



**Alejandro Martínez Rivero**

**Novo método *Quality by Design Fuzzy* aplicado ao  
desenvolvimento de tecnologia biomédica**

**Dissertação de Mestrado**

Dissertação apresentada como requisito parcial  
para obtenção do título de Mestre pelo Programa  
de Pós-Graduação em Metrologia (Área de  
concentração: Metrologia para Qualidade e  
Inovação) da PUC-Rio.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup>. Elisabeth Costa Monteiro  
Co-orientadora: Prof.<sup>a</sup>. Karla Tereza Figueiredo Leite

Rio de Janeiro,  
Agosto de 2015



**Alejandro Martínez Rivero**

**Novo método *Quality by Design Fuzzy* aplicado ao  
desenvolvimento de tecnologia biomédica**

Dissertação apresentada como requisito parcial para  
obtenção do título de Mestre pelo Programa de Pós-  
Graduação em Metrologia (Área de concentração:  
Metrologia para Qualidade e Inovação) da PUC-Rio.  
Aprovada pela Comissão Examinadora abaixo assinada.

**Prof<sup>a</sup>. Elisabeth Costa Monteiro**

Orientadora

Programa de Pós-Graduação em Metrologia - PUC-Rio

**Prof<sup>a</sup>. Karla Tereza Figueiredo Leite**

Co-orientadora

Departamento de engenharia elétrica - PUC-Rio

**Prof. Carlos Roberto Hall Barbosa**

Programa de Pós-Graduação em Metrologia – PUC-Rio

**Prof. Eduardo Costa da Silva**

Departamento de engenharia elétrica - PUC-Rio

**Prof. José Eugenio Leal**

Coordenador Setorial do Centro Técnico Científico - PUC-Rio

Rio de Janeiro, 24 de agosto de 2015

Todos os direitos reservados. É proibida a reprodução total ou parcial do trabalho sem autorização da universidade, do autor e do orientador.

### **Alejandro Martínez Rivero**

Formado em Engenharia Industrial em 2010, pelo Instituto Superior Politécnico José Antonio Echeverría, La Habana, Cuba.

#### Ficha Catalográfica

Martínez Rivero, Alejandro

Novo método Quality by Design Fuzzy aplicado ao desenvolvimento de tecnologia biomédica / Alejandro Martínez Rivero ; Orientadora : Elisabeth Costa Monteiro; Coorientadora: Karla Tereza Figueiredo Leite. - Rio de Janeiro: PUC, Programa de Pós Graduação em Metrologia, 2015.

[94] f.: il. ; 30 cm

Dissertação (mestrado) – Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro, Programa de Pós-Graduação em Metrologia Área de concentração: Metrologia para a Qualidade e Inovação, 2015.

Incluí referências bibliográficas.

1. Metrologia – Teses. 2. Metrologia. 3. Quality by Design. 4. Tecnologia Assistiva. 5. Robótica. 6. Dispositivo Biomédico. I. Monteiro, Elisabeth Costa. II. Leite, Karla Tereza Figueiredo. III. Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro. Programa de Pós-Graduação em Metrologia para a Qualidade e Inovação. IV. Título.

**CDD: 389.1**

**Aos meus Pais....**

## **Agradecimentos**

A Deus.

À CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior) e à PUC-Rio, pela bolsa de estudos e auxílios concedidos, sem os quais esta dissertação de mestrado não poderia ter sido concluída.

A minha orientadora, professora Elisabeth Costa Monteiro pela parceria, todos os ensinamentos e a orientação durante o decorrer desta empreitada.

A minha Co-orientadora, a professora Karla Figueiredo pela ajuda prestada, sempre esclarecendo dúvidas e dando ideias.

A Daniel, ajudando de forma prática, Frederico e Miguel.

Ao professor Mauricio Frota, por toda a ajuda prestada em todo momento.

A minha mãe, que mesmo distante não faltou nunca seu apoio.

A Fabiana, pelo amor e apoio em toda circunstância.

A Velfe, que além de amigo, virou um irmão.

À equipe do PósMQI, pelo apoio prestado.

À PUC Rio, por me abrir as portas do mundo acadêmico.

## Resumo

Rivero, Alejandro Martínez; Monteiro, Elisabeth Costa; Leite, Karla Tereza Figueiredo. **Novo método Quality by Design Fuzzy aplicado ao desenvolvimento de tecnologia biomédica.** Rio de Janeiro, 2015. 94p. Dissertação de Mestrado – Programa de Pós-Graduação em Metrologia (Área de concentração: Metrologia para Qualidade e Inovação), Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro.

Quality by Design (QbD) tem sido utilizado na indústria farmacêutica e biotecnológica desde 2004, contribuindo para o atendimento a aspectos pre-definidos de segurança e eficácia do medicamento. Nesta dissertação são apresentados esforços preliminares para adaptar e implementar a abordagem do QbD para a garantia da confiabilidade de tecnologias biomédicas, particularmente na fase de desenvolvimento de um dispositivo robótico assistivo destinado a auxiliar a locomoção de idosos. Para a configuração do Target Product Profile (TPP) associado às funcionalidades do dispositivo, elaborou-se um questionário que foi aplicado a uma equipe multidisciplinar de atendimento ao idoso. Com a análise estatística dos resultados e literatura, identificaram-se as dificuldades clínicas a serem satisfeitas pelas funcionalidades do dispositivo. Com o TPP, literatura e técnicas de análise de risco, foram definidos os Critical Quality Attributes (CQA), características da tecnologia que precisam ser controladas ao longo do desenvolvimento. CQAs e análise de riscos foram utilizados para determinar os Critical Process Parameters (CPP), incluindo-se aspectos metrológicos, não mencionados no QbD. Sendo inviável a utilização dos métodos estatísticos convencionais na indústria de medicamentos, o Design Space foi configurado por meio de adaptação da lógica fuzzy, estabelecendo os CPP associados ao desempenho ótimo do dispositivo; propondo-se, para redução da complexidade, um modelo aplicando um sistema fuzzy hierárquico.

## Palavras-chave

Metrologia; Quality by Design; Tecnologia Assistiva; Robótica; Dispositivo Biomédico.

## Abstract

Rivero, Alejandro Martínez; Monteiro, Elisabeth Costa (Advisor); Leite, Karla Tereza Figueiredo (Co-Advisor). **New Quality by Design – Fuzzy Method Applied in the Development of Biomedical Technology**. Rio de Janeiro, 2015. 94p. MSc. Dissertation – Programa de Pós-Graduação em Metrologia (Área de concentração: Metrologia para Qualidade e Inovação), Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro.

Quality by Design (QbD) has been used in the pharmaceutical and biotechnology industry since 2004, contributing to meet the pre-defined aspects of safety and efficacy. In this work are presented the preliminary efforts to adapt and implement the QbD approach to guarantee the reliability of biomedical technologies, particularly in the development phase of an assistive robotic device for elderly locomotion. For setting the Target Product Profile (TPP) associated with the device features, questionnaire was elaborated and applied to a multidisciplinary team for elderly care. Through statistical analysis of the results and literature data, clinical difficulties to be met by the device features have been identified. With this information, literature data and risk analysis techniques, the Critical Quality Attributes were specified (CQA), characteristics of technology that need to be tracked throughout the development. The CQA data and risk analysis through brainstorming were used to determine the Critical Process Parameters (CPP), including metrological aspects, which are not considered in the conventional application of QbD. Being not feasible the use of conventional QbD statistical methods applied in pharmaceutical industry, Design Space has been configured by means of adaptation of fuzzy logic, establishing the CPP associated with the optimum performance of the device; and, for reduction of system complexity, was proposed a model by applying a hierarchical fuzzy system.

## Keywords

Metrology; Quality by Design; Assistive technology; Robotics; Biomedical Device

## Sumário

1. Introdução	16
1.1. Objetivo	18
1.2. Estrutura da dissertação	18
2. Quality by Design (QbD)	19
2.1. Introdução ao QbD	19
2.2. Etapas para implementação do Quality by Design	20
2.2.1. Definição do Target Product Profile	21
2.2.1.1. Definição do Target Product Quality Profile	23
2.2.2. Definição dos Critical Quality Attributes	23
2.2.3. Definição dos Critical Process Parameters	24
2.2.4. Configuração do Design Space	24
2.2.4.1. Uso do Projeto de Experimentos	25
2.2.4.2. Análise multivariada de dados	26
2.2.5. Estabelecimento da Estratégia de Controle	26
2.2.6. Configurando o Espaço de Operação	27
2.2.7. Melhora contínua	27
3. Organizações metrológicas, normativas e regulatórias Importantes para a garantia da confiabilidade de dispositivos robóticos assistivos	28
3.1. Organizações internacionais de relevância para o tema	28
3.1.1. BIPM	28
3.1.1.1. JCGM	29
3.1.2. OIML	29
3.1.3. UN	30
3.1.4. WHO	30
3.1.5. ISO	31
3.1.6. IEC	35
3.2. Organizações nacionais de relevância para o tema	37
3.2.1. INMETRO	37
3.2.2. ANVISA	38
3.2.3. ABNT	38
4. Materiais e Métodos utilizados na implementação da abordagem Quality by Design	41
4.1. Dispositivo assistivo em desenvolvimento	41
4.2. Definição do Target Product Profile	42
4.2.1. Confecção, aplicação e análise dos resultados do Questionário	42
4.3. Determinação dos Critical Quality Attributes (CQA)	43
4.4. Determinação dos Critical Process Parameters (CPP)	43
4.4.1. Recomendações associadas aos CPP referidas na literatura	44
4.5. Configuração do Design Space	44
4.5.1. Lógica fuzzy	44
4.5.2. Definição das variáveis linguísticas	46



4.5.3. Funções de pertinência	47
4.5.4. Sistema de inferência fuzzy	48
4.5.5. Defuzzificação	50
4.5.6. Configuração espacial do Design Space	50
5. Resultados da implementação da abordagem Quality by Design	51
5.1. Definição do Target Product Profile	51
5.2. Determinação dos Critical Quality Attributes	53
5.3. Determinação dos Critical Process Parameters (CPP)	55
5.3.1. Recomendações associadas aos CPP referidas na literatura	59
5.4. Configuração do Design Space	61
5.4.1. Definição das Variáveis linguísticas	61
5.4.2. Funções de pertinência	62
5.4.3. Sistema de inferência fuzzy	64
6. Discussão dos resultados	71
7. Conclusões e recomendações	78
Referências bibliográficas	80
Anexo	85
Apêndice 1	90

## Lista de figuras

Figura 1: Etapas para implementação da abordagem Quality by Design (QbD)	21
Figura 2: Composição da equipe de especialistas entrevistados	42
Figura 3: Etapas da lógica fuzzy (Tanscheit, 2004)	45
Figura 4: Variável linguística e seus conjuntos de pertinência (Sivanandam, Sumathi e Deepa, 2007)	47
Figura 5: Variáveis linguísticas e suas funções de pertinência no ToolBox do Software Matlab	48
Figura 6: Diagrama de Pareto com os déficits funcionais mais frequentes nos grupos de pacientes a serem beneficiados pelo dispositivo	52
Figura 7: Funções de pertinência para o CPP4 (massa total do dispositivo)	63
Figura 8: Funções de pertinência para o CPP2 (adequação das dimensões do dispositivo a aspectos antropométricos)	64
Figura 9: Projeção tridimensional do Design Space para os CPP2 e CPP4 no Desenho da estrutura do dispositivo	66
Figura 10: Projeção bidimensional do Design Space para os CPP2 e CPP4 no Desenho da estrutura do dispositivo	66
Figura 11: Projeção tridimensional do Design Space para os CPP2 e CPP4 focada na Força a ser desempenhada pelo usuário	68
Figura 12: Projeção bidimensional do Design Space para os CPP2 e CPP4 focada na Força a ser desempenhada pelo usuário	68
Figura 13: Projeção tridimensional do Design Space para os CPP2 e CPP4	69
Figura 14: Projeção bidimensional do Design Space para os CPP2 e CPP4	70
Figura 15: Análise comparativa entre a implementação da abordagem QbD convencional pela indústria biotecnológica e farmacêutica e a desenvolvida neste trabalho	72
Figura 16: Esquema de determinação das funcionalidades do dispositivo robótico assistivo	73
Figura 17: Modelo convencional do Sistema fuzzy	75
Figura 18: Modelos de lógica fuzzy hierárquica	76

Figura 19: Sistemas fuzzy hierárquico associado aos atributos CQA1 e CQA5  
nos resultados da implementação 76

Figura 20: Modelo de lógica fuzzy proposto para implementação do QbD no  
desenvolvimento da tecnologia biomédica (sistema QbD-fuzzy) 77

## Lista de tabelas

Tabela 1: Variáveis linguísticas e suas funções de pertinência	48
--	----

## Lista de quadros

Quadro 1: Recomendações referentes aos componentes de medição do dispositivo robótico assistivo	30
Quadro 2: Normas internacionais aplicáveis às tecnologias assistivas	33
Quadro 3: Normas internacionais aplicáveis às tecnologias assistivas	34
Quadro 4: Normas ISO referentes a dois dos dispositivos sensores a serem utilizados na tecnologia robótica assistiva em desenvolvimento	35
Quadro 5: Normas IEC referentes a dois dos dispositivos sensores a serem utilizados na tecnologia robótica assistiva em desenvolvimento	36
Quadro 6: Normas publicadas pela ABNT destinadas voltadas a dispositivos assistivos, apresentadas em ordem cronológica de suas publicações	39
Quadro 7: Projetos ABNT em andamento para a normalização de tecnologia assistiva à locomoção	39
Quadro 8: Resultado da análise de riscos	49
Quadro 9: Regras de inferência fuzzy	50
Quadro 10: Atributos críticos de qualidade do dispositivo assistivo (CQA) e sua relevância em relação às funcionalidades da tecnologia (TPP)	54
Quadro 11: Grau de relevância dos parâmetros CPP para cada um dos atributos CQA	56
Quadro 12: Critical Quality Attributes (CQA) e Critical Process Parameters (CPP) associados à funcionalidade de Prevenção de quedas	57
Quadro 13: Critical Quality Attributes (CQA) e Critical Process Parameters (CPP) associados à funcionalidade de Assistência à Locomoção	58
Quadro 14: Critical Quality Attributes (CQA) e Critical Process Parameters (CPP) associados à funcionalidade de desvio de obstáculos	58
Quadro 15: Critical Quality Attributes (CQA) e Critical Process Parameters (CPP) associados à funcionalidade de Estética do dispositivo, focada na aceitação pelo paciente	59
Quadro 16: Resultado do levantamento de recomendações feitas por diversos artigos científicos	60

Quadro 17: Resultados da análise de riscos para o CQA1 em relação aos parâmetros do processo CPP2 e CPP4	64
Quadro 18: Regras de inferência fuzzy delineadas para o Desenho da estrutura do dispositivo (CQA1)	65
Quadro 19: Resultados da análise de riscos para o CQA5 em relação aos CPP2 e CPP4	67
Quadro 20: Regras de inferência fuzzy delineadas para a Força a ser desempenhada pelo usuário (CQA5)	67

## Lista de abreviaturas

ABNT	Associação Brasileira de Normas Técnicas
ANDAS	<i>Abbreviated New Drug Applications</i>
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BIPM	<i>Bureau International des Poids et Mesures</i>
CGMPs	<i>Pharmaceutical Current Good Manufacturing Practices</i>
CIPM	<i>Comité International des Poids et Mesures</i>
COMETRO	Secretaria Executiva do Conselho Nacional de Metrologia, Normalização e Qualidade Industrial
CPP	<i>Critical Process Parameters</i>
CQA	<i>Critical Quality Attributes</i>
FDA	<i>Food and Drugs Administration</i>
GUM	<i>Guide to the Expression of Uncertainty in Measurement</i>
ICH	<i>International Conference on Harmonisation</i>
IEC	<i>International Electrotechnical Commission</i>
INMETRO	Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia
ISO	<i>International Organization for Standardization</i>
JCGM	<i>Joint Committee for Guides in Metrology</i>
MCTI	Ministério de Ciência, Tecnologia e Inovação
MS	Ministério da Saúde do Brasil
OIML	<i>Organisation Internationale de Métrologie Légale</i>
QbD	<i>Quality by Design</i>
SI	Sistema Internacional de Unidades
SINMETRO	Sistema Nacional de Metrologia, Normalização e Qualidade Industrial
TPP	<i>Target Product Profile</i>
UN	<i>United Nations</i>
VIM	<i>International Vocabulary of Metrology</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>

# 1.

## Introdução

O aumento da expectativa de vida ocorrido no Brasil desde o século XX resultou em progressivas mudanças orgânicas, funcionais, psicológicas e sociais. A taxa de envelhecimento da população residente em determinado espaço geográfico é definida como o número de pessoas com idade igual ou superior a 60 anos para cada 100 pessoas com idade igual ou inferior a 15 anos em um dado ano (Brasil, 2010). Esta taxa evoluiu, entre 1991 e 2010, de 4,83 a 7,36. Neste mesmo período ocorreu uma diminuição da taxa de fecundidade (número médio de filhos nascidos vivos ao longo do período reprodutivo de uma mulher) (*United Nations*, 2013). Para o ano 2025, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS - WHO – *World Health Organization*), com o aumento da expectativa de vida, o Brasil será o sexto país do mundo em número de idosos (*World Health Organization*, 2002).

O processo de envelhecimento frequentemente é acompanhado de susceptibilidades, vulnerabilidades e dependências que afetam a capacidade funcional do idoso, com implicações importantes para a família, comunidade, sistema de saúde, assim como o bem-estar e a qualidade de vida dos próprios idosos.

Em 2007, o Ministério da Saúde publicou a Portaria No- 3.213, de 20 de Dezembro de 2007 (Brasil, 2007), na qual se estabelece um comitê para o assessoramento das políticas de prevenção e promoção dos cuidados de doenças como a osteoporose e quedas acidentais na população idosa. Neste contexto, organizações internacionais têm publicado diversas recomendações e diretrizes voltadas à produção, disponibilidade, usabilidade, desempenho e segurança dos dispositivos assistivos.

Para garantia da confiabilidade de dispositivos assistivos, assim como outras tecnologias biomédicas em geral, além do atendimento às normas técnicas pertinentes, pode-se considerar a aplicação de uma ferramenta da qualidade, *Quality by Design* (QbD), recentemente implementada na indústria biotecnológica



e farmacêutica (Sandipan, 2012), em resposta à recomendação da *Food and Drug Administration* dos Estados Unidos (FDA). QbD tem sido considerada uma abordagem que abrange uma melhor compreensão científica dos processos críticos e da qualidade dos produtos, desenhando controles e ensaios baseados nos limites identificados durante a fase de desenvolvimento, além de utilizar os conhecimentos obtidos durante o ciclo de vida do produto para trabalhar num ambiente de melhoria contínua (Nadpara *et al.*, 2012). A abordagem QbD, no entanto, não aborda aspectos metrológicos dentre os requisitos da metodologia (Costa Monteiro e Leon, 2014).

A aplicação do QbD no desenvolvimento de dispositivos com aplicação biomédica (Costa Monteiro e Leon, 2014; Martínez Rivero *et al.*, 2015), como as tecnologias assistivas (Rivero *et al.*, 2015), pode se constituir em importante contribuição para a garantia da segurança e confiabilidade metrológica de dispositivos desenvolvidos para o setor da saúde (Costa Monteiro, 2007; Costa Monteiro e Leon, 2014).

Atendendo à demanda por suportes que promovam o aumento da capacidade funcional e o bem estar dos idosos, a PUC-Rio, por meio do Departamento de Engenharia Elétrica, do Programa de Pós-Graduação em Metrologia (Pós-MQI), dentre outros, em parceria com o Centro de Estudos e Pesquisa sobre Envelhecimento (CEPE), da Secretaria de Estado de Saúde do Rio de Janeiro, e a empresa ThinkThank; vem desenvolvendo um dispositivo robótico assistivo destinado a pacientes idosos com dificuldade de locomoção.

A implementação da ferramenta *Quality by Design* na fase de desenvolvimento do dispositivo robótico assistivo poderá contribuir para a garantia de seu adequado desempenho e segurança, construindo uma base para subsequentes implementações desta moderna abordagem da qualidade em outras modalidades de tecnologia biomédica.

## 1.1. Objetivo

O objetivo do presente trabalho é aplicar a ferramenta *Quality by Design* na fase de desenvolvimento do dispositivo robótico assistivo destinado a pacientes idosos com dificuldade de locomoção. Para tanto, a metodologia utilizada para adaptar a ferramenta da qualidade QbD, originalmente utilizada na indústria de medicamentos fez-se necessário incorporar conceitos de metrologia para caracterizar o dispositivo.

## 1.2. Estrutura da dissertação

A presente dissertação encontra-se estruturada em seis capítulos, incluindo-se este capítulo de introdução e os seis próximos capítulos descritos a seguir:

- Capítulo 2- *Quality by Design*, conceituando os princípios fundamentais da abordagem *Quality by Design* e as principais etapas a serem perseguidas para sua implementação.
- Capítulo 3- Estrutura metrológica, regulatória e normativa para a garantia da confiabilidade de dispositivos robóticos assistivos. Descrição das organizações internacionais e nacionais e suas diretrizes de suporte à confiabilidade de dispositivos assistivos.
- Capítulo 4- Materiais e Métodos utilizados para a implementação da abordagem *Quality by Design* no desenvolvimento de dispositivo robótico assistivo.
- Capítulo 5- Resultados obtidos na implementação da abordagem *Quality by Design* no desenvolvimento do dispositivo robótico assistivo.
- Capítulo 6- Discussão sobre os resultados obtidos com a adaptação do QbD.
- Capítulo 7- Conclusões resultantes do desenvolvimento da pesquisa.

## 2. Quality by Design (QbD)

Neste capítulo são descritos os fundamentos da abordagem *Quality by Design*, conforme vem sendo utilizada pela indústria biotecnológica e farmacêutica desde 2004, com o objetivo de garantir a qualidade e a segurança dos produtos e processos. No subcapítulo 2.1 apresenta-se uma introdução à abordagem, enquanto no subcapítulo 2.2 detalham-se os passos que vêm sendo aplicados para sua implementação naquele setor.

### 2.1. Introdução ao QbD

A abordagem *Quality by Design* (QbD) é um enfoque sistemático para o desenvolvimento farmacêutico que começa com objetivos pré-definidos e enfatiza o conhecimento dos produtos e dos processos de controle baseados em dados científicos e gestão do risco e da qualidade (*International Conference on Harmonisation*, 2007). Este foi desenvolvido com o objetivo de projetar, analisar e controlar a fabricação por meio de medições oportunas de qualidade e desempenho atributos críticos em materiais e processos, garantindo a segurança do produto final (Nadpara *et al.*, 2012). Isto significa projetar e desenvolver formulações, produtos e processos produtivos para assegurar a qualidade pré-definida (Lionberger *et al.*, 2008). Por meio do projeto de processos de produção eficientes, o QbD pode assegurar a qualidade e o desempenho do produto. A ferramenta preconiza a especificação dos produtos e processos com base no conhecimento científico sobre os fatores que afetam a configuração, a qualidade e o desempenho do produto.

Políticas e medidas regulatórias são alteradas constantemente a fim de atualizá-las em relação ao progresso do conhecimento científico. A gestão da qualidade com análise de riscos efetuada no QbD, por sua vez, possibilita definir uma margem de segurança adequada às mudanças regulatórias, as quais são emitidas com base nos riscos concernentes ao produto ou processo, evitando, assim, a necessidade de nova aprovação regulamentar (Jaiprakash N. *et al.*, 2014). A abordagem QbD foi inicialmente enunciada no livro intitulado *Juran On Quality by Design: The New Steps for Planning Quality Into Goods and Services* (Juran,

1992), no qual é enfatizada a necessidade de garantir a qualidade dos produtos e serviços desde a etapa de planejamento, usando técnicas de controle estatístico da qualidade e seguindo uma abordagem estrutural do planejamento da qualidade (Juran, 1992; Jaiprakash N. *et al.*, 2014).

A crise do petróleo, ocorrida nos anos 1970, motivou a utilização de muitos dos conceitos associados ao QbD pela empresa automobilística Toyota desde aquela década, como uma forma de obter a eficiência de combustível, aumentando a segurança e a qualidade do veículo (Juran, 1992; Avellanet, 2007).

Em 2002, a *Food and Drug Administration* (FDA) dos Estados Unidos publicou o *Pharmaceutical Current Good Manufacturing Practices (CGMPs) for the 21st Century* (Avellanet, 2008), exigindo o cumprimento de requisitos de qualidade, segurança e eficácia às empresas biotecnológicas e farmacêuticas (Sandipan, 2012). Em 2005, a FDA sistematizou o uso do QbD mediante a exigência da submissão do *Abbreviated New Drug Applications* (ANDAS) no formato de QbD para a aprovação dos fármacos.

Em 2011, a *International Conference on Harmonisation* (ICH), - organização com a missão de harmonização para garantia de medicamentos seguros, eficazes e desenvolvidos de forma eficiente em termos de recursos financeiros, publicou o *ICH Quality Implementation Working Group. Points to Consider (R2)* (ICH R2): *ICH-Guide for ICH Q8/Q9/Q10 Implementation*, na qual fazem recomendações associadas à implementação do *Quality by Design*. No ICH R2 são apresentados esclarecimentos voltados tanto à indústria farmacêutica quanto às agências reguladoras. A aplicação do QbD com auxílio das recomendações da ICH fornece à indústria a oportunidade de melhora com maior flexibilidade, possibilitando a adequação mais rápida às contínuas mudanças impostas pelas autoridades regulatórias (*International Conference on Harmonisation*, 2011).

## 2.2.

### Etapas para implementação do Quality by Design

A abordagem QbD é realizada por meio de um conjunto de etapas nas quais são utilizadas ferramentas de análise para o desenvolvimento dos produtos,

conforme apresentado na figura 1. Tais etapas estão descritas nas próximas subseções 2.2.1. à 2.2.6, abrangendo a determinação de parâmetros como o *Target Product Profile* (TPP), *Critical Quality Attribute* (CQA), *Critical Process Parameters* (CPP), o *Design Space*, a Estratégia de Controle e o Espaço de Operação.

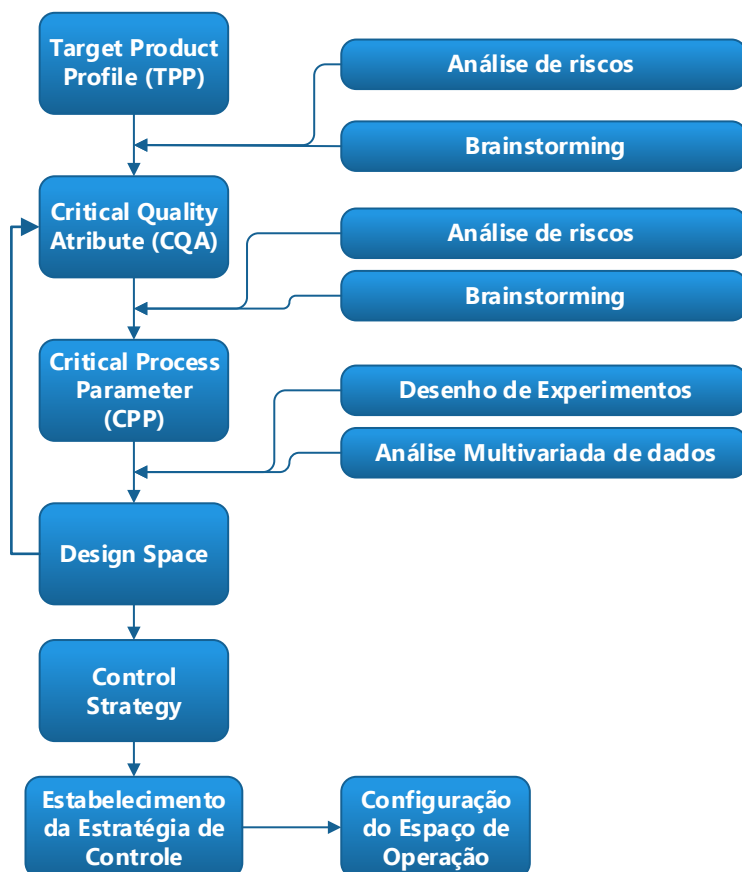


Figura 1: Etapas para implementação da abordagem *Quality by Design* (QbD)

### 2.2.1. Definição do Target Product Profile

Segundo a *Food and Drugs Administration* dos Estados Unidos (FDA), o TPP fornece uma declaração da intenção geral do programa de desenvolvimento de medicamentos e dá informações sobre o medicamento em desenvolvimento. Normalmente, o TPP é organizado de acordo com as seções chave nas atividades de desenvolvimento de drogas para conceitos específicos destinados à inclusão na rotulagem de medicamentos (*Food and Drug Administration*, 2007; Lionberger *et*

*al.*, 2008). O TPP forma a base de projeto para o desenvolvimento do produto, no qual fica definido o ambiente clínico no qual ele pode ser usado (*Food and Drug Administration*, 2009). Desta forma o TPP constitui-se em resumo prospectivo da qualidade do produto, na qual são delineadas as características ideais, considerando sua segurança e eficácia (*International Conference on Harmonisation*, 2009).

No setor farmacêutico, onde a abordagem QbD é utilizada, muitos aspectos do TPP refletem os objetivos do medicamento, como a determinação das ações da formulação, assim como a via de administração, tamanho máximo e mínimo das doses, forma da mesma, aparência. Em consequência, os aspectos comuns à qualidade do medicamento ou produto ficam implícitos no TPP. As características qualitativas do TPP devem, então, ser traduzidas para *Target Product Quality Profile* (TPQP) para correta utilização no QbD (Lionberger *et al.*, 2008).

O processo de definição do TPP facilita o intercâmbio de informações com as agências regulatórias, define de forma efetiva os objetivos do produto e serve como foco na atividade de desenho e desenvolvimento tanto do produto como dos seus processos associados. Como resultado da definição do TPP na indústria farmacêutica, obtêm-se:

- Indicações de uso.
- Forma do produto.
- Contraindicações
- Perigos e precauções
- Interações
- Uso em populações específicas
- Descrição
- Estudos clínicos
- Armazenamento e manipulação (*Food and Drug Administration*, 2007).

### 2.2.1.1.

#### **Definição do Target Product Quality Profile**

O *Target Product Quality Profile* pode ser definido como a tradução quantitativa do TPP, um substituto quantitativo para propósitos de segurança clínica e eficácia, o qual pode ser usado para desenhar e otimizar a formulação e processos produtivos. Neste sentido são incluídos aspectos específicos do medicamento ou produto, assim como requerimentos específicos do produto para garantir a segurança do paciente (Lionberger *et al.*, 2008).

### 2.2.2.

#### **Definição dos Critical Quality Attributes**

Os atributos críticos da qualidade (CQAs - *Critical Quality Attributes*) têm sido definidos como sendo as propriedades físicas, biológicas ou microbiológicas que devem se situar dentro dos limites adequados para garantir a qualidade desejada do produto (*International Conference on Harmonisation*, 2009; *International Conference on Harmonisation*, 2011). A identificação de CQAs é feita por meio da avaliação de risco de acordo com a orientação da ICH Q9, sendo os atributos críticos da qualidade, as características, valores e conhecimentos a priori acumulados sobre o produto, compondo as chaves para fazer a avaliação de riscos. Tal conhecimento também pode incluir dados relevantes do medicamento e dados de referências bibliográficas. A informação proveniente da análise de riscos fornece uma razão para relacionar o CQA à segurança e eficácia dos produtos (Sandipan, 2012).

Os CQAs são principalmente derivados do TPQP e seu conhecimento prévio é ponto de partida para a realização da Análise e Gestão de Riscos da Qualidade. Os dados e características obtidas desde o processo de definição dos atributos críticos da qualidade servem como guia preliminar para o processo de desenvolvimento do produto. A inclusão ou exclusão na lista de características e propriedades de um dado medicamento (CQAs) tem influência no conhecimento ou compreensão da relevância de uma determinada característica ou grupo de características na qualidade final de um produto ou processo. Assim, os limites dos atributos da qualidade devem ser pré-definidos com o objetivo de fornecer parâmetros de avaliação de conformidade para assegurar que o medicamento ou

produto satisfaça os requisitos de segurança, eficácia, estabilidade e configuração. O conjunto destes fatores vai afetar a qualidade final e a segurança a serem controladas (Jaiprakash N. *et al.*, 2014).

Uma lista preliminar de CQAs prioritários pode ser modificada nas subsequentes iterações dos processos de análise e administração de riscos e experimentação. Assim, os CQAs estão sujeitos a variações de parâmetros que possam impactar na qualidade final do produto (*International Conference on Harmonisation*, 2009).

### **2.2.3. Definição dos Critical Process Parameters**

Os parâmetros críticos do processo (CPP - *Critical Process Parameters*) são aqueles cujas variações ao longo do processo podem afetar a qualidade do produto. Ao ser definido o *Design Space*, descrito na seção 2.2.4, adquire-se a capacidade de prever problemas e planejar a forma de controlar o processo. A literatura relacionada com o produto, os dados obtidos experimentalmente e a experiência com o produto podem ser utilizados para definir os limites dos conjuntos de parâmetros (*International Conference on Harmonisation*, 2011; *DPT Laboratories*, 2013). Durante esta etapa pode ser utilizada a análise de riscos, uma ferramenta que pode ser aproveitada para a identificação dos parâmetros e o estabelecimento das faixas que possuem um potencial impacto na qualidade do produto, se baseando no conhecimento prévio e em dados experimentais iniciais (*International Conference on Harmonisation*, 2009). A análise de riscos, ferramenta utilizada em várias etapas do processo da abordagem QbD, é descrita no Apêndice 1.

### **2.2.4. Configuração do Design Space**

A compreensão do processo é a chave para configurar o *Design Space*. O ICH Q8 define o espaço de design como uma "combinação multidimensional estabelecendo a interação dos atributos materiais e / ou parâmetros do processo que fornecem garantia de qualidade". Nesta etapa, a robustez do processo é definida como a sua capacidade em demonstrar uma faixa de variabilidade



adequada a um nível aceitável de qualidade. Com o objetivo de caracterizar a consistência e reprodutibilidade do processo, calcula-se a sua capacidade ( $C_pK$ ), definida como a razão entre os limites especificados para uma característica particular pelo sêxtuplo do desvio padrão associado à variabilidade do processo (Sandipan, 2012). O processo é caracterizado como capaz quando o índice  $C_pK$  é superior a 1,25 para um processo já existente e 1.45 para um processo novo (Gutiérrez e Vara, 2009)

$$C_pK = \frac{Limite\ superior - Limite\ inferior}{6 \times desvio\ padrão} \quad (1)$$

Quando a capacidade do processo é inferior à desejável, recomenda-se realizar um processo iterativo de 5 etapas (Rath e Strong, 2002):

1. Definir o objetivo da melhora a ser estabelecida.
2. Medir os atributos críticos de desempenho do produto que devem ser controlados para verificar se estão fora dos limites especificados, utilizando a medida de dispersão dos dados entorno do valor médio do processo.
3. Analisar, quando o nível sigma estiver inferior à meta, as causas mais significativas da variabilidade excessiva.
4. Melhorar o processo por meio do redesenho ou inclusão de controles de processos para eliminar ou atenuar as causas da variabilidade excessiva.
5. Controlar periodicamente o processo produtivo.

#### 2.2.4.1.

##### Uso do Projeto de Experimentos

O DOE (*Design of Experiments*) é um método estruturado e organizado para determinar as relações entre os diversos fatores e sua influência nos resultados dos processos (Sandipan, 2012). Sendo o DOE uma combinação multilinear de fatores, tem-se que ele constitui uma ferramenta que vem sendo utilizada para demonstrar e assegurar a qualidade nos processos e produtos (Trietsch, 1999; Hair *et al.*, 2009).

Assim, a abordagem global para a caracterização do processo envolve três etapas principais. Em primeiro lugar, a análise de risco é realizada para identificar parâmetros críticos. Em segundo lugar, os estudos são projetados usando projeto de experimentos (DOE), de tal forma que os dados sejam passíveis de utilização na compreensão e definição do *Design Space*. Em terceiro lugar, os estudos são realizados e os resultados analisados para determinar a importância dos parâmetros, bem como o seu papel no estabelecimento do *Design Space*. O DOE possui diversos modelos matemáticos, sendo os mais conhecidos os de Plackett-Burman, Box Behnken, Taguchi, *Surface Design*, *Full and fractional factorial designs* (Jaiprakash N. *et al.*, 2014). Apesar do DOE não ser uma ferramenta nova no desenvolvimento de processos de fabricação, o estabelecimento de sua ligação com métodos de análise de riscos (Apêndice 1), como o *Failure Mode and Effect Analysis* (FMEA), para a obtenção dos CQAs se caracteriza como uma inovação da abordagem QbD (Sandipan, 2012).

#### **2.2.4.2.**

##### **Análise multivariada de dados**

Também utilizada para a configuração do *Design Space*, a análise multivariada refere-se a todas as técnicas estatísticas que simultaneamente analisam múltiplas medidas relacionadas a indivíduos ou objetos. Algumas técnicas multivariadas são extensões das técnicas univariadas e bivariadas; outras, por sua vez, são exclusivamente planejadas para lidar com aspectos multivariados, identificando a estrutura inerente a um conjunto de variáveis, ou fazendo uma distinção entre grupos baseada em um conjunto de variáveis. Assim, para que a análise seja considerada verdadeiramente multivariada, todas as variáveis devem ser aleatórias e inter-relacionadas de tal maneira que seus diferentes efeitos não possam ser significativamente interpretados em separado (Hair *et al.*, 2009).

#### **2.2.5.**

##### **Estabelecimento da Estratégia de Controle**

Com base no *Design Space* do produto ou processo, uma estratégia de controle (*Control Strategy*) pode ser definida. Esta etapa permite entender o processo de uma forma que garanta a qualidade do produto a partir da variabilidade conhecida do seu processo de produção. Esta abordagem

disciplinada possibilita a manutenção do controle sobre processos de produção complexos (*DPT Laboratories*, 2013).

#### **2.2.6. Configurando o Espaço de Operação**

O espaço de operação (*Operating Range*) é o melhor conjunto de parâmetros, determinados estatisticamente, que possibilite acomodar qualquer variabilidade natural dos CPP e CQA. Para os produtos genéricos, por exemplo, o espaço de variabilidade deve se posicionar dentro do Espaço de Controle e deve permitir que um produto de referência possa ser testado com o mesmo conjunto de parâmetros (*DPT Laboratories*, 2013).

#### **2.2.7. Melhora contínua**

Durante o tempo de vida de um produto, podem-se requerer mudanças nos processos, necessitando novas caracterizações dos mesmos e validação das mudanças feitas dentro de um espaço de projeto aprovado.

O sistema da qualidade deve fornecer uma adequada supervisão durante a implementação das mudanças dentro do marco do QbD, as quais podem não precisar de aprovação regulamentar (*CMC Biotech Working Group*, 2009).

### **3. Organizações metrológicas, normativas e regulatórias importantes para a garantia da confiabilidade de dispositivos robóticos assistivos**

No presente capítulo é apresentado o arcabouço metrológico, regulatório e normativo que contribui para a garantia da confiabilidade de dispositivos robóticos assistivos, identificando os principais organismos de âmbito nacional e internacional de interesse que compõem esta estrutura (subseções 3.1 e 3.2, respectivamente).

#### **3.1. Organizações internacionais de relevância para o tema**

##### **3.1.1. BIPM**

O Bureau Internacional de Pesos e Medidas (BIPM - *Bureau International des Poids et Mesures*) consiste em uma organização de caráter internacional e imparcial, criada em 20 de maio de 1875, durante a Convenção do Metro. Tem como objetivos fundamentais assegurar a uniformidade mundial das medidas e sua rastreabilidade ao sistema internacional de unidades (SI), coordenar a melhoria dos sistemas de medição em todo o mundo para garantir resultados de medição precisos e comparáveis, selecionar e desenvolver técnicas científicas mais eficientes, promovendo a metrologia nos campos científico, industrial e social, em colaboração com outras organizações internacionais.

Outros objetivos do BIPM são o estabelecimento de padrões de referência adequados; a coordenação das comparações internacionais de padrões nacionais de medição através dos comitês consultivos da CIPM (*Comité International des Poids et Mesures*), assim como assumir o papel de coordenação dos laboratórios para as comparações de alta prioridade e realização do trabalho científico necessário para permitir que isso seja feito. Além disso, fornece calibrações para os Estados Membros, coordenando as atividades entre as instituições nacionais de metrologia (NMIs- *National Metrology Institutes*) através do CIPM MRA (*Mutual Recognition Agreement*).

### 3.1.1.1. JCGM

Subordinado ao BIPM, o Comitê Conjunto para Guias em Metrologia (JCGM - *Joint Committee for Guides in Metrology*) é um órgão que tem como objetivo desenvolver e manter, no âmbito internacional, os documentos de orientação para responder às necessidades metrológicas globais da ciência, da indústria e da tecnologia, assim como a divulgação dos mesmos, contando para isto com dois grupos de trabalho. O grupo de trabalho 1 (JCGM/WG1 - *Joint Committee for Guides in Metrology/ Working Group 1*) é responsável pela elaboração e atualização do Guia para Expressão da Incerteza de Medição (GUM - *Guide to the Expression of Uncertainty in Measurement*). Por sua vez, o grupo de trabalho 2 (JCGM/WG2 - *Joint Committee for Guides in Metrology/ Working Group 2*) é responsável pela elaboração do Vocabulário Internacional de Metrologia (VIM - *International Vocabulary of Metrology*), tendo como objetivo fundamental a harmonização internacional das terminologias e definições e seus conceitos utilizados nos campos da medição e instrumentação.

### 3.1.2. OIML

A Organização Internacional de Metrologia Legal (OIML - *Organisation Internationale de Métrologie Légale*) é uma organização intergovernamental cujo principal objetivo é harmonizar as regulamentações e os controles metrológicos aplicados pelos serviços metrológicos nacionais dos estados membros. Com esse objetivo, a OIML emite recomendações internacionais (OIML R), documentos internacionais (OIML D), guias internacionais (OIML G) e publicações básicas internacionais (OIML B) .

Dentre as recomendações da OIML se incluem documentos direcionados a instrumentos de medição com aplicação biomédica. O comitê técnico TC18 da OIML publicou, até então, 10 recomendações abrangendo esfigmomanômetros, termômetros clínicos de mercúrio, além de eletroencefalógrafos e eletrocardiógrafos. Considerando as demandas metrológicas da tecnologia robótica assistiva em desenvolvimento, na qual se incluem dispositivos sensores, a OIML possui as recomendações pertinentes mostradas no Quadro 1.

Quadro 1: Recomendações referentes aos componentes de medição do dispositivo robótico assistivo.

Ref.	Título	Edição	TC/SC
R 34-en	<i>Accuracy classes of measuring instruments</i>	1979	TC 3
R 55-en	<i>Speedometers, mechanical odometers and chronotachographs for motor vehicles. Metrological regulations</i>	1981	TC 17/SC 3
R 66-en	<i>Length measuring instruments</i>	1985	TC 7/SC 1

### 3.1.3. UN

A Organização das Nações Unidas (UN - *United Nations*) é uma organização internacional, fundada em Outubro de 1945 com o objetivo de manter a paz e segurança mundial, promover o desenvolvimento sustentável, defender a lei internacional, proteger os direitos humanos e distribuir ajuda humanitária. São seus órgãos principais a Assembleia Geral, Secretaria, Conselho de Segurança, Conselho Econômico e Social e a Corte Internacional de Justiça. Outro importante órgão da organização é a Comitê sobre os Direitos das Pessoas com Deficiência (CRPD – *Committee on the Rights of Persons with Disabilities*) a qual destaca a responsabilidade dos Estados de tomar medidas eficazes para garantir a mobilidade individual com a maior independência possível para pessoas com deficiência, promovendo e garantindo a disponibilidade e acesso a dispositivos e tecnologias assistivas (*United Nations*, 2006).

### 3.1.4. WHO

A Organização Mundial da Saúde (WHO – *World Health Organization*) recomenda a promoção da acessibilidade a dispositivos assistivos. Apesar da demanda existente, a produção de dispositivos de mobilidade ocorre em pequena escala em muitos países em desenvolvimento devido ao limitado poder de compra do mercado consumidor (*World Health Organization*, 2011).

Em 2005, na quinquagésima oitava Assembleia Mundial da Saúde da Organização Mundial da Saúde solicitou-se aos estados membros que promovessem o desenvolvimento de produtos para apoio e melhoria da acessibilidade a pessoas com deficiência (*World Health Organization*, 2005). Desde os anos 2000, a robótica vem se convertendo numa realidade do setor dos dispositivos médicos. Houve um aumento espetacular da variedade de dispositivos de assistência a pessoas com alguma incapacidade funcional e foram desenvolvidos muitos dispositivos médicos com sistemas informáticos ou de conexão à internet integrada (*World Health Organization*, 2012). À medida que o comércio destes dispositivos médicos adquire dimensão mundial, maior é a necessidade de regulamentação harmonizada.

Apesar da existência da necessidade de normalização dos dispositivos médicos e assistivos expressados em muitos e periódicos, assim como o vertiginoso desenvolvimento alcançado pelas novas tecnologias, o qual está-se constituindo como um fator importante na melhoria da saúde, ainda faltam de normas neste sentido.

Com relação a dispositivos robóticos, a WHO tem emitido vários documentos voltados aos dispositivos robóticos destinados a cirurgias, como o projeto SAFROS (*Patient Safety in Robotic Surgery*). Fundado pela *European Comission*, o projeto SAFROS tem como objetivo a segurança do paciente em cirurgia robótica, por meio do desenvolvimento de tecnologias e procedimentos de apoio aos cirurgiões, assim como o fortalecimento dos requisitos e procedimentos de segurança e os protocolos de verificação (Alimisis , Vicentini e Fiorini, 2011; SAFROS, 2014).

### **3.1.5. ISO**

A Organização Internacional de Normalização (ISO- *International Organization for Standardization*) estabeleceu uma classificação para os dispositivos de apoio no ano 2011. A norma internacional ISO 9999:2011 estabelece uma classificação dos produtos assistivos para apoio a pessoas com deficiência e também daquelas que requerem a assistência de outra pessoa para seu funcionamento (*International Organization for Standardization*, 2011).

Na ISO, diversos *Technical Comitees* (TC) têm publicado normas relacionadas com os dispositivos médicos assistivos, como o ISO/TC 173, envolvido diretamente com a normalização das tecnologias assistivas para pessoas com deficiências. Outro comitê envolvido na normalização dos dispositivos assistivos é o ISO/TC 210 *Quality management and corresponding general aspects for medical devices*, que abrange a normalização dos requisitos da gestão da qualidade e seus aspectos gerais correspondentes para dispositivos médicos. Por sua vez o *Technical Comitee* ISO/TC 215 *Health informatics* tem como campo de abrangência a normalização dos aspectos relacionados com a informática na área médica, assim como as TICs com o objetivo de promover a interoperabilidade entre sistemas independentes, a compatibilidade e consistência da informação relacionada com a saúde, além de reduzir a duplicação de esforços e redundâncias. O ISO/TC 159 *Ergonomics* por meio de seu subcomitê 3 (ISO/TC 159/SC 3 *Anthropometry and biomechanics*), abrange e normaliza os aspectos principais da antropometria e os aspectos da força física humana, assim como os seus limites de movimentação (*International Organization for Standardization*, 2014). No Quadro 2 são apresentadas, em ordem cronológica de publicação, as normas ISO relacionadas a dispositivos médicos assistivos.



Quadro 2: Normas internacionais aplicáveis às tecnologias assistivas

Norma	Ano	Nome	TC
ISO 9247	1990	<i>Earth-moving machinery -- Electrical wires and cables -- Principles of identification and marking</i>	ISO/TC 127/SC 3
ISO 11199-1	1999	<i>Walking aids manipulated by both arms -- Requirements and test methods -- Part 1: Walking frames</i>	ISO/TC 173
ISO 11334-4	1999	<i>Walking aids manipulated by one arm -- Requirements and test methods -- Part 4: Walking sticks with three or more legs</i>	ISO/TC 173
ISO/TR 11548-1	2001	<i>Communication aids for blind persons -- Identifiers, names and assignation to coded character sets for 8-dot Braille characters -- Part 1: General guidelines for Braille identifiers and shift marks</i>	ISO/TC 173
ISO/TR 11548-2	2001	<i>Communication aids for blind persons -- Identifiers, names and assignation to coded character sets for 8-dot Braille characters -- Part 2: Latin alphabet based character sets</i>	ISO/TC 173
ISO 24415-2	2001	<i>Tips for assistive products for walking -- Requirements and test methods -- Part 2: Durability of tips for crutches</i>	ISO/TC 173
ISO 11199-2	2005	<i>Walking aids manipulated by both arms -- Requirements and test methods -- Part 2: Rollators</i>	ISO/TC 173
ISO 11199-3	2005	<i>Walking aids manipulated by both arms -- Requirements and test methods -- Part 3: Walking tables</i>	ISO/TC 173
ISO 16201	2006	<i>Technical aids for persons with disability -- Environmental control systems for daily living</i>	ISO/TC 173
ISO 11334-1	2007	<i>Assistive products for walking manipulated by one arm -- Requirements and test methods -- Part 1: Elbow crutches</i>	ISO/TC 173
ISO 23600	2007	<i>Assistive products for persons with vision impairments and persons with vision and hearing impairments -- Acoustic and tactile signals for pedestrian traffic lights</i>	ISO/TC 173
ISO 9241-171	2008	<i>Ergonomics of human-system interaction -- Part 171: Guidance on software accessibility</i>	ISO/TC 159/SC 4
ISO 24415-1	2009	<i>Tips for assistive products for walking -- Requirements and test methods -- Part 1: Friction of tips</i>	ISO/TC 173
ISO 7176	2009	<i>Família de normas relacionadas com as cadeiras de rodas (partes 1-22)</i>	ISO/TC 173/SC 1
ISO 15223-2	2010	<i>Medical devices -- Symbols to be used with medical device labels, labelling, and information to be supplied -- Part 2: Symbol development, selection and validation</i>	ISO/TC 210
ISO 15225	2010	<i>Medical devices -- Quality management -- Medical device nomenclature data structure</i>	ISO/TC 210
IEC 80001-1	2010	<i>Application of risk management for IT-networks incorporating medical devices -- Part 1: Roles, responsibilities and activities</i>	ISO/TC 215
ISO 24415-2	2011	<i>Tips for assistive products for walking -- Requirements and test methods -- Part 2: Durability of tips for crutches</i>	ISO/TC 173

Quadro 3: Normas internacionais aplicáveis às tecnologias assistivas.

ISO 9999	2011	<i>Assistive products for persons with disability -- Classification and terminology</i>	ISO/TC 173/SC 2
ISO 15223-1	2012	<i>Medical devices -- Symbols to be used with medical device labels, labelling and information to be supplied -- Part 1: General requirements</i>	ISO/TC 210
ISO 23599	2012	<i>Assistive products for blind and vision-impaired persons -- Tactile walking surface indicators</i>	ISO/TC 173
IEC/TR 80001-2-2	2012	<i>Application of risk management for IT-networks incorporating medical devices -- Part 2-2: Guidance for the communication of medical device security needs, risks and controls</i>	ISO/TC 215
ISO/IEC Guide 63	2012	<i>Guide to the development and inclusion of safety aspects in International Standards for medical devices</i>	ISO/TC 210
ISO/IEC 29136	2012	<i>Information technology -- User interfaces -- Accessibility of personal computer hardware</i>	ISO/IEC JTC 1/SC 35
ISO/TR 12296	2012	<i>Ergonomics -- Manual handling of people in the healthcare sector</i>	ISO/TC 159/SC 3
ISO/TR 9241-100	2012	<i>Ergonomics of human-system interaction -- Part 100: Introduction to standards related to software ergonomics</i>	ISO/TC 159/SC 4
ISO/IEC TR 13066-2	2012	<i>Information technology -- Interoperability with Assistive Technology (AT) -- Part 2: Windows accessibility application programming interface (API)</i>	ISO/IEC JTC 1/SC 35
ISO/IEC TR 13066-3	2012	<i>Information technology -- Interoperability with assistive technology (AT) -- Part 3: IAccessible2 accessibility application programming interface (API)</i>	ISO/IEC JTC 1/SC 35
ISO 23599	2012	<i>Assistive products for blind and vision-impaired persons -- Tactile walking surface indicators</i>	ISO/TC 173

Dentre as normas específicas para dispositivos assistivos publicadas pela ISO, pode-se destacar a ISO 15223-2: 2010, na qual ficam estabelecidos os símbolos, etiquetas e informação a serem fornecidas nos dispositivos assistivos. Na parte 2 desta norma ficam estabelecidas as formas de desenvolvimento destes símbolos e sua validação. As normas ISO 15225-1:2010 e ISO 15225-3: 2010 são focadas na gestão da qualidade nos dispositivos assistivos, assim como no estabelecimento da nomenclatura da estrutura de dados. Com relação à segurança dos dispositivos médicos, na sua forma geral, a norma ISO/IEC *Guide* 63: 2012 estabelece diretrizes para o desenvolvimento e inclusão de aspectos de segurança. Na norma ISO 24415-1: 2009 estabelecem-se diretivas para equipamento assistivo a locomoção referente à fricção das pontas e elementos terminais; e na norma ISO 24415-2 ficam estabelecidos requerimentos para testes de produtos assistivos para locomoção, focando na durabilidade das pontas e elementos terminais. De forma análoga, a norma ISO 11334-1: 2007 estabelece requisitos de métodos de testes para produtos assistivos manipulados por um braço, e a ISO 23600: 2007

estabelece requerimentos para sinais acústicos e táteis em produtos assistivos destinados a pessoas com deficiências visuais e auditivas. A norma ISO 9241-171: 2008, por sua vez, apresenta requisitos ergonômicos para a interação homem-sistema na acessibilidade ao software. Da mesma forma, na ISO/TR 12296: 2012 estabelecem-se requisitos ergonômicos para o manuseio ou tratamento de pessoas no setor de cuidados médicos (*International Organization for Standardization*, 2014).

Atualmente encontra-se em desenvolvimento a norma ISO/AWI 19335 (*Assistive products for persons with disability -- Guidelines on how to introduce assistive products for cognitive disabilities*), sob a responsabilidade direta do subcomitê 173, direcionada a produtos para pacientes com incapacidades cognitivas.

A ISO não possui normas diretamente relacionadas a dispositivos assistivos robóticos. Considerando, em particular, o presente trabalho, para o dispositivo robótico em desenvolvimento são previstas funcionalidades que incluem o uso de instrumentos de medição. Para alguns destes, um acelerômetro e uma bússola, a ISO publicou as normas ISO 20643:2005 e ISO 14227: 2001, indicadas no Quadro 3.

Quadro 4: Normas ISO referentes a dois dos dispositivos sensores a serem utilizados na tecnologia robótica assistiva em desenvolvimento

Componente	Norma	Ano	Nome	Comitê técnico responsável.
<i>Accelerometer</i>	ISO 20643:2005/Amd 1	2012	<i>Accelerometer positions</i>	ISO/TC 118/SC 3
<i>Compass</i>	ISO 14227	2001	<i>Small craft -- Magnetic compasses.</i>	ISO/TC 188

### 3.1.6. IEC

A Comissão Eletrotécnica Internacional (IEC-*International Electrotechnical Commission*) apresenta importante elenco de normas que regulam as tecnologias biomédicas em geral, e tem atuado no desenvolvimento de documentos normativos voltados para dispositivos assistivos e equipamentos robotizados,

tanto aqueles utilizados em intervenções cirúrgicas, quanto os dispositivos robóticos focados na reabilitação (Virk, 2013). A IEC publicou normas voltadas para tecnologias assistivas como a IEC 60601-2-52:2009/Cor 1:2010 (*Medical electrical equipment -- Part 2-52: Particular requirements for the basic safety and essential performance of medical beds*); a norma IEC 24756: 2009, que estabelece e define uma estrutura para especificar um perfil de acesso comum (PAC) das necessidades e capacidades dos usuários, sistemas de computação e seus ambientes, incluindo o acesso suportado pelas tecnologias assistivas, ou seja, fornece uma base para identificar e lidar com as questões de acessibilidade de forma padronizada em múltiplas plataformas; entre outras. Dentre as normas direcionadas à tecnologia assistiva, publicadas em parceria com a ISO, destaca-se a norma ISO/IEC 13066 (*Information technology -- Interoperability with assistive technology*), em cuja parte 1 se estabelecem requisitos e recomendações para a interoperabilidade do equipamento assistivo com as tecnologias de informação. Nas suas partes 2 e 3 estabelecem-se requerimentos relativos à acessibilidade das interfaces de programação de aplicativos associados a dispositivos assistivos. Com relação aos componentes de medição usados no projeto e fabricação de dispositivo robótico assistivo a IEC publicou as normas IEC 60747-14-4:2011 e a IEC 62047-19:2013 (Quadro 4).

Quadro 5: Normas IEC referentes a dois dos dispositivos sensores a serem utilizados na tecnologia robótica assistiva em desenvolvimento

Componente	Norma	Ano	Nome	TC
<i>Accelerometer</i>	IEC 60747-14-4	2011	<i>Semiconductor devices - Discrete devices - Part 14-4: Semiconductor accelerometers</i>	TC 47/SC 47E
<i>Compass</i>	IEC 62047-19	2013	<i>Semiconductor devices - Micro-electromechanical devices - Part 19: Electronic compasses</i>	TC 47/SC 47F

Desta forma, a IEC também tem publicadas um conjunto de normas relativas à segurança dos equipamentos eletromédicos de forma geral, dentre as que destacam-se as normas IEC 60601-1-1:2005, referida à segurança elétrica dos equipamentos utilizados na saúde, assim como a IEC 60601-1-2: 2014, referida a

compatibilidade eletromagnética dos equipamentos e a IEC 60601-1-6 referida a usabilidade ou facilidade de uso dos equipamentos eletromédicos.

### **3.2.**

#### **Organizações nacionais de relevância para o tema**

A título de contextualização, esta seção caracteriza as organizações nacionais relacionadas ao tema do trabalho de maior relevância para este estudo.

##### **3.2.1.**

##### **INMETRO**

O Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia - INMETRO - é uma autarquia federal, vinculada ao Ministério do Desenvolvimento, Indústria e Comércio Exterior, que atua como Secretaria Executiva do Conselho Nacional de Metrologia, Normalização e Qualidade Industrial (Conmetro), colegiado interministerial, que é o órgão normativo do Sistema Nacional de Metrologia, Normalização e Qualidade Industrial (Sinmetro). O INMETRO tem entre suas funções a guarda dos padrões metrológicos nacionais, o desenvolvimento no âmbito do Sinmetro, programas de avaliação da conformidade compulsórios ou voluntários, nas áreas de produtos, processos, serviços e pessoal, contando para isso com as áreas de Metrologia Científica e Industrial e Metrologia Legal.

A avaliação de conformidade é o instrumento pelo qual informa-se e protege-se o consumidor, em particular quanto a saúde, segurança e meio ambiente propiciando a concorrência justa, estimulando a melhoria contínua da qualidade, assim como facilitando o comércio internacional e fortalecendo o mercado interno.

Com relação à tecnologia assistiva, o INMETRO avalia permanentemente a necessidade de elaboração de normas técnicas e do desenvolvimento de programas de avaliação da conformidade para equipamentos/tecnologia assistiva voltados à pessoa com deficiência, como é o caso das cadeiras de rodas utilizando como referências a ABNT NBR ISO 7176:2009 - Cadeira de Rodas, Partes 1, 3 e 8, assim como Lei 8.078, de 11 de setembro de 1990 – Código de Proteção e Defesa do Consumidor (Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia, 2013). Assim por meio do INMETRO o governo exerce a

observância pela garantia dos produtos e serviços com padrões adequados de qualidade, segurança, durabilidade e desempenho (Brasil, 1990).

### **3.2.2. ANVISA**

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), a qual tem como missão promover e proteger a saúde da população e intervir nos riscos decorrentes da produção e do uso de produtos e serviços sujeitos à vigilância sanitária, em ação coordenada com os estados, os municípios e o Distrito Federal, de acordo com os princípios do Sistema Único de Saúde, para a melhoria da qualidade de vida da população brasileira. Assim, atendendo a suas funções, a agência regulamenta o uso das normas emitidas pela Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT) para a área da saúde. Com esse objetivo foi emitida a Resolução RDC nº 185, de 22 de outubro de 2001, na qual institui-se um Regulamento Técnico para a realização do registro, alteração, revalidação e cancelamento do registro de produtos médicos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Neste regulamento técnico distinguem-se os produtos de registro compulsórios dos produtos para a saúde isentos de registro (Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2015).

### **3.2.3. ABNT**

A Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT) é o órgão responsável pela normalização técnica no Brasil, fornecendo a base necessária ao desenvolvimento tecnológico brasileiro. Trata-se de uma entidade privada e sem fins lucrativos e de utilidade pública, fundada em 1940, sendo membro fundador da Organização Internacional de Normalização (ISO - *International Organization for Standardization*), da *Comisión Panamericana de Normas Técnicas* (Copant) e da *Asociación Mercosur de Normalización* (AMN). Desde 2002, a ABNT tem publicado normas destinadas à avaliação de conformidade de cadeiras de rodas, abrangendo os processos de projeto, desenvolvimento e produção destes dispositivos. As normas ABNT destinadas a dispositivos assistivos são apresentadas, em ordem cronológica, no quadro 5 (Brasil, 2009). Os projetos

ABNT em andamento para a normalização de tecnologia assistiva à locomoção, por sua vez, são apresentados no quadro 6 (Brasil, 2009).

Quadro 6: Normas publicadas pela ABNT destinadas voltadas a dispositivos assistivos, apresentadas em ordem cronológica de suas publicações

Código da Norma	Ano	Título.
ABNT NBR 5841	1974	Superfície pintada - Determinação do grau de empolamento.
ABNT NBR 8094	1983	Material metálico revestido e não-revestido – Corrosão por exposição à névoa salina.
ABNT NBR 5770	1984	Determinação do grau de enferrujamento de superfícies pintadas.
ABNT NBR ISO 6440	2002	Cadeira de Rodas - Nomenclaturas, termos e definições.
ABNT NBR 9050	2004	Acessibilidade a edificações, mobiliário, espaços e equipamentos urbanos
ABNT NBR ISO 9001	2008	Sistemas de Gestão da Qualidade – Requisitos
ABNT NBR 15599	2008	Acessibilidade - Comunicação na prestação de serviços.
ABNT NBR ISO 7176 – 1	2009	Cadeira de Rodas - Parte 1: Determinação da estabilidade estática.
ABNT NBR ISO 7176 - 3	2009	Cadeira de Rodas - Parte 3: Determinação de eficiência dos freios.
ABNT NBR ISO 7176 - 7	2009	Cadeira de Rodas - Parte 7: Medição de dimensão de assentos e rodas.
ABNT NBR ISO 7176 - 8	2009	Cadeira de Rodas - Parte 8: Requisitos e métodos de ensaio para força estática, de impacto e fadiga.
ABNT NBR ISO 7176 – 11	2009	Cadeira de Rodas - Parte 11: Bonecos de ensaios.
ABNT NBR ISO 7176 – 13	2009	Cadeira de Rodas - Parte 13: Determinação do coeficiente de atrito de superfícies de ensaio.
ABNT NBR ISO 7176 - 15	2009	Cadeira de Rodas - Parte 15: Requisitos de divulgação de informação, documentação e identificação
ABNT NBR ISO 7176 – 22	2009	Cadeira de Rodas - Parte 22: Procedimentos de ajuste.

Quadro 7: Projetos ABNT em andamento para a normalização de tecnologia assistiva à locomoção

Nº de projeto	Título
26:120.01-001/1	Cadeira de rodas - parte 1: determinação de estabilidade estática.
26:120.01-001/11	Cadeira de rodas - parte 11: manequins para realização dos ensaios
26:120.01-001/13	Cadeira de rodas - parte 13: determinação do coeficiente de atrito das superfícies de ensaio.
26:120.01-001/15	Cadeira de rodas - parte 15: requisitos para “disclosure”, documentação e etiquetagem.
26:120.01-001/3	Cadeira de rodas - parte 3: determinação de eficiência dos freios.
26:120.01-001/7	Cadeira de rodas - parte 7: dimensionamento do assento e dimensões de roda.
26:120.01-001/8	Cadeira de rodas - parte 8: especificações sobre métodos de testagem da estática, impacto e fadiga

Para dispositivos assistivos como andadores, a ABNT não possui documentos normativos publicados até julho de 2015, assim como também não publicou documentos normativos relativos aos componentes de medição do dispositivo robótico assistivo em desenvolvimento (Associação Brasileira de Normas Técnicas, 2015).



## 4.

### **Materiais e Métodos utilizados na implementação da abordagem Quality by Design**

Neste capítulo é apresentada a metodologia para a implementação da abordagem *Quality by Design* em um dispositivo robótico assistivo em desenvolvimento. Inicialmente, faz-se uma apresentação da ideia geral do dispositivo. Em seguida, detalha-se o método de implementação da metodologia QbD e as variações introduzidas à mesma objetivando a adaptação de sua aplicação primária à indústria farmacêutica e biotecnológica para o desenvolvimento de tecnologias biomédicas, especialmente dispositivos robóticos assistivos.

#### 4.1.

##### **Dispositivo assistivo em desenvolvimento**

O projeto de Dispositivo Robótico Assistivo visa à criação de um dispositivo robótico que irá auxiliar o idoso no seu traslado em centros urbanos e espaços interiores. Ele deverá ser capaz de dar apoio à sustentação do idoso e de guia-lo em base nas coordenadas geográficas obtidas por um sistema GPS do seu aparelho celular. Essas coordenadas serão enviadas por um aplicativo de celular programado em *Android* que irá extrair as rotas do *Google Maps* para percursos a pé.

A base do dispositivo será um robô móvel que, dotado de sensores, deverá identificar e medir a distância até obstáculos que possam levar o idoso a queda e, baseado em sua lógica de controle, realizar os desvios necessários com informações provenientes apenas de sensores que irão detectar a presença de obstáculos sem informações prévias, ou seja, sem contar com informações prévias como mapas da estrutura do ambiente no qual irá navegar. Para que o robô possa adotar um conjunto de ações, é necessário que primeiro ele perceba o ambiente no qual está inserido. Essa percepção é estabelecida por meio de sensores, em geral embarcados, cuja natureza irá depender do tipo de ação e ambiente em que se deseja trabalhar. A técnica a ser empregada para a tomada de decisão a partir dos dados obtidos é a Lógica *Fuzzy*, de forma a modelar modos imprecisos e vagos do

conjunto de informações, similar à capacidade de raciocínio de um operador humano.

## 4.2.

### Definição do Target Product Profile

#### 4.2.1.

#### Confecção, aplicação e análise dos resultados do questionário

Com o objetivo de determinar as metas características a priorizar no produto (TPP), que para a situação específica considerou-se como correspondente às funcionalidades do dispositivo mais adequadas à população alvo, buscou-se identificar os aspectos clínicos mais relevantes para a população idosa que devem ser atendidos pela tecnologia robótica assistiva em desenvolvimento. Para tal fim foi elaborado um questionário (ver anexo 1) e aplicado a uma equipe multidisciplinar do Centro de Estudos e Pesquisa sobre Envelhecimento (CEPE) da Secretaria de Saúde do Estado de Rio de Janeiro, constituída por dezessete especialistas nas áreas de medicina, fisioterapia, terapia ocupacional, enfermagem, neuropsicologia, nutrição, odontologia e assistência social. Os grupos profissionais respondentes mais representados foram os oriundos das áreas de medicina (23,53%), fisioterapia (17,65%) e terapia ocupacional (17,65%), como se mostra na figura 2.

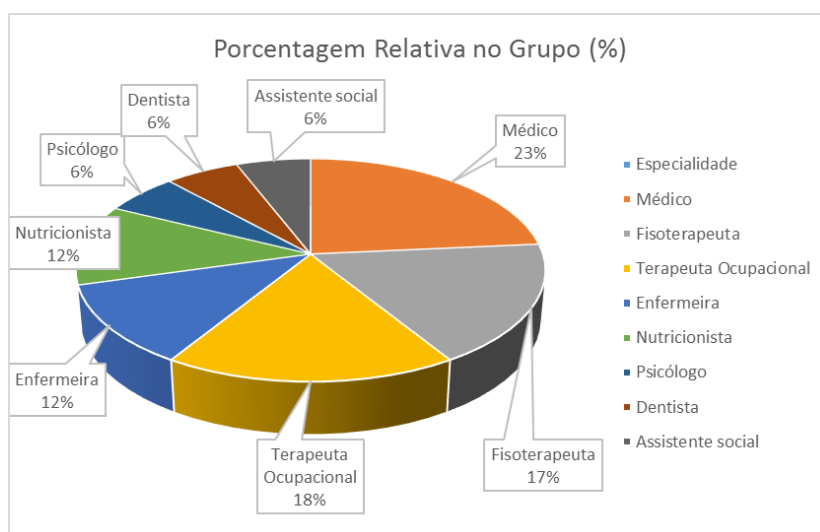


Figura 2: Composição da equipe de especialistas entrevistados.

Com os resultados obtidos foram identificados os grupos clínicos prioritários de pacientes idosos a serem beneficiados pelas funcionalidades do dispositivo assistivo em desenvolvimento e as características clínicas mais relevantes, associadas às enfermidades destacadas pelos especialistas entrevistados. Tais aspectos clínicos foram, em seguida, reagrupados com base nos déficits funcionais correspondentes aos mesmos.

Por meio da análise estatística dos resultados, determinando-se os déficits funcionais associados às características clínicas mais frequentemente indicadas pelos especialistas, considerando também outros aspectos descritos na literatura, foram identificadas e ordenadas as dificuldades clínicas a serem priorizadas e satisfeitas pela tecnologia assistiva. Com base nestas prioridades clínicas foram delineadas as funcionalidades mais relevantes a serem implementadas no dispositivo em desenvolvimento, concluindo, assim, a etapa de elaboração do TPP.

#### **4.3. Determinação dos Critical Quality Attributes (CQA)**

Com base nas funcionalidades delineadas na etapa de determinação do TPP (subseção 4.2), na técnica de *brainstorming*, assim como em informações provenientes da literatura e na utilização de técnicas de análise de riscos recomendadas pelo guia *Quality Risk Management* publicado pelo *International Committee for Harmonization* (ICH 9) foram especificados os atributos críticos de qualidade (CQA). Os atributos identificados devem configurar as características fundamentais da tecnologia assistiva em desenvolvimento.

#### **4.4. Determinação dos Critical Process Parameters (CPP)**

Os *Critical Process Parameters* (CPP) correspondem aos parâmetros do processo com impacto significativo nos *Critical Quality Attributes*. Os CPP foram delineados por meio de revisão de literatura, de técnica de *brainstorming*, assim como da utilização de técnicas de análise de riscos recomendadas pela ICH (*International Committee on Harmonization*, 2005). Esta análise de riscos é configurada a partir da determinação do grau de relevância de cada um dos parâmetros do CPP em relação a cada um dos atributos do CQA.

#### 4.4.1.

#### Recomendações associadas aos CPP referidas na literatura

A literatura relacionada à tecnologia assistiva, especialmente os artigos correspondentes aos temas de projeto e desenvolvimento de tecnologia assistiva, contribuiu com dados relacionados aos parâmetros fundamentais do uso dos dispositivos de assistência à locomoção. Estes dados foram especialmente referidos a características ergonômicas, massa, velocidade, força a desempenhar pelo paciente ou usuário, recomendações de segurança, assim como as capacidades tecnológicas para a evasão de obstáculos e prevenção de quedas.

#### 4.5.

#### Configuração do Design Space

Para o processo de configuração do *Design Space*, a abordagem convencional do QbD habitualmente utiliza as ferramentas de Análise Multivariada de Dados, especificamente Análise Fatorial e Planejamento de Experimentos. No entanto, para aplicação da abordagem no desenvolvimento de tecnologia biomédica foi necessário a substituição das técnicas de análise multivariada de dados e o planejamento de experimentos, considerando a inexistência de dados e modelos paramétricos utilizáveis para avaliar o desempenho do dispositivo robótico assistivo em desenvolvimento. Assim, para a configuração do Design Space foi utilizada a lógica *fuzzy*, que possibilita a análise de sistemas complexos, utilizando conceitos e conhecimentos desprovidos de fronteiras bem definidas como a capacidade do raciocínio humano.

Em seguida há uma breve introdução à lógica *fuzzy* (subseção 4.5.1) sendo também apresentadas as etapas para aplicação dessa ferramenta na definição do *design space* (subseções 4.5.2 a 4.5.6).

#### 4.5.1.

#### Lógica fuzzy

Ideias *fuzzy* e lógica *fuzzy* são semelhantes aos processos rotineiros de sentimento e inferência realizados pelo ser humano. Diferentemente da estratégia de controle da lógica Booleana, que é um controle ponto-a-ponto, o controle por lógica *fuzzy* é baseado num controle ponto-a-faixa ou faixa-a-faixa (Rignel, Chenci e Lucas, 2011). A saída de um controlador *fuzzy* é derivada da fuzzificação

das entradas e saídas, utilizando as funções de pertinência associadas. A partir deste ponto de vista, a saída de um controlador de lógica *fuzzy* é baseada nas associações das diferentes funções de pertinência, que podem ser consideradas como uma gama de insumos, modelando assim a imprecisão do raciocínio humano (Bai, Zhuang e Wang, 2006). A idealização da lógica *fuzzy*, pelo professor LA Zadeh, da Universidade da Califórnia em Berkeley, em 1965 (Zadeh, 1965), não foi bem reconhecida à época, até 1974 (Mamdani, 1974), quando foi aplicada na prática para o controle automático de um motor a vapor (Gupta e Sarchez, 1982).

Mais tarde, a lógica *fuzzy* passou a ser utilizada em aplicações industriais como, por exemplo, na *Blue Circle Cement* e SIRA na Dinamarca, em 1976, quando foi aplicada no controle de fornos de cimento, os quais começaram a operar em 1982 (Bai, Zhuang e Wang, 2006). Múltiplas implementações das técnicas de lógica *fuzzy* foram relatadas desde o início da década de 1980, incluindo as aplicações em manufatura industrial, controle automático da produção de automóveis, em bancos, hospitais, bibliotecas e na formação acadêmica (Klir e Yuan, 1995; Metcalfe, Olivetti e Gabbay, 2009).

Para implementar a técnica de lógica *fuzzy* em uma determinada aplicação são necessárias as seguintes etapas, ilustradas na Figura 3 (Tanscheit, Ricardo ).

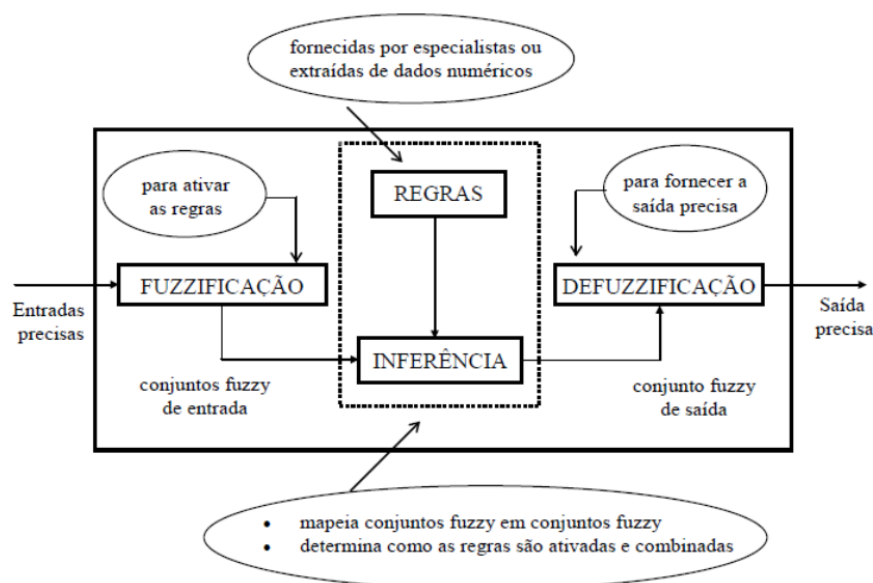


Figura 3: Etapas da lógica *fuzzy* (Tanscheit, 2004).

- a) Fuzificação: converte dados clássicos ou dados nítidos em dados difusos ou Funções de pertinência (MFs).
- b) Processo de inferência *fuzzy*: combina as funções de pertinência com as regras de controle para obter a saída *fuzzy*, sendo que as regras são úteis para modelar resultados a partir de dados ambíguos ou com um nível elevado de incerteza, como tipicamente encontrados na vida real (Sivanandam *et al.*, 2007).
- c) Defuzificação: usa diferentes métodos para calcular cada saída associada e colocá-los em uma tabela: a tabela de referência. Assim obtém-se a tabela de saída com base na entrada atual utilizada durante a aplicação do método (Bai, Zhuang e Wang, 2006).

No presente trabalho, conforme descrito nas próximas subseções deste capítulo, a configuração espacial do *Design Space* foi realizada a partir da definição de vários parâmetros do sistema *fuzzy* em correspondência àqueles da abordagem QbD. Assim, variáveis linguísticas *fuzzy* foram associadas a parâmetros de CPP e funções de pertinência *fuzzy* foram definidas tendo em vista os limites máximos aceitáveis dos CPP. Os sistemas *fuzzy* foram configurados a partir das combinações dos parâmetros CPP associados a um atributo CQA. As regras de inferência *fuzzy*, foram delineadas com base nos limites máximos definidos para os valores de cada CPP e na análise de riscos. Com a etapa de defuzzificação realizou-se a classificação do desempenho do atributo CQA em função das combinações dos valores de entrada dos parâmetros CPP correspondentes, finalizando com a configuração espacial do *Design Space*.

#### **4.5.2. Definição das variáveis linguísticas**

As variáveis linguísticas são as variáveis cujos valores são nomes do conjunto *fuzzy*. Deste modo, esses valores são descritos por intermédio de conjuntos *fuzzy*, representados por funções de pertinência, conforme mostrado na figura 4:

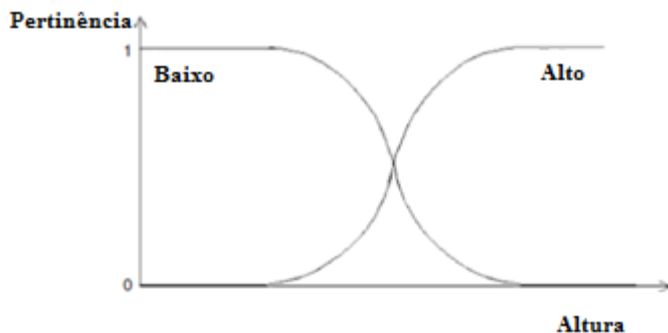


Figura 4: Variável linguística e seus conjuntos de pertinência (Sivanandam, Sumathi e Deepa, 2007).

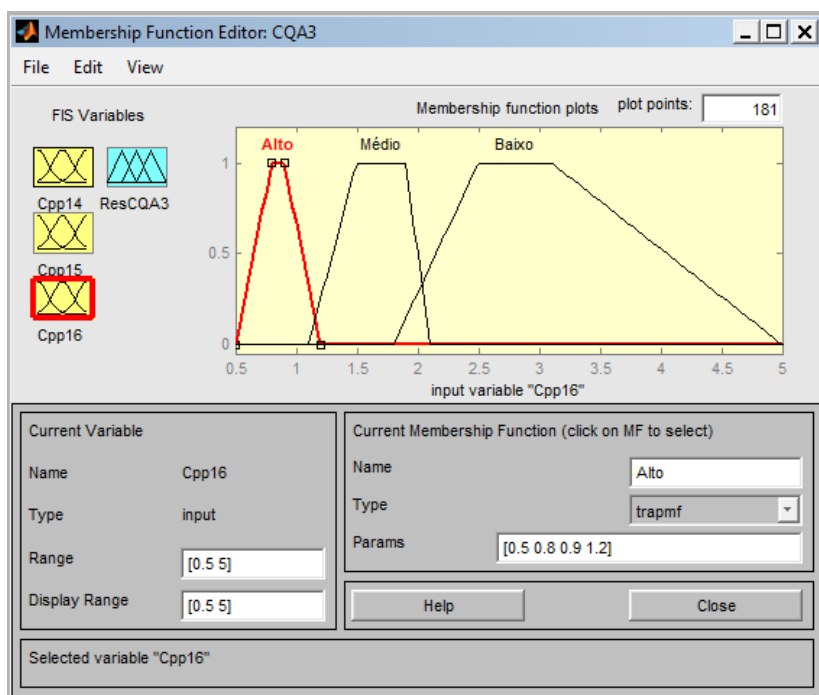
Deste modo, as variáveis linguísticas podem ser sentenças numa linguagem especificada, construídas a partir de termos primários, conectivos lógicos, modificadores e delimitadores (Pedrycz e Gomide, 1998). No presente trabalho, as variáveis linguísticas correspondem aos CPP, conjunto de parâmetros do processo com elevado impacto nos atributos CQA.

#### 4.5.3. Funções de pertinência

As funções de pertinência podem apresentar diferentes formas dependendo do conceito que se deseja representar e do contexto no qual serão utilizadas, sendo definidas a partir da experiência e da perspectiva do usuário, mas é comum fazer uso das funções de pertinência padrão, sendo as mais utilizadas as de forma triangular, trapezoidal e gaussiana. Mesmo assim, durante as aplicações práticas, estas podem sofrer modificações em função dos resultados observados (Metcalf, Olivetti e Gabbay, 2009). Na aplicação do modelo de lógica *fuzzy* no dispositivo robótico assistivo em desenvolvimento, as funções de pertinência foram definidas com base nos limites máximos aceitáveis dos CPP. Na tabela 1 é apresentado um exemplo das funções de pertinência para os parâmetros  $CPP_{14}$ ,  $CPP_{15}$  e  $CPP_{16}$ , com os conjuntos Alto, Médio e Baixo com forma trapezoidal. Esta configuração espacial das funções de pertinência implementadas obtida no *ToolBox* do *Software Matlab* é apresentada na figura 5 para o parâmetro  $CPP_{16}$ .

Tabela 1: Variáveis linguísticas e suas funções de pertinência.

CPP	Alto	Médio	Baixo
CPP <sub>14</sub>	[0.65 0.7 0.75 0.8]	[0.5 0.6 0.65 0.7]	[0.2 0.3 0.45 0.55]
CPP <sub>15</sub>	[0.2 0.5 0.6 0.7]	[0.1 0.15 0.25 0.3]	[0 0.05 0.08 0.12]
CPP <sub>16</sub>	[0.5 0.8 0.9 1.2]	[1.1 1.5 1.9 2.1]	[1.8 2.5 3.1 5]

Figura 5: Variáveis linguísticas e suas funções de pertinência no *ToolBox* do *Software Matlab*

#### 4.5.4. Sistema de inferência fuzzy

No sistema de lógica *fuzzy*, consideram-se entradas não *fuzzy* ou entradas precisas aquelas resultantes de medições ou observações. Nesse sentido é necessário efetuar um mapeamento destes dados precisos para os conjuntos *fuzzy* de entrada relevantes na etapa de fuzificação. Nesta etapa são ativadas as regras relevantes para uma situação determinada (Cao, 2010).



Depois de ser obtido o conjunto *fuzzy* de saída por meio do processo de inferência, durante a etapa de defuzzificação, é realizada a interpretação desta informação, já que, em aplicações práticas, geralmente são necessárias saídas precisas (Tanscheit, 2004).

Durante o processo de inferência ocorrem as operações dos conjuntos *fuzzy* propriamente ditas, combinando os antecedentes das regras assim como as suas implicações. Um aspecto importante a destacar é a definição dos conjuntos *fuzzy* correspondentes às variáveis de entrada ou antecedentes e as variáveis de saída, ficando o desempenho do sistema de inferência dependente do número e da forma dos conjuntos.

No presente trabalho, com o objetivo de realizar a inferência *fuzzy*, foram definidas as regras de avaliação de cada sistema *fuzzy* com base nos limites máximos definidos nas funções de pertinência de cada um dos CPP, em associação à análise de riscos realizada, conforme ilustrado no Quadro 7 para três parâmetros de CPP relacionados a um atributo CQA importante para uma dada funcionalidade TPP. No Quadro 8 é apresentado um exemplo com as regras de inferência, resultando em uma classificação de desempenho de um dispositivo, considerando os valores obtidos para determinados parâmetros do processo (CPP).

Quadro 8: Resultado da análise de riscos.

TPP	CQA	CPP	CPP	CPP
		Velocidade de caminhada	Velocidade de descida ou subida de um degrau	Tempo de resposta em situação de queda
Prevenção de quedas	Velocidade angular	<b>Médio</b>	<b>Alto</b>	<b>Alto</b>

Quadro 9: Regras de inferência *fuzzy*

Funcionalidade	<i>CQA (Critical Quality Attribute)</i>	# de regra	Velocidade de caminhada	Velocidade de descida ou subida de um degrau	Tempo de resposta em situação de queda	Qualidade do projeto
Prevenção de queda	Velocidade angular	1	Alto	Alto	Alto	Alto
Prevenção de queda	Velocidade angular	8	Alto	Baixo	Médio	Baixo
Prevenção de queda	Velocidade angular	11	Alto	Alto	Médio	Médio
Prevenção de queda	Velocidade angular	16	Médio	Baixo	Alto	Baixo

#### 4.5.5. Defuzzificação

Uma vez obtido o conjunto *fuzzy* de saída através do processo de inferência, no estágio de defuzzificação é efetuada uma interpretação dessa informação obtendo-se saídas precisas. Para esse propósito foi utilizado o *toolbox Fuzzy Logic* do *software* MatLab R2011b respondendo a cada uma das CQA.

#### 4.5.6. Configuração espacial do Design Space

A configuração espacial do *Design Space* foi obtida a partir da defuzzificação de vários CQA, com base nas faixas de valores dos parâmetros CPP para as quais se obtêm as regiões comuns de elevado desempenho do dispositivo. Nesta etapa, a adaptação da metodologia pode incluir aspectos metrológicos associados às incertezas requeridas para os sistemas de medição a serem utilizados nas medições dos parâmetros do processo, assim como a avaliação do desempenho metrológico dos sensores incorporados na tecnologia.

## 5.

### Resultados da implementação da abordagem Quality by Design

No presente capítulo são apresentados os resultados da execução dos passos para a implementação da abordagem QbD no desenvolvimento do dispositivo robótico assistivo, procedendo-se à determinação de suas funcionalidades (TPP); seus atributos de qualidade (CQA); os parâmetros de processo mais relevantes para o seu desenvolvimento e utilização pelo usuário (CPP); e a configuração do *Design Space*.

#### 5.1.

##### Definição do Target Product Profile

Para a determinação do *Target Product Profile* foi elaborado um questionário e aplicado a especialistas do Centro de Estudo e Pesquisa do Envelhecimento (CEPE), da Secretaria de Saúde do Estado de Rio de Janeiro, gerenciado pelo Instituto Vital Brasil (anexo 1). A equipe multidisciplinar constituída por 17 especialistas (medicina, fisioterapia, terapia ocupacional, enfermagem, neuropsicologia, nutrição, odontologia e assistência social) teve grupos profissionais respondentes sendo os mais representados aqueles oriundos das áreas de medicina (23,53%), fisioterapia (17,65%) e terapia ocupacional (17,65%).

Com base nos grupos de enfermidades destacadas pelos especialistas respondentes foram delineadas as características clínicas mais relevantes e, a partir destas informações, foram definidos os déficits funcionais associados aos grupos clínicos prioritários de pacientes idosos a serem atendidos pelas funcionalidades do dispositivo assistivo em desenvolvimento, conforme listado a seguir:

- (1) Déficit de equilíbrio
- (2) Déficit locomotor
- (3) Déficit visual
- (4) Déficit cognitivo
- (5) Déficit de equilíbrio e locomotores associados
- (6) Déficit de equilíbrio, locomotor e visual associados

(7) Déficit de equilíbrio, locomotor, visual e cognitivos associados

Os déficits funcionais com prioridade para serem atendidos pela tecnologia foram identificados por meio da análise do diagrama de Pareto apresentado na Figura 6, no qual foi utilizada a numeração de (1) a (7) para identificação dos déficits funcionais no estudo estatístico.

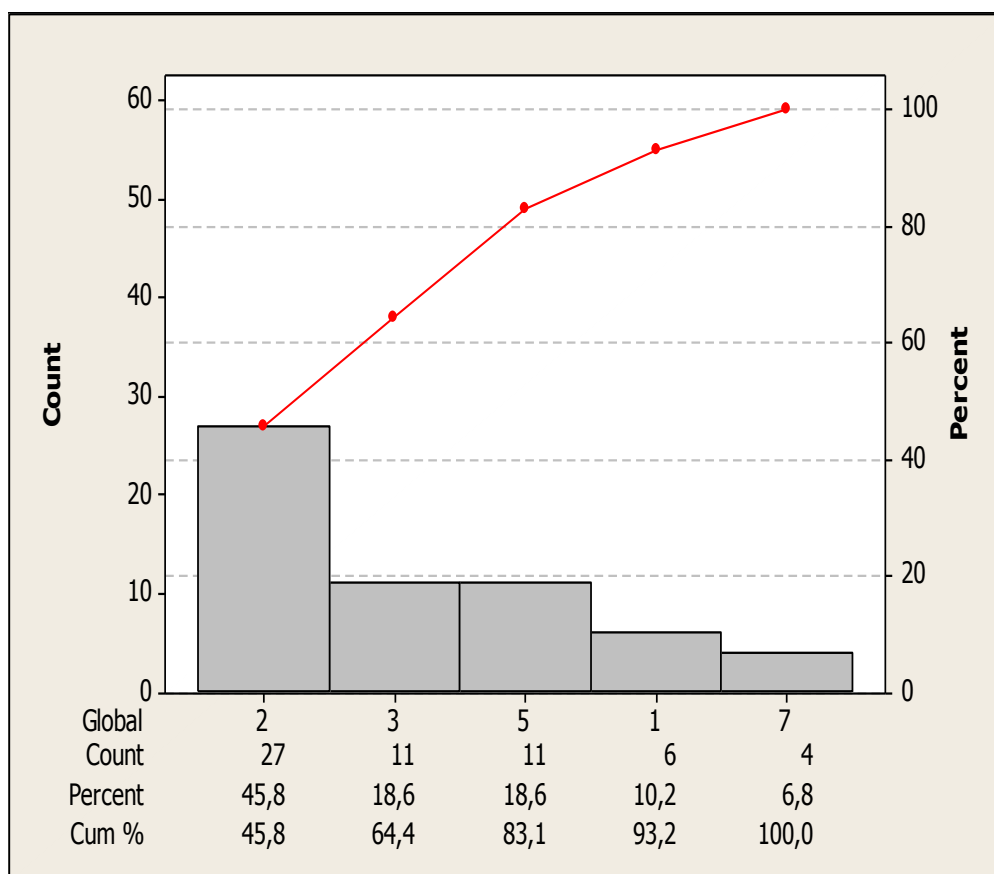


Figura 6: Diagrama de Pareto com os déficits funcionais mais frequentes nos grupos de pacientes a serem beneficiados pelo dispositivo

Conforme observado na Figura 6, os quatro acometimentos clínicos considerados mais relevantes, em ordem de importância são:

- Déficit locomotor (código 2)
- Déficit visual (código 3)
- Déficit de equilíbrio e locomotor associados (código 5)
- Déficit de equilíbrio (código 1)

Analisando-se, no entanto, os dados com mais destaque para as ponderações oriundas de especialistas da área médica e fisioterápica, o déficit de equilíbrio passa a se configurar como a maior prioridade clínica a ser beneficiada pela tecnologia.

A conclusão da etapa do QbD de determinação do TPP se realizou com a identificação das seguintes funcionalidades prioritárias que devem caracterizar a tecnologia robótica assistiva:

- Prevenção de quedas;
- Assistência à locomoção;
- Desvio de obstáculos e posicionamento; e
- Aceitação do dispositivo pelos usuários.

A quarta funcionalidade, associada a aspectos estéticos do dispositivo, foi incluída considerando a necessidade de estimular o uso e facilitar a aceitação da tecnologia pelo paciente (McCreadie e Tinker, 2005).

## **5.2.**

### **Determinação dos Critical Quality Attributes**

A partir das definições do TPP, de dados da literatura referente a dispositivos robóticos assistivos e da aplicação de análise de risco foram identificadas as características mais críticas da tecnologia (CQA), listadas a seguir:

- a) Projeto da estrutura do dispositivo assistivo
- b) Medição do ângulo da base robótica por giroscópio
- c) Aceleração angular do motor do dispositivo robótico
- d) Dispositivo de parada de emergência
- e) Força a ser realizada pelo paciente para movimentação do dispositivo
- f) Adaptação da velocidade ao paciente
- g) Desempenho do dispositivo para subir e descer um degrau
- h) Força aplicada pelo usuário para iniciar a locomoção
- i) Detecção de obstáculos

- j) Alerta sonoro ou de vibração
- k) Orientação do percurso adequado
- l) Estética do dispositivo focada na aceitação pelo paciente

Estes atributos críticos à garantia da qualidade do dispositivo demandam maior controle dos limites de aceitação de parâmetros ao longo do seu processo de montagem (CQA). Utilizando a indicação alfabética da lista de atributos críticos, de (a) a (l) em correspondência aos CQAs (1) a (12), no Quadro 9 é apresentada a classificação de sua relevância em relação às funcionalidades da tecnologia robótica assistiva (TPP).

Quadro 10: Atributos críticos de qualidade do dispositivo assistivo (CQA) e sua relevância em relação às funcionalidades da tecnologia (TPP)

CQA	Descrição	TPP			
		Prevenção de quedas	Assistência a Locomoção	Desvio de obstáculos	Aceitação do dispositivo pelos usuários
CQA1	Desenho da estrutura do dispositivo assistivo	Elevada	Media	Media	Elevada
CQA2	Medição do ângulo da base robótica por giroscópio	Elevada	Media	Media	Baixa
CQA3	Aceleração angular do motor do dispositivo	Elevada	Media	Baixa	Baixa
CQA4	Dispositivo de parada de emergência	Elevada	Elevada	Elevada	Baixa
CQA5	Força a ser realizada pelo paciente para a movimentação do dispositivo	Elevada	Media	Baixa	Baixa
CQA6	Adaptação da velocidade ao paciente	Elevada	Elevada	Baixa	Baixa
CQA7	Desempenho do dispositivo para subir e descer um degrau	Elevada	Elevada	Elevada	Baixa
CQA8	Força a ser aplicada pelo usuário para iniciar a locomoção	Elevada	Elevada	Media	Baixa
CQA9	Deteção de obstáculos	Elevada	Elevada	Elevada	Baixa
CQA10	Alerta sonoro ou de vibração	Media	Elevada	Media	Baixa
CQA11	Orientação do percurso adequado	Baixa	Media	Elevada	Baixa
CQA12	Estética do dispositivo focado na aceitação pelo paciente	Baixa	Baixa	Baixa	Elevada

**5.3.****Determinação dos Critical Process Parameters (CPP)**

A determinação dos *Critical Process Parameter* foi feita a partir de parâmetros listados por meio de um *brainstorming* seguido de uma análise de riscos em função do potencial impacto de cada parâmetro do processo em relação a cada um dos atributos de qualidade (CQA), conforme apresentado no Quadro 10.

Quadro 11: Grau de relevância dos parâmetros CPP para cada um dos atributos CQA.

	Prevenção de quedas																	Assistência a locomoção	
	CPP1	CPP2	CPP3	CPP4	CPP5	CPP6	CPP7	CPP8	CPP9	CPP10	CPP11	CPP12	CPP13	CPP14	CPP15	CPP16	CPP17	CPP18	CPP19
CQA1	Baixo	Alto	Alto	Médio	Alto	Alto	Médio	Alto	Alto	Alto	Médio	Médio	Médio	Médio	Médio	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
CQA2	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Alto	Baixo	Médio	Baixo	Alto	Alto	Alto	Médio	Médio	Alto	Baixo	Médio	Médio
CQA3	Baixo	Baixo	Médio	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Médio	Médio	Médio	Médio	Alto	Alto	Médio	Alto	Médio
CQA4	Médio	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Médio	Médio	Médio	Alto	Baixo	Alto	Alto	Baixo	Médio
CQA5	Baixo	Baixo	Baixo	Alto	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Médio	Alto	Alto	Alto	Médio	Baixo	Médio	Baixo	Alto	Médio
CQA6	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Médio	Baixo	Baixo	Alto	Alto	Alto	Alto	Médio	Alto	Médio	Alto	Médio
CQA7	Médio	Baixo	Alto	Médio	Médio	Médio	Alto	Médio	Baixo	Médio	Alto	Alto	Alto	Alto	Médio	Médio	Baixo	Alto	Alto
CQA8	Baixo	Baixo	Médio	Médio	Médio	Médio	Baixo	Médio	Baixo	Médio	Alto	Alto	Alto	Baixo	Médio	Baixo	Baixo	Médio	Baixo
CQA9	Alto	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Médio	Baixo	Baixo	Baixo	Médio	Médio	Médio	Médio	Baixo	Médio	Baixo	Baixo	Baixo
CQA10	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
CQA11	Médio	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Médio	Baixo
CQA12	Médio	Alto	Baixo	Médio	Médio	Médio	Médio	Médio	Baixo	Médio	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo

	Assistência a locomoção				Desvio de obstáculos								Aceitação do dispositivo pelo usuário				
	CPP19	CPP20	CPP21	CPP22	CPP1	CPP23	CPP24	CPP25	CPP26	CPP27	CPP28	CPP29	CPP30	CPP31	CPP32	CPP33	
CQA1	Baixo	Alto	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	
CQA2	Médio	Baixo	Baixo	Médio	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	
CQA3	Médio	Baixo	Baixo	Médio	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	
CQA4	Médio	Baixo	Médio	Alto	Alto	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Alto	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	
CQA5	Médio	Médio	Médio	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	
CQA6	Médio	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	
CQA7	Alto	Alto	Médio	Baixo	Médio	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Médio	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	
CQA8	Baixo	Baixo	Médio	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	
CQA9	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Alto	Alto	Alto	Alto	Alto	Alto	Alto	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	
CQA10	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Alto	Baixo	Baixo	Baixo	Médio	Baixo	Alto	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	
CQA11	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Alto	Alto	Alto	Alto	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	
CQA12	Baixo	Médio	Baixo	Médio	Médio	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Médio	Alto	Alto	Médio	Médio	Médio	



Nos quadros 11, 12, 13 e 14 são apresentados, para cada uma das quatro funcionalidades definidas (TPP), os resultados da determinação dos parâmetros CPP associados a cada um dos atributos CQA.

Quadro 12: *Critical Quality Attributes (CQA)* e *Critical Process Parameters (CPP)* associados à funcionalidade de Prevenção de quedas

TPP: Prevenção de quedas			
CQA		CPP	
Projeto da estrutura do dispositivo assistivo	CQA1	Tipo de mensagem -adequação entre a mensagem emitida pelo dispositivo e o estímulo/informação a ser transmitida	CPP1
		Adequação das dimensões do dispositivo a aspectos antropométricos	CPP2
		Rigidez da estrutura	CPP3
		Massa total do dispositivo	CPP4
		Largura da base	CPP5
		Comprimento da base	CPP6
		Altura da base	CPP7
		Diâmetro das rodas	CPP8
		Firmeza e estabilidade do apoio para as mãos	CPP9
		Adequação da forma e material do apoio para mãos ao conforto do paciente	CPP10
Medição do ângulo da base do robô medido pelo giroscópio	CQA2	Ângulo de subida	CPP11
		Ângulo de descida	CPP12
		Ângulo de inclinação lateral	CPP13
Aceleração angular do motor do dispositivo robótico	CQA3	Velocidade de caminhada	CPP14
		Velocidade para degrau, subida ou descida	CPP15
		Tempo de resposta ante situação de queda	CPP16
Dispositivo de parada de emergência	CQA4	Existência de mecanismo de parada de emergência	CPP17

Quadro 13: *Critical Quality Attributes (CQA)* e *Critical Process Parameters (CPP)* associados à funcionalidade de Assistência à Locomoção

		TPP: Assistência à Locomoção	
CQA		CPP	
Força a ser realizada pelo paciente para movimentação do dispositivo	CQA5	Força durante a navegação	CPP18
		Força em situação de risco	CPP19
		Massa total do dispositivo	CPP4
		Adequação das dimensões do dispositivo a aspectos antropométricos	CPP2
Adaptação da velocidade do dispositivo à velocidade de deslocamento do usuário	CQA6	Velocidade de caminhada	CPP14
		Velocidade para degrau, subida ou descida	CPP15
Desempenho do dispositivo para subir e descer um degrau	CQA7	Diâmetro da roda	CPP8
		Disposição das rodas em relação à base do dispositivo	CPP20
		Coeficiente de atrito do pneu	CPP21
Força aplicada pelo usuário para iniciar a locomoção	CQA8	Opção de modos de navegação automática ou manual	CPP22

Quadro 14: *Critical Quality Attributes (CQA)* e *Critical Process Parameters (CPP)* associados à funcionalidade de desvio de obstáculos

TPP: desvio de obstáculos			
CQA		CPP	
Detecção de obstáculos	CQA9	Tipo de mensagem -adequação entre a mensagem emitida pelo dispositivo e o estímulo/informação a ser transmitida	CPP1
		Tamanho mínimo do obstáculo	CPP23
		Número de sensores	CPP24
		Campo de visão do sensor	CPP25
		Disposição dos sensores	CPP26
		Distância mínima de detecção de obstáculo	CPP27
Alerta sonora ou de vibração	CQA10	Dispositivo de alerta sonora e viração	CPP28
Orientação do percurso adequado	CQA11		

Quadro 15: *Critical Quality Attributes (CQA)* e *Critical Process Parameters (CPP)* associados à funcionalidade de Estética do dispositivo, focada na aceitação pelo paciente

TPP: Estética do dispositivo focada na aceitação pelo paciente			
CQA		CPP	
Estética do dispositivo focada na aceitação pelo paciente	CQA12	Formato do chassi	CPP29
		Material do chassi	CPP30
		Cor do chassi	CPP31
		Assento almofadado (dobrável)	CPP32
		Porta objetos	CPP33

### 5.3.1.

#### Recomendações associadas aos CPP referidas na literatura

Algumas das recomendações levantadas na literatura relativa a tecnologia assistiva são agrupadas no quadro 15, onde se fazem recomendações relativas a parâmetros que podem compor atributos de qualidade tanto em dispositivos robóticos assistivos quanto tecnologias assistivas em geral.

Quadro 16: Resultado do levantamento de recomendações feitas por diversos artigos científicos

Aspecto relacionado	Recomendação relacionada.
Velocidade	Velocidade: 37,2 (m/min) (Andreoni <i>et al.</i> , 2014) a 1.2 m/s (Rentschler <i>et al.</i> , 2003). Cadência: 76,12 (passos/min) (em pacientes com síndrome post-pólio). Capacidade de se adaptar à velocidade máxima, mínima e média do andar cada usuário (Almeida, Zhang e Liu, 2007).
Força	O esforço feito pelo paciente deve ser menor que 10 N (Rentschler <i>et al.</i> , 2003). Medir o esforço aplicado pelo usuário e transformar esse sinal em um valor de velocidade e direção (Martins <i>et al.</i> , 2011).
Massa	Inferior a 41 kg (Rentschler <i>et al.</i> , 2003).
Objeto	Não obstrutivo para o andar do paciente. Desligamento do modo assistivo para permitir que o usuário faça correções na navegação (Rentschler <i>et al.</i> , 2003). Motores nas rodas ou seus eixes para melhor controle dos freios para compensar a gravidade nos chãos inclinados (Martins <i>et al.</i> , 2011).
Assistência cognitiva	Capacidade de navegação e auto localização estruturado em ambientes conhecidos e não conhecidos (Rentschler <i>et al.</i> , 2003).
Prevenção de quedas	O dispositivo deve de suportar um ângulo de subida de 34,5 ° e um ângulo de descida de 21° (Rentschler <i>et al.</i> , 2003). Sensores para detectar os obstáculos de degraus com suficiente antecedência (Lacey e Dawson-Howe, 1996).
Navegação	Controle compartilhado entre o dispositivo e usuário a fim de corrigir possíveis erros do dispositivo ao “navegar” por lugares ainda não mapeados ou conhecidos (Lacey e Dawson-Howe, 1996).
Segurança respeito a deficiências Locomotivas.	Corrente de fuga inferior a 5 mA. Engrenagens e partes propulsivas não podem ser tocadas (Rentschler <i>et al.</i> , 2003). Reconhecer escada e graus, mandando aviso com antecipação (Lacey e Dawson-Howe, 1996). Suporte parcial do peso do usuário, assim como suportar parcialmente os braços do usuário portadores de doenças referidas a doenças e lesões na espinha dorsal (Martins <i>et al.</i> , 2011) As rodas devem ter um elevado coeficiente de fricção para diminuir a probabilidade de deslizamento devido a um declive do chão (Martins <i>et al.</i> , 2011).
Desvio de obstáculos	Deve ter a capacidade de anunciar e evitar obstáculos com ações evasivas (Rentschler <i>et al.</i> , 2003).
Aviso de obstáculos	Sensores para anunciar obstáculos (Rentschler <i>et al.</i> , 2003; Yu, 2008; Martins <i>et al.</i> , 2011).
Segurança respeito às deficiências visuais.	Caso os dispositivos sensores tenham mau funcionamento o usuário ou paciente deve ser avisado mediante sinal sonoro ou tátil (Rentschler <i>et al.</i> , 2003).
Prevenção de quedas	Capacidade de detectar a queda da pessoa em poucos segundos dado que a queda é um processo de 1 ou 2 segundos e abrange vários movimentos (Noury <i>et al.</i> , 2003; Yu, 2008)
Segurança quanto a deficiências de equilíbrio.	Valores máximos, mínimos e mais comuns das velocidades angulares de giro para evitar emissão de sinais falsos ou falsos positivos (Almeida, Zhang e Liu, 2007). Detectar a presença de duas mãos do usuário, de forma a comprovar se efetivamente o usuário sofreu uma queda ou se foi o dispositivo que caiu (Martins <i>et al.</i> , 2011).

## 5.4.

### Configuração do Design Space

Na abordagem QbD, convencionalmente, define-se a configuração do *Design Space* mediante o uso de técnicas de Projeto de Experimentos e Análise Multivariada de Dados, nas quais é procurada a combinação multidimensional de variáveis de entrada e parâmetros de processo (CPPs) que oferecem melhor resposta. Assim, são determinadas as faixas de valores que pertencem à região de resposta ótima para várias CQAs. Considerando a inexistência de dados e modelos paramétricos nesta etapa do desenvolvimento do dispositivo robótico assistivo, que possam ser utilizáveis na sua avaliação de desempenho, no presente trabalho propõe-se a configuração do *Design Space* por meio de lógica *fuzzy*, dado que não só provê meios com ótimo custo-benefício para modelagem de sistemas complexos envolvendo variáveis numéricas, além de oferecer uma descrição qualitativa e de fácil compreensão do sistema.

Com o objetivo de exemplificar a realização da configuração do *Design Space* por meio da lógica *fuzzy* é apresentada, nas subseções 5.4.1 a 5.4.3, a conformação do *Design Space* para dois sistemas *fuzzy* constituídos por dois atributos CQA, com dois parâmetros CPP como variáveis de entrada. No exemplo, as saídas resultantes representam o *Design Space* correspondente a cada atributo CQA em função dos dois parâmetros críticos do processo (variáveis de entrada). Ao final, as configurações do *Design Space* para os dois CQAs são superpostas, apresentando a faixa de valores dos dois parâmetros do processo selecionados que satisfazem à adequação dos dois atributos críticos analisados (CQAs).

#### 5.4.1.

##### Definição das Variáveis linguísticas

No exemplo, os parâmetros selecionados como variáveis linguísticas são a massa total do dispositivo (CPP4) e adequação das dimensões do dispositivo a aspectos antropométricos (CPP2). Com relação à massa total, alguns autores indicam um limite máximo de 41 kg (Rentschler *et al.*, 2003) e outros recomendam 18 kg (Dubowsky *et al.*, 1993). No presente trabalho, com base

nestas informações e de forma preliminar, definiu-se o domínio desta variável na faixa de 8 a 41 kg.

A variável linguística correspondente à adequação das dimensões do dispositivo a aspectos antropométricos (CPP2) consiste em variável qualitativa, com a qual é avaliada a adequação das dimensões do dispositivo às medidas antropométricas da população idosa brasileira, definindo-se o domínio da variável na faixa de 0 a 1.

#### **5.4.2. Funções de pertinência**

As funções de pertinência para as variáveis selecionadas são como segue:

➤ **Massa total do dispositivo (CPP4):**

Domínio da função: [8, 41]

Função de pertinência Alto: [8 8,5 9 12] kg. Função trapezoidal.

Função de pertinência Médio: [10 15 17 19] kg. Função trapezoidal.

Função de pertinência Baixo: [18 25 30 41] kg. Função trapezoidal.

Onde:

Alto: alto nível de performance da variável massa em respeito ao CQA

Médio: médio nível de performance da variável massa em respeito ao CQA

Baixo: baixo nível de performance da variável massa em respeito ao CQA

Na figura 7 é apresentada a configuração das funções de pertinência para a variável massa total do dispositivo (CPP4).

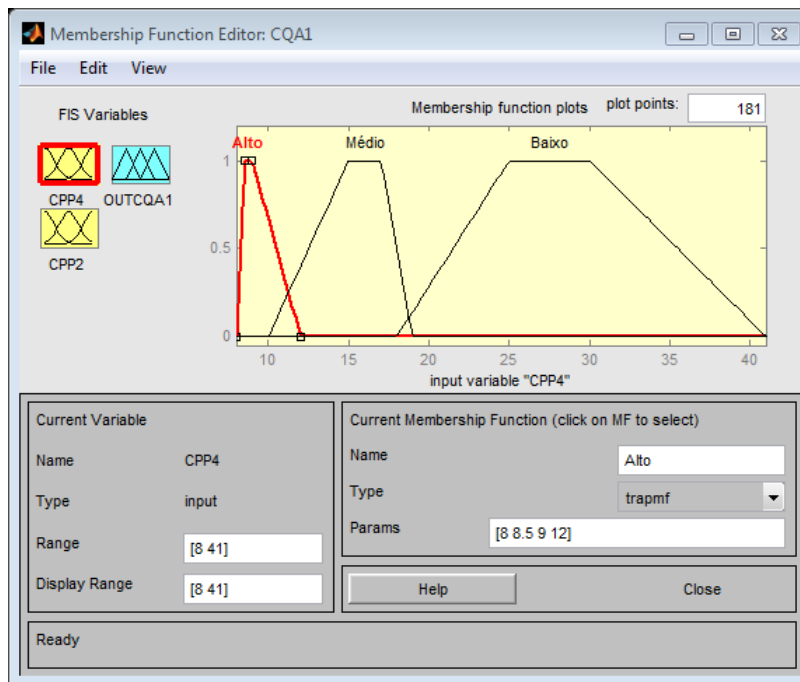


Figura 7: Funções de pertinência para o CPP4 (massa total do dispositivo).

- Adequação das dimensões do dispositivo a aspectos antropométricos (CPP2)  
Domínio da função:  $[0, 1]$   
Função de pertinência H:  $[0.586 \ 0.6495 \ 1 \ 1]$ . Função trapezoidal.  
Função de pertinência M:  $[0.3664 \ 0.46 \ 0.54 \ 0.634]$ . Função trapezoidal.  
Função de pertinência L:  $[0.0119 \ 0.041 \ 0.36 \ 0.419]$ . Função trapezoidal.  
Onde:  
H: alto nível de adequação das dimensões do dispositivo para o CQA.  
M: médio nível de adequação das dimensões do dispositivo para o CQA.  
L: baixo nível de adequação das dimensões do dispositivo para o CQA.

Na figura 8 é apresentada a configuração das funções de pertinência para a adequação das dimensões do dispositivo a aspectos antropométricos (CPP2).

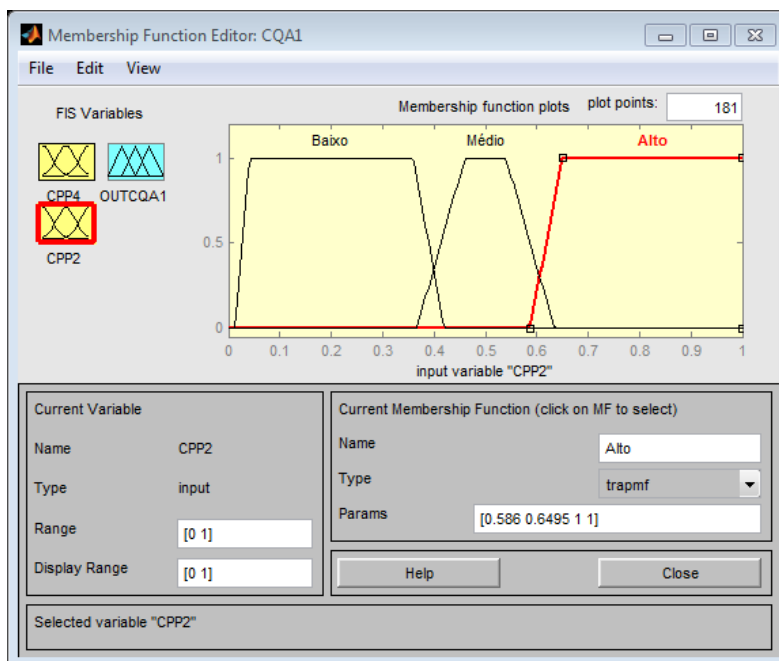


Figura 8: Funções de pertinência para o CPP2 (adequação das dimensões do dispositivo a aspectos antropométricos)

### 5.4.3. Sistema de inferência fuzzy

As regras de avaliação de cada sistema *fuzzy* foram definidas com base nos limites máximos definidos nas funções de pertinência de cada um dos CPP (item 5.4.2.) em associação à análise de riscos. No Quadro 16 são apresentados os resultados desta análise para o desenho da estrutura do dispositivo assistivo (CQA1), indicando a relevância de cada um dos dois parâmetros do processo (CPP2 e CPP4) no desempenho deste atributo.

Quadro 17: Resultados da análise de riscos para o CQA1 em relação aos parâmetros do processo CPP2 e CPP4

CQA	CPP4 Massa total do dispositivo	CPP2 Adequação das dimensões do dispositivo a aspectos antropométricos
CQA1 Projeto da estrutura do dispositivo	<b>Médio</b>	<b>Alto</b>

No Quadro 16 pode-se observar que a adequação das dimensões do dispositivo aos aspectos antropométricos foi considerada como um parâmetro de



alta relevância para o atributo crítico da qualidade selecionado no exemplo (CQA1), o desenho da estrutura do dispositivo, enquanto a massa total foi considerada um parâmetro de média relevância.

A partir dos dados da análise de riscos (Quadro 16), foi efetuada a inferência *fuzzy*, por meio da definição das regras de inferência *fuzzy* (Quadro 17), obtendo-se como resultado a classificação de desempenho do atributo crítico (OUT-CQA1) em função do grau de pertinência dos parâmetros do processo (CPP2 e CPP4).

Quadro 18: Regras de inferência *fuzzy* delineadas para o Desenho da estrutura do dispositivo (CQA1)

CQA1	Regra #	CPP4 Massa total do dispositivo	CPP2 Adequação das dimensões do dispositivo a aspectos antropométricos	OUTCQA1
Projeto da estrutura do dispositivo	1	Alto	Alto	Alto
	2	Alto	Médio	Médio
	3	Alto	Baixo	Baixo
	4	Médio	Alto	Médio
	5	Médio	Médio	Médio
	6	Médio	Baixo	Baixo
	7	Baixo	Alto	Médio
	8	Baixo	Médio	Baixo
	9	Baixo	Baixo	Baixo

Assim, no Quadro 17 observam-se as classificações de desempenho do desenho do dispositivo (OUT-CQA1) em função do grau de pertinência dos valores das variáveis de entrada correspondentes aos parâmetros de massa total do dispositivo (CPP4) e de adequação das dimensões do dispositivo para atender as características antropométricas dos usuários (CPP2).

Os dados de classificação de desempenho do atributo (CQA1) em função dos valores dos dois parâmetros do processo (CPP2 e CPP4) são apresentados de forma tridimensional e bidimensional nas figuras 9 e 10, respectivamente, caracterizando o *Design Space* para estes parâmetros no atributo de desenho da estrutura do dispositivo.

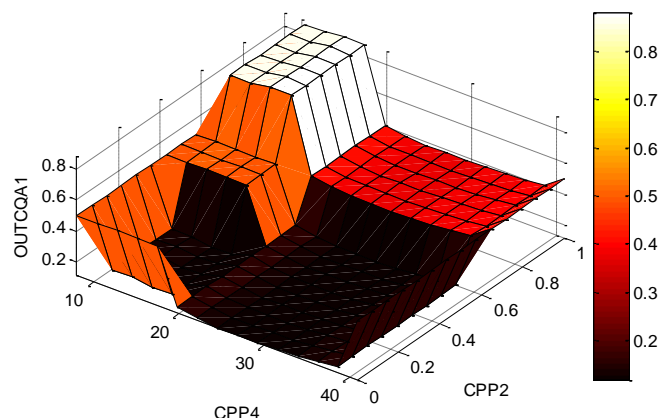


Figura 9: Projeção tridimensional do *Design Space* para os CPP2 e CPP4 no Desenho da estrutura do dispositivo

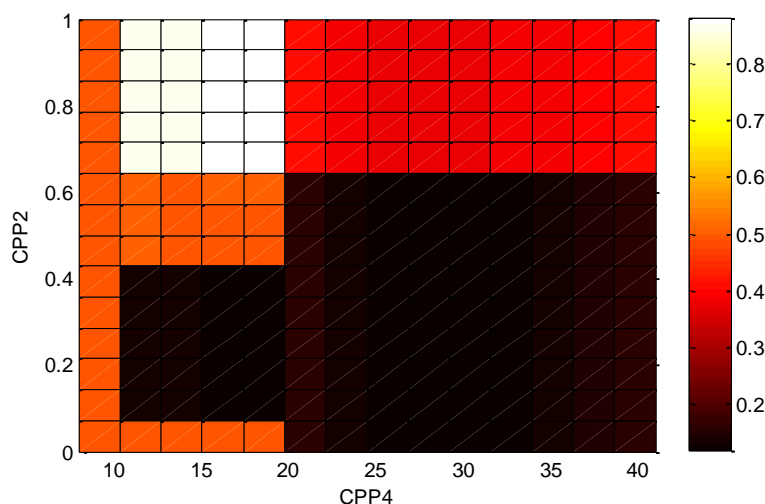


Figura 10: Projeção bidimensional do *Design Space* para os CPP2 e CPP4 no Desenho da estrutura do dispositivo

Assim, para o projeto da estrutura do dispositivo assistivo, a região de alto desempenho engloba uma faixa de valores entre 0,65 e 1 para o parâmetro de adequação das dimensões do dispositivo a aspectos antropométricos; e uma faixa de valores entre 10 kg e 20 kg de massa total do dispositivo.

O outro exemplo é apresentado aplicando-se a mesma metodologia para a análise do atributo CQA5 (força a ser realizada pelo paciente para movimentação do dispositivo) em relação aos mesmos parâmetros do processo (CPP2 e CPP4).

No Quadro 18 são indicados os resultados da análise de riscos para determinação do grau de relevância e impacto de cada um dos CPP no CQA5.

Quadro 19: Resultados da análise de riscos para o CQA5 em relação aos CPP2 e CPP4

CQA	CPP4 Massa total do dispositivo	CPP2 Adequação das dimensões do dispositivo a aspectos antropométricos
CQA5 Força a ser desempenhada pelo usuário	<b>Alto</b>	<b>Baixo</b>

A partir dos dados apresentados no Quadro 18, observa-se que o parâmetro de adequação das dimensões do dispositivo a aspectos antropométricos para a apresenta baixo grau de relevância para força a ser desempenhada pelo usuário (CQA5), enquanto o mesmo parâmetro apresenta alta relevância para o CQA1 (Quadro 16). Por outro lado, a massa total do dispositivo é considerada como de elevada importância para o CQA5.

Com os dados da análise de riscos (Quadro 18), foi efetuada a inferência *fuzzy* por meio da definição das regras de inferência *fuzzy* (Quadro 19), obtendo-se como resultado a classificação de desempenho do atributo crítico (OUTCQA5) em função do grau de pertinência dos parâmetros do processo (CPP2 e CPP4).

Quadro 20: Regras de inferência *fuzzy* delineadas para a Força a ser desempenhada pelo usuário (CQA5)

CQA	Regra #	CPP4 Massa total do dispositivo	CPP2 Adequação das dimensões do dispositivo a aspectos antropométricos	OUTCQA5
Força a ser desempenhada pelo usuário	1	Alto	Alto	Alto
	2	Alto	Médio	Alto
	3	Alto	Baixo	Médio
	4	Médio	Alto	Médio
	5	Médio	Médio	Médio
	6	Médio	Baixo	Médio
	7	Baixo	Alto	Baixo
	8	Baixo	Médio	Baixo
	9	Baixo	Baixo	Baixo

A classificação apresentada no Quadro 19, em relação ao desempenho do atributo (CQA5) em função do grau de pertinência dos parâmetros do processo (CPP2 e CPP4) é apresentada de forma tridimensional e bidimensional nas figuras 11 e 12, respectivamente, caracterizando o *Design Space* para a faixa de valores destes parâmetros no atributo associado à força a ser desempenhada pelo usuário.

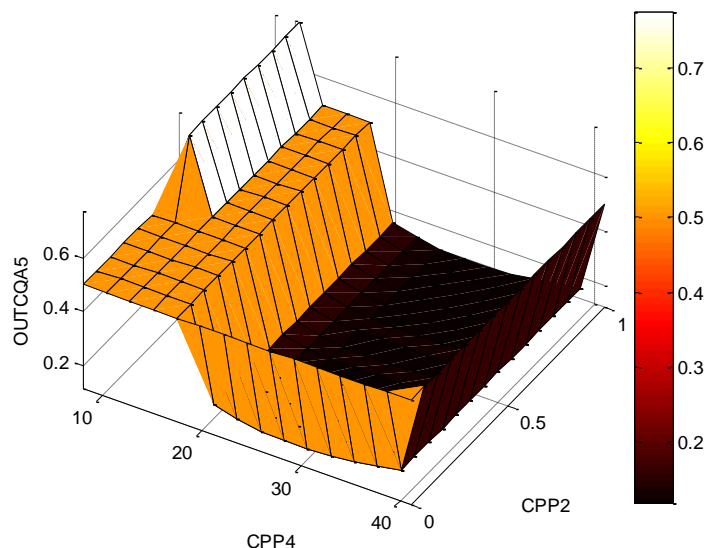


Figura 11: Projeção tridimensional do *Design Space* para os CPP2 e CPP4 focada na Força a ser desempenhada pelo usuário

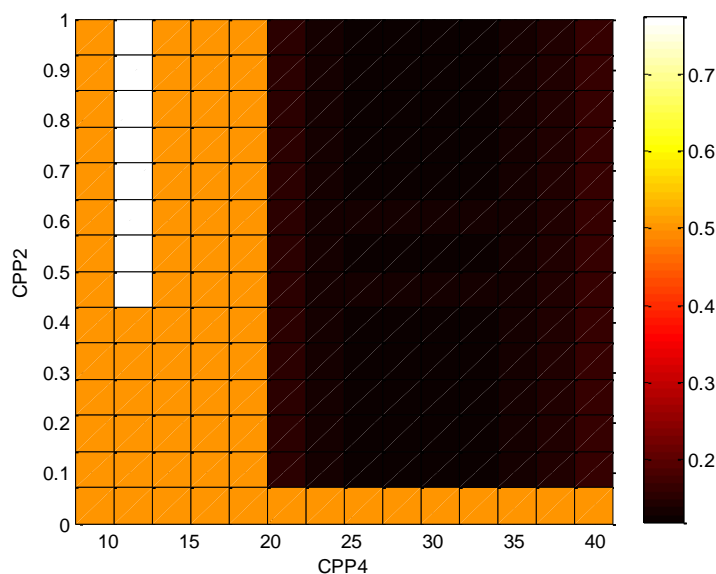


Figura 12: Projeção bidimensional do *Design Space* para os CPP2 e CPP4 focada na Força a ser desempenhada pelo usuário

As figuras 11 e 12 indicam que uma boa classificação de desempenho em relação ao atributo da força a ser desempenhada pelo usuário é obtida para uma faixa de valores dos parâmetros entre 0,4 até 1 do índice de adequação das dimensões do dispositivo a aspectos antropométricos e entre 10 e 12,5 kg de massa total do dispositivo.

O *Design Space* da combinação de atributos, neste caso CQA1 e CQA5, é determinado a partir das faixas de valores dos parâmetros para as quais se obtém as regiões comuns de alto desempenho. As figuras 13 e 14, respectivamente, correspondem às representações tridimensional e bidimensional da superposição das regiões de classificação de desempenho dos atributos críticos CQA1 e CQA5 em função dos valores dos parâmetros do processo CPP2 e CPP4.

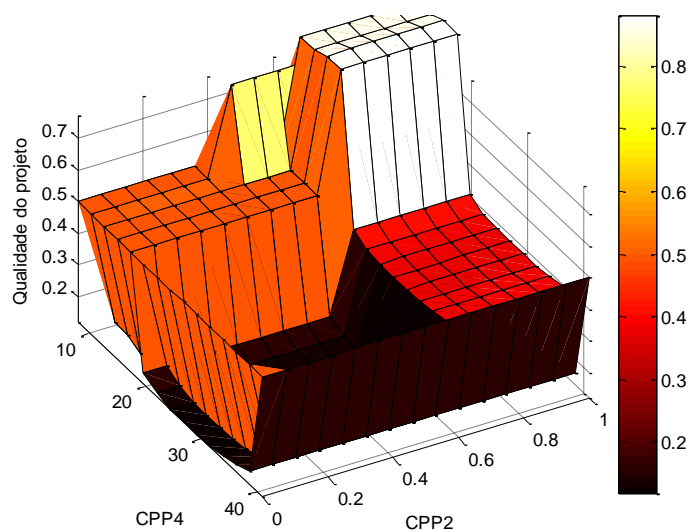


Figura 13: Projeção tridimensional do *Design Space* para os CPP2 e CPP4

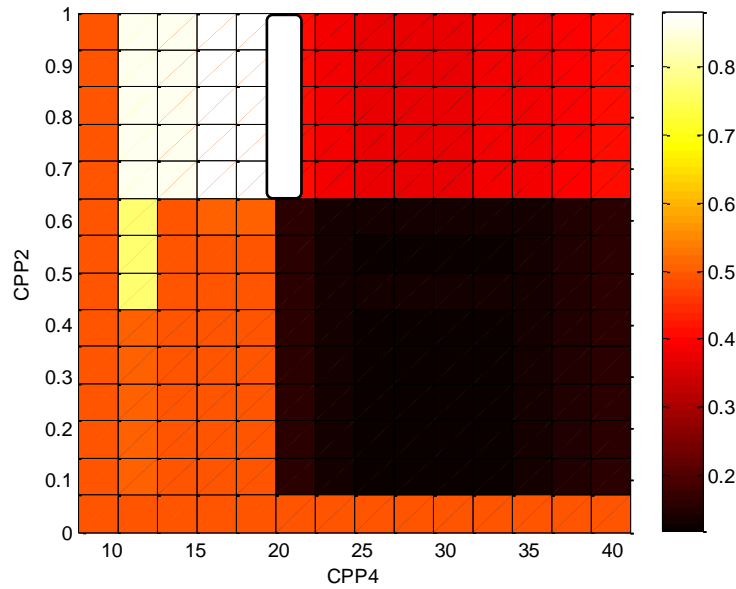


Figura 14: Projeção bidimensional do *Design Space* para os CPP2 e CPP4

Desta forma, em relação aos dois atributos críticos da qualidade analisados, projeto da estrutura do dispositivo e força a ser empregada pelo usuário ou paciente, as faixas ótimas para os valores da massa total do dispositivo deve estar entre 10 e 12,5 kg; e entre 0.65 e 1 para o índice de adequação das dimensões do dispositivo a aspectos antropométricos.

## 6. Discussão dos resultados

Considerando o significativo aumento da expectativa de vida, o investimento na produção de dispositivos assistivos vem sendo fortemente estimulado pelas organizações de saúde. Com o crescimento da produção tecnológica para o setor da saúde, cresce também a demanda por ferramentas normativas e regulatórias que virem garantir a segurança e o desempenho destes produtos.

Dentre os diversos documentos normativos publicados pelas organizações internacionais de normalização, IEC e ISO, destinados a dispositivos assistivos, não se encontram diretrizes relativas aos componentes robóticos estão associados.

O sistema regulatório para dispositivos médicos está menos desenvolvido do que aquele voltado aos medicamentos e vacinas (Costa Monteiro e Leon, 2014). A abordagem *Quality by Design* (QbD) aplicada à indústria farmacêutica e biotecnológica é um exemplo dos avanços daquele setor para a garantia de segurança e desempenho de seus produtos.

No presente trabalho, a abordagem QbD é adaptada para aplicação na fase de desenvolvimento de tecnologia biomédica robótica assistiva. A figura 15 apresenta um esquema comparativo destacando algumas diferenças entre a aplicação convencional da ferramenta QbD e a implementada no presente trabalho.

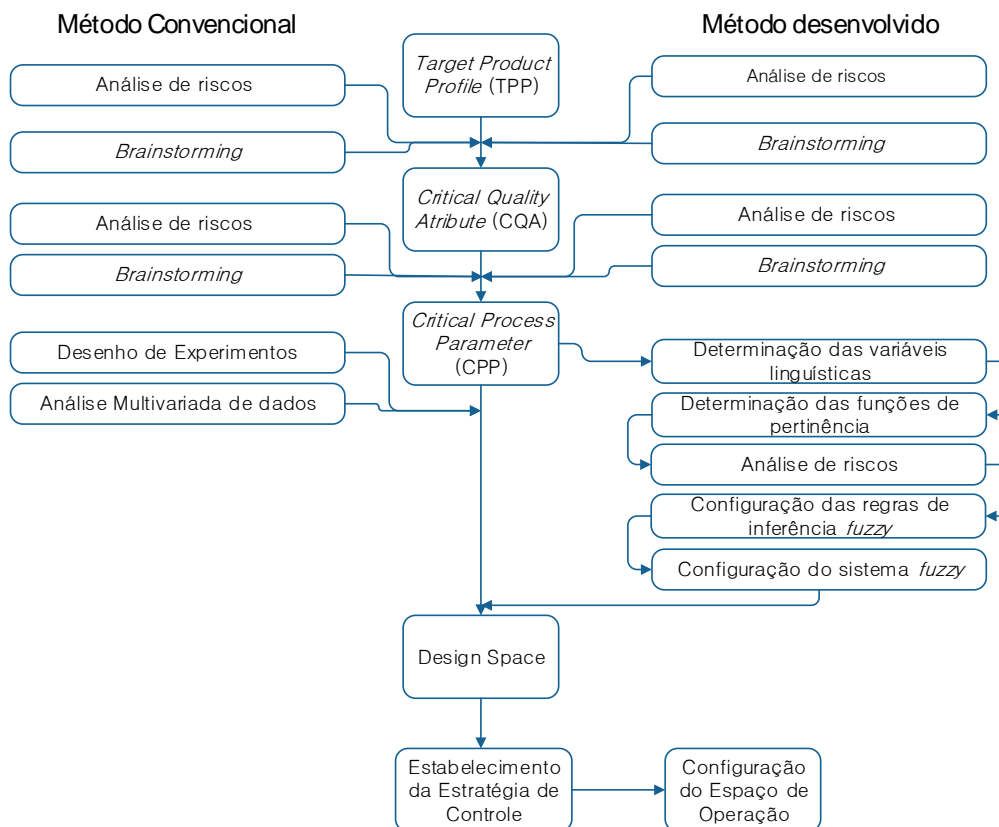


Figura 15: Análise comparativa entre a implementação da abordagem QbD convencional pela indústria biotecnológica e farmacêutica e a desenvolvida neste trabalho

Na utilização convencional do QbD na indústria farmacêutica e biotecnológica, a primeira etapa de definição do TPP é formulada a partir do conhecimento anterior da substância, previamente caracterizada em bases de dados onde se encontram detalhadas as reações em condições bem determinadas, além de diretrizes nacionais e internacionais para controle. Neste trabalho, por sua vez, para definição do TPP, foram elaborados e aplicados questionários a especialistas do Centro de Estudos e Pesquisa sobre Envelhecimento (CEPE), da Secretaria de Estado de Saúde do Rio de Janeiro, objetivando a determinação das funcionalidades a serem incorporadas no desenho do dispositivo robótico assistivo em desenvolvimento. A metodologia, descrita no capítulo 4, é esquematizada na figura 16 e indica que para configurar as funcionalidades da tecnologia foi construída uma sequência de informações a partir das respostas ao questionário aplicado sobre as enfermidades dos grupos de idosos a serem atendidos pelo dispositivo.



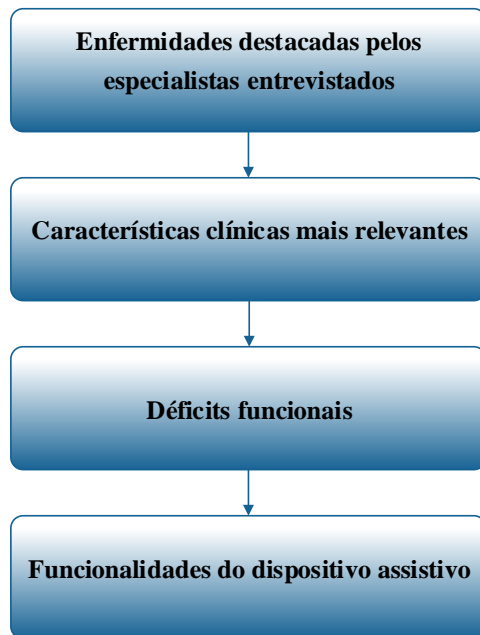


Figura 16: Esquema de determinação das funcionalidades do dispositivo robótico assistivo

Além da aplicação de questionário, fez-se uso de *brainstorming* e informações publicadas na literatura a fim de delinear as funcionalidades da tecnologia assistiva.

Em outra etapa do processo, a configuração do *Design Space* do QbD, na qual definem-se as faixas aceitáveis de valores dos parâmetros críticos de processos, as ferramentas convencionalmente utilizadas são as de Análise Multivariada de Dados, especificamente Análise Fatorial e Projeto de Experimentos. Neste contexto, a Análise Fatorial é utilizada com o objetivo de explicar a correlação entre um conjunto limitado de variáveis não observáveis. Assim, estes fatores ou variáveis não observáveis são calculados mediante a combinação linear das variáveis originais, potencializando o poder explicativo do fator dentro do conjunto inteiro das variáveis originais e reduzindo consideravelmente o número de dados a serem processados. O projeto de experimentos, neste contexto, é utilizado com o intuito de determinar o efeito dos fatores da formulação nas propriedades do medicamento. Nesta conjuntura, as técnicas recomendadas pela literatura são Placket–Burman, Box Behnken, Taguchi, *Surface Design*, necessitando-se de dados iniciais para o desenvolvimento dos experimentos e de dados fornecidos pela literatura científica, pelos fabricantes e fornecedores de matérias primas e equipamentos (Lionberger

*et al.*, 2008; Jaiprakash N. *et al.*, 2014). Estas informações, na sua maioria, são fornecidas por meio de bases de dados referentes ao comportamento de matérias primas e equipamentos, para condições específicas, e são acessáveis pela indústria farmacêutica.

Porém, não existem bases de dados disponíveis para o caso de componentes dos dispositivos robóticos assistivos ou outras tecnologias para aplicação biomédica.

Considerando a ausência de dados e modelos paramétricos utilizáveis com fins de avaliar o desempenho do dispositivo robótico assistivo e o potencial da lógica *fuzzy* em simplificar a análise de sistemas complexos, no presente trabalho foi utilizada a lógica *fuzzy* para a configuração do *Design Space*.

A lógica nebulosa possibilita criar uma ponte natural entre o mundo quantitativo e o qualitativo, fornecendo meios para modelar um complexo sistema envolvendo variáveis numéricas, como também oferecendo uma descrição qualitativa e simples do sistema.

No presente trabalho, a aplicação da lógica *fuzzy* como método substitutivo à análise multivariada de dados e o projeto de experimentos reduziu a complexidade do processamento na determinação das faixas aceitáveis para os valores dos parâmetros críticos do processo (CPP) que otimizam os atributos críticos da qualidade para cada uma das funcionalidades, conforme apresentado nos exemplos descritos no capítulo 5 em relação ao CPP2 e CPP4 para o CQA1 e CQA5.

Porém, uma das questões mais importantes dentro da lógica *fuzzy* é a necessidade de reduzir o número total de regras, que usualmente aumenta exponencialmente com o aumento do número de variáveis. Supondo que haja um número  $n$  de variáveis e  $m$  funções de pertinência para cada variável, faz-se necessária a construção de  $m^n$  regras. À medida que  $n$  aumenta, a base de regras vai sobrecarregar rapidamente a memória do controlador *fuzzy*. Assim, a complexidade de um problema aumenta exponencialmente com o número de variáveis envolvidas, conhecida como "maldição da dimensionalidade".

Para lidar com esta situação desenvolveram-se sistemas *fuzzy* hierárquicos (HFSs) (Raju, Zhou e Kisner, 1991; Brown *et al.*, 1995), constituídos de um número pequeno de sistemas *fuzzy* em uma configuração hierárquica. Um sistema convencional com 4 variáveis de entrada ( $n=4$ ) e 5 funções de pertinência, por exemplo, no sistema *fuzzy* convencional, o número de regras corresponderia a  $m^n = 5^4 = 625$  (Figura 17), o que indica a importância da redução do número de regras a serem construídas.

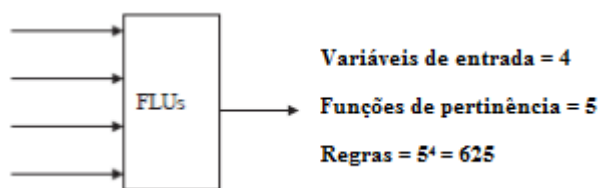


Figura 17: Modelo convencional do Sistema *fuzzy*

No sistema *fuzzy* hierárquico (HFS), por sua vez, as variáveis de entrada são posicionadas em *fuzzy logic units* (FLUs) de baixa dimensão, ao invés de um sistema de lógica *fuzzy* único de alta dimensão; e as saídas intermediárias são de natureza artificial e em algumas situações não possuem significado físico (Shimojima, Fukuda e Hasegawa, 1995; Joo e Lee, 1999). Para o exemplo mencionado, no HFS, o número total de regras corresponderia a  $(n-1) m^{n-2} = 75$  (Figura 18), reduzindo significativamente a complexidade da análise. Nestes sistemas *fuzzy* hierárquicos as entradas podem ser fixadas como variáveis de entrada ou sistemas *fuzzy* que atuam como variáveis de entrada. Exemplo disto é a Figura 18 a), na qual os FLUs têm como entrada inicial variáveis de entrada, diferenciando-se do sistema *fuzzy* hierárquico representado na Figura 18 b) onde os subsequentes FLUs podem ter como entradas variáveis de entrada quanto outros sistemas *fuzzy*.

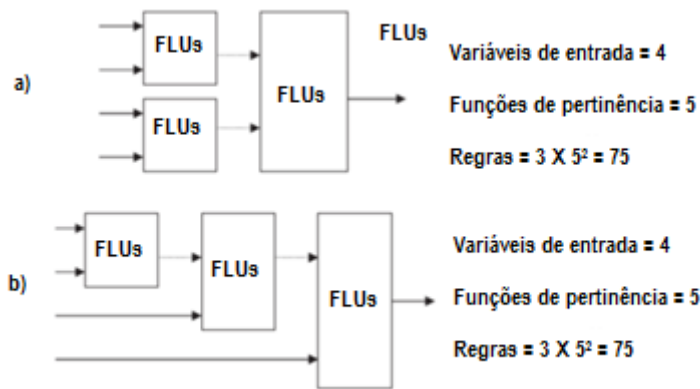


Figura 18: Modelos de lógica *fuzzy* hierárquica

No âmbito da abordagem QbD, o modelo *fuzzy* hierárquico poderia ser utilizado como via para avaliar de forma geral o impacto de cada um dos CQA e CPP no desempenho geral do produto a partir do modelo proposto na Figura 19, representando o exemplo apresentado no capítulo 5 para os CQA1 e CQA5. Na Figura 19 observam-se multiplexores que integram vários sistemas *fuzzy* num mesmo sistema *fuzzy* hierárquico, contemplando quatro níveis de sistemas *fuzzy*.

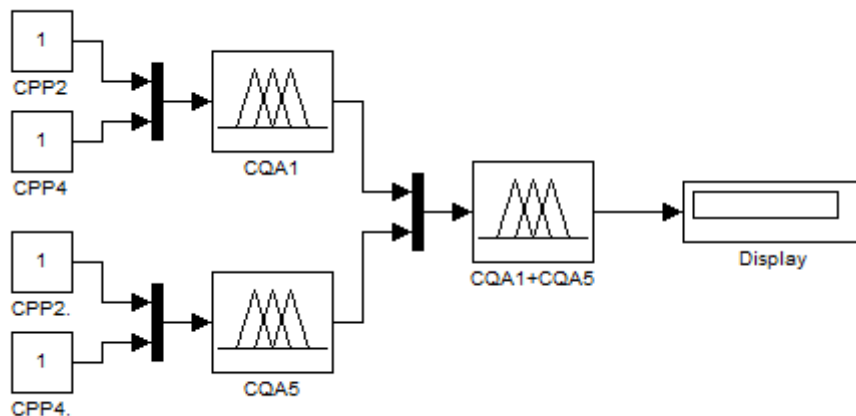
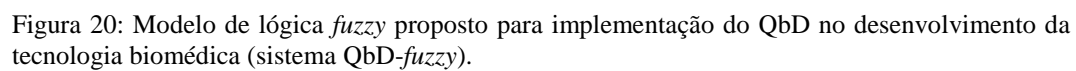


Figura 19: Sistemas *fuzzy* hierárquico associado aos atributos CQA1 e CQA5 nos resultados da implementação

Na figura 20 é apresentado o sistema completo, QbD-*fuzzy*, considerando os vários componentes do dispositivo. De modo geral, no modelo proposto os sistemas *fuzzy* formados pelos CQAs são integrados às funcionalidades por meio da lógica *fuzzy* hierárquica, ocorrendo o mesmo com as funcionalidades para alcançar a configuração que determina o melhor desempenho da tecnologia robótica assistiva.



## 7. Conclusões e recomendações

A moderna ferramenta da qualidade que vem sendo aplicada, desde 2004, nas indústrias farmacêutica e biotecnológica, o *Quality by Design* (QbD), sofreu adaptações preliminares, no presente trabalho, com o objetivo de implementá-la no setor de desenvolvimento de tecnologias biomédicas, particularmente, no desenvolvimento de dispositivo robótico assistivo destinado a auxiliar a locomoção de idosos.

No trabalho são desenvolvidas as etapas fundamentais da metodologia, definindo-se suas funcionalidades, em correspondência à etapa de determinação do *Target Product Profile* (TPP) do QbD, por meio da aplicação de questionário a uma equipe multidisciplinar de especialistas de atendimento ao idoso, pertencentes ao Centro de Estudos e Pesquisa sobre Envelhecimento (CEPE), da Secretaria de Estado de Saúde do Rio de Janeiro. A análise estatística e crítica das informações especializadas, além de dados da literatura científica, delinearam as dificuldades clínicas a serem atendidas pela tecnologia e, conseqüentemente, as funcionalidades do dispositivo.

A etapa seguinte de determinação dos *Critical Quality Attributes* (CQA) foi definida conforme a metodologia, identificando-se as características críticas da tecnologia que precisam ser avaliadas ao longo do desenvolvimento. Com os dados do CQA, análise de riscos e brainstorming foram determinados os *Critical Process Parameters* (CPP) associados a cada CQA.

Para a configuração da quarta etapa de implementação do QbD, a configuração do Design Space, a inexistência de bases de dados para tecnologias biomédicas, conforme disponível na indústria dos medicamentos, impossibilitou a utilização dos métodos estatísticos convencionalmente empregados no QbD naquele setor. Assim, foi proposto sistema QbD-fuzzy, no qual foi realizada adaptação de ferramenta computacional, lógica fuzzy, para designar a faixa de valores de CPP associados ao desempenho ótimo do dispositivo em desenvolvimento. Nesta etapa, aspectos metrológicos devem ser considerados na avaliação e definição das faixas de valores de CPP, os quais, na aplicação

convencional do QbD, não são considerados. Adicionalmente, considerando-se a complexidade do sistema como um todo, com todos os parâmetros do processo, foi proposto um modelo para aplicação de sistema *fuzzy* hierárquico para simplificar e viabilizar a definição do Design Space da tecnologia robótica assistiva em desenvolvimento.

## Referências bibliográficas

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **ABNT CATÁLOGO**. Associação Brasileira de Normas Técnicas 2015.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **A Agência**. Agência Nacional de Vigilância Sanitária 2015.

ALIMISIS , D.; VICENTINI, M.; FIORINI, P. Towards a problem-based training curriculum for surgical robotics: the SAFROS project., World Conference on Educational Multimedia, Hypermedia and Telecommunications, 2011, Chesapeake, VA. p.297-302.

ALMEIDA, O.; ZHANG, M.; LIU, J.-C. Dynamic Fall Detection and Pace Measurement in Walking Sticks. Joint Workshop on High Confidence Medical Devices, Software, and Systems and Medical Device Plug-and-Play Interoperability, 2007.

ANDREONI, G; MAZZOLA, M; PEREGO, P; STANDOLI, C. E; MANZONI, S; PICCINI, L; MOLTENI, F; Wearable Monitoring Devices for Assistive Technology: Case Studies in Post-Polio Syndrome. **Sensors**, 2014. ISSN 1424-8220.

AVELLANET, J. **Elucidation: Lessons from auto industry**. Cerulean Associates LLC 2007.

\_\_\_\_\_. Why Quality by Design? An executive's guide to the FDA's Quality by Design., Março 2008.

BAI, Y.; ZHUANG, H.; WANG, D. **Advances in Industrial Control**. Natick, Maryland, United States of America: Springer-Verlag London Limited, 2006.

BRASIL. **LEI Nº 8.078, DE 11 DE SETEMBRO DE 1990**. 1990.

\_\_\_\_\_. **Portaria No- 3.213, DE 20 DE DEZEMBRO DE 2007**. Institui Comitê para assessorar políticas de prevenção e promoção dos cuidados da osteoporose e de quedas na população idosa. Brasília, Distrito Federal, Brasil 2007

\_\_\_\_\_. **Tecnologia Assistiva**. Brasília. 2009

\_\_\_\_\_. **Ministerio de Ciência, Tecnologia e Inovação do Brasil (MCTI)**. Sinopse do censo demográfico para o semiárido brasileiro.: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) 2010.

BROWN, M. et al. High dimensional neurofuzzy systems: overcoming the curse of dimensionality., IEEE International Conference, 1995, IEEE. p.2139–2146.



CAO, B.-Y. **Optimal Models and Methods with Fuzzy Quantities**. Berlin Heidelberg, Germany: Springer-Verlag, 2010.

CMC BIOTECH WORKING GROUP. **A-Mab: a Case Study in Bioprocess Development**. 2009

COSTA MONTEIRO, E. **Biometrologia: Confiabilidade nas Biomedicações e Repercussões Éticas**. *Metrologia & Instrumentação*: Banas. 6: 6-12 p. 2007.

COSTA MONTEIRO, E.; LEON, L. F. Metrological Reliability of Medical Devices. **Journal of Physics**, 2014.

DPT LABORATORIES. **What is Quality by Design (QbD) – And why should your care?** San Antonio, Texas, United States of America: DPT Labs 2013.

DUBOWSKY, S; GENOT, F; GODDING, S; KOZONO, H; SKWERSKY, A; YU, H; YU, L. S. **PAMM - A Robotic Aid to the Elderly for Mobility Assistance and Monitoring: A "Helping-Hand" for the Elderly**. Cambridge, Massachussets, United States: MIT.

FDA. **Guidance for Industry and Review Staff Target Product Profile — A Strategic Development Process Tool**. Food and Drug Administration. Rockville. 2007

\_\_\_\_\_. **Guidance for Industry. Q8(R2) Pharmaceutical Development**. Food and Drug Administration. Rockville. 2009

GUPTA , M. M.; SANCHEZ, E. Control of Cement Kiln by Fuzzy Logic. In: (Ed.). **Fuzzy Information and Decision Processes**. North Holland, Holland, 1982. p.389-399.

GUTIÉRREZ, H.; VARA, R. **Control Estadístico de la calidad y Seis Sigma**. Mexico DF, Mexico DF, Mexico: McGraw-Hill, 2009.

HAIR, J. F; BLACK, W; BABIN, B; ANDERSON, R; TATHAM, R; . **Análise Multivariada de Dados**. Bookman, 2009.

INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION. **ICH Harmonised Tripartite Guideline. Quality Risk Management Q9**. International Conference for Harmonization. 2005

\_\_\_\_\_. **Draft consensus guideline: pharmaceutical development annex to Q8**. 2007

\_\_\_\_\_. **ICH harmonized tripartite Guideline. Pharmaceutical Development Q8(R2)**. p.16. 2009

\_\_\_\_\_. **ICH- Endorced Guide for ICH Q8/Q9/Q10 Implementation**. ICH Secretariat c/o IFMA. Geneva. 2011

INMETRO. **Programa de Análise de Produtos:Relatório sobre a análise de cadeiras de rodas.** INMETRO. Rio de Janeiro. 2013

INTERNATIONAL ORGANIZATION FOR STANDARDIZATION. **ISO 9999, Assistive products for persons with disability: classification and terminology.** 2011

\_\_\_\_\_. **International Organization for Standardization. ISO** 2014.

JAIPRAKASH N., S; MRINMAYEE, D; ROHIDAS, A; ZAHID, Z; DEVANAND, S. Quality by design approach: Regulatory need. **Arabian Journal of Chemistry**, 2014.

JOO, M. G.; LEE, J. S. Hierarchical fuzzy control scheme using structured Takagi-Sugeno type fuzzy inference., IEEE International Conference on Fuzzy Systems, 1999, IEEE. p.78-83.

JURAN, J. **Juran on Quality by Design: The New Steps for Planning Quality Into Goods and Services.** United States: Free Press, 1992.

KLIR, G. J.; YUAN, B. **Fuzzy Sets and Fuzzy logic-theory and Applications.** Prentice Hall, 1995.

LACEY, G.; DAWSON-HOWE, K. M. **Personal Adaptive Mobility Aid (PAM-AID) for the Infirm and Elderly Blind.** AAAI Technical Report FS-96-05. 1996

LEE, M.-L.; CHUNG, H.-Y.; YU, F.-M. Modeling of hierarchical fuzzy systems. **Fuzzy set and systems**, p. 343-361, 2002.

LIONBERGER, R. A ; LIONBERGER, S.L ; LEE, L. M ; RAW, A ; YU, L. X. **Quality by Design: Concepts for ANDAs.** American Association of Pharmaceutical Scientists Journal. 2008.

MCCREADIE, C.; TINKER, A. The acceptability of assistive technology to older people. **Ageing and Society**, v. 25, n. 01, p. 91-110, 2005.

MAMDANI, E. H. An Experiment in Linguistic Synthesis With a Fuzzy Logic Controller. **International Journal of Man-Machine Stud**, p. 1-13, 1974.

MARTINS, M. M ; SANTOS, C. P; FRIZERA-NETO, A; CERES, R. . Assistive mobility devices focusing on Smart Walkers: Classification and Review. **Robotics and Autonomus Systems**, v. 6, p. 548-562, December 7 2011.

MARTÍNEZ RIVERO, A; COSTA MONTEIRO, E; LEITE, D. S; TANNENBAUM, F; PINTO, M; FIGUIEREDO, K. T. Abordagem da Qualidade no Desenvolvimento de Tecnologia Robótica Assistiva. Proceedings of the 1st International Workshop on Assistive Technologies, 2015, Vitoria, Espírito Santo. UFES. p.22-25.

METCALFE, G.; OLIVETTI, N.; GABBAY, D. **Proof Theory for Fuzzy Logic**. London, United Kingdom: Springer, 2009.

NADPARA, N. P; THUMAR, R; KALOLA, V; BATEL, P. **Quality by Design (QbD): A complete review**. International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research. 17(2): 20-28 p. 2012.

NOURY, N; BARRALON, P; VIRONE, G; BOISSY, P; HAMEL, M; RUMEAU, P. A Smart Sensor Based on Rules and its Evaluation in Daily Routines. 25th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, 2003, Cancún, México. p.3286-3289.

OIML. **OIML Strategy**. Bureau International de Métrologie Légale. Paris. 2011

PEDRYCZ, W.; GOMIDE, F. **An Introduction to Fuzzy Sets: Analysis and Design**. United States of America: MIT Press, 1998.

RAJU, G. V. S.; ZHOU, J.; KISNER, R. A. Hierarchical fuzzy control. **International Journal of Control**, v. 54, n. 5, p. 1201–1216, 1991.

RATH, T.; STRONG, D. O. **Rath & Strong's Six Sigma Pocket Guide**. Lexington, Mariland: AON Consulting Worldwide, 2002.

RENTSCHLER, A. J. et al. Intelligent walkers for the elderly: Performance and safety testing of VA-PAMAID robotic walker. **Departament of Veterans Affairs**, v. 40, n. 3, p. 423-432, 2003.

RIGNEL, D.; CHENCI, G.; LUCAS, C. Uma introdução a lógica fuzzy. **Revista eletrônica de sistemas de informação e gestão tecnológica**, 2011.

RIVERO, A; COSTA MONTEIRO, E; LEITE, D. S; TANNENBAUM, F; PINTO, M; FIGUIEREDO, K. T. **IMPLEMENTING FIRST STAGES OF QUALITY BY DESIGN APPROACH IN THE DEVELOPMENT OF AN ASSISTIVE ROBOTICS TECHNOLOGY**. XXI IMEKO World Congress "Measurement in Research and Industry" 2015.

ROY, S. Quality by design: A holistic concept of building quality in pharmaceuticals. **International Journal of Pharmaceutical and Biomedical Research**, v. 3, n. 2, p. 100-108, 2012.

SAFROS. **Patient safety**. SAFROS Project: patient safety in robotic surgery 2014.

SANDIPAN, R. Quality by design: A holistic concept of building quality in pharmaceuticals. **International Journal of Pharmaceutical and Biomedical Research**, v. 2, p. 100-108, 2012. ISSN: 0976-0350.

SHIMOJIMA, K.; FUKUDA, T.; HASEGAWA, Y. Hasegawa, Self-tuning fuzzy modeling with adaptive membership function, rules, and hierarchical structure based on genetic algorithm. **Fuzzy Sets and Systems**, p. 295-309, 1995.

SIVANANDAM, S. N.; SUMATHI, S.; DEEPA, S. N. **Introduction to Fuzzy Logic using MATLAB**. Berlin Heidelberg, Germany: Springer-Verlag, 2007.

TANSCHKEIT, Ricardo. Sistemas fuzzy. **Inteligência computacional: aplicada a administração, economia e engenharia em Matlab**, p. 229-264, 2004

TRIETSCH, D. **Statistical Quality Control**. Singapore, Singapore: World Scientific, 1999.

UNITED NATIONS. **Convention on the Rights of Persons with Disabilities**. UN. Geneva. 2006

\_\_\_\_\_. **Atlas de desenvolvimento humano Brasil 2013**. Atlas de desenvolvimento humano Brasil 2013 2013.

VIRK, G. S. **Dr Robot needs standards too!** IEC e-tech. News & views from the IEC 2013.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Envelhecimento ativo: Uma política de saúde**. OMS/Organização Pan-Americana da Saúde-Representação Brasil. Brasília. 2002

\_\_\_\_\_. **Comunicado de Imprensa: Compromisso para fortalecer os serviços de reabilitação para pessoas com deficiência**. Centro de imprensa da OMS. 2005.

\_\_\_\_\_. **First WHO Global Forum on Medical Devices: context, outcomes and futures actions**. World Health Organization. Bangkok. 2011

\_\_\_\_\_. **Dispositivos médicos: a gestão da discondância**. Organização Mundial da Saúde. Genebra, Suíça. 2012

YU, X. **Approaches and Principles of Fall Detection for elderly and patient**. Singapore: Institute for Infocomm Research 2008.

ZADEH, L. A. Fuzzy Sets. **International Journal of Information Control**, v. 8, p. 338-353, 1965.

## Anexo

### Questionário aplicado aos especialistas do Centro de Pesquisa sobre Envelhecimento.



#### Projeto de Desenho de Dispositivo de Locomoção Assistida para Idosos

#### Formulário N° 1 para especialistas do Centro de Estudo e Pesquisa do Envelhecimento (CEPE)

Explicação do Método Delphi: Um grupo de especialistas responde a um questionário. Um moderador compila os resultados e prepara outro questionário que, em seguida, é apresentado ao grupo de especialistas.

#### Formação Acadêmica e Atuação Profissional:

_____	_____
_____	_____
_____	_____

Tempo de experiência: \_\_\_\_\_

Prezado Especialista:

O objetivo deste formulário é identificar quais dentre os grupos de pacientes idosos são os mais adequados para direcionar as funcionalidades do dispositivo assistivo em desenvolvimento.

Quais os grupos de idosos que seriam mais beneficiados pelo projeto?

(Responder considerando a hierarquia baseada nos benefícios que o grupo pode ter com o dispositivo)

- 1- \_\_\_\_\_
- 2- \_\_\_\_\_
- 3- \_\_\_\_\_
- 4- \_\_\_\_\_
- 5- \_\_\_\_\_

#### Projeto de Desenho de Dispositivo de Locomoção Assistida para Idosos

Formulário N° 2 para especialistas do Centro de Estudo e Pesquisa do Envelhecimento (CEPE)

Formação Acadêmica e Atuação Profissional:


Tempo de experiência: \_\_\_\_\_

Considerando os resultados do formulário anterior, os grupos de pacientes idosos a serem beneficiados prioritariamente pelo projeto do dispositivo assistivo são:

A. Grupo 1: \_\_\_\_\_

B. Grupo 2: \_\_\_\_\_

C. Grupo 3: \_\_\_\_\_

Quais são as características clínicas relevantes em cada grupo e que grau de importância deve ser considerado para que as mesmas sejam beneficiárias das funcionalidades a serem implementadas no dispositivo em desenvolvimento?

**Grupo 1**

Características clínicas	Grau de importância -Importância +
1. _____	[1] [2] [3] [4] [5] [6] [7] [8] [9] [10]
2. _____	[1] [2] [3] [4] [5] [6] [7] [8] [9] [10]
3. _____	[1] [2] [3] [4] [5] [6] [7] [8] [9] [10]
4. _____	[1] [2] [3] [4] [5] [6] [7] [8] [9] [10]
5. _____	[1] [2] [3] [4] [5] [6] [7] [8] [9] [10]
6. _____	[1] [2] [3] [4] [5] [6] [7] [8] [9] [10]
7. _____	[1] [2] [3] [4] [5] [6] [7] [8] [9] [10]

8. \_\_\_\_\_ [1] [2] [3] [4] [5] [6] [7] [8] [9] [10]
9. \_\_\_\_\_ [1] [2] [3] [4] [5] [6] [7] [8] [9] [10]
10. \_\_\_\_\_ [1] [2] [3] [4] [5] [6] [7] [8] [9] [10]

## Grupo 2

- | Características clínicas | Grau de importância                      |
|--------------------------|--|
| 1. _____                 | [1] [2] [3] [4] [5] [6] [7] [8] [9] [10] |
| 2. _____                 | [1] [2] [3] [4] [5] [6] [7] [8] [9] [10] |
| 3. _____                 | [1] [2] [3] [4] [5] [6] [7] [8] [9] [10] |
| 4. _____                 | [1] [2] [3] [4] [5] [6] [7] [8] [9] [10] |
| 5. _____                 | [1] [2] [3] [4] [5] [6] [7] [8] [9] [10] |
| 6. _____                 | [1] [2] [3] [4] [5] [6] [7] [8] [9] [10] |
| 7. _____                 | [1] [2] [3] [4] [5] [6] [7] [8] [9] [10] |
| 8. _____                 | [1] [2] [3] [4] [5] [6] [7] [8] [9] [10] |
| 9. _____                 | [1] [2] [3] [4] [5] [6] [7] [8] [9] [10] |
| 10. _____                | [1] [2] [3] [4] [5] [6] [7] [8] [9] [10] |

**Grupo 3**

Características clínicas	Grau de importância
1. _____	[1] [2] [3] [4] [5] [6] [7] [8] [9] [10]
2. _____	[1] [2] [3] [4] [5] [6] [7] [8] [9] [10]
3. _____	[1] [2] [3] [4] [5] [6] [7] [8] [9] [10]
4. _____	[1] [2] [3] [4] [5] [6] [7] [8] [9] [10]
5. _____	[1] [2] [3] [4] [5] [6] [7] [8] [9] [10]
6. _____	[1] [2] [3] [4] [5] [6] [7] [8] [9] [10]
7. _____	[1] [2] [3] [4] [5] [6] [7] [8] [9] [10]
8. _____	[1] [2] [3] [4] [5] [6] [7] [8] [9] [10]
9. _____	[1] [2] [3] [4] [5] [6] [7] [8] [9] [10]
10. _____	[1] [2] [3] [4] [5] [6] [7] [8] [9] [10]



# Projeto de Desenho de Dispositivo de Locomoção Assistida para Idosos

Formulário N° 3 para especialistas do Centro de Estudo e Pesquisa do Envelhecimento (CEPE)

Considerando os resultados obtidos nos Formulários N° 1 e N° 2, as características clínicas enumeradas segundo o grau de importância considerado pelos especialistas são:

Características clínicas:

a)	
b)	
c)	
d)	
e)	
f)	
g)	
h)	
i)	
j)	

Considerando as características identificadas quais devem ser as funcionalidades a serem incorporadas no dispositivo em desenvolvimento?

Característica Clínica	Funcionalidade(s):

## Apêndice 1

### Relação de técnicas utilizadas na Análise e Gestão de Riscos

A análise de riscos é definida como a combinação da probabilidade de ocorrência de algum tipo de dano e a gravidade deste dano. Essa ferramenta contribui para o aprimoramento da qualidade de métodos e processos, possibilitando reconhecer os atributos críticos que impactam na qualidade do produto final. Esta ferramenta estabelece um canal de comunicação entre pesquisadores, desenvolvedores, a indústria e as agências regulatórias, estando sujeita a princípios gerais que podem ser ditos como:

- O conhecimento científico deve ser a base da avaliação do risco na qualidade associada à segurança e à proteção do paciente (ICH, 2005).

Deve-se realizar um esforço adequado, formalizado na documentação referente à administração de riscos da qualidade, em correspondência com o nível de risco envolvido no processo ou produto. Assim, a administração de riscos constitui uma responsabilidade conjunta dos distintos atores (desenvolvedores de negócios, engenheiros, agências regulatórias, unidades de produção, vendas e marketing, estatísticos, etc....) (ICH, 2005).

Os métodos de análise e administração de riscos são vários, sendo que, nas indústrias reguladas, como a indústria farmacêutica, os mais utilizados são:

- Fluxogramas
- Lista de verificação
- Mapas de processos
- Diagrama Causa-Efeito.
- Análise Modal Falha Efeito (FMEA - *Failure Modes & Effects Analysis*).
- Análise Crítico Modal de Falha e Efeito (FMECA - *Failure Mode, Effects and Criticality Analysis*).
- Análise da Arvore de Falha (FTA - *Fault Tree Analysis*)
- Análise de Pontos Críticos de Controle e Perigo (HACCP - *Hazard Analysis and Critical Control Points*)
- Análise de Perigos Operacionais (HAZOP - *Hazard Operability Analysis*)
- Análise de Riscos Preliminares (PHA - *Preliminary Hazard Analysis*)
- Posicionamento e filtragem de riscos (*Risk Ranking and Filtering*)

➤ Ferramentas estatísticas.

Deles, os quatro primeiros são métodos básicos de facilitação de gestão de riscos e são comumente utilizadas para estruturar a análise de riscos com a organização dos dados, facilitando a tomada de decisões. Ainda as ferramentas estatísticas servem para validar os resultados provenientes da análise de riscos (ICH, 2005).

Assim, nas políticas de administração da qualidade devem ser informados os procedimentos e práticas para o controle e gestão de riscos associados às tarefas, produtos e processos, sendo que as atividades de redução de riscos devem estar associadas aos processos, com base na sua probabilidade de ocorrência. Em decorrência, existe toda uma terminologia associada à administração de risco, termos dentre os quais são destacados a Aceitação de Riscos, Comunicação de Riscos, Identificação e Avaliação de Riscos (Jaiprakash N. *et al.*, 2014),(ICH, 2005).

#### **A.1. Análise Modal de Falha e Efeitos (FMEA).**

O método FMEA (*Failure Modes & Effects Analysis*) fornece uma avaliação dos possíveis modos de falha de processos e seu provável efeito sobre os resultados e / ou o desempenho do produto. Uma vez que os modos de falha são estabelecidos, a redução do risco pode ser utilizada para eliminar, conter, controlar ou reduzir as potenciais falhas. FMEA baseia-se na compreensão de produtos e processos, dividindo metodicamente a análise de processos complexos em etapas manejáveis. Essa ferramenta resume os modos importantes de falhas, lista os fatores que causam essas falhas e os prováveis efeitos causados pelos mesmos. As principais áreas de uso desta ferramenta são focadas no monitoramento da efetividade das atividades de controle de riscos, na análise de falhas nos processos de fabricação e operação de instalações (ICH, 2005).

#### **A.2. Análise dos Modos de falha, Efeitos e Criticidade (FMECA).**

A FMECA (*Failure Modes, Effects and Criticality Analysis*) pode ser entendida como uma versão estendida do FMEA, incorporando uma investigação sobre o grau de gravidade das consequências, suas respectivas probabilidades de ocorrência, e sua detecção. Para isto devem ser estabelecidas as especificações de

produto ou de processo, identificando locais onde ações preventivas adicionais podem ser apropriadas para minimizar os riscos (ICH, 2005).

### **A.3. Análise da Árvore de Falha (FTA)**

A ferramenta FTA (*Fault Tree Analysis*) constitui uma abordagem que assume a falha da funcionalidade de um produto ou processo. Esta ferramenta avalia as falhas do sistema (ou subsistema) um de cada vez, mas pode combinar várias causas do fracasso, identificando cadeias causais. Os resultados são representados graficamente na forma de uma árvore de modos de falha. Em cada nível da árvore, as combinações de modos de falha são descritas com operadores lógicos (AND, OR, etc.). A ferramenta possibilita a compreensão plena da causa (raiz) das falhas para garantir que as melhorias destinadas à solução de uma questão resolvem totalmente e não levam a outros problemas, avaliando como vários fatores afetam uma determinada questão. Desta forma, ela constitui uma ferramenta útil tanto para avaliação de risco como para o desenvolvimento de programas de monitorização (ICH, 2005).

### **A.4. Ponto de Controle Crítico da Análise de Risco (HACCP)**

HACCP (*Hazard Analysis and Critical Control Points*) é uma abordagem estruturada que aplica princípios técnicos e científicos para análise dos perigos e identificação das medidas preventivas para cada etapa de um processo, controlando o risco ou consequência adversa do perigo devido ao *design*, desenvolvimento, produção e utilização dos produtos (ICH, 2005).

HACCP consiste nas sete etapas indicadas a seguir:

1. Determinação dos pontos críticos de controle;
2. Estabelecimento dos limites críticos;
3. Estabelecimento de um sistema para monitorar os pontos críticos de controle;
4. Estabelecimento das medidas corretivas a tomar quando a monitorização indica que os pontos críticos de controle não estão em um estado de controle;
5. Estabelecimento de um sistema para verificar se o sistema HACCP está funcionando de modo eficaz;
6. Estabelecimento de um sistema de manutenção de registros.

HACCP é mais útil quando o produto e compreensão do processo é suficientemente abrangente para apoiar a identificação de pontos críticos de controle. Seu resultado é uma informação de gestão de risco que facilita o monitoramento de pontos críticos, não só no processo de fabricação, mas também em outras fases do ciclo de vida (ICH, 2005).

#### **A.5. Análise de riscos e operabilidade (HAZOP)**

HAZOP (*Hazard and Operability Study*) baseia-se na teoria de que uma parte dos eventos de risco é causada por desvios em relação à concepção ou intenções de uso. É uma técnica de *brainstorming* sistemática para a identificação de perigos, utilizando as chamadas "palavras-guia". Esta análise frequentemente usa uma equipe de pessoas com experiência para analisar o desenho do processo ou produto e sua aplicação. Como é o caso com HACCP, a saída de uma análise HAZOP é uma lista de operações críticas para a gestão de risco (ICH, 2005).

#### **A.6. Análise de Riscos do Processo (PHA)**

PHA (*Process Hazard Analysis*) é uma ferramenta de análise baseada na aplicação de experiência ou conhecimento para identificar os riscos futuros, situações e eventos perigosos que podem causar danos, bem como para estimar a probabilidade de ocorrência de um determinado evento na instalação, processo ou produto. A ferramenta consiste em:

- 1 Identificação das possibilidades de que o evento de risco aconteça,
- 2 Avaliação qualitativa da extensão da possível lesão resultante ou danos à saúde
- 3 Classificação relativa do perigo usando uma combinação de gravidade e a probabilidade de ocorrência, e
- 4 Determinação de possíveis medidas corretivas.

A PHA pode ser útil na análise de sistemas existentes ou priorização de riscos quando as circunstâncias impedem uma técnica mais ampla de ser usado. Essa ferramenta é mais comumente utilizada no início do desenvolvimento de um projeto, quando há pouca informação sobre os detalhes do projeto ou procedimentos operacionais; assim, ela será frequentemente um precursor para estudos posteriores. Normalmente, os riscos identificados na Análise Preliminar de Riscos são ainda avaliados com outras ferramentas de gerenciamento de risco (ICH, 2005).

### **A.7. Ranking de Risco e Filtragem**

Classificação de risco e filtragem é uma ferramenta de comparação e classificação de riscos. A ferramenta envolve quebrar o risco em vários componentes básicos necessários para capturar os fatores implicados no risco. Estes fatores são combinados num único grau de risco relativo, que pode então ser utilizado para a classificação de riscos. "Filtros", na forma de fatores de ponderação ou de corte para os escores de risco, pode ser usado para dimensionar ou fazer uma classificação de risco para os objetivos de gestão ou política. Classificação de risco é útil quando a administração precisa avaliar os riscos quantitativamente e qualitativamente dentro da mesma estrutura organizacional (ICH, 2005).

### **A.8. Ferramentas estatísticas de suporte**

As ferramentas estatísticas recomendadas como apoio as atividades de administração e análise de riscos e comumente usadas são as seguintes:

- Gráficos de controle, dentre os quais podem se destacar os seguintes:
  - Gráficos de controle de aceitação.
  - Gráficos de Controle da Média Aritmética e Limites de Controle.
  - Gráfico de Somas Acumuladas.
  - Gráficos de Controle de Shewhart.
  - Gráficos de Média Móvel Ponderada.
- Projeto de experimentos (DOE).
- Histogramas.
- Diagrama de Pareto.
- Análise de Capacidade do Processo.