; RIBEIRO e ten CATEN, 2012).

- Carta X barra (Média)

Limite superior de controle (LSC) (Equação 40):

$$LSC = \bar{\bar{X}} + A_2\bar{R} \quad (40)$$

Limite inferior de controle (LIC) (Equação 41):

$$LSC = \bar{\bar{X}} - A_2\bar{R} \quad (41)$$

Limite Central (LC) (Equação 42):

$$LC = \bar{\bar{X}} \quad (42)$$

- Carta R (Amplitude)

Limite superior de controle (LSC) (Equação 43):

$$LSC = D_4\bar{R} \quad (43)$$

Limite inferior de controle (LIC) (Equação 44):

$$LSC = D_3\bar{R} \quad (44)$$

Limite Central (LC) (Equação 45):

$$LC = \bar{R} \quad (45)$$

Critérios de decisão para as cartas de controle (ISO 8258 – *Shewhart Control Charts*):

- a) 1 ou mais pontos acima do LSC ou abaixo do LIC;
- b) 9 pontos consecutivos na zona C ou no mesmo lado do LC;
- c) 6 pontos consecutivos, todos aumentando ou todos diminuindo;
- d) 14 pontos consecutivos alternando para cima e para baixo;
- e) 2 de 3 pontos consecutivos na zona A ou além dela;
- f) 4 de 5 pontos consecutivos na zona B ou além dela;
- g) 15 pontos consecutivos na zona C (tanto acima quanto abaixo do LC);
- h) 8 pontos consecutivos na zona B.

- Índices de Capacidade

Índice Cp (Equação 46):

$$Cp = \frac{LSE - LSI}{6\hat{\sigma}} \quad (46)$$

Índice Cpk (Equação 47):

$$Cpk = \text{mínimo} \{ Cpki, Cpks \} \quad (47)$$

Índice Cpk Superior (Equação 48):

$$Cpks = \frac{LSE - \bar{X}}{3\sigma} \quad (48)$$

Índice Cpk Inferior (Equação 49):

$$Cpki = \frac{\bar{X} - LIE}{3\sigma} \quad (49)$$

Critérios de decisão para os índices de capacidade (GALUCH, 2002; RIBEIRO e ten CATEN, 2012):

- a) Quando o valor de Cp é > 1 significa que os resultados estão dentro dos limites de tolerância.
- b) Já quando Cpk ≥ 1,33 significa que o processo é capaz.

Para o estabelecimento do Limite Inferior de Especificação (LIE) e Limite Superior de Especificação (LSE) foram utilizados os parâmetros adotados pela empresa e constantes no registro do medicamento junto à ANVISA, conforme descrito nas Tabelas 5 e 6 abaixo:

Parâmetros	Limite Superior de Especificação (LSE)	Limite Inferior de Especificação (LIE)
Peso do talco	2,38 g	2,90 g
Peso líquido	50,00 g	50,50 g
Altura do tubo/válvula	5,00 mm	5,20 mm
Diâmetro do tubo/válvula	26,90 mm	27,10 mm

Tabela 5 – Limites de Especificação Superior e Inferior para o Envase do Líquido

FONTE: PRÓPRIO AUTOR, 2017.

Parâmetros	Limite Superior de Especificação (LSE)	Limite Inferior de Especificação (LIE)
Peso líquido do gás	13,67 g	2,90 g
Peso bruto	85,64 g	50,50 g
Pressão	2,50 kgf/cm ²	5,00 kgf/cm ²

Tabela 6 – Limites de Especificação Superior e Inferior para o Envase do gás

FONTE: PRÓPRIO AUTOR, 2017.

4 RESULTADOS

Para a correta aplicação das cartas de controle, é necessário o cumprimento do pressuposto de normalidade. Com isso, foi aplicado para testar a normalidade, o teste de Shapiro-Wilk (Estatística W) com a utilização do software R livre, para os parâmetros definidos na metodologia, conforme a seguir:

- Envase do Líquido: peso do talco, peso da mistura base, altura do tubo/válvula, diâmetro do tubo/válvula.

- Envase do Gás: peso líquido do gás, peso bruto do tubo e pressão.

Os resultados do teste evidenciaram, conforme a Tabela 7, que para as variáveis, peso líquido da mistura base, peso do talco, peso líquido do gás e pressão, aceita-se H_0 , ou seja, os dados são provenientes de uma população normal, onde a regra de decisão foi de aceitar H_0 a um nível de significância de 5%. Já as demais variáveis, que são: altura do tubo/válvula, diâmetro do tubo/válvula e peso bruto do tubo não apresentaram normalidade e a orientação é de que não fossem consideradas para o estudo.

Variável	Estatística W	P-Value	Nível de Significância	Decisão
Peso Líquido	0,9716	0,6612	0,05	Aceita H_0
Peso do Talco	0,9633	0,4599	0,05	Aceita H_0
Altura do Tubo	0,8710	0,0037	0,05	Rejeita H_0
Diâmetro da válvula	0,8852	0,0074	0,05	Rejeita H_0
Peso do Gás	0,9612	0,4148	0,05	Aceita H_0
Peso Bruto	0,9175	0,0393	0,05	Rejeita H_0
Pressão	0,9464	0,1908	0,05	Aceita H_0

Tabela 7 - Resultado do teste de Normalidade para todos os parâmetros analisados.

Fonte: PRÓPRIO AUTOR, 2017.

Pode-se verificar, também, a normalidade por meio do gráfico de probabilidade Normal, onde é possível fazer um julgamento em que quanto mais próximos da reta forem os dados observados, maior a probabilidade de haver normalidade, ou ainda, quanto mais próximo os pontos estiverem da linha, mais será válida a suposição de normalidade dos dados. Com base nos gráficos a seguir é possível observar que os dados seguem uma distribuição Normal, semelhante ao observado na aplicação do teste de Shapiro-Wilk (Estatística W).

No Gráfico 1 é possível observar que os dados encontram-se próximos da reta.

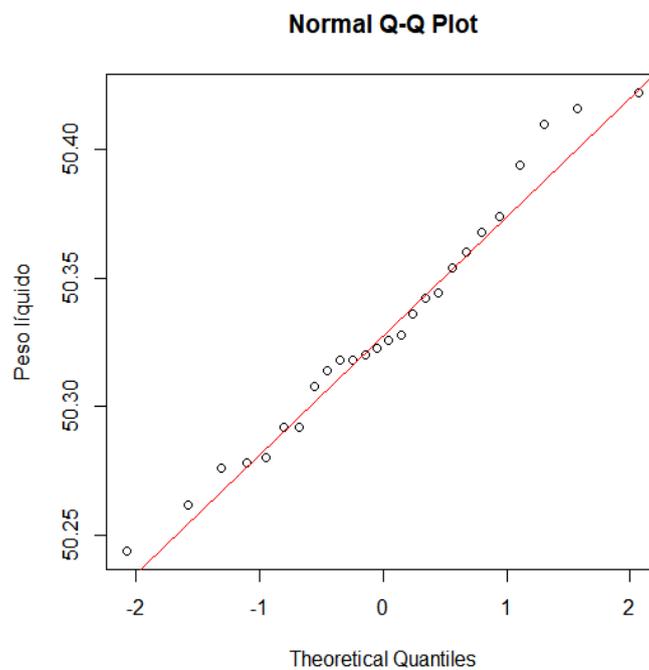


Gráfico 1 - Resultado do teste de normalidade para o peso líquido da mistura base

Fonte: PRÓPRIO AUTOR, 2017.

No Gráfico 2 é possível observar que os dados encontram-se próximos da reta.

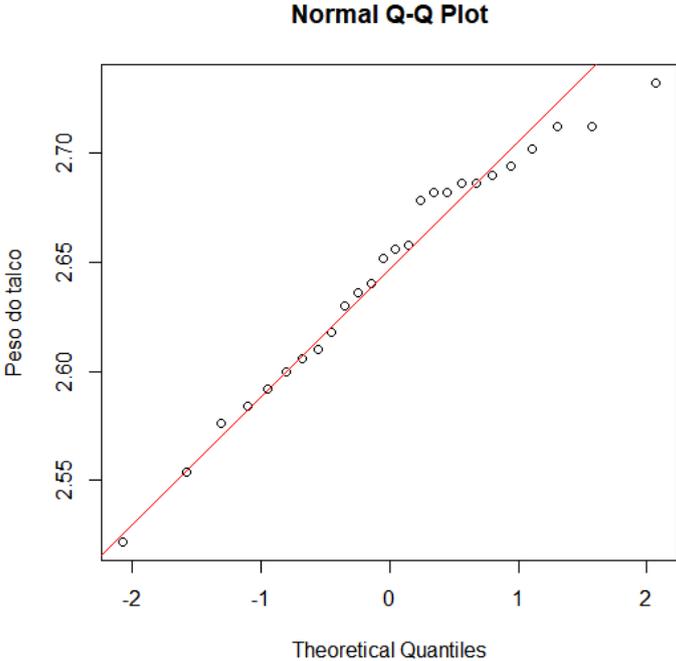


Gráfico 2 – Resultado do teste de normalidade para o peso do talco
Fonte: PRÓPRIO AUTOR, 2017.

No Gráfico 3, a seguir, é possível observar que os dados se distanciam da reta.

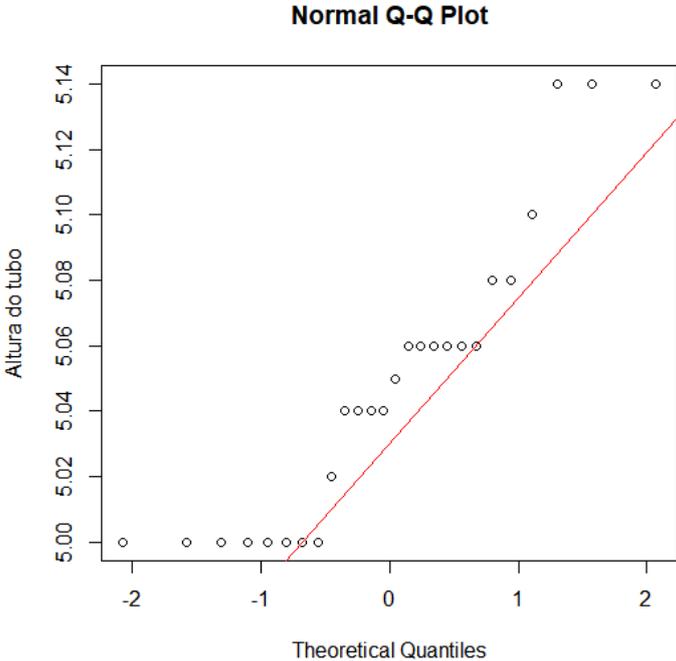


Gráfico 3 – Resultado do teste de normalidade para a altura do tubo/válvula
Fonte: PRÓPRIO AUTOR, 2017.

No Gráfico 4 é possível observar que os dados apresentam um leve distanciamento da reta.

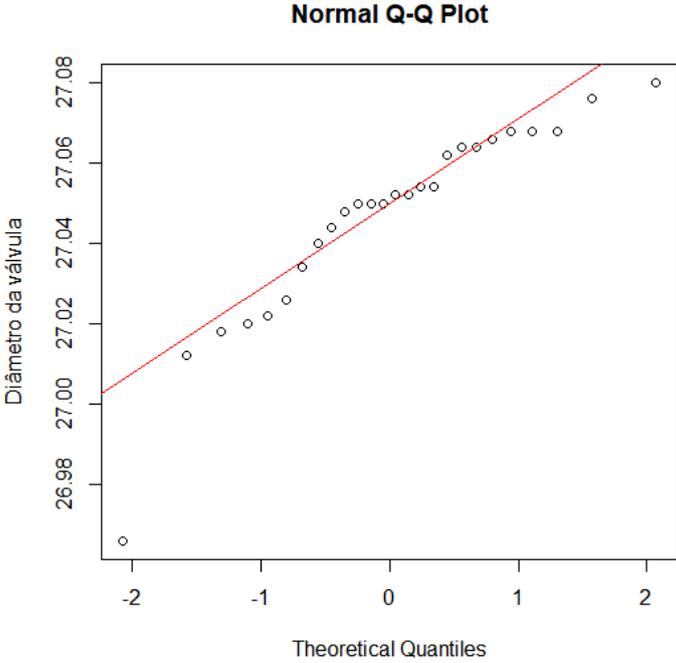


Gráfico 4 – Resultado do teste de normalidade para o diâmetro do tubo/válvula
Fonte: PRÓPRIO AUTOR, 2017.

No Gráfico 5 é possível observar que os dados encontram-se próximos da reta.

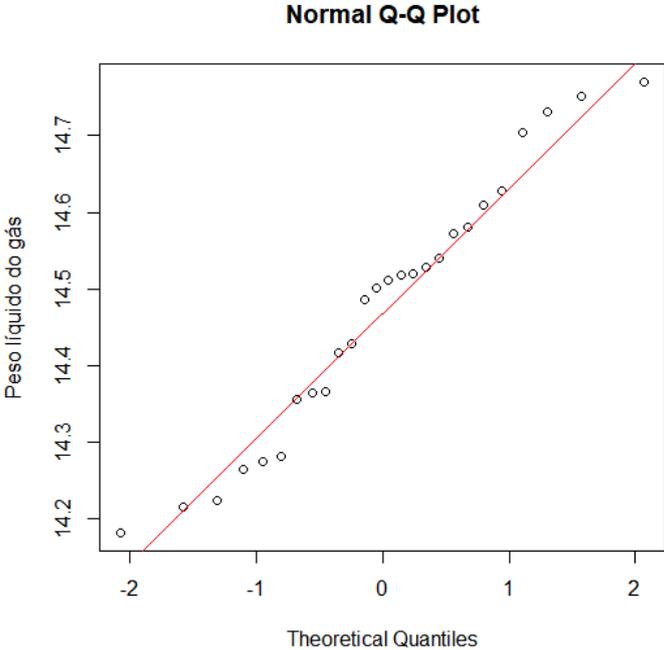


Gráfico 5 – Resultado do teste de normalidade para o peso líquido do gás
Fonte: PRÓPRIO AUTOR, 2017.

No Gráfico 6 é possível observar que os dados se distanciam da reta.

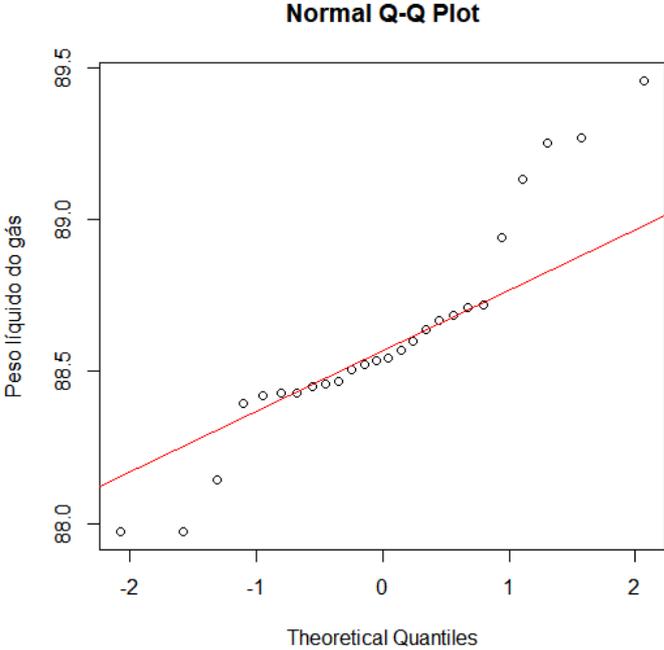


Gráfico 6 – Resultado do teste de normalidade para o peso bruto do tubo
Fonte: PRÓPRIO AUTOR, 2017.

No Gráfico 7 é possível observar que os dados encontram-se próximos da reta.

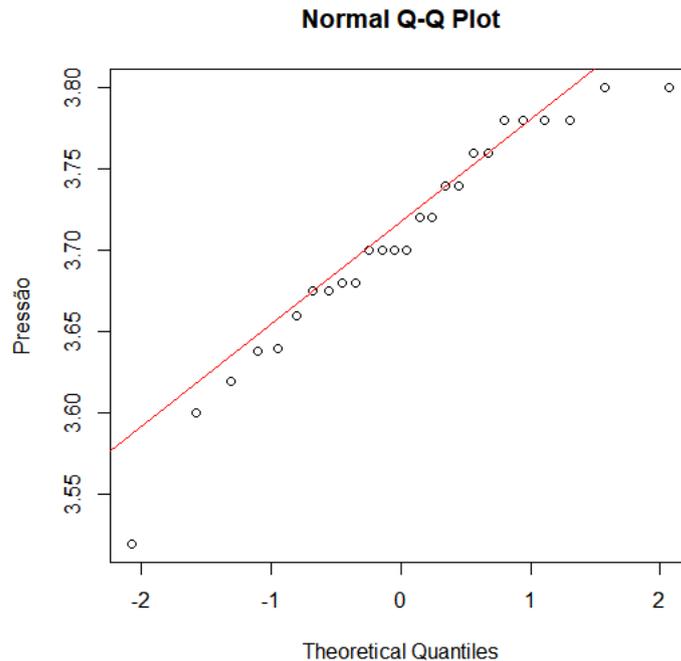


Gráfico 7 – Resultado do teste de normalidade para a pressão

Fonte: PRÓPRIO AUTOR, 2017.

Portanto, uma vez que foram atendidas as exigências de normalidade para os parâmetros de peso líquido da mistura base, peso do talco, peso líquido do gás e pressão, construímos as cartas de controle X barra e R (média e amplitude). Inicialmente, realizamos a análise descritiva a partir dos parâmetros de média e amplitude e, posteriormente, utilizamos o software ActionStat® para plotagem dos gráficos.

A seguir, encontram-se as cartas de controle plotadas para os parâmetros analisados, subdivididos em tópicos:

4.1 Envase do líquido

Foi aplicada a carta de controle por variáveis X barra e R. Os resultados da análise descritiva para os parâmetros analisados estão expostos no Quadro 1 através da análise de 26 lotes.

Lote	Peso Líquido		Peso Talco		Altura do Tubo		Diâmetro da Válvula	
	\bar{X}	\bar{R}	\bar{X}	\bar{R}	\bar{X}	\bar{R}	\bar{X}	\bar{R}
1	50,34	0,16	2,61	0,25	5,14	0,10	27,05	0,08
2	50,41	0,12	2,58	0,36	5,02	0,10	27,05	0,10
3	50,35	0,14	2,69	0,24	5,00	0,00	27,05	0,04
4	50,29	0,12	2,60	0,36	5,14	0,10	27,06	0,05
5	50,24	0,15	2,70	0,38	5,06	0,10	27,08	0,04
6	50,34	0,28	2,61	0,38	5,04	0,10	27,06	0,06
7	50,29	0,19	2,55	0,47	5,00	0,00	27,07	0,10
8	50,28	0,32	2,68	0,24	5,00	0,00	27,04	0,03
9	50,28	0,25	2,59	0,44	5,06	0,10	27,02	0,19
10	50,33	0,26	2,58	0,39	5,14	0,10	27,07	0,05
11	50,34	0,17	2,52	0,14	5,08	0,10	27,06	0,03
12	50,42	0,21	2,64	0,40	5,04	0,10	27,01	0,14
13	50,31	0,14	2,66	0,35	5,00	0,00	27,05	0,09
14	50,32	0,20	2,69	0,25	5,04	0,10	27,05	0,04
15	50,32	0,19	2,71	0,18	5,10	0,00	27,07	0,03
16	50,37	0,19	2,69	0,28	5,00	0,00	27,02	0,02
17	50,36	0,18	2,68	0,46	5,05	0,10	27,07	0,07
18	50,31	0,16	2,69	0,41	5,06	0,10	27,02	0,05
19	50,39	0,14	2,62	0,47	5,00	0,00	27,03	0,03
20	50,33	0,18	2,65	0,22	5,04	0,10	27,04	0,07
21	50,32	0,16	2,64	0,35	5,06	0,10	27,03	0,05
22	50,37	0,08	2,66	0,35	5,00	0,00	27,05	0,04
23	50,28	0,20	2,71	0,31	5,00	0,00	26,97	0,12
24	50,42	0,16	2,73	0,28	5,06	0,10	27,08	0,05
25	50,32	0,19	2,68	0,43	5,08	0,20	27,05	0,10
26	50,26	0,28	2,63	0,36	5,06	0,10	27,05	0,07
Média	50,33	0,19	2,65	0,34	5,05	0,07	27,05	0,07

Quadro 1 – Resultados da análise descritiva para os parâmetros de envase do líquido

Fonte: PRÓPRIO AUTOR, 2017.

4.1.1 Peso líquido

Baseado nos dados utilizados para o estudo, calculamos os limites de controle, obtendo os seguintes resultados:

Os limites de controle para X barra foram:

$$\text{Limite Superior de Controle (LSC)} = \bar{\bar{X}} + A_2 \bar{R} = 50,33 + 0,577 \times 0,19 = 50,44$$

$$\text{Limite Inferior de Controle (LIC)} = \bar{\bar{X}} - A_2 \bar{R} = 50,33 - 0,577 \times 0,19 = 50,22$$

$$\text{Limite Central (LC)} = 50,33$$

Os limites de controle para R foram:

$$\text{Limite Superior de Controle (LCS)} = D_4 \bar{R} = 2,115 \times 0,19 = 0,39$$

$$\text{Limite Inferior de Controle (LIC)} = D_3 \bar{R} = 0 \times 0,19 = 0$$

$$\text{Limite Central (LC)} = 0,19$$

Através da análise da carta de controle plotada (Gráfico 1) para avaliação do Peso líquido da mistura base indica que o processo está sob controle, o peso líquido médio observado é de aproximadamente 50,33, com o valor de maior frequência o de 50,38. O desvio padrão é de 0,083, apresentando baixa variabilidade. A assimetria é negativa de valor aproximado de -0,31, indicando que os dados apresentam uma concentração à direita da média.

Na Carta R (amplitude) é possível observar seis pontos seguidos em queda, e que poderiam sugerir uma possível variabilidade, no entanto, nota-se que entre os pontos 15 e 16 há um platô, descartando a possibilidade de existências de causas especiais ou tendências atuando sobre o processo, como sugerido na norma ISO 8258 de 1991. Já a carta X Barra também não apresenta causas especiais, apesar de possuir três pontos próximos do Limite Superior, o que indica um processo sob controle, como indicado na norma ISO 8258 de 1991. É possível observar após a plotagem dos dados, Gráfico 1, que o processo não apresentam tendência ou causas especiais, estando sob controle.

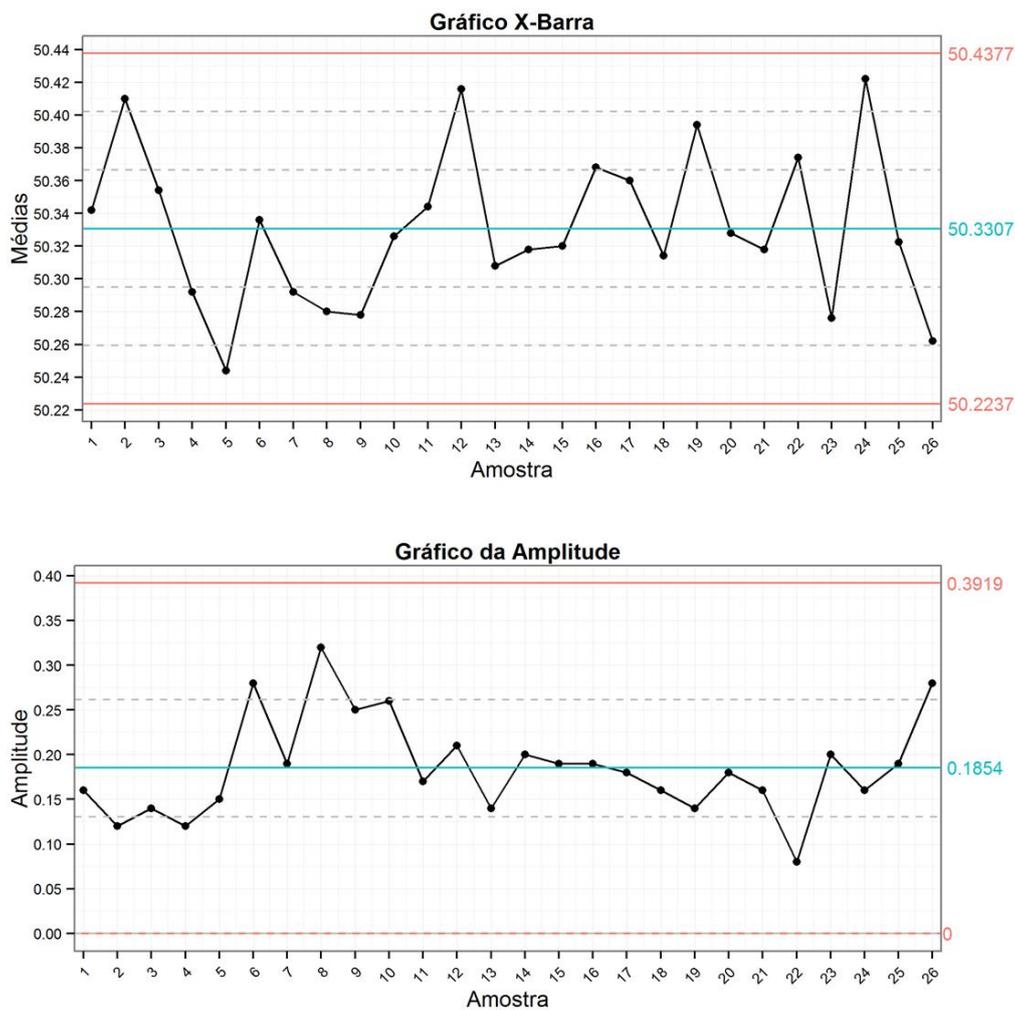


Gráfico 8 – Carta de controle X barra e R para o Peso Líquido

FONTE: PRÓPRIO AUTOR, 2017.

Já em relação ao índices de capacidade do processo temos os seguintes resultados, $C_p = 1,05$ e $C_{pk} = 0,71$, como $C_p \neq C_{pk}$ temos um processo não centrado na média especificada, e como $C_{pk} < 1$, ou seja, o processo é inadequado à especificação exigida, sendo considerado não capaz, existindo desta forma, a possibilidade de extrapolar os limites de especificação, conforme indicado por Ribeiro e ten Caten (2012).

Segundo Ribeiro e ten Caten (2012), os processos que possuem como característica um $C_{pk} < 1$ e um $C_p > 1$, basta centrar o processo que ele se torna capaz, além de que, com baixo investimento é possível conseguir torná-lo capaz, tendo em vista que centrar um processo é uma tarefa fácil e devem ser priorizados nas ações de melhoria.

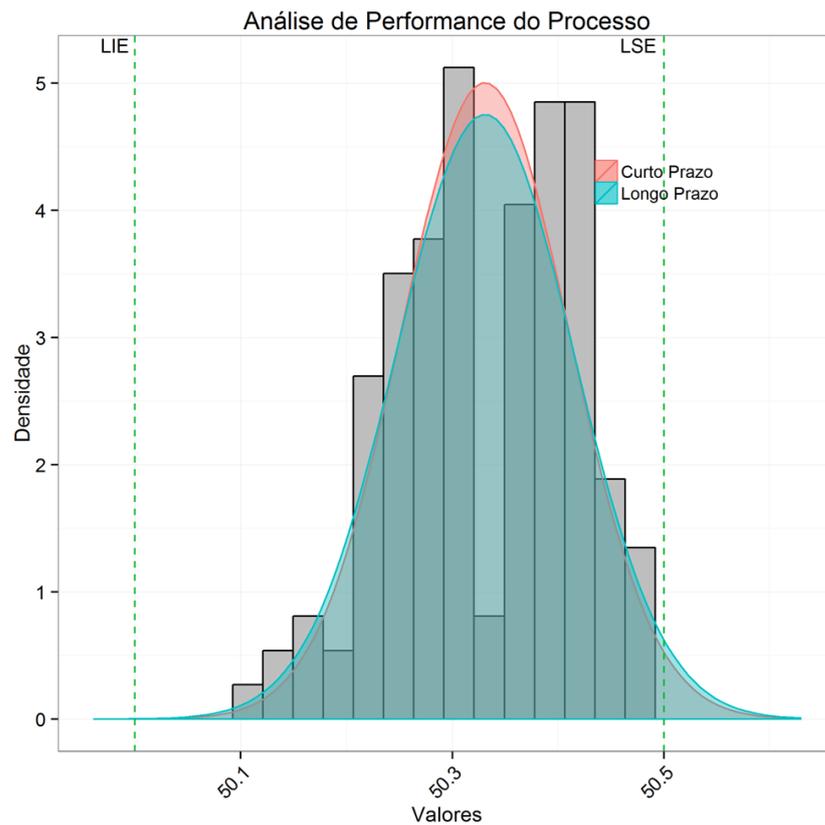


Gráfico 9 – Histograma para o Peso Líquido
 FONTE: PRÓPRIO AUTOR, 2017.

A análise do histograma, Gráfico 9, permite inferir que os dados do processo apresentam normalidade e um leve deslocamento à direita, e com assimetria negativa para o primeiro pico, além do fato que a média dos dados está deslocada à direita do centro do histograma, com a calda esquerda mais alongada. Já para o segundo pico, nota-se uma assimetria positiva.

O processo parece estar dividido em duas partes, ou ainda, o processo parece possuir duas distribuições distintas, onde a frequência é baixa ao meio da faixa de dados, sugerindo que pode ter ocorrido a mistura de dois processos, ou metodologias distintas aplicadas no mesmo processo, uma parada no processo com posterior continuidade, ou mudança de operador, mudança da pessoa que está fazendo a medição, ou algum ajuste na máquina, ou uma mudança de equipamento de medição, podendo ser a causa da não capacidade do processo. Levando à necessidade de um aprofundamento à cerca do motivo da existência de dois processos em um.

A fim de trazer melhorias a serem aplicadas sob o processo, foi criado um diagrama de Ishikawa (Figura 10) no intuito de fazer um levantamento das causas especiais que podem atuar sobre o processo, levando a uma maior variabilidade. Abaixo encontra-se o diagrama de Ishikawa para o peso líquido.

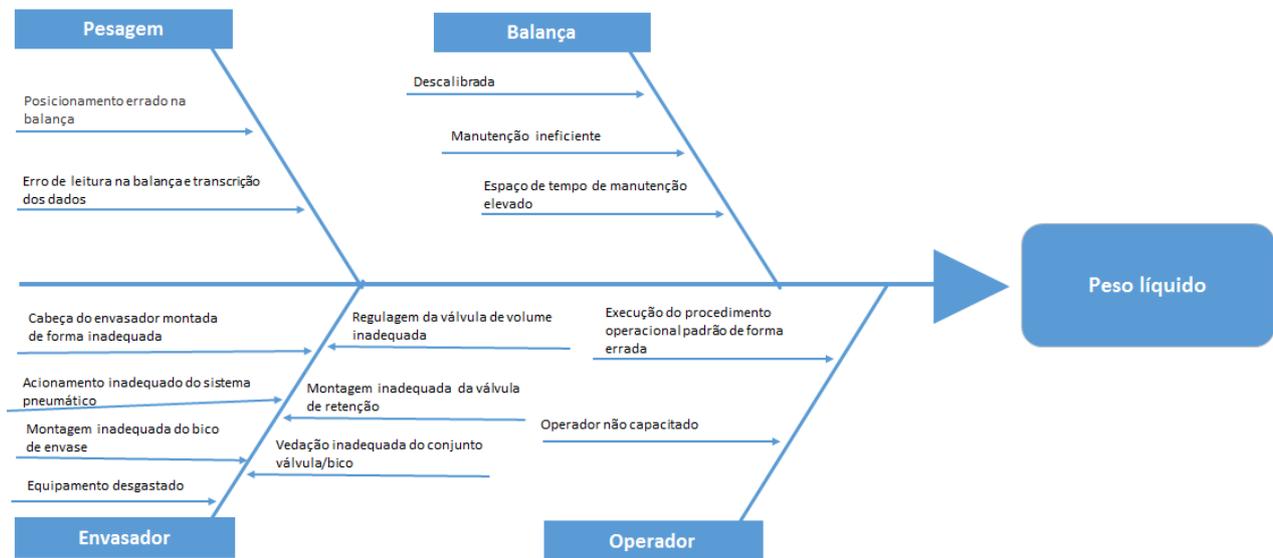


Figura 10 – Diagrama de Ishikawa para o peso líquido

FONTE: PRÓRIO AUTOR, 2017.

Após a criação do Diagrama de Ishikawa, também com intuito de trazer melhorias para o processo, foi criado um quadro, Quadro 2, com ações para melhoria do processo ou eliminação de causa especial, em que na primeira coluna “Causas especiais” é descrito o possível ponto onde possa estar acontecendo a causa especial, na coluna seguinte “Justificativas” encontra-se a descrição dos fatores que podem estar levando à ocorrência da causa especial e na última coluna “Ação” é descrita o que pode ser feito a fim de minimizar ou eliminar o problema relacionado à causa especial.

Causas especiais	Justificativas	Ação
.Pesagem	Posicionamento errado na balança	<ul style="list-style-type: none"> Realizar treinamento sobre a forma correta de posicionamento do produto na balança.
	Erro de leitura na balança e transcrição de dados	<ul style="list-style-type: none"> Instituir a verificação ou conferência de dados.
Balança	Descalibrada	<ul style="list-style-type: none"> Adotar planilha de calibração para controle. Instituir rotina de verificação do status da calibração.
	Manutenção ineficiente	<ul style="list-style-type: none"> Contratar empresas confiáveis para execução do serviço eficiente e realizar verificação do serviço.
Procedimento técnico	Procedimento técnico mal descrito	<ul style="list-style-type: none"> Revisar o POP de forma a descrever de forma adequada e assertiva todas as informações importantes à execução do procedimento.
	Descumprimento do procedimento técnico	<ul style="list-style-type: none"> Realizar treinamento sobre a importância de se cumprir o POP e o impacto negativo do não cumprimento à qualidade do

		produto.
Manutenção	Espaço de tempo de manutenção elevado	<ul style="list-style-type: none"> • Ajustar o tempo para realização das manutenções, reduzindo quando da evidência de problemas em períodos mais curtos de tempo.
Envasador	Equipamento desgastado	<ul style="list-style-type: none"> • Avaliar a possibilidade de troca do equipamento.
	Montagem inadequada do bico de envase	<ul style="list-style-type: none"> • Realizar a treinamento com os operadores sobre o correta montagem do bico de envase. • Verificar a necessidade de revisão do POP com melhor descrição desta atividade.
	Acionamento inadequado do sistema pneumático	<ul style="list-style-type: none"> • Realizar treinamento com os operadores sobre o correto acionamento do sistema pneumático. • Verificar a necessidade de revisão do POP com melhor descrição desta atividade.
	Cabeça do envasador montada de forma inadequada	<ul style="list-style-type: none"> • Realizar treinamento com os operadores sobre a forma correta de montar a cabeça do envasador.

		<ul style="list-style-type: none"> • Verificar a necessidade de revisão do POP com melhor descrição desta atividade.
	Regulagem inadequada da válvula de volume	<ul style="list-style-type: none"> • Realizar treinamento com os operadores sobre a forma correta de regulagem inadequada da válvula de volume. • Verificar a necessidade de revisão do POP com melhor descrição desta atividade.
	Montagem inadequada da válvula de retenção	<ul style="list-style-type: none"> • Realizar treinamento com os operadores sobre a forma correta de regulagem inadequada da válvula de volume. • Verificar a necessidade de revisão do POP com melhor descrição desta atividade.
	Vedação inadequada do conjunto válvula/bico	<ul style="list-style-type: none"> • Realizar treinamento com os operadores sobre a forma correta de regulagem inadequada da válvula de volume. • Verificar a necessidade de revisão do POP com melhor descrição desta

		atividade.
Operador	Operador não capacitado	<ul style="list-style-type: none"> • Realizar treinamento com todos os operadores e ao final uma avaliação do aprendizado.
	Execução do POP de forma errada	<ul style="list-style-type: none"> • Realizar treinamento sobre do POP correspondente à atividade que está sendo executada de forma errada. • Realizar treinamento sobre a importância do cumprimento do POP de forma correta. • Instituir rotina de verificação das atividades e as suas execução pelos operadores.

Quadro 2 – Ações para melhoria do processo ou eliminação de causa especial - Envase do líquido
 FONTE: PRÓPRIO AUTOR, 2017.

4.1.2 Peso do talco

Baseado nos dados utilizados para o estudo, calculamos os limites de controle, obtendo os seguintes resultados:

Os limites de controle para X barra foram:

$$\text{Limite Superior de Controle (LSC)} = \bar{\bar{X}} + A_2 \bar{R} = 2,65 + 0,577 \times 0,34 = 2,84$$

$$\text{Limite Inferior de Controle (LIC)} = \bar{\bar{X}} - A_2 \bar{R} = 2,65 - 0,577 \times 0,34 = 2,45$$

$$\text{Limite Central (LC)} = 2,65$$

Os limites de controle para R foram:

$$\text{Limite Superior de Controle (LSC)} = D_4\bar{R} = 2,115 \times 0,34 = 0,71$$

$$\text{Limite Inferior de Controle (LIC)} = D_3\bar{R} = 0 \times 0,34 = 0$$

$$\text{Limite Cenral (LC)} = 0,34$$

Através da análise da carta de controle plotada (Gráfico 10) para avaliação do Peso do talco indica que o processo está sob controle, e que o peso do talco médio observado é de aproximadamente 2,65, com o valor de maior frequência o de 2,60. O desvio padrão é de 0,14, apresentando baixa variabilidade. A assimetria é negativa de valor aproximado de - 0,04, indicando que os dados apresentam uma concentração a direita da média.

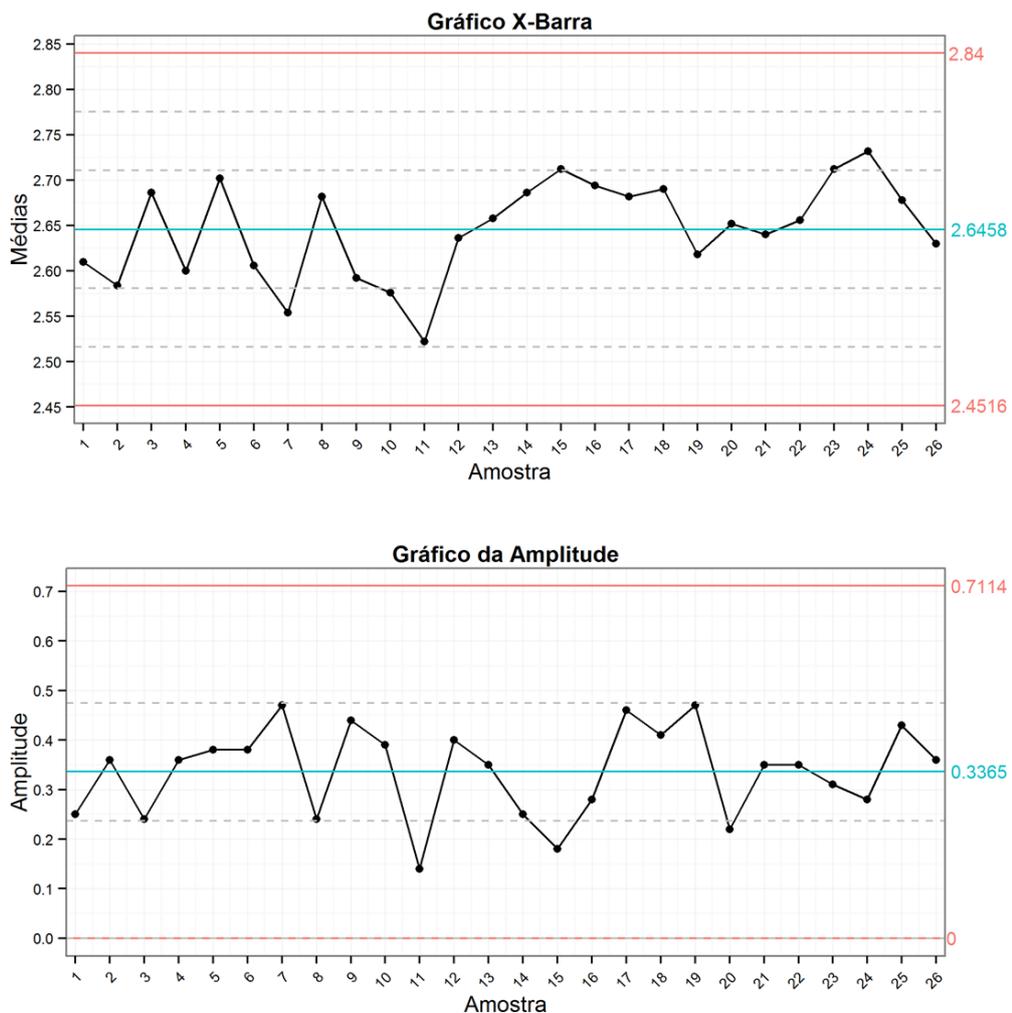


Gráfico 10 – Carta de controle X barra e R para o Peso do Talco

FONTE: PRÓPRIO AUTOR, 2017.

Na Carta R (amplitude) é possível notar a presença de três pontos caindo três vezes, quase que consecutivamente, o que pode indicar a necessidade de um aprofundamento a cerca deste motivo e o mesmo é verifica-se na carta X Barra, no entanto, que apesar de uma branda tendência verificada, em ambas as cartas não há causas especiais atuando, além de possuírem aleatoriedade, quando comparadas com os parâmetros da ISO 8258 de 1991. Observa-se, portanto, que o processo está sobre controle.

Já em relação ao índices de capacidade do processo obtiveram-se os seguintes resultados, $C_p = 0,60$ e $C_{pk} = 0,59$. Como $C_p \approx C_{pk}$ temos um processo centrado na média especificada, porém tanto C_p como C_{pk} possuem valores menores que 1, ou seja, o processo não é capaz e há indicativo de inadequação à especificação exigida, pois os valores estão muito próximos aos limites de especificação e com alta possibilidade de extrapolá-los, onde a variação dos dados chega a ser maior que a faixa especificada estatisticamente, conforme indicado por Ribeiro e ten Caten (2012).

Segundo Ribeiro e ten Caten (2012), os processos que possuem como característica um $C_{pk}=C_p<1$, semelhante ao ocorrido em nosso estudo, podem-se adotar as seguintes estratégias a fim de se melhorar a capacidade do processo em atender às especificações: 1) programa de treinamento e revisão de procedimento; 2) troca de fornecedor (matéria-prima de maior qualidade); 3) investigação de novos parâmetros de processo (projeto de experimentos); 4) re-design do produto (projeto de experimentos); 5) troca de processo (nova tecnologia); negociação com o cliente por limites mais largos.

Outra característica importante mencionada por Ribeiro e ten Caten (2012), é que os processos que possuem valor de C_{pk} menores devem ser priorizados nas ações de melhoria como forma de decisão sobre onde concentrar os esforços de engenharia.

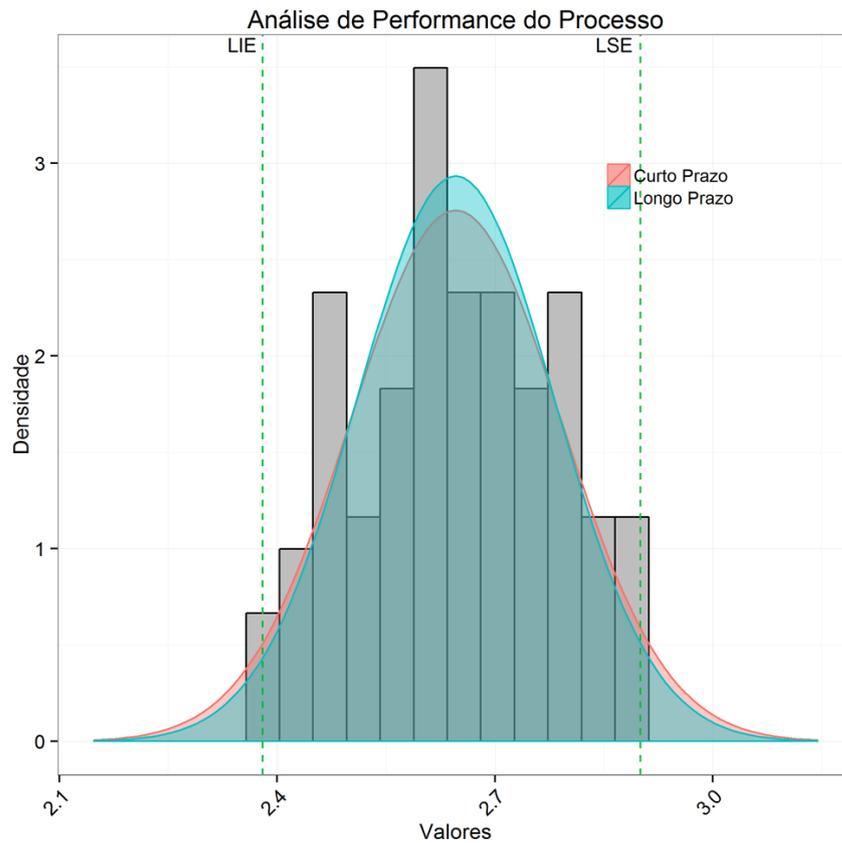


Gráfico 11 – Histograma para o Peso do Talco
 FONTE: PRÓPRIO AUTOR, 2017.

A análise do histograma, Gráfico 10, permite inferir que os dados do processo apresentam normalidade e que está bem centralizado na média, no entanto os limites de especificação são muito estreitos, de forma a não permitir a possibilidade de variação e uma grande possibilidade de que os ultrapassem, pois as colunas das extremidades extrapolam os limites.

A fim de trazer melhorias para este processo, também foi criado um diagrama de Ishikawa (Figura 11) no intuito de fazer um levantamento das causas especiais que podem atuar sobre o processo.

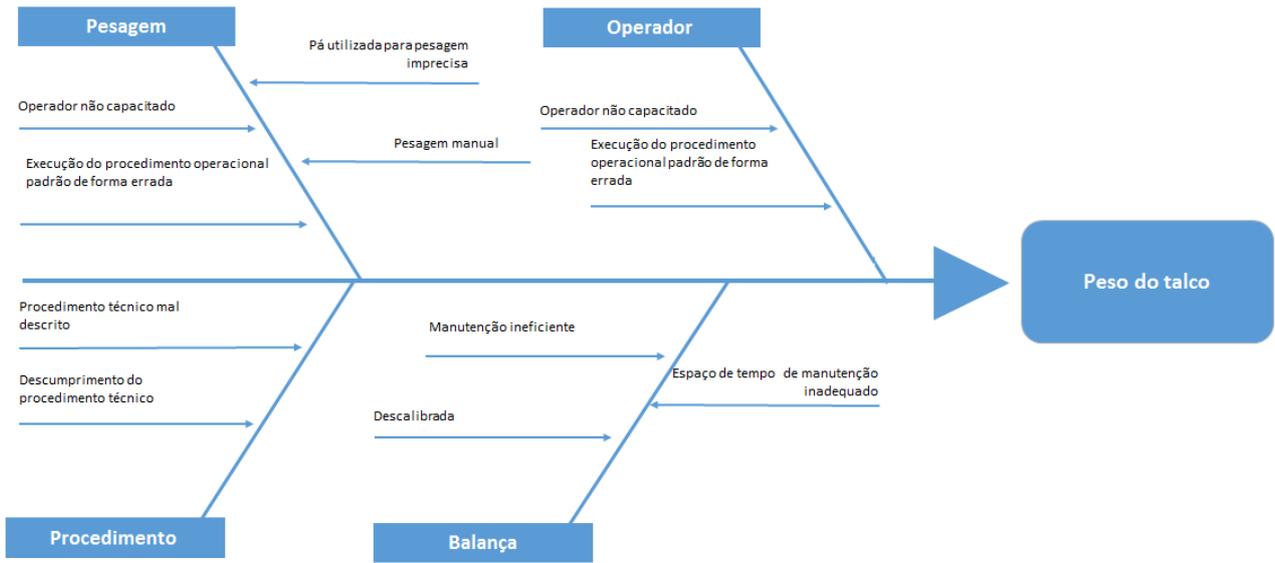


Figura 11 – Diagrama de Ishikawa para o peso do talco

FONTE: PRÓRIO AUTOR, 2017.

Foi criado também com o intuito de trazer melhorias, um quadro, Quadro 3, com ações para melhoria do processo ou eliminação de causa especial.

Causas especiais	Justificativas	Medidas preventivas
Pesagem	Operador não capacitado	<ul style="list-style-type: none"> Realizar treinamento com todos os operadores e ao final uma avaliação do aprendizado.
	Execução do procedimento operacional padrão de forma errada	<ul style="list-style-type: none"> Realizar treinamento sobre do POP correspondente à atividade que está sendo executada de forma errada. Realizar treinamento sobre a importância do cumprimento do POP de

		<p>forma correta.</p> <p>Instituir rotina de verificação das atividades e as suas execução pelos operadores.</p>
	Pá utilizada para pesagem imprecisa	<ul style="list-style-type: none"> • Instituir testes de precisão/exatidão da pá. • Verificar a possibilidade de troca do utensílio por outro.
	Pesagem manual	<ul style="list-style-type: none"> • Instituir testes de precisão/exatidão da pesagem. • Estudar a possibilidade de mudança de tecnologia.
Operador	Operador não capacitado	<ul style="list-style-type: none"> • Instituir testes de precisão/exatidão da pá.
	Execução do POP de forma errada	<ul style="list-style-type: none"> • Realizar treinamento sobre do POP correspondente à atividade que está sendo executada de forma errada. • Realizar treinamento sobre a importância do cumprimento do POP de forma correta. <p>Instituir rotina de verificação das atividades e as suas execução pelos operadores.</p>

Procedimento	Procedimento técnico mal descrito	<ul style="list-style-type: none"> Realizar revisão do procedimento técnico com melhoria da descrição que causa dúvida.
Procedimento	Descumprimento do procedimento técnico	<ul style="list-style-type: none"> Realizar treinamento sobre a importância de se cumprir o POP e o impacto negativo do não cumprimento à qualidade do produto.
Balança	Manutenção ineficiente	<ul style="list-style-type: none"> Contratar empresas confiáveis para execução do serviço eficiente e realizar verificação do serviço.
	Descalibrada	<ul style="list-style-type: none"> Adotar planilha de calibração para controle. Instituir rotina de verificação do status da calibração.
	Espaço de tempo de manutenção inadequado	<ul style="list-style-type: none"> Ajustar o tempo para realização das manutenções, reduzindo quando da evidência de problemas em períodos mais curtos de tempo.

Quadro 3 – Ações para melhoria do processo ou eliminação de causa especial – Peso do talco

FONTE: PRÓPRIO AUTOR, 2017.

4.1.3 Altura do tubo/válvula

Os dados do processo não apresentaram normalidade para esta etapa do processo, com isso, não há como avaliarmos as cartas de controle. Mesmo assim, as mesmas foram plotadas para exemplificar a não aleatoriedade dos dados coletados.

A altura do tubo/válvula tem média observada de aproximadamente 5,05, com o valor de maior frequência igual a 5. O desvio padrão é de 0,06, apresentando baixa variabilidade. A assimetria é positiva de valor aproximado de 0,80, indicando que os dados apresentam uma extrema concentração a esquerda da média.

Os limites de controle para \bar{X} foram:

$$\text{Limite Superior de Controle (LSC)} = \bar{\bar{X}} + A_2 \bar{R} = 5,05 + 0,577 \times 0,07 = 5,09$$

$$\text{Limite Inferior de Controle (LIC)} = \bar{\bar{X}} - A_2 \bar{R} = 5,05 - 0,577 \times 0,07 = 5,01$$

$$\text{Limite Central (LC)} = 5,05$$

Os limites de controle para R foram:

$$\text{Limite Superior de Controle (LCS)} = D_4 \bar{R} = 2,115 \times 0,07 = 0,15$$

$$\text{Limite Inferior de Controle (LIC)} = D_3 \bar{R} = 0 \times 0,07 = 0$$

$$\text{Limite Central (LC)} = 0,07$$

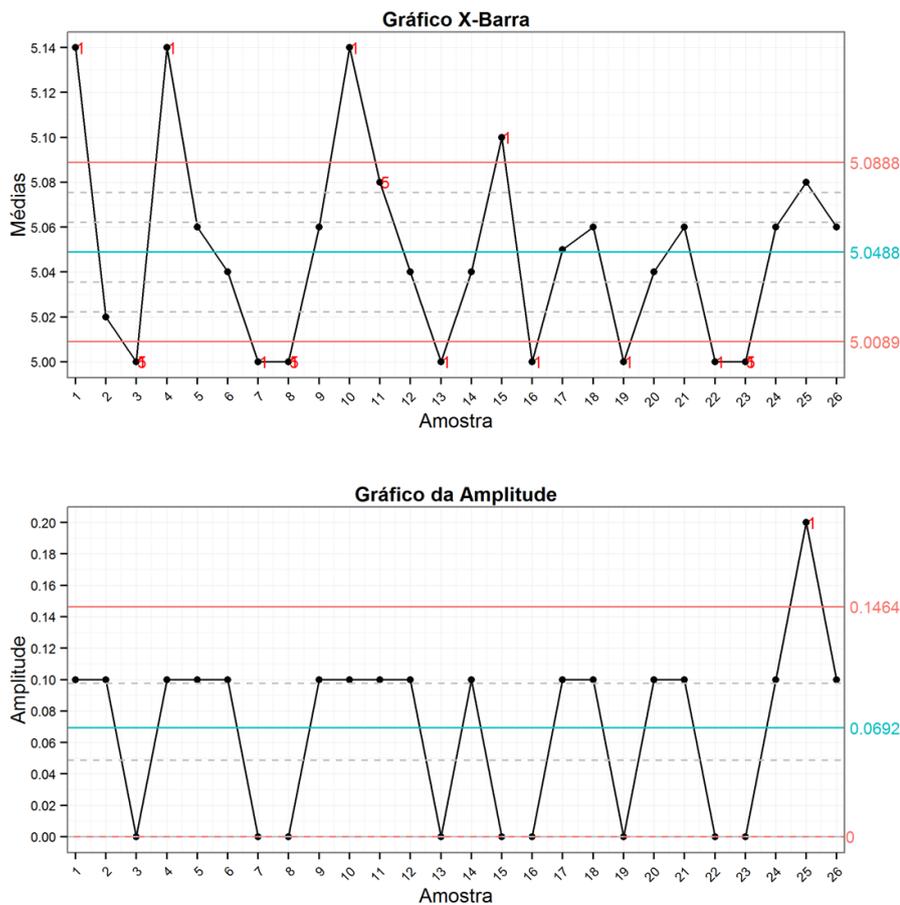


Gráfico 12 – Carta de controle X barra e R para Altura do tubo/ válvula
 FONTE: PRÓPRIO AUTOR, 2017.

Nota-se que os pontos plotados no gráfico possuem certa tendência por determinados resultados, o que evidencia a falta de aleatoriedade atuando sob o processo e, com isso, não tem como avaliarmos a carta. O fato da carta dos dados utilizados para plotagem da carta não apresentar normalidade já indica que a impossibilidade de valores centrados em uma média e que pode acarretar na existência de várias médias no mesmo processo.

Segundo Ribeiro e ten Caten (2012), se os pontos plotados em uma carta apresentar um comportamento não aleatório ou sistemático, existe um forte indício de ocorrência de causa especial.

Indica-se para este processo a investigação das causas que estejam causando uma distribuição não normal dos dados e os fatores que estejam favorecendo a ocorrência de

causas especiais para que medidas corretivas possam ser aplicadas.

A fim de trazer melhorias para este processo, também foi criado um diagrama de Ishikawa (Figura 12) no intuito de fazer um levantamento das causas especiais que podem atuar sobre o processo.

Acredita-se que a falta de estabilidade do processo esteja diretamente atrelada ao desempenho humano, uma vez que, mesmo todos sendo treinados, o manuseio e leitura do equipamento de medição apresenta grande dificuldade, segundo relatos dos colaboradores.

Através do gráfico apresentado, fica claro que cabe treinamento adequado aos colaboradores que desempenham a função de medição da altura do tubo/válvula.

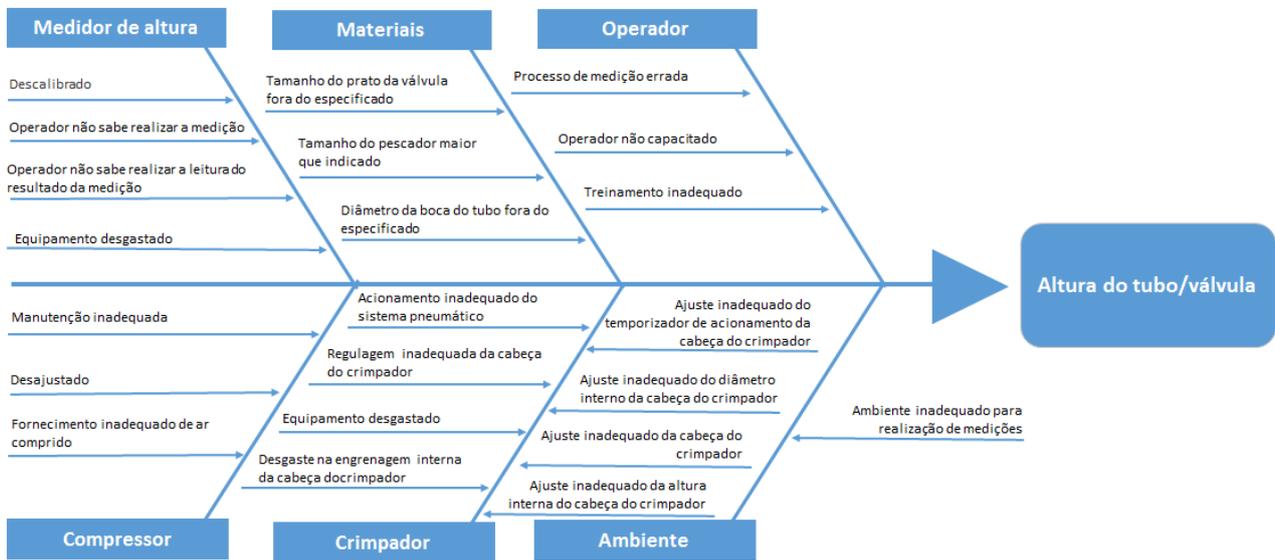


Figura 12 – Diagrama de Ishikawa para o altura do tubo/válvula
 FONTE: PRÓRIO AUTOR, 2017.

Foi criado também com o intuito de trazer melhorias, um quadro, Quadro 4, com ações para melhoria do processo ou eliminação de causa especial.

Causas especiais	Justificativas	Medidas preventivas
Medidor de altura	Descalibrado	<ul style="list-style-type: none"> Adotar planilha de calibração para controle. Instituir rotina de

		verificação do status da calibração.
	Operador não sabe realizar a medição	<ul style="list-style-type: none"> Realizar treinamento sobre do POP correspondente à atividade que está sendo executada de forma errada.
	Operador não sabe realizar a leitura do resultado da medição	<ul style="list-style-type: none"> Realizar treinamento sobre do POP correspondente à atividade que está sendo executada de forma errada.
Medidor de altura	Equipamento desgastado	<ul style="list-style-type: none"> Avaliar a possibilidade de troca do equipamento.
Materiais	Tamanho do prato da válvula fora do especificado	<ul style="list-style-type: none"> Realizar investigação junto ao fornecedor. Instituir ações de melhoria após a identificação dos problemas relacionados a este fornecimento.
	Tamanho do pescador maior que o especificado	<ul style="list-style-type: none"> Realizar investigação junto ao fornecedor. Instituir ações de melhoria após a identificação dos problemas relacionados a este fornecimento.

	Diâmetro da boca do tubo fora do especificado	<ul style="list-style-type: none"> • Realizar investigação junto ao fornecedor. • Instituir ações de melhoria após a identificação dos problemas relacionados a este fornecimento.
Operador	Processo de medição errado	<ul style="list-style-type: none"> • Realizar treinamento sobre do POP correspondente à atividade que está sendo executada de forma errada. • Realizar treinamento sobre a importância do cumprimento do POP de forma correta. • Instituir rotina de verificação das atividades e as suas execução pelos operadores.
	Operador não capacitado	<ul style="list-style-type: none"> • Realizar treinamento com todos os operadores e ao final uma avaliação do aprendizado.
	Treinamento inadequado	<ul style="list-style-type: none"> • Revisar a forma que foi realizado o treinamento e garantir que apresentou melhoria em relação ao anterior e, com isso, maior

		entendimento.
Compressor	Manutenção inadequada	<ul style="list-style-type: none"> • Adotar ckeck list com os principais itens da manutenção. • Considerar revisão do check list de itens de manutenção. • Garantir que foram executados todos os itens do check list ao termino da manutenção.
Compressor	Desajustado	<ul style="list-style-type: none"> • Aumentar a frequência de ajuste/manutenção.
	Fornecimento inadequado de ar comprimido	<ul style="list-style-type: none"> • Realizar ajuste nos parâmetros de fornecimento de ar comprimido antes de iniciar o processo.
Crimpador	Acionamento inadequado do sistema pneumático	<ul style="list-style-type: none"> • Realizar treinamento sobre do POP correspondente à atividade que está sendo executada de forma errada. • Realizar treinamento sobre a importância do cumprimento do POP de forma correta. <p>Instituir rotina de verificação das atividades e as suas</p>

	Regulagem inadequada da cabeça do crimpador	<p>execução pelos operadores.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Realizar treinamento sobre do POP correspondente à atividade que está sendo executada de forma errada. • Realizar treinamento sobre a importância do cumprimento do POP de forma correta. • Instituir rotina de verificação das atividades e as suas execução pelos operadores.
Crimpador	Equipamento desgastado	<ul style="list-style-type: none"> • Avaliar a possibilidade de troca do equipamento.
	Desgaste na engrenagem interna da cabeça do crimpador	<ul style="list-style-type: none"> • Avaliar a possibilidade de troca da engrenagem interna da cabeça do crimpador.
	Ajuste inadequado do temporizador de acionamento da cabeça do crimpador	<ul style="list-style-type: none"> • Realizar o correto ajuste do temporizador. • Realizar treinamento sobre do POP correspondente à atividade que está sendo executada de forma errada. • Realizar treinamento sobre a importância do

		<p>cumprimento do POP de forma correta.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Instituir rotina de verificação das atividades e as suas execução pelos operadores.
	<p>Ajuste inadequado do diâmetro interno da cabeça do crimpador</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Realizar o correto ajuste do diâmetro interno da cabeça do crimpador. • Realizar treinamento sobre do POP correspondente à atividade que está sendo executada de forma errada. • Realizar treinamento sobre a importância do cumprimento do POP de forma correta. • Instituir rotina de verificação das atividades e as suas execução pelos operadores.
<p>Crimpador</p>	<p>Ajuste inadequado da cabeça do crimpador</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Realizar o correto ajuste da cabeça do crimpador. • Realizar treinamento sobre do POP correspondente à atividade que está sendo executada de forma errada.

		<ul style="list-style-type: none"> • Realizar treinamento sobre a importância do cumprimento do POP de forma correta. • Instituir rotina de verificação das atividades e as suas execução pelos operadores.
	Ajuste inadequado da altura interna da cabeça do crimpador	<ul style="list-style-type: none"> • Realizar o correto ajuste da cabeça do crimpador. • Realizar treinamento sobre do POP correspondente à atividade que está sendo executada de forma errada. • Realizar treinamento sobre a importância do cumprimento do POP de forma correta. • Instituir rotina de verificação das atividades e as suas execução pelos operadores.
Ambiente	Ambiente inadequado para realização da medição	<ul style="list-style-type: none"> • Realiza investigação sobre a menor influência que o ambiente pode exercer sobre os resultados de medição. • Realizar adequação

		do ambiente para realizar medições.
--	--	-------------------------------------

Quadro 4 – Ações para melhoria do processo ou eliminação de causa especial - Altura do tubo/válvula
 FONTE: PRÓPRIO AUTOR, 2017.

4.1.4 Diâmetro do tubo/válvula

Os dados do processo não apresentaram normalidade para esta etapa do processo, com isso, não há como avaliarmos as cartas de controle. Mesmo assim, as mesmas foram plotadas (Gráfico 4) para exemplificar a não aleatoriedade dos dados coletados.

A diâmetro do tubo/válvula tem média observada de aproximadamente 27,04, com o valor de maior frequência igual a 27,05. O desvio padrão é de 0,04, apresentando baixa variabilidade. A assimetria é negativa de valor aproximado de -1,34, indicando que os dados apresentam uma extrema concentração a direita da média.

Os limites de controle para X barra foram:

$$\text{Limite Superior de Controle (LSC)} = \bar{\bar{X}} + A_2 \bar{R} = 27,05 + 0,577 \times 0,07 = 27,09$$

$$\text{Limite Inferior de Controle (LIC)} = \bar{\bar{X}} - A_2 \bar{R} = 27,05 - 0,577 \times 0,07 = 27,01$$

$$\text{Limite Central (LC)} = 27,05$$

Os limites de controle para R foram:

$$\text{Limite Superior de Controle (LCS)} = D_4 \bar{R} = 2,115 \times 0,07 = 0,14$$

$$\text{Limite Inferior de Controle (LIC)} = D_3 \bar{R} = 0 \times 0,07 = 0$$

$$\text{Limite Central (LC)} = 0,07$$

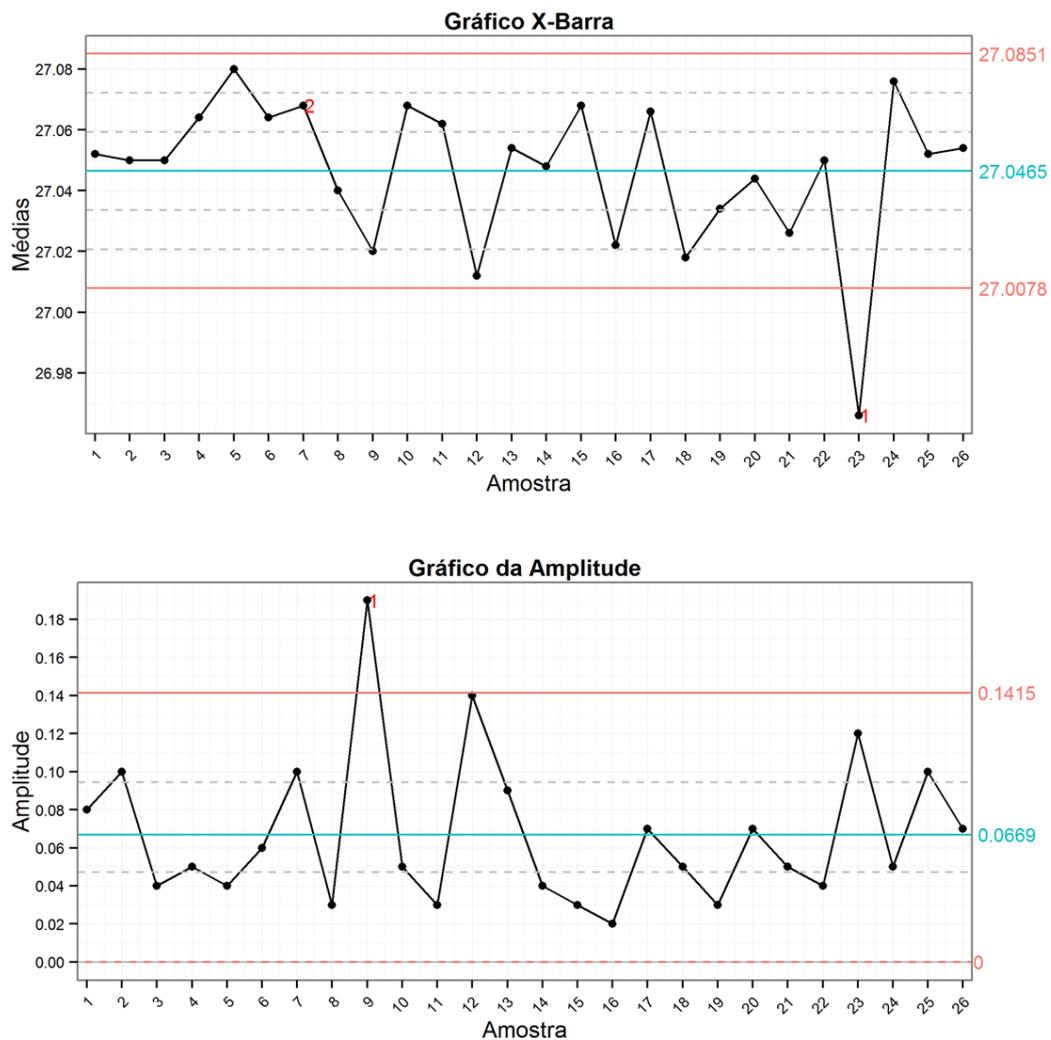


Gráfico 13 – Carta de controle X barra e R para Diâmetro do tubo/válvula
 FONTE: PRÓPRIO AUTOR, 2017.

Nota-se também neste gráfico, que os pontos plotados possuem certa tendência por determinados resultados, o que evidencia a falta de aleatoriedade atuando sob o processo com resultados à direita da média no gráfico X barra e a esquerda da média no gráfico da amplitude e, com todas essas tendências, não tem como avaliarmos a carta. O fato da carta dos dados utilizados para plotagem da carta não apresentar normalidade já indica que a impossibilidade de valores centrados em uma média e que pode acarretar na existência de várias médias no mesmo processo.

A mesma literatura reforça o exposto para o gráfico anterior, em que segundo Ribeiro e ten Caten (2012), se os pontos plotados em uma carta apresentar um comportamento não aleatório ou sistemático, existe um forte indício de ocorrência de causa especial, o que pode

ser evidenciado também pelos pontos fora dos limites de controle.

Indica-se para este processo a investigação das causas que estejam causando uma distribuição não normal dos dados e os fatores que estejam favorecendo a ocorrência de causas especiais para que medidas corretivas possam ser aplicadas.

A fim de trazer melhorias para este processo, também foi criado um diagrama de Ishikawa (Figura 13) no intuito de fazer um levantamento das causas especiais que podem atuar sobre o processo.

Acredita-se que este a falta de estabilidade neste processo também esteja associado desempenho humano, uma vez que, mesmo todos sendo treinados, o manuseio e leitura do equipamento de medição apresenta grande dificuldade, segundo relatos dos colaboradores.



Figura 13 – Diagrama de Ishikawa para o diâmetro do tubo/válvula

FONTE: PRÓRIO AUTOR, 2017.

Foi criado também com o intuito de trazer melhorias, um quadro, Quadro 5, com ações para melhoria do processo ou eliminação de causa especial.

Causas especiais	Justificativas	Medidas preventivas
Medidor de diâmetro	Descalibrado	<ul style="list-style-type: none"> Adotar planilha de

		<p>calibração para controle.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Instituir rotina de verificação do status da calibração.
	Operador não sabe realizar a medição	<ul style="list-style-type: none"> • Realizar treinamento sobre do POP correspondente à atividade que está sendo executada de forma errada.
	Operador não sabe realizar a leitura do resultado de medição	<ul style="list-style-type: none"> • Realizar treinamento sobre do POP correspondente à atividade que está sendo executada de forma errada.
	Equipamento desgastado	<ul style="list-style-type: none"> • Avaliar a possibilidade de troca do equipamento.
Materiais	Tamanho do prato da válvula fora do especificado	<ul style="list-style-type: none"> • Realizar investigação junto ao fornecedor. • Instituir ações de melhoria após a identificação dos problemas relacionados a este fornecimento.
Materiais	Diâmetro da boca do tubo fora do especificado	<ul style="list-style-type: none"> • Realizar investigação junto ao fornecedor. • Instituir ações de melhoria após a identificação dos problemas relacionados a

		este fornecimento.
Operador	Medição inadequada	<ul style="list-style-type: none"> • Realizar treinamento sobre do POP correspondente à atividade que está sendo executada de forma errada. • Realizar treinamento sobre a importância do cumprimento do POP de forma correta. • Instituir rotina de verificação das atividades e as suas execução pelos operadores.
	Operador não qualificado	<ul style="list-style-type: none"> • Realizar treinamento com todos os operadores e ao final uma avaliação do aprendizado.
Compressor	Desajustado	<ul style="list-style-type: none"> • Aumentar a frequência de ajuste/manutenção.
	Manutenção inadequada	<ul style="list-style-type: none"> • Adotar ckeck list com os principais itens da manutenção. • Considerar revisão do check list de itens de manutenção. • Garantir que foram executados todos os itens do check list ao termino da

		manutenção.
	Fornecimento inadequado de ar comprimido	<ul style="list-style-type: none"> • Realizar ajuste nos parâmetros de fornecimento de ar comprimido antes de iniciar o processo.
Crimpador	Acionamento inadequado do ar comprimido	<ul style="list-style-type: none"> • Realizar treinamento sobre do POP correspondente à atividade que está sendo executada de forma errada. • Realizar treinamento sobre a importância do cumprimento do POP de forma correta. • Instituir rotina de verificação das atividades e as suas execução pelos operadores.
	Regulagem inadequada da cabeça do crimpador	<ul style="list-style-type: none"> • Realizar treinamento sobre do POP correspondente à atividade que está sendo executada de forma errada. • Realizar treinamento sobre a importância do cumprimento do POP de forma correta. • Instituir rotina de verificação das atividades e

		as suas execução pelos operadores.
	Equipamento desgastado	<ul style="list-style-type: none"> • Avaliar a possibilidade de troca do equipamento.
	Desgaste na engrenagem interna da cabeça do crimpador	<ul style="list-style-type: none"> • Avaliar a possibilidade de troca da engrenagem interna da cabeça do crimpador.
	Ajuste inadequado do temporizador de acionamento da cabeça do crimpador	<ul style="list-style-type: none"> • Realizar o correto ajuste do temporizador. • Realizar treinamento sobre do POP correspondente à atividade que está sendo executada de forma errada. • Realizar treinamento sobre a importância do cumprimento do POP de forma correta. • Instituir rotina de verificação das atividades e as suas execução pelos operadores.
	Ajuste inadequado do diâmetro interno da cabeça do crimpador	<ul style="list-style-type: none"> • Realizar o correto ajuste do diâmetro interno da cabeça do crimpador. • Realizar treinamento sobre do POP correspondente à atividade

		<p>que está sendo executada de forma errada.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Realizar treinamento sobre a importância do cumprimento do POP de forma correta. • Instituir rotina de verificação das atividades e as suas execução pelos operadores.
	Ajuste inadequado da cabeça do crimpador	<ul style="list-style-type: none"> • Realizar o correto ajuste da cabeça do crimpador. • Realizar treinamento sobre do POP correspondente à atividade que está sendo executada de forma errada. • Realizar treinamento sobre a importância do cumprimento do POP de forma correta. • Instituir rotina de verificação das atividades e as suas execução pelos operadores.
Crimpador	Ajuste inadequado da altura interna da cabeça do crimpador	<ul style="list-style-type: none"> • Realizar o correto ajuste da altura da cabeça do crimpador. • Realizar treinamento

		<p>sobre do POP correspondente à atividade que está sendo executada de forma errada.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Realizar treinamento sobre a importância do cumprimento do POP de forma correta. • Instituir rotina de verificação das atividades e as suas execução pelos operadores.
Ambiente	Ambiente inadequado para realização de medição	<ul style="list-style-type: none"> • Realiza investigação sobre a menor influência que o ambiente pode exercer sobre os resultados de medição. • Realizar adequação do ambiente para realizar medições.

Quadro 5 – Ações para melhoria do processo ou eliminação de causa especial - Diâmetro do tubo/válvula
 FONTE: PRÓPRIO AUTOR, 2017.

4.2 Envase do gás

Foi aplicada a carta de controle por variáveis X barra e R. Os resultados da análise descritiva obtida estão expostos no Quadro 6 através da análise de 26 lotes.

Lote	Peso Líquido				Peso Bruto		Pressão			
	\bar{X}	\bar{R}	\bar{X}	\bar{R}	\bar{X}	\bar{R}	\bar{X}	\bar{R}	\bar{X}	\bar{R}
1	14,27	0,52	14,27	0,52	88,54	0,76	3,74	0,10	3,74	0,10
2	14,53	0,23	14,53	0,23	88,60	0,86	3,78	0,20	3,78	0,20
3	14,22	0,40	14,22	0,40	88,46	0,32	3,78	0,20	3,78	0,20
4	14,70	0,52	14,70	0,52	88,69	1,34	3,68	0,20	3,68	0,20
5	14,36	0,39	14,36	0,39	87,97	1,88	3,60	0,20	3,60	0,20
6	14,77	0,30	14,61	0,50	88,45	0,53	3,76	0,30	3,76	0,30
7	14,61	0,50	14,52	0,77	88,47	1,86	3,64	0,20	3,64	0,20
8	14,52	0,77	14,21	0,20	88,51	0,82	3,68	0,40	3,68	0,40
9	14,22	0,20	14,51	0,65	88,43	1,58	3,68	0,30	3,68	0,30
10	14,51	0,65	14,75	0,43	88,64	1,09	3,80	0,20	3,80	0,20
11	14,75	0,43	14,54	0,40	88,67	0,20	3,76	0,40	3,76	0,40
12	14,54	0,40	14,58	0,48	88,42	0,79	3,70	0,20	3,70	0,20
13	14,18	0,26	14,37	0,89	88,72	1,61	3,72	0,50	3,78	3,62
14	14,58	0,48	14,52	0,74	89,46	1,04	3,78	0,20	3,62	3,66
15	14,37	0,89	14,49	0,56	88,54	0,74	3,62	0,30	3,66	3,72
16	14,52	0,74	14,50	0,58	88,71	0,97	3,66	0,10	3,72	3,64
17	14,49	0,56	14,36	0,49	88,57	0,68	3,72	0,20	3,64	3,70
18	14,50	0,58	14,58	0,37	89,13	2,28	3,64	0,20	3,70	3,68
19	14,36	0,49	14,73	0,32	88,52	0,45	3,70	0,20	3,68	3,70
20	14,27	0,56	14,43	0,25	89,26	1,03	3,68	0,20	3,70	3,70
21	14,57	0,37	14,63	0,68	88,40	1,49	3,70	0,20	3,70	0,20
22	14,73	0,32	14,29	0,42	88,43	1,93	3,52	0,20	3,78	0,30
23	14,43	0,25	14,42	0,37	88,14	0,87	3,74	0,20	3,80	0,20
24	14,63	0,68	-	-	88,94	1,10	3,70	0,20	-	-
25	14,28	0,42	-	-	87,97	0,96	3,78	0,30	-	-
26	14,42	0,37	-	-	89,27	0,63	3,80	0,20	-	-
Média	14,47	0,47	14,48	0,48	88,61	1,07	3,71	0,23	3,71	0,22

Quadro 6 – Resultados da análise descritiva para os parâmetros de envase do líquido

FONTE: PRÓPRIO AUTOR, 2017.

4.2.1 Peso líquido do gás

Baseado nos dados utilizados para o estudo, calculamos os limites de controle, obtendo os seguintes resultados:

Os limites de controle para X barra foram:

$$\text{Limite Superior de Controle (LSC)} = \bar{\bar{X}} + A_2 \bar{R} = 14,47 + 0,577 \times 0,47 = 14,75$$

$$\text{Limite Inferior de Controle (LIC)} = \bar{X} - A_2 \bar{R} = 14,47 - 0,577 \times 0,47 = 14,20$$

$$\text{Limite Central (LC)} = 14,47$$

Os limites de controle para R foram:

$$\text{Limite Superior de Controle (LSC)} = D_4 \bar{R} = 2,115 \times 0,47 = 1,00$$

$$\text{Limite Inferior de Controle (LIC)} = D_3 \bar{R} = 0 \times 0,47 = 0$$

$$\text{Limite Central (Lc)} = 0,47$$

Através da análise da carta de controle plotada (Gráfico 14) para avaliação do Peso líquido do gás, indica na carta R um processo sob controle, porém, na carta X barra há 3 pontos fora de controle e os mesmos devem ser avaliados com maior criticidade para identificar as causas raízes e proposição das devidas melhorias, onde observa-se a média aproximada de 14,47, com o valor de maior frequência igual a 14,20. O desvio padrão é de 0,25, apresentando baixa variabilidade. A assimetria é positiva de valor aproximado de 0,18, indicando que os dados apresentam concentração à esquerda da média.

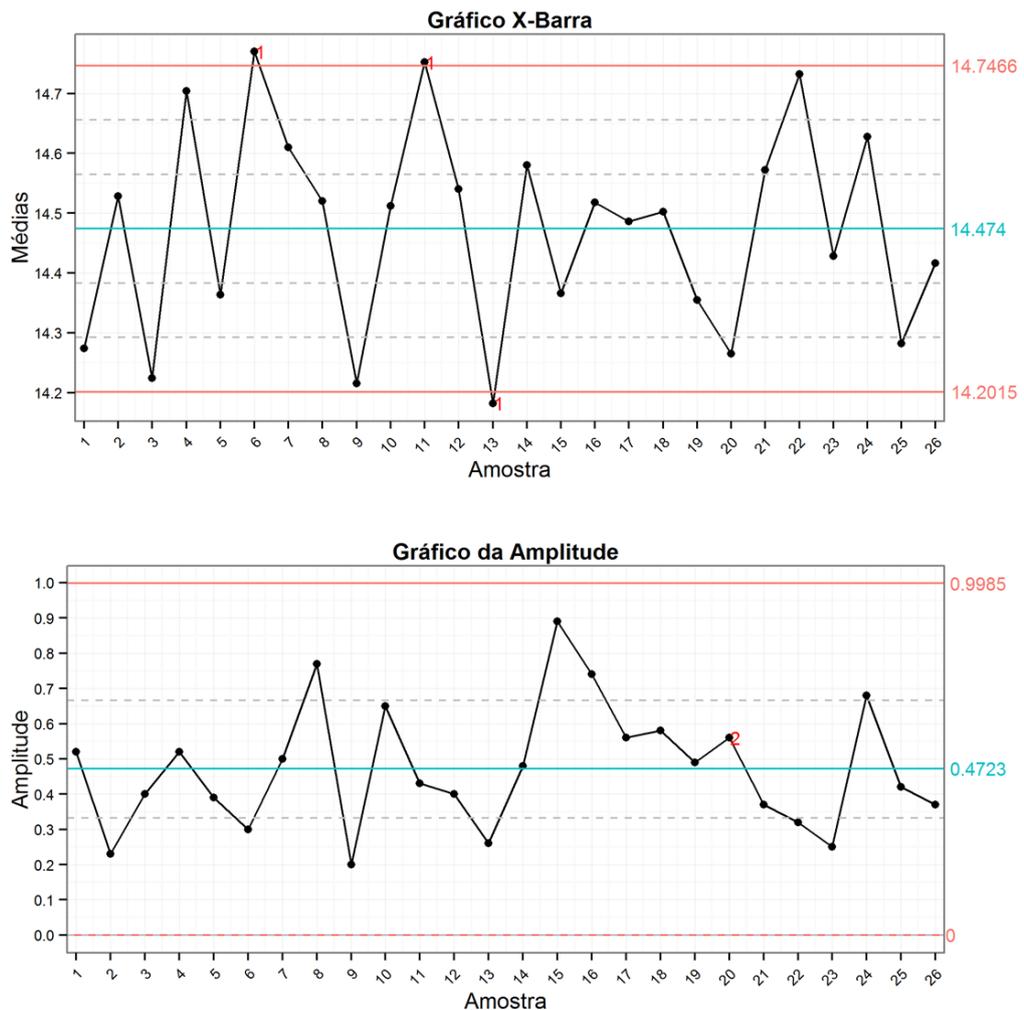


Gráfico 14 – Carta de controle X barra e R para o Peso líquido do gás – primeira plotagem
 FONTE: PRÓPRIO AUTOR, 2017.

A carta R não apresenta nenhuma causa especial atuando, nem tendências, indicando um processo sob controle, porém, na carta X barra há 3 pontos fora de controle (6, 11 e 13), o que indica um processo fora de controle, como indicado na norma ISO 8258 de 1991. Esses pontos devem ser avaliados com maior criticidade para identificar as causas raízes e propor as melhorias devidas.

Conforme indicado por Ribeiro e ten Caten (2012), foram retirados os pontos que apresentavam-se fora de controle (6, 11 e 13), retirando as causas especiais e deixando apenas as causas comuns atuando sob o processo, e novas cartas de controle foram plotadas, conforme a seguir.

Os limites de controle para X barra foram:

$$\text{Limite Superior de Controle (LSC)} = \bar{X} + A_2 \bar{R} = 14,48 + 0,577 \times 0,47 = 14,76$$

$$\text{Limite Inferior de Controle (LIC)} = \bar{X} - A_2 \bar{R} = 14,48 - 0,577 \times 0,47 = 14,20$$

$$\text{Limite Central (LC)} = 14,48$$

Os limites de controle para R foram:

$$\text{Limite Superior de Controle (LSC)} = D_4 \bar{R} = 2,115 \times 0,48 = 1,00$$

$$\text{Limite Inferior de Controle (LIC)} = D_3 \bar{R} = 0 \times 0,48 = 0$$

$$\text{Limite Central (Lc)} = 0,48$$

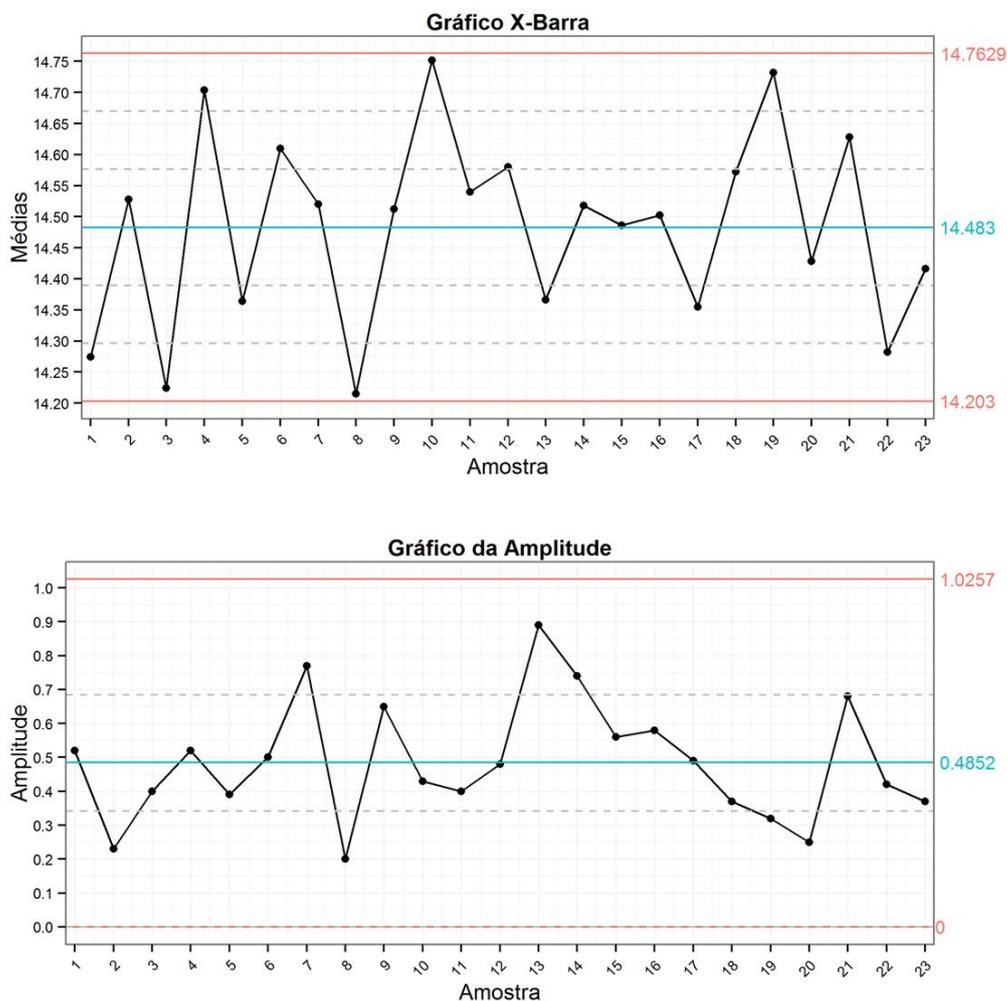


Gráfico 15 – Carta de controle X barra e R para o Peso líquido do gás - segunda plotagem
 FONTE: PRÓPRIO AUTOR, 2017.

Ao reavaliar as cartas de controle para o Peso líquido do gás, é possível observar que a Carta R (amplitude) não apresenta causas especiais ou tendências atuando sobre o processo, com base nos critérios indicados pela ISO 8258 de 1991. Já a carta X barra, apesar de possuir quatro pontos que se aproximam dos limites de controle (3, 8, 10 e 19), não chegam a ultrapassá-los, além de não haver indícios de causas especiais atuando sob o processo, conforme os critérios indicados pela ISO 8258 de 1991. Portanto, com a eliminação das causas especiais, a partir da nova plotagem dos dados (Gráfico 15), os valores passam a ter uma distribuição aleatória, caracterizando um processo mais ajustado e estável, apresentando estabilidade e sob controle, sem relação aparente de dependência entre os valores consecutivos.

Uma das premissas básicas para o cálculo de capacidade é de que os dados estejam sob controle, como na primeira plotagem dos dados a carta apresentava-se fora de controle, em que não cabia a realização do cálculo dos índices de capacidade. Já na segunda plotagem dos dados, os mesmos encontravam-se sob controle, foi possível a realização dos cálculos dos índices de capacidade, tais que $C_p = 1,17$ e $C_{pk} = 1,03$. Como $C_p \approx C_{pk}$ temos um processo centrado na média especificada e tanto C_p como C_{pk} possuem valores maiores que 1, ou seja, o processo é razoavelmente capaz.

A análise do histograma, Gráfico 16, referente à primeira plotagem dos dados, permite inferir que os dados do processo apresentam normalidade e um leve deslocamento à direita com centralização na média, além dos dados não estarem tão próximos dos limites de especificação. Nota-se, também, que parece haver dois picos sendo o primeiro pico com assimetria positiva e o segundo pico com assimetria negativa com a calda mais alongada à direita neste último. Isto sugere a ocorrência da mistura de dois processos, ou metodologias distintas aplicadas no mesmo processo, uma parada no processo com posterior continuidade, ou mudança de operador, mudança da pessoa que está fazendo a medição, ou algum ajuste na máquina, ou uma mudança de equipamento de medição, levando à necessidade de um aprofundamento à cerca do motivo da existência de dois processos em um.

Com a realização de uma nova plotagem dos dados, desconsiderando as causas especiais, gerou-se também outro Histograma conforme o Gráfico 17, onde observa-se que

os dados apresentaram-se melhor distribuídos, além de possuir normalidade e centralização em relação à média com um leve deslocamento à direita, além dos dados não se encontrarem tão próximos aos limites de especificação.

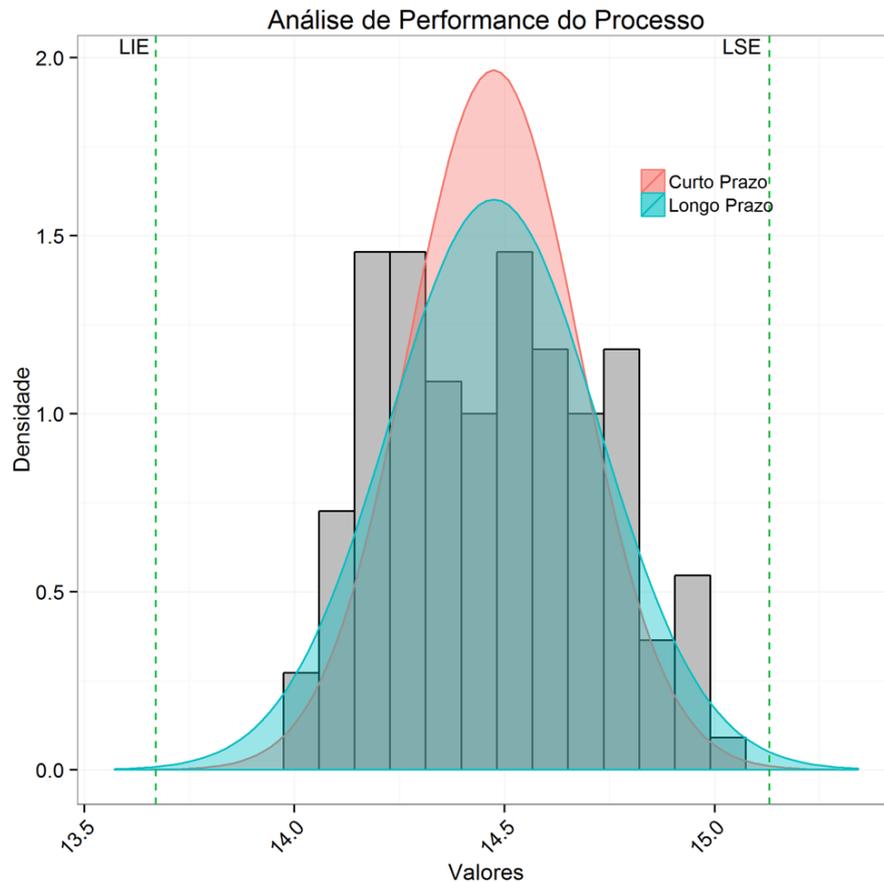


Gráfico 16 – Histograma para o Peso do Líquido – primeira plotagem

FONTE: PRÓPRIO AUTOR, 2017.

Ao comparar o primeiro Histograma (Gráfico 16) com o segundo Histograma (Gráfico 17), nota-se que ocorreu uma melhora na distribuição dos dados.

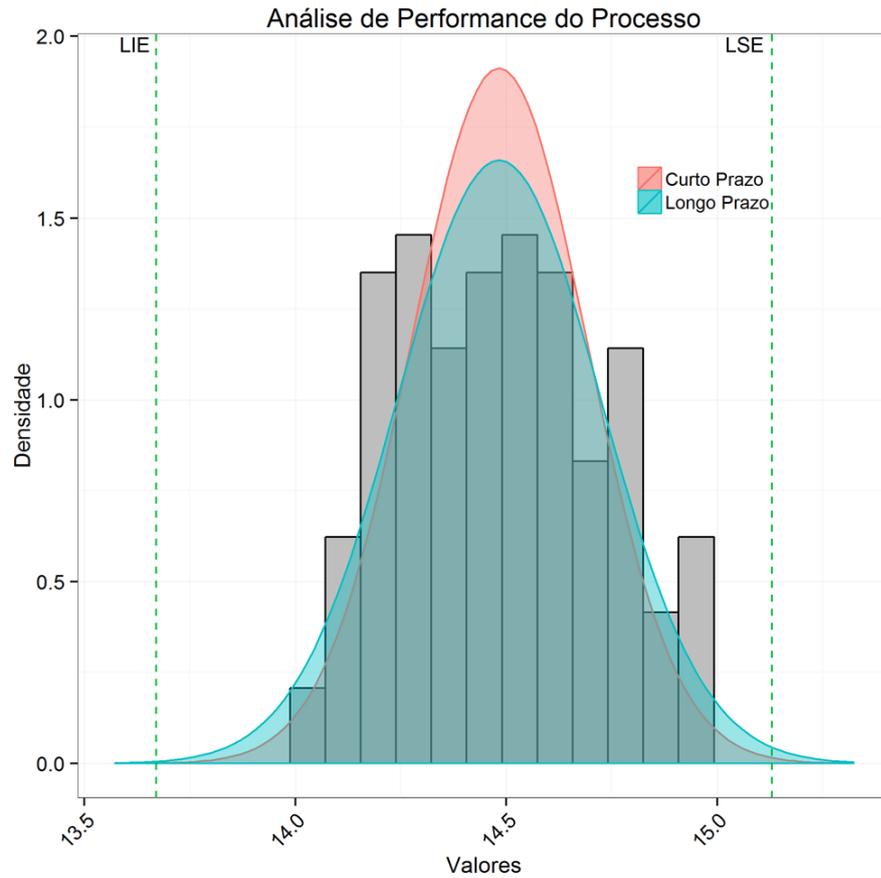


Gráfico 17 – Histograma para o Peso do Líquido – segunda plotagem
 FONTE: PRÓPRIO AUTOR, 2017.

A fim de trazer melhorias para este processo, também foi criado um diagrama de Ishikawa (Figura 14) no intuito de fazer um levantamento das causas especiais que podem atuar sobre o processo.



Figura 14 – Diagrama de Ishikawa para o peso líquido do gás

FONTE: PRÓRIO AUTOR, 2017.

Foi criado também com o intuito de trazer melhorias, um quadro, Quadro 7, com ações para melhoria do processo ou eliminação de causa especial.

Causas especiais	Justificativas	Medidas preventivas
Pesagem	Operador não capacitado	<ul style="list-style-type: none"> Realizar treinamento com todos os operadores e ao final uma avaliação do aprendizado.
	Execução do POP de forma errada	<ul style="list-style-type: none"> Realizar treinamento sobre do POP correspondente à atividade que está sendo executada de forma errada. Realizar treinamento sobre a importância do cumprimento do POP de

		<p>forma correta.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Instituir rotina de verificação das atividades e as suas execução pelos operadores.
	Pá utilizada para pesagem imprecisa	<ul style="list-style-type: none"> • Instituir testes de precisão/exatidão da pá. • Verificar a possibilidade de troca do utensílio por outro.
	Pesagem manual	<ul style="list-style-type: none"> • Instituir testes de precisão/exatidão da pesagem. • Estudar a possibilidade de mudança de tecnologia.
Operador	Operador não capacitado	<ul style="list-style-type: none"> • Realizar treinamento sobre do POP correspondente à atividade que está sendo executada de forma errada.
	Execução do POP de forma errada	<ul style="list-style-type: none"> • Realizar treinamento sobre do POP correspondente à atividade que está sendo executada de forma errada. • Realizar treinamento sobre a importância do cumprimento do POP de

		<p>forma correta.</p> <p>Instituir rotina de verificação das atividades e as suas execução pelos operadores.</p>
Procedimento	Procedimento técnico mal descrito	<ul style="list-style-type: none"> Realizar revisão do procedimento técnico com melhoria da descrição que causa dúvida.
	Descumprimento do procedimento técnico	<ul style="list-style-type: none"> Realizar treinamento sobre a importância de se cumprir o POP e o impacto negativo do não cumprimento à qualidade do produto.
Envasador do gás	Regulagem inadequada da válvula de volume	<ul style="list-style-type: none"> Realizar treinamento com os operadores sobre a forma correta de regulagem inadequada da válvula de volume. Verificar a necessidade de revisão do POP com melhor descrição desta atividade.
	Regulagem inadequada da cabeça do envasador	<ul style="list-style-type: none"> Realizar treinamento com os operadores sobre a forma correta de montar a cabeça do envasador. Verificar a

		necessidade de revisão do POP com melhor descrição desta atividade.
	Equipamento desgastado	<ul style="list-style-type: none"> • Avaliar a possibilidade de troca do equipamento.
	Desgaste na engrenagem interna da cabeça do envasador	<ul style="list-style-type: none"> • Avaliar a possibilidade de troca do equipamento.
	Ajuste inadequado no temporizador de acionamento da cabeça do envasador	<ul style="list-style-type: none"> • Realizar o correto ajuste do temporizador. • Realizar treinamento sobre do POP correspondente à atividade que está sendo executada de forma errada. • Realizar treinamento sobre a importância do cumprimento do POP de forma correta. • Instituir rotina de verificação das atividades e as suas execução pelos operadores.
	Ajuste inadequado da cabeça do envasador	<ul style="list-style-type: none"> • Realizar o correto ajuste da cabeça do crimpador. • Realizar treinamento sobre do POP correspondente à atividade

		<p>que está sendo executada de forma errada.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Realizar treinamento sobre a importância do cumprimento do POP de forma correta. • Instituir rotina de verificação das atividades e as suas execução pelos operadores.
	<p>Ajuste inadequado do diâmetro interno da cabeça do envasador</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Realizar o correto ajuste do diâmetro interno da cabeça do crimpador. • Realizar treinamento sobre do POP correspondente à atividade que está sendo executada de forma errada. • Realizar treinamento sobre a importância do cumprimento do POP de forma correta. • Instituir rotina de verificação das atividades e as suas execução pelos operadores.
	<p>Ajuste inadequado da altura interna da cabeça do envasador</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Realizar o correto ajuste da cabeça do crimpador. • Realizar treinamento

		<p>sobre do POP correspondente à atividade que está sendo executada de forma errada.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Realizar treinamento sobre a importância do cumprimento do POP de forma correta. • Instituir rotina de verificação das atividades e as suas execução pelos operadores.
Balança	Manutenção ineficiente	<ul style="list-style-type: none"> • Contratar empresas confiáveis para execução do serviço eficiente e realizar verificação do serviço.
	Descalibrada	<ul style="list-style-type: none"> • Adotar planilha de calibração para controle. • Instituir rotina de verificação do status da calibração.
	Espaço de tempo de manutenção inadequado	<ul style="list-style-type: none"> • Ajustar o tempo para realização das manutenções, reduzindo quando da evidência de problemas em períodos mais curtos de tempo.

Quadro 7 – Ações para melhoria do processo ou eliminação de causa especial - Peso líquido do gás

FONTE: PRÓPRIO AUTOR, 2017.

4.2.2 Peso bruto

Os dados do processo não apresentaram normalidade para esta etapa do processo, com isso, não há como avaliarmos as cartas de controle. Mesmo assim, as mesmas foram plotadas (Gráfico 6) para exemplificar a não aleatoriedade dos dados coletados.

O peso bruto do gás tem média observada de aproximadamente 88,61, com o valor de maior frequência igual a 88,91. O desvio padrão é de 0,57, apresentando baixa variabilidade. A assimetria é positiva de valor aproximado de 0,30, indicando que os dados apresentam concentração a esquerda da média.

Os limites de controle para X barra foram:

$$\text{Limite Superior de Controle (LSC)} = \bar{\bar{X}} + A_2 \bar{R} = 88,61 + 0,577 \times 1,07 = 89,23$$

$$\text{Limite Inferior de Controle (LIC)} = \bar{\bar{X}} - A_2 \bar{R} = 88,61 - 0,577 \times 1,07 = 87,99$$

$$\text{Limite Central (LC)} = 88,61$$

Os limites de controle para R foram:

$$\text{Limite Superior de Controle (LSC)} = D_4 \bar{R} = 2,115 \times 1,07 = 2,26$$

$$\text{Limite Inferior de Controle (LIC)} = D_3 \bar{R} = 0 \times 1,07 = 0$$

$$\text{Limite Central (Lc)} = 1,07$$

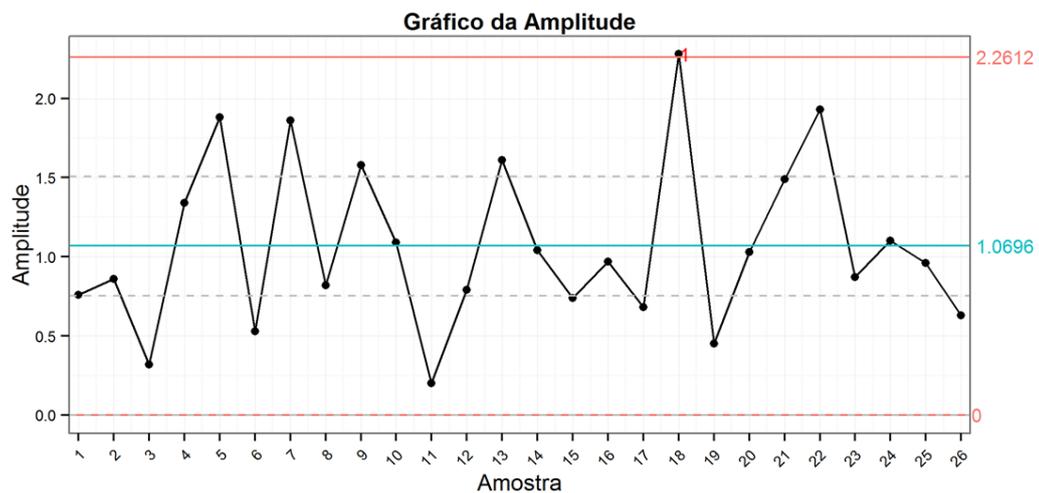
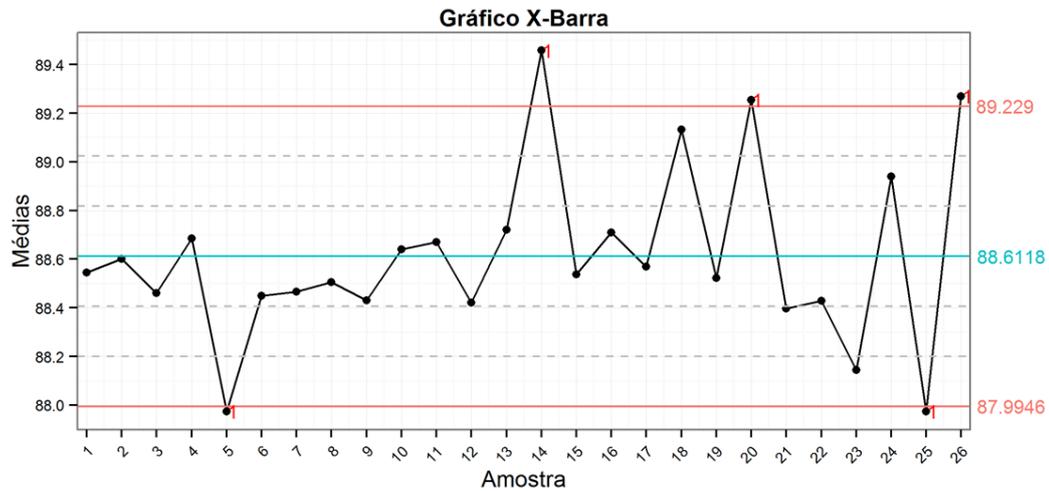


Gráfico 18 – Carta de controle X barra e R para o Peso bruto

FONTE: PRÓPRIO AUTOR, 2017.

Nota-se também neste gráfico, que os pontos plotados possuem certa tendência por determinados resultados, o que evidencia a falta de aleatoriedade atuando sob o processo com resultados distribuindo-se em “picos e vales”, com resultados ora acima do limite central, ora abaixo, além de possuir pontos fora dos limites de controle. Semelhante ao encontrado em dois outros gráficos deste estudo (altura do tubo/válvula e diâmetro do tubo/válvula), o fato da carta dos dados utilizados para plotagem da carta não apresentar normalidade já indica que a impossibilidade de valores centrados em uma média e que pode acarretar na existência de várias médias no mesmo processo.

Ribeiro e ten Caten (2012), afirmam que se os pontos plotados em uma carta

apresentarem um comportamento não aleatório ou sistemático, existe um forte indício de ocorrência de causa especial, o que pode ser evidenciado também pelos pontos fora dos limites de controle.

Também indica-se para este processo a investigação das causas que estejam causando uma distribuição não normal dos dados e os fatores que estejam favorecendo a ocorrência de causas especiais para que medidas corretivas possam ser aplicadas.

A fim de trazer melhorias para este processo, também foi criado um diagrama de Ishikawa (Figura 16) no intuito de fazer um levantamento das causas especiais que podem atuar sobre o processo.



Figura 15 – Diagrama de Ishikawa para o peso bruto

FONTE: PRÓRIO AUTOR, 2017.

Foi criado também com o intuito de trazer melhorias, um quadro, Quadro 8, com ações para melhoria do processo ou eliminação de causa especial.

Causas especiais	Justificativas	Medidas preventivas
Pesagem	Operador não capacitado	<ul style="list-style-type: none"> • Realizar treinamento com todos os operadores e ao final uma avaliação do aprendizado.
	Execução do POP de forma errada	<ul style="list-style-type: none"> • Realizar treinamento sobre do POP correspondente à atividade que está sendo executada de forma errada. • Realizar treinamento sobre a importância do cumprimento do POP de forma correta. • Instituir rotina de verificação das atividades e as suas execução pelos operadores.
	Pá utilizada para pesagem imprecisa	<ul style="list-style-type: none"> • Instituir testes de precisão/exatidão da pá. • Verificar a possibilidade de troca do utensílio por outro.
	Pesagem manual	<ul style="list-style-type: none"> • Instituir testes de precisão/exatidão da pesagem. • Estudar a possibilidade de mudança

		de tecnologia.
Operador	Operador não capacitado	<ul style="list-style-type: none"> • Realizar treinamento sobre do POP correspondente à atividade que está sendo executada de forma errada.
	Execução do POP de forma errada	<ul style="list-style-type: none"> • Realizar treinamento sobre do POP correspondente à atividade que está sendo executada de forma errada. • Realizar treinamento sobre a importância do cumprimento do POP de forma correta. • Instituir rotina de verificação das atividades e as suas execução pelos operadores.
Procedimento	Procedimento técnico mal descrito	<ul style="list-style-type: none"> • Realizar revisão do procedimento técnico com melhoria da descrição que causa dúvida.
Procedimento	Descumprimento do procedimento técnico	<ul style="list-style-type: none"> • Realizar treinamento sobre a importância de se cumprir o POP e o impacto negativo do não cumprimento à qualidade

		do produto.
Balança	Manutenção ineficiente	<ul style="list-style-type: none"> • Contratar empresas confiáveis para execução do serviço eficiente e realizar verificação do serviço.
	Descalibrada	<ul style="list-style-type: none"> • Adotar planilha de calibração para controle. • Instituir rotina de verificação do status da calibração.
	Espaço de tempo de tempo de manutenção inadequado	<ul style="list-style-type: none"> • Ajustar o tempo para realização das manutenções, reduzindo quando da evidência de problemas em períodos mais curtos de tempo.
Equipamentos	Quantidade envasada de mistura base	<ul style="list-style-type: none"> • Avaliar se há dificuldade por parte dos operadores em realizar o ajuste da válvula de volume. • Realizar ajuste na válvula de volume. • Realizar treinamento do POP do equipamento para os operadores a fim de que saiam ajustar o equipamento de forma

		adequada.
	Quantidade envasada de gás	<ul style="list-style-type: none"> • Avaliar se há dificuldade por parte dos operadores em realizar o ajuste da válvula de volume. • Realizar ajuste na válvula de volume. • Realizar treinamento do POP do equipamento para os operadores a fim de que saiam ajustar o equipamento de forma adequada.

Quadro 8 – Ações para melhoria do processo ou eliminação de causa especial - Peso bruto

FONTE: PRÓPRIO AUTOR, 2017.

4.2.3 Pressão

Baseado nos dados utilizados para o estudo, calculamos os limites de controle, obtendo os seguintes resultados:

Os limites de controle para X barra foram:

$$\text{Limite Superior de Controle (LSC)} = \bar{\bar{X}} + A_2 \bar{R} = 3,71 + 0,577 \times 0,23 = 3,84$$

$$\text{Limite Inferior de Controle (LIC)} = \bar{\bar{X}} - A_2 \bar{R} = 3,71 - 0,577 \times 0,23 = 3,57$$

$$\text{Limite Central (LC)} = 3,71$$

Os limites de controle para R foram:

$$\text{Limite Superior de Controle (LSC)} = D_4 \bar{R} = 2,115 \times 0,23 = 0,50$$

$$\text{Limite Inferior de Controle (LIC)} = D_3 \bar{R} = 0 \times 0,23 = 0$$

$$\text{Limite Central (LC)} = 0,23$$

Ao analisar a carta de controle (Gráfico 18), nota-se a partir da carta R, um ponto (13) ultrapassou o limite superior de controle, além de uma sequência de oito pontos (ponto 17 ao 22) que se mantiveram abaixo da linha média, o que caracteriza uma possível falha no processo, já na carta X barra é possível visualizar o ponto 22 abaixo do limite inferior de controle, isto tudo indica um processo fora de controle, onde a pressão tem média observada de aproximadamente 3,71, com o valor de maior frequência igual a 3,70. O desvio padrão é de 0,11, apresentando baixa variabilidade. A assimetria é negativa de valor aproximado de -0,01, indicando que os dados apresentam concentração a direita da média.

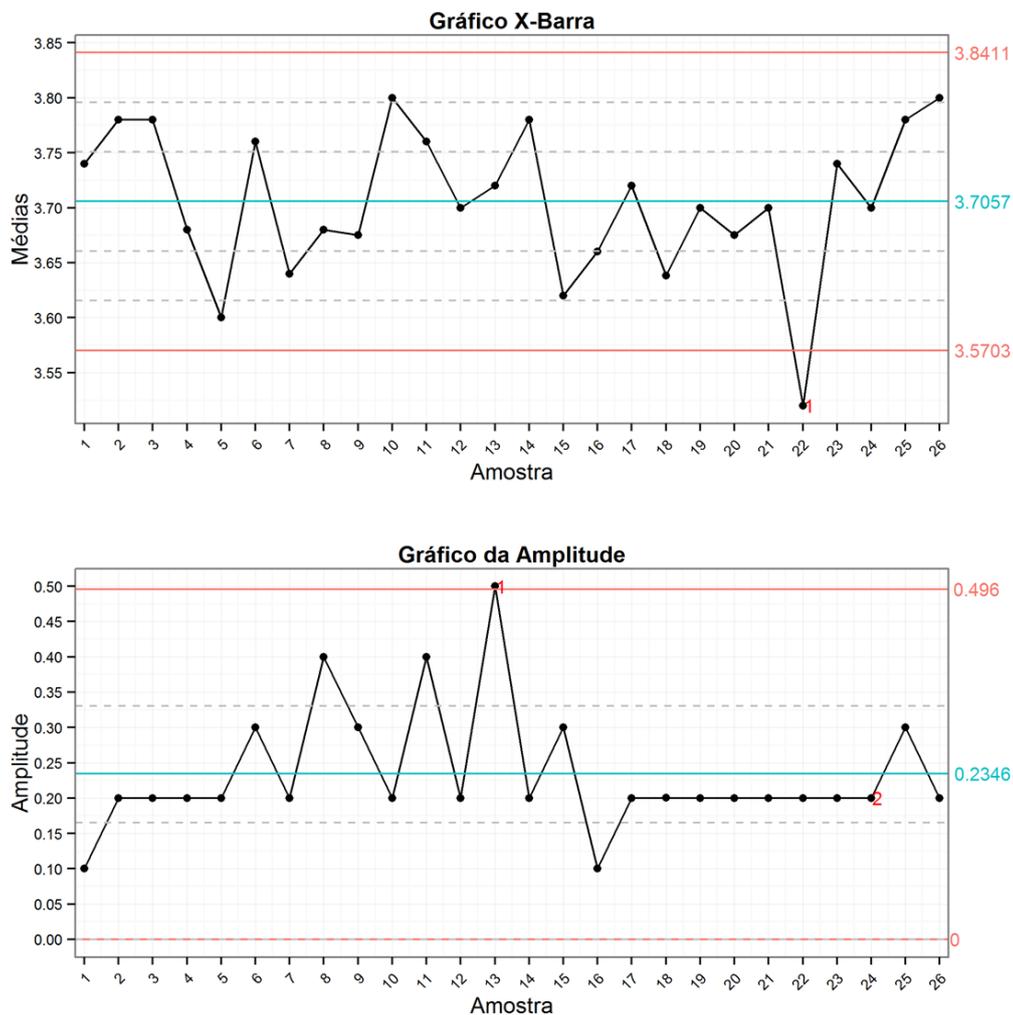


Gráfico 19 – Carta de controle X barra e R para Pressão do gás – primeira plotagem

FONTE: PRÓPRIO AUTOR, 2017.

Os dados do processo do envase na etapa do peso bruto mesmo apresentando

normalidade possui parâmetros que indicam um processo com dados não aleatórios e fora de controle, baseado nas regras de decisão da norma ISO 8258 – *Shewhart Control Charts*. Esses pontos devem ser avaliados com maior criticidade para identificar as causas raízes e propor as melhorias devidas.

Conforme indicado por Ribeiro e ten Caten (2012), foram retirados os pontos que apresentavam-se fora de controle na carta R (13 e 23) e na Carta X barra (22), retirando as causas especiais e deixando apenas as causas comuns atuando sob o processo, e novas cartas de controle foram plotadas, conforme a seguir.

Os limites de controle para X barra foram:

$$\text{Limite Superior de Controle (LSC)} = \bar{\bar{X}} + A_2 \bar{R} = 3,71 + 0,577 \times 0,23 = 3,84$$

$$\text{Limite Inferior de Controle (LIC)} = \bar{\bar{X}} - A_2 \bar{R} = 3,71 - 0,577 \times 0,23 = 3,58$$

$$\text{Limite Central (LC)} = 3,71$$

Os limites de controle para R foram:

$$\text{Limite Superior de Controle (LSC)} = D_4 \bar{R} = 2,115 \times 0,23 = 0,47$$

$$\text{Limite Inferior de Controle (LIC)} = D_3 \bar{R} = 0 \times 0,23 = 0$$

$$\text{Limite Central (Lc)} = 0,22$$

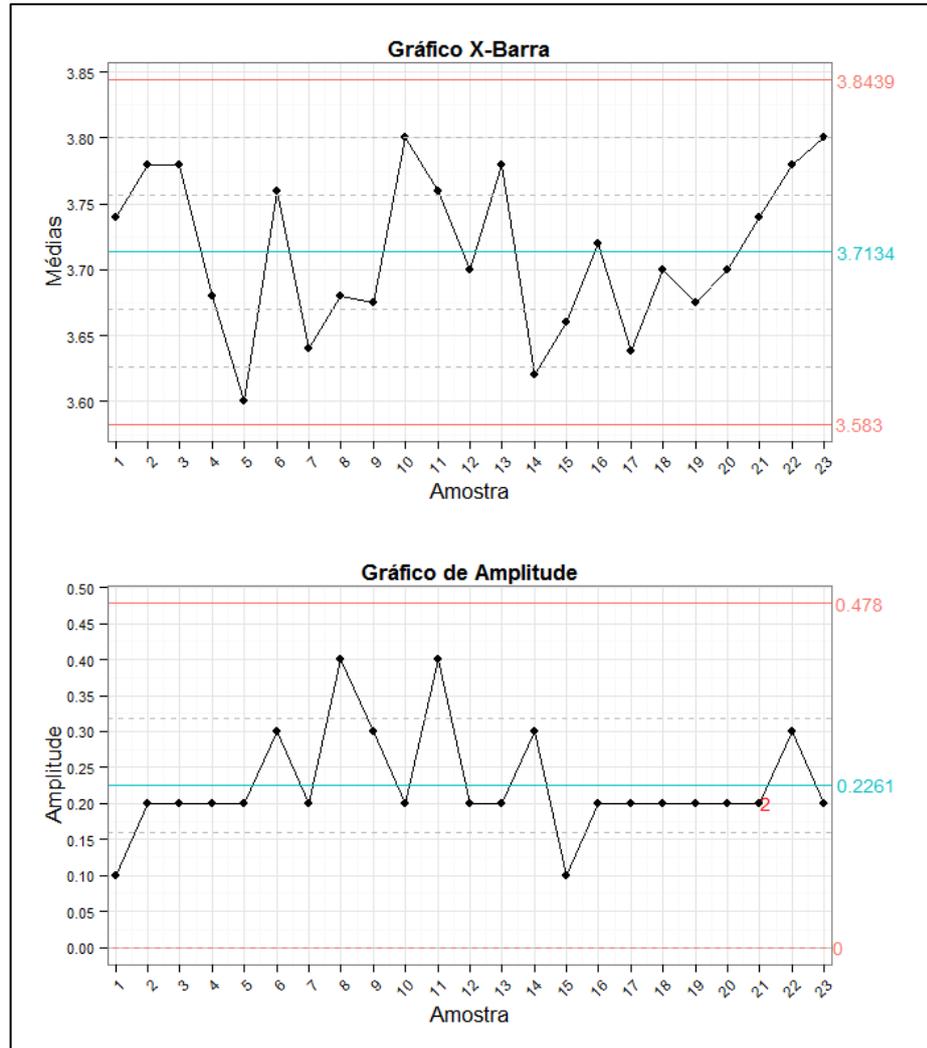


Gráfico 20 – Carta de controle X barra e R para Pressão do gás – segunda plotagem
 FONTE: PRÓPRIO AUTOR, 2017.

Ao reavaliar as cartas de controle para o parâmetro de pressão, é possível observar que a Carta R (amplitude) não apresenta causas especiais atuando sob o processo, com base nos critérios indicados pela ISO 8258 de 1991, no entanto, observa-se uma tendência de seis pontos em sequência (16 ao 21). Já a carta X barra, apesar de possuir cinco pontos em ascensão do tipo linear (19 ao 23), não chega a ultrapassar o limite superior de controle, além de não haver indícios de causas especiais atuando sob o processo, conforme os critérios indicados pela ISO 8258 de 1991. Portanto, é possível observar após a nova plotagem dos dados (Gráfico 15), que o processo encontra-se sob controle.

Uma das premissas básicas para o cálculo de capacidade é de que os dados

estejam sob controle, como na primeira plotagem dos dados a carta apresentava-se fora de controle, e não cabia a realização do cálculo dos índices de capacidade. A partir da segunda plotagem dos dados, e com os mesmos sob controle, foi possível a realização dos cálculos dos índices de capacidade, tais que $C_p = 4,29$ e $C_{pk} = 4,16$. Como $C_p \approx C_{pk}$ temos um processo centrado na média especificada e tanto C_p como C_{pk} possuem valores maiores que 1,33, ou seja, o processo é capaz. Nota-se que esta etapa do processo possui limites de especificação muito alargados e isto justifica os valores de C_p e C_{pk} elevados.

A análise do histograma, Gráfico 20, referente à primeira plotagem do dados, permite inferir que os dados do processo apresentam normalidade e encontra-se bem centrado na média, além dos dados não estarem tão próximos dos limites de especificação.

Com a realização de uma nova plotagem dos dados, desconsiderando as causas especiais, gerou-se também outro Histograma conforme o Gráfico 21, onde observa-se que os dados também apresentam colunas de frequência mais separadas e melhor distribuídas, além de possuir normalidade e centralização em relação à média, além dos dados não se encontrarem tão próximos aos limites de especificação, indicativo de um intervalo de especificação muito amplo com a maior frequência dos dados na média.

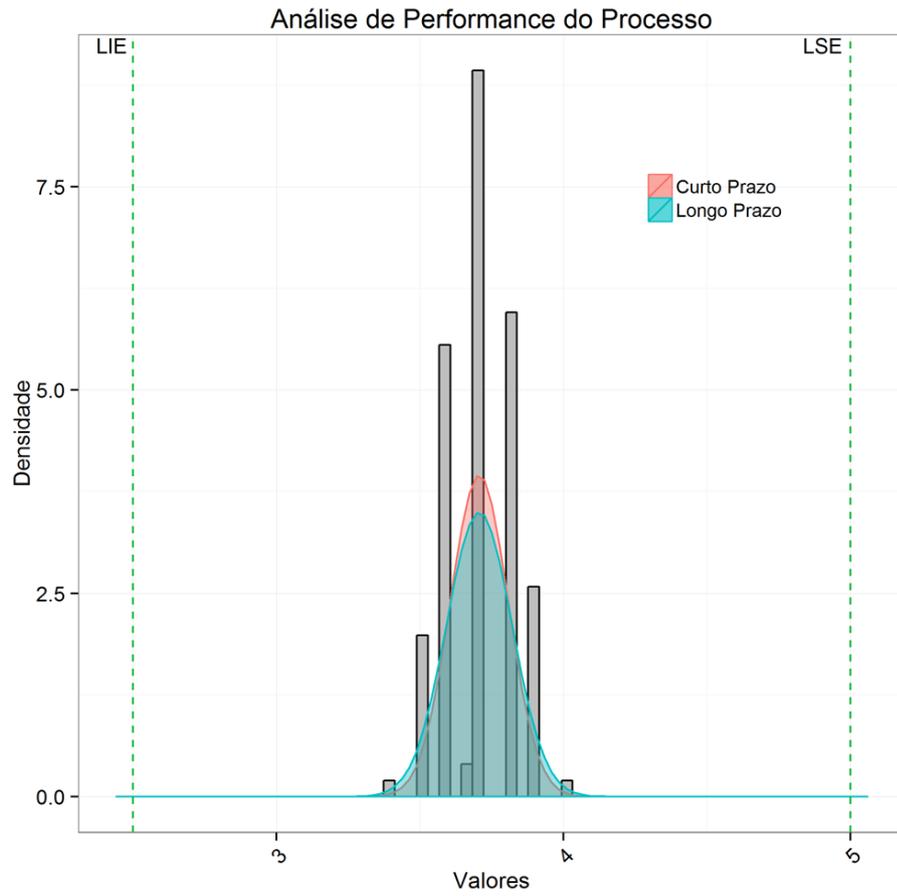


Gráfico 21 – Histograma para a Pressão do gás – primeira plotagem

FONTE: PRÓPRIO AUTOR, 2017.

Ao comparar o primeiro Histograma (Gráfico 20) com o segundo Histograma (Gráfico 21), não são evidenciadas mudanças significativas na distribuição dos dados.

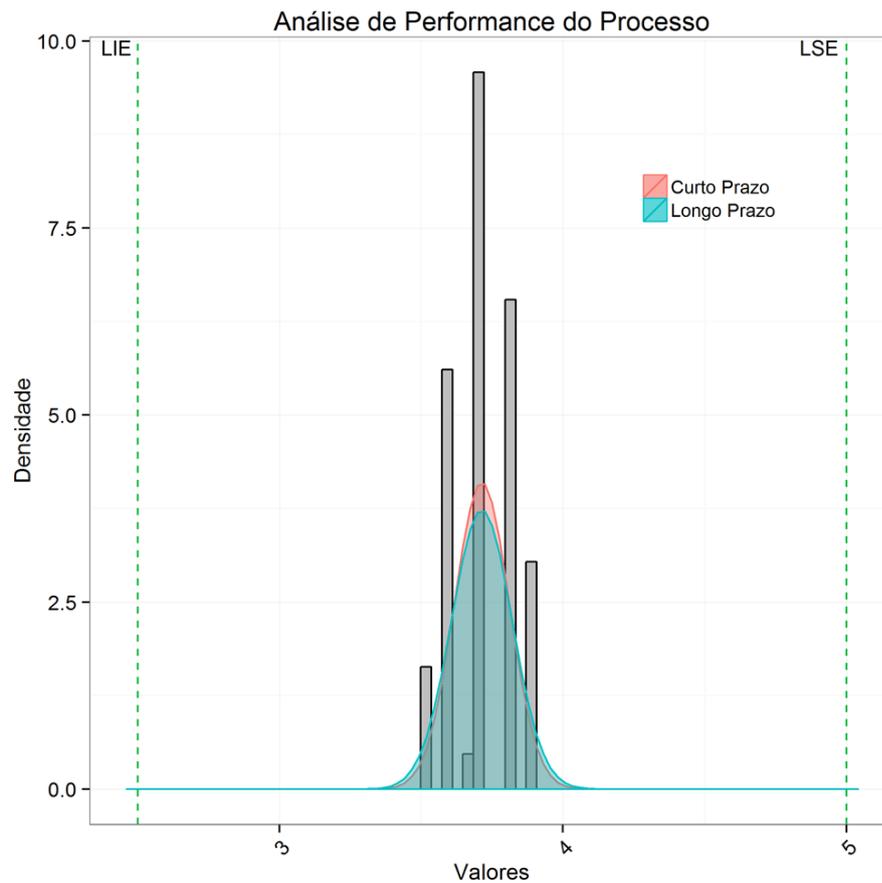


Gráfico 22 – Histograma para a Pressão do gás – segunda plotagem

FONTE: PRÓPRIO AUTOR, 2017.

A fim de trazer melhorias para este processo, também foi criado um diagrama de Ishikawa (Figura 15) no intuito de fazer um levantamento das causas especiais que podem atuar sobre o processo.



Figura 16 – Diagrama de Ishikawa para a pressão

FONTE: PRÓRIO AUTOR, 2017.

Foi criado também com o intuito de trazer melhorias, um quadro, Quadro 9, com ações para melhoria do processo ou eliminação de causa especial.

Causas especiais	Justificativas	Medidas preventivas
Crimpador	Acionamento inadequado do sistema pneumático	<ul style="list-style-type: none"> Realizar treinamento sobre do POP correspondente à atividade que está sendo executada de forma errada.
	Regulagem inadequada da cabeça do crimpador	<ul style="list-style-type: none"> Realizar treinamento sobre do POP correspondente à atividade que está sendo executada de forma errada. Realizar treinamento

		<p>sobre a importância do cumprimento do POP de forma correta.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Instituir rotina de verificação das atividades e as suas execução pelos operadores.
	Equipamento desgastado	<ul style="list-style-type: none"> • Avaliar a possibilidade de troca do equipamento.
	Desgaste na engrenagem interna do crimpador	<ul style="list-style-type: none"> • Avaliar a possibilidade de troca da engrenagem interna da cabeça do crimpador.
Materiais	Tamanho do tubo inadequado	<ul style="list-style-type: none"> • Realizar investigação junto ao fornecedor. • Instituir ações de melhoria após a identificação dos problemas relacionados a este fornecimento.
	Diâmetro da boca do tubo inadequado	<ul style="list-style-type: none"> • Realizar investigação junto ao fornecedor. <p>Instituir ações de melhoria após a identificação dos problemas relacionados a este fornecimento.</p>
	Vazamento	<ul style="list-style-type: none"> • Realizar investigação junto ao fornecedor.

		Instituir ações de melhoria após a identificação dos problemas relacionados a este fornecimento.
Operador	Medição inadequada	<ul style="list-style-type: none"> • Realizar treinamento sobre do POP correspondente à atividade que está sendo executada de forma errada. • Realizar treinamento sobre a importância do cumprimento do POP de forma correta. • Instituir rotina de verificação das atividades e as suas execução pelos operadores.
	Operador não capacitado	<ul style="list-style-type: none"> • Realizar treinamento com todos os operadores e ao final uma avaliação do aprendizado.
Compressor	Desajustado	<ul style="list-style-type: none"> • Aumentar a frequência de ajuste/manutenção.
	Manutenção inadequada	<ul style="list-style-type: none"> • Adotar ckeck list com os principais itens da manutenção. • Considerar revisão do check list de itens de manutenção.

		Garantir que foram executados todos os itens do check list ao termino da manutenção.
	Fornecimento inadequado do ar comprimido	<ul style="list-style-type: none"> Realizar ajuste nos parâmetros de fornecimento de ar comprimido antes de iniciar o processo.
Envasador do gás	Equipamento não ejeta a quantidade correta de gás	<ul style="list-style-type: none"> Realizar treinamento com os operadores sobre a forma correta de regulagem inadequada da válvula de volume. Verificar a necessidade de revisão do POP com melhor descrição desta atividade.
	Regulagem inadequado da cabeça do envasador	<ul style="list-style-type: none"> Realizar treinamento com os operadores sobre a forma correta de montar a cabeça do envasador. Verificar a necessidade de revisão do POP com melhor descrição desta atividade.
Envasador do gás	Equipamento desgastado	<ul style="list-style-type: none"> Avaliar a possibilidade de troca do equipamento.

Envasador do gás	Desgaste na engrenagem interna da cabeça do envasador	<ul style="list-style-type: none"> • Avaliar a possibilidade de troca do equipamento.
	Ajuste inadequado do temporizador de acionamento da cabeça do envasador	<ul style="list-style-type: none"> • Realizar o correto ajuste do temporizador. • Realizar treinamento sobre do POP correspondente à atividade que está sendo executada de forma errada. • Realizar treinamento sobre a importância do cumprimento do POP de forma correta. • Instituir rotina de verificação das atividades e as suas execução pelos operadores.
	Ajuste inadequado do diâmetro interno da cabeça do envasador	<ul style="list-style-type: none"> • Realizar o correto ajuste do diâmetro interno da cabeça do crimpador. • Realizar treinamento sobre do POP correspondente à atividade que está sendo executada de forma errada. • Realizar treinamento sobre a importância do cumprimento do POP de forma correta.

		<ul style="list-style-type: none"> • Instituir rotina de verificação das atividades e as suas execução pelos operadores.
	Ajuste inadequado da cabeça do envasador	<ul style="list-style-type: none"> • Realizar o correto ajuste da cabeça do crimpador. • Realizar treinamento sobre do POP correspondente à atividade que está sendo executada de forma errada. • Realizar treinamento sobre a importância do cumprimento do POP de forma correta. • Instituir rotina de verificação das atividades e as suas execução pelos operadores.
	Ajuste inadequado da altura interna da cabeça do envasador	<ul style="list-style-type: none"> • Realizar o correto ajuste da cabeça do crimpador. • Realizar treinamento sobre do POP correspondente à atividade que está sendo executada de forma errada. • Realizar treinamento sobre a importância do

		<p>cumprimento do POP de forma correta.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Instituir rotina de verificação das atividades e as suas execução pelos operadores.
Ambiente	Ambiente inadequado para realização da medição	<ul style="list-style-type: none"> • Realiza investigação sobre a menor influência que o ambiente pode exercer sobre os resultados de medição. • Realizar adequação do ambiente para realizar medições.

Quadro 9 – Ações para melhoria do processo ou eliminação de causa especial - Pressão

FONTE: PRÓPRIO AUTOR, 2017.

Carta X barra (Média)				
Etapa do processo	Parâmetros	Limites Superior de Controle (LSC)	Limite Central (LC)	Limites Inferior de Controle (LIC)
Peso Líquido	Peso líquido	50,44	50,33	50,22
	Peso do talco	2,84	2,65	2,45
	Altura do tubo/válvula	5,090	5,01	5,05
	Diâmetro do tubo/válvula	27,09	26,05	27,01
Envase do gás	Peso líquido do gás	14,76	14,48	14,20
	Peso bruto	89,23	88,61	87,99
	Pressão	3,84	3,71	3,58

Tabela 8 – Resumo dos resultados da aplicação da Carta X barra (Média) para LSC, LC e LIC.

Fonte: PRÓPRIO AUTOR, 2017.

Carta R (Amplitude)				
Etapa do processo	Parâmetros	Limites Superior de Controle (LSC)	Limite Central (LC)	Limites Inferior de Controle (LIC)
Peso Líquido	Peso líquido	0,39	0,19	0
	Peso do talco	0,71	0,34	0
	Altura do tubo/válvula	0,15	0,07	0
	Diâmetro do tubo/válvula	0,14	0,07	0
Envase do gás	Peso líquido do gás	1,00	0,48	0
	Peso bruto	2,26	1,07	0
	Pressão	0,47	0,22	0

Tabela 9 – Resumo dos resultados da aplicação da Carta R (Amplitude) para LSC, LC e LIC.

Fonte: PRÓPRIO AUTOR, 2017.

Etapa do processo	Parâmetros	Índice de capacidade (Cp)	Índice de desempenho do processo (Cpk)	Resultado
Peso Líquido	Peso líquido	1,05	0,71	Processo não capaz
	Peso do talco	0,6	0,59	Processo não capaz
	Altura do tubo/válvula	-	-	Não se aplica
	Diâmetro do tubo/válvula	-	-	Não se aplica
Envase do gás	Peso líquido do gás	1,17	1,03	Processo razoavelmente capaz
	Peso bruto	-	-	Não se aplica
	Pressão	4,29	4,16	Processo capaz

Tabela 10 – Resumo dos resultados de Índice de capacidade (Cp) e Índice de desempenho do processo (Cpk).
 Fonte: PRÓPRIO AUTOR, 2017.

5 CONCLUSÃO

Diante dos resultados apresentados, permite-se a hipótese de que tanto para o peso do líquido quanto para o peso do talco os processos são inadequados às especificações exigidas ao analisar a etapa de envase do líquido. Isso demonstra a necessidade de avaliar os limites de especificação estabelecidos e sugerir um possível aumento, tendo em vista que são muito estreitos. Portanto, sugere-se como melhoria para este processo o estabelecimento de novos limites, ou ainda, a instituição de medidas que visem diminuir a variabilidade do processo, tais como treinamento aplicado aos operadores, no sentido de que as medições apresentem maior uniformidade ou ainda a aquisição de equipamentos mais robustos e que permitam uma maior precisão na execução.

Já para a etapa de envase do gás é permitida a hipótese para o peso líquido de que o processo tornou-se adequado às especificações exigidas após a realização de uma nova plotagem dos dados após a retirada das causas especiais que atuavam sobre o processo, demonstrando a necessidade de se avaliar o processo de forma contínua para que se possa agir sobre as causas especiais. Já para a pressão do gás permite-se a hipótese de que o processo tornou-se adequado às especificações exigidas após a realização de uma nova plotagem dos dados e retirada das causas especiais, no entanto, o processo também precisou de um monitoramento contínuo.

Em relação aos parâmetros que não puderam ter os gráficos de controle construídos (diâmetro do tubo/válvula, altura do tubo/válvula e peso bruto do tubo), sugere-se um estudo mais aprofundado a fim de identificar os fatores que tem causado a falta de distribuição normal dos dados para que ações efetivas possam ser realizadas para que seja possível a aplicação futura das cartas de controle.

Foi possível cumprir, portanto, com os objetivos da pesquisa, tendo em vista que foram definidos os Limites de Controle Superior e Inferior para os parâmetros em que houve possibilidade de aplicação das cartas de controle, além do estabelecimento dos índices de Capacidade (C_p e C_{pk}) para os parâmetros analisados com uma análise dos pontos críticos do processo com a sugestão de melhorias a partir da organização de Diagramas de causa e efeito para os parâmetros que não apresentaram resultado satisfatório e possibilidade de identificar problemas futuros para aquelas etapas do processo que atualmente apresentaram resultados satisfatórios.

Por fim, esta análise estatística a partir do CEP e aplicação das cartas de controle permitiu uma melhor visualização das condições desta etapa de produção e se mostra aplicável às demais etapas do processo de produção de medicamento da empresa, além de possibilitar uma maior compreensão dos processos e permitir o estabelecimento de correlações com possíveis fatores que estejam atuando e levando aos resultados demonstrados, possibilitando a melhoria contínua na produção do medicamento.

6 REFERÊNCIAS

- ABNT - ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. NBR 14919: Sistema de gestão da qualidade – Setor Farmacêutico – Requisitos para a aplicação da NBR ISO 9001:2000 em conjunto com as boas práticas de fabricação para a indústria farmacêutica (BPF). Rio de Janeiro, 2002.
- ALENCAR, J.R.B. Validação do processo de fabricação de formas farmacêuticas sólidas usando CEP e redes neurais. [Exame de qualificação] Rio de Janeiro: Centro de Tecnologia, Escola de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2004.
- ALENCAR, J.R.B., LOPES, C.E., SOUZA-JR, M.B. Controle estatístico de processo multivariado: aplicação o monitoramento da produção de comprimidos de captopril. Revista Brasileira de Farmácia. V.4, n.88, p.200-205, 2007.
- ALENCAR, J.R.B., SOUZA JÚNIOR, M.B., ROLIM NETO, P.J., LOPES, C.E. Uso de controle estatístico de processo para avaliação da estabilidade e validação da fase de compressão de formas farmacêuticas sólidas. Acta Farmacêutica Bonaer, v.24, n.3, p.426-35, 2005.
- ALENCAR, J.R.B.; LOPES, C.E.; SOUZA JR, M.B. Monitoramento de processo de compressão de comprimidos de captopril utilizando controle estatístico de processo. Revista brasileira de Farmácia. v. 88, n.2, p.89-97, 2007b.
- ALENCAR, J.R.B.; LOPES, C.E.; SOUZA-JR, M.B. Controle estatístico de processo multivariado: aplicação ao monitoramento da produção de comprimidos de captopril. Revista Brasileira de Farmácia, Rio de Janeiro, v.88, n.4, p.200-205, 2007a.
- ALENCAR, J.R.B.; SOUZA JR, M.B.; ROLIM NETO, P.; LOPES, C.E. Uso de Controle Estatístico de Processo (CEP) para validação de processo de glibenclamida comprimidos. Revista Brasileira de Farmácia, Rio de Janeiro, v.85, n.3, p.115-119, 2004.
- ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada nº 17, de 16 de abril de 2010. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. Diário Oficial da União, Brasília, 20 abr. 2010.
- ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada nº 134 de 13 de julho de 2001. Determina a todos os estabelecimentos fabricantes de medicamentos, o cumprimento das diretrizes estabelecidas no Regulamento Técnico das Boas Práticas para Fabricação de Medicamentos, conforme ao Anexo I da presente resolução. Diário Oficial da União, Brasília, 16 jun. 2001.
- ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada nº 210 de 04 de agosto de 2003. Determina a todos os estabelecimento fabricantes de medicamentos, o cumprimento das diretrizes estabelecidas no Regulamento Técnico das Boas Práticas para Fabricação de Medicamentos, conforme ao Anexo I da presente Resolução. Diário Oficial da União, Brasília, 14 ago. 2003.

ANVISA. Guia sobre Revisão Periódica de Produtos. Brasília: Gerência de Inspeção e Certificação de Medicamento e Insumos Farmacêuticos, 2012. p.9.

BARBIERI, J.C.; CHAMAS, C.I. O Acordo Sobre Direitos de Propriedade Intelectual Relacionados ao Comércio (TRIPS) e as Políticas Públicas de Saúde e de Defesa da Biodiversidade. Revista eletrônica de Administração, 59. v.14. n.1. jan-abr. 2008.

BARROS, E.M. Influência das Boas Práticas de Fabricação na efetividade da manufatura farmacêutica. 2005. 146f. Dissertação (Mestrado Profissional em Engenharia Mecânica) – Programa de Pós-graduação em Engenharia Mecânica, Universidade Estadual de Campinas, Campinas.

CALARGE, F.A.C.; SATOLO, E.G.S.; SATOLO, L.F. Aplicação do sistema de gestão da qualidade BPF (Boas práticas de fabricação) na indústria de produtos farmacêuticos veterinários. Revista Gestão & Produção. v. 14, n. 2, p. 379-392, maio/ago. 2007.

CALDEIRA, T. R. Acesso ao medicamento: direito à saúde no marco da regulação do mercado farmacêutico. 2010. 179 f. Dissertação (Mestrado em Política Social) - Departamento de Serviço Social, Instituto de Ciências Humanas Universidade de Brasília, Brasília, 2010.

CANHOTA, F.P. Aplicação do CEP no Aumento da Produtividade na Indústria Farmacêutica. Congresso Nacional de Excelência em Gestão. Disponível em: http://www.excelenciaemgestao.org/Portals/2/documents/cneg9/anais/T13_2013_00_25.pdf Acesso em 28 de julho de 2017.

CAPANEMA, L. A indústria farmacêutica brasileira e a atuação do BNDES. BNDES Setorial: Biblioteca Digital BNDES. Rio de Janeiro, n.23, p.193-216, mar. 2006.

CAPANEMA, L.X.L.; PALMEIRA FILHO, P.L. A cadeia farmacêutica e a política industrial: uma proposta de inserção do BNDES. BNDES Setorial: Biblioteca Digital BNDES. Rio de Janeiro, n.19, p.23-48, mar. 2004.

CARVALHO, J.L.A. Reengenharia de Processos na Indústria Farmacêutica. 2010. 231f. Dissertação (Mestrado em Engenharia e Gestão Industrial) – Programa de Pós-graduação em Engenharia e Gestão Industrial, Universidade Nova de Lisboa, Lisboa.

CHAMBERS, D. S.; WHEELER, D.J. Understanding statistical process control. 2.ed., Knoxville: Statistical Process Controls Incorporated, 1992, 406 p.

CNQ-CUT (CONFEDERAÇÃO NACIONAL DO RAMO QUÍMICO). Panorama Indústria Farmacêutica 2015. 2015, p.32.

CORRÊA, H.L. & CORRÊA, C.A. Administração de produção e operações: manufatura e serviços. Uma abordagem estratégica. São Paulo: Atlas, 2004. 690p.

CORREA, J.M.; SILVA, R.F.; MOURA, L.L. Controle Estatístico de Processo para avaliar a

produção de medicamentos sob a forma de cápsulas. INOVAE - Journal of Engineering and Technology Innovation, São Paulo, v.3, n.1, p.39-53, jan/abr, 2015.

COSTA, Antônio Fernando Branco; EPPRECHT, Eugenio Kahn; CARPINETTI, Luiz Cesar Ribeiro. Controle Estatístico de Qualidade. 2 ed. São Paulo: Atlas, 2005.

CRF-PR. Manual: Diretrizes da Indústria Farmacêutica. Conselho Regional de Farmácia Do Estado do Paraná. p.62. Curitiba, 2012.

CRF-SP – Conselho Regional de Farmácia do Estado de São Paulo. Cartilha Indústria. São Paulo: Conselho Regional de Farmácia do Estado de São Paulo, 2013. p.64.

DEUS, F.J.T.; SÁ, P.F.G. Evolução da normatização de Boas Práticas de Fabricação (BPF) e o seu impacto na qualidade de medicamentos comercializados no Brasil. In: Mostra de Produção Científica da Pós-Graduação Lato Sensu da PUC Goiás, 6, 2011, Goiás. Anais da 6º Mostra de Produção Científica da Pós-Graduação Lato Sensu da PUC Goiás, v. 2, Goiás: 2011.

FARIAS FILHO, J.R.; ROSENBERG, G.; QUELHAS, O.L.G. O Processo de Certificação de Conformidade para a Indústria Farmacêutica: uma proposição. In: Encontro Nacional de Engenharia de Produção, 19, 1999, Rio de Janeiro. Anais do 19º Encontro Nacional de Engenharia de Produção, v.1, Rio de Janeiro: 1999.

FEIGENBAUM, A.V. Controle da Qualidade Total, v.1. São Paulo: Makron Books, 1994.

FERST, G.C., Análise da Indústria Farmacêutica no Brasil: Surgimento e desenvolvimento da indústria nacional. 2013. 66 f. Trabalho de Conclusão de Curso - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre. 2013.

FIOCCHI, C.C.; MIGUEL, P.A.M. As dificuldades para a implantação da qualidade baseado nas Boas Práticas de Fabricação (BPF) em uma empresa de médio porte do setor farmacêutico: um estudo exploratório. In: ENCONTRO NACIONAL DE ENGENHARIA DE PRODUÇÃO, 23., 2003, Ouro Preto, MG, Brasil. Anais. p. 1-8.

FIOCCHI, C.C.; MIGUEL, P.A.C. Um estudo de caso de implementação das boas práticas de fabricação em uma empresa de médio porte do setor farmacêutico – dificuldades e recomendações. In: Simpósio de Engenharia de Produção, 12, 2006. Anais. Bauru: GEPROS, 2006. 185p. p. 163-182.

GALUCH, L. Modelo para implementação das ferramentas básicas do controle estatístico do processo – CEP em pequenas empresas manufactureiras. 2002. 86f. Dissertação (Mestrado em Engenharia de Produção) – Programa de Pós-graduação em Engenharia de Produção, Universidade Federal de Santa Catarina, Santa Catarina.

GARCIA, W.B.M. A utilização dos gráficos Shewhart e EWMA no monitoramento estatístico de indicadores de desempenho hospitalar em uma maternidade pública na cidade de Manaus. [Dissertação de mestrado] Manaus: UFAM, Programa de Pós-graduação em

Engenharia de Produção, Universidade Federal do Amazonas; 2016. 78 f.

GODOY, C. Uma aplicação do planejamento de experimentos e carta de controle em uma indústria de cosméticos: ciclo DMAIC. 2014. 131f. Dissertação (Mestrado em Engenharia de Produção) – Programa de Pós-graduação em Engenharia de Produção, Universidade Estadual Paulista “Júlio de mesquita Filho”, Bauru.

GOMES, R.; PIMENTEL, V.; LOUSADA, M.; PIERONI, J.P. O novo cenário de concorrência na indústria farmacêutica brasileira. BNDES Setorial: Biblioteca Digital BNDES. Rio de Janeiro, n.39, p.97-134, mar. 2014.

GRANJEIRO-JÚNIOR, S.; MELO SILVA, I.J., SILVA, J., OLIVEIRA, M.A.C., LYRA, M.A.M., CARDOSO, W.O., LIMA, A.A.N. Análise de resíduos no processo de blistagem de comprimidos através do Controle Estatístico de Processo. Revista de Ciências Farmacêutica Básica e Aplicada, v. 4, n.33, p.529-536, 2012.

HASENCLEVER, L. Diagnóstico da indústria farmacêutica brasileira. Relatório de projeto desenvolvido em parceria Unesco/FUJB/Instituto de Economia/UFRJ: 2002. p.1-57.

IMMEL, B. K. A brief history of the GMPs for pharmaceuticals. Pharmaceutical Technology North America, v.25, n.7, p.44-49, 2001.

IPEA (INSTITUTO DE PESQUISA ECONÔMICA APLICADA). Texto para discussão: Estratégias empresariais de crescimento na indústria farmacêutica brasileira: investimentos, fusões e aquisições, 1988-2002. 2003, p.43.

ISO 8258 – Shewhart Controle Charts, Geneva 1991.

KAWANO, D. F.; PEREIRA, L. R. L.; UETA, J. M.; FREITAS, O. Acidentes com os medicamentos: como minimizá-los? Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas (Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences) v.42, n.4, out/dez. 2006.

LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H.Á., KANIG, J.L. Teoria e prática na indústria farmacêutica. Lisboa: Fundação Coloutre Gulbekian, 2001. p.1379-88.

LARA, V.C.D.; MOREIRA, R.A. Boas práticas de fabricação com foco no gerenciamento pela qualidade total. Fármacos & Medicamentos, São Paulo, 4, n.20, p.36-44, 2003.

LEMOS, M.B.P..C. Indústria farmacêutica, propriedade intelectual e acesso a medicamentos: dilemas e perspectivas. 2008. 243f. Dissertação (Mestrado em Ciências Sociais) – Programa de Mestrado em Ciências Sociais, Pontifícia Universidade Católica de São Paulo.

LIMA, A.A.N., LIMA, J.R., SILVA, J.L., ALENCAR, J.R.B., SOARES-SOBRINHO, J.L., LIMA, L.G., ROLIM NETO, P.J. Aplicação do controle estatístico de processo na indústria farmacêutica. Revista de Ciências Farmacêutica Básica e Aplicada. n. 27, v.3, p.177, 2006.

LIMA, A.A.N., SILVA, J.L., SEVERO, A.A.L., SOARES SOBRINHO, J.L., SILVA, K.E.R.,

- ROLIM, L.A., LIMA, J.R., LIMA, L.G., ROLIM NETO, P.J. Controle estatístico de processo univariado: monitoramento da produção de comprimidos de dipirona. *Revista de Ciências Farmacêutica Básica e Aplicada*. n. 32, v.1 p.55-62, 2011.
- LOBO, S.A. Características da Indústria Farmacêutica no Brasil durante o século XX: expansão e divisão internacional do trabalho. *Revista Plurais Virtual*, Goiás, n.1, v.3, 2013.
- MACEDO, M. M. A integração das Boas Práticas de Fabricação (BPF) com a ISO 9001/00 na indústria farmacêutica. *Fármacos & Medicamentos*, São Paulo, 4, n.24, p.38-44, 2003.
- MARTINEZ, J.A.B.; Em busca da qualidade total. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. Brasília, v.33, n.1, jan/feb. 2007.
- MARTINS, A.S.; SANTOS, J.K.C.; BASTISTA, N.S.; OURIQUES DE OLIVEIRA, M.A.; COSTA OLIVEIRA, A.T.; ALENCAR, J.R.B. Monitoramento do processo de envase de salbutamol xarope utilizando controle estatístico. *Revista Brasileira de Farmácia*, Rio de Janeiro, v. 89, n. 2, p.102-108, 2008.
- MATIAS-PEREIRA, J. Política de proteção à propriedade intelectual no Brasil. In: ENANPAD, 27., 2003, Rio de Janeiro. Anais. Rio de Janeiro: ANPAD, 2003. p.1-15.
- MIGUEL, V. Boas Práticas Operacionais. *Revista Racine*, v.8, n.47, p.20-22, 1998.
- MONTGOMERY, D.C. *Introdução ao Controle Estatístico da Qualidade*. 4 ed. Rio de Janeiro: LTC, 2004. 513 p.
- MORETTO, L. D. Auto-Inspeção nas Indústrias Farmacêuticas. *Pharmaceutical Technology*, v.5, n.1, p.44-48, 2001.
- MOWERY, D.C.; NELSON, R.R. *Sources of Industrial Leadership: Studies of Seven Industries*. 1. ed. Cambridge: Cambridge University Press, 1999. p.409.
- OAKLAND, John S. *Gerenciamento da Qualidade Total – TQM*. São Paulo: Nobel, 1994. 459p.
- OLIVEIRA, H. Proposta de modelo simplificado para implementação do controle estatístico de processo (CEP) na indústria química/petroquímica de processo contínuo. In: *Simpósio de Engenharia de Produção - SIMPEP*, 11, 2004, Bauru. Anais do 11º Simpósio de Engenharia de Produção, Bauru: 2004.
- PALADINI, E.P. *Avaliação estratégica da qualidade*. 1 ed. São Paulo: Atlas, 2002. 246p.
- PALADINI, Edson Pacheco. *Gestão da Qualidade: teoria e prática*. 2 ed. São Paulo: Atlas, 2010. 339p.
- PALMEIRA FILHO, P.L.; KOO PAN, S.S. Cadeia Farmacêutica no Brasil: avaliação preliminar e perspectivas. *BNDES Setorial: Biblioteca Digital BNDES*, Rio de Janeiro, n.18, p.3-22,

2003.

PALMEIRA FILHO, P.L.; PIERONI, J.P.; ANTUNES, A.; BOMTEMPO, J.V. O desafio do financiamento a inovação farmacêutica no Brasil: a experiência do BNDES Profarma. BNDES Setorial: Biblioteca Digital BNDES. Rio de Janeiro, n.37, p.67-90, jun. 2012.

PEINADO, Jurandir; GRAEML, Alenxandre. Administração da Produção: Operações e de serviços. 1 ed. Curitiba: UnicenP, 2007. 750p.

PEREIRA FILHO, W. R.; BARROCO, R. Gestão da qualidade na indústria farmacêutica. In: OLIVEIRA, O. J. (org.) Gestão da qualidade: tópicos avançados. São Paulo: Thompson. c.15, p.211-215. 2004.

RAMOS, A.W.; CHACRA, N.A.B.; PINTO, T.J.A. Validação estatística de processo farmacêutico. Revista BIOFARMA, v.1, n.2, p.123-32, 2006.

RIBEIRO, J.L.D.; ten CATEN, C.S. Série monográfica Qualidade: Controle Estatístico do Processo. 1 ed. Porto Alegre: FEENG/UFRGS, 2012. 172p.

ROSENBERG, G. A ISO 9001 na indústria farmacêutica. Uma abordagem das boas práticas de fabricação. Rio de Janeiro: E-papers serviços editoriais. 2000.

ROTONDARO, R. G. et al. Seis Sigma: Estratégia Gerencial para a Melhoria de Processos, Produtos e Serviços. 1. ed., São Paulo: Atlas S. A., 2008, 375 p.

SANTOS, J.K.C.;BATISTA, N.S. Controle estatístico de processo: uma ferramenta para validação do processo de envase. [Trabalho de Conclusão de Curso]. Recife: Universidade Federal de Pernambuco. LAFEPE - Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco; 2005.

SCHEIDEGGER, E. Aplicação do Controle Estatístico de Processo em indústria de branqueamento de celulose: um estudo de caso. Revista Foco, v. 1, n. 1, 2006.

SILVA, J. C. L. Direito de acesso aos medicamentos no Brasil face à tutela jurídica das patentes farmacêuticas. In: Encontro para o Congresso Nacional do CONPEDI, 17, 2008, Salvador. Anais. Florianópolis: Fundação Boiteux, 2008, p. 4330-4349.

SILVA, R.C.P. Indústria Farmacêutica brasileira: capacitação competitiva e a relevância da atuação do governo via políticas públicas industriais. 2014, p.64. Trabalho de Conclusão de Curso (Ciências Econômicas com Ênfase em Controladoria). Universidade Federal de Alfenas. Varginha.

SINDUSFARMA - Sindicato da Indústria de Produtos Farmacêuticos no Estado de São Paulo. Sinfusfarma 80 anos: guardião da história e do desenvolvimento da indústria farmacêutica no Brasil. São Paulo: Sindusfarma, 2013, p.144.

SINDUSFARMA (SINDICATO DA INDÚSTRIA DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS NO

ESTADO DE SÃO PAULO). Relatório anual de atividades 2016. São Paulo, p.192, 2017.

SOARES, G.M.V.P. Aplicação do Controle Estatístico de Processos em Indústria de Bebidas: um estudo de caso. 2001. Dissertação (Mestrado em Engenharia de Produção) – Programa de Pós-Graduação em Engenharia de Produção, UFSC, Florianópolis.

SPITZ, J.; WICKHAM, M. Pharmaceutical high profits: the value of R&D, or oligopolistic rents? American journal of economics and sociology. v.71, n.1, p.1-36, 2012.

TEIXEIRA, A. A indústria Farmacêutica no Brasil: um estudo do impacto socioeconômico dos medicamentos genéricos. 2014. 84f. Monografia (Trabalho de Conclusão de Curso) – Curso de Ciências Econômicas, UNESP, Araraquara.

TORMAN, V.B.L.; COSTER, R.; RIBOLDI, J. Normalidade de variáveis: métodos de verificação e comparação de alguns testes não-paramétricos por simulação. Revista HCPA. v.32, n2, p.227-234, 2012;

TORRES, L.A., A RDC 134 e os itens que devem ser cumpridos até 16 de janeiro de 2003. Revista Controle de Contaminação, v.6, n.42, p.20-25, 2002.

TRAJANO DA SILVA, P. R. S. Setor Farmacêutico: trajetórias de empresas líderes nos anos 90. 2003. 85f. Monografia (Trabalho de Conclusão de Curso). – Instituto de Economia, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2003.

TUBINO, M.; SIMONI, J. A. Refletindo sobre o caso Celobar®. Revista Química Nova. v.30, n.2, mar/abr. 2007.

VENERENDA, N. RDC 210 traz novas exigências para BPF. Revista Controle de Contaminação, São Paulo, 7, n.57. 2004.

WALTON, Mary. O Método Deming de Administração. Rio de Janeiro: Marques Saraiva, 1989.

WHO. Expert Committee on specifications for pharmaceutical preparations. WHO technical report series, n.981, p.202. Geneva, 2013.

ZOTELLI, M.S. Aplicação do Sistema de Gestão da Qualidade das Boas Práticas de Fabricação (BPF) no Brasil em Empresas em produtos para a Saúde. 2012. 86f. Dissertação (Mestrado em Engenharia de Produção) – Programa de Pós-graduação em Engenharia Mecânica, Universidade Nove de Julho, São Paulo.