



**María Alexandra Matallana Castellanos**

***Estratégia híbrida das abordagens Quality by Design e  
Failure Mode and Effect Analysis para aplicação no  
desenvolvimento de tecnologia biomédica***

**Dissertação de Mestrado**

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

Orientadora: Prof. Elisabeth Costa Monteiro  
Co-Orientador: Prof. Daniel Ramos Louzada

Rio de Janeiro  
maio de 2022

**María Alexandra Matallana Castellanos**

***Estratégia híbrida das abordagens Quality by Design e  
Failure Mode and Effect Analysis para aplicação no  
desenvolvimento de tecnologia biomédica***

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção do grau 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:

**Prof. Elisabeth Costa Monteiro**

Orientadora

Programa de Pós-Graduação em Metrologia – PUC-Rio

**Prof. Daniel Ramos Louzada**

Co-orientador

Programa de Pós-Graduação em Metrologia – PUC-Rio

**Prof. Carlos Roberto Hall Barbosa**

Programa de Pós-Graduação em Metrologia – PUC-Rio

**Prof. Roberta Dutra De Oliveira Pinto**

Centro Brasileiro de Pesquisas Físicas- CBPF

**Prof. José Franco Machado do Amaral**

Universidade do Estado do Rio de Janeiro - UERJ

Rio de Janeiro, 05 de maio de 2022

Todos os direitos reservados. A reprodução, total ou parcial, do trabalho é proibida sem autorização da universidade, da autora e da orientadora.

**Maria Alexandra Matallana Castellanos**

Graduou-se em Engenharia biomédica pela Universidade Antonio Nariño (UAN), em 2018. Bogotá D.C, Colômbia

### Ficha Catalográfica

Matallana Castellanos, María Alexandra

Estratégia híbrida das abordagens Quality by Design e Failure Mode and Effect Analysis para aplicação no desenvolvimento de tecnologia biomédica / María Alexandra Matallana Castellanos ; orientadora: Elisabeth Costa Monteiro ; [co-orientador]: Daniel Ramos Louzada. – 2022.

112 f. : il. color. ; 30 cm

Dissertação (mestrado)–Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro, Centro Técnico Científico, Programa de Pós-Graduação em Metrologia, 2022.

Inclui bibliografia

1. Metrologia – Teses. 2. Metrologia para Qualidade e Inovação – Teses. 3. Metrologia. 4. QbD. 5. FMEA. 6. Tecnologia biomédica. 7. Localização de corpos estranhos metálicos. I. Monteiro, Elisabeth Costa. II. Louzada, Daniel Ramos. III. Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro. Centro Técnico Científico. Programa de Pós-Graduação em Metrologia. IV. Título.

CDD: 389.1

Para meus pais, Elizabeth e José pelo apoio e confiança

## Agradecimentos

A Deus, pela vida e a possibilidade de empreender esse caminho evolutivo, por propiciar tantas oportunidades de estudos e por colocar em meu caminho pessoas amigas e preciosas.

Aos meus pais Jose e Elizabeth meu infinito agradecimento. Sempre acreditaram em minha capacidade e me acharam a melhor de todas, mesmo não sendo. Mas me fez tentar, não ser a melhor, mas a fazer o melhor de mim. Aos amigos de mestrado que compartilharam comigo esses momentos de aprendizado, especialmente à Melissa, Vinicuis, Felipe, Yasmin, Nina, William, Maria, Deisy, Eliana e Edgardo que mesmo que não tenham percebido, me apoiaram em momentos decisivos deste projeto.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.”

## Resumo

Castellanos, María Alexandra Matallana; Costa Monteiro, Elisabeth; Louzada, Daniel Ramos. **Estratégia híbrida das abordagens *Quality by Design* e *Failure Mode and Effect Analysis* para aplicação no desenvolvimento de tecnologia biomédica.** Rio de Janeiro, 2022. 112 p. Dissertação de Mestrado Programa de Pós-Graduação em Metrologia. Área de concentração: Metrologia para Qualidade e Inovação, Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro.

Este trabalho apresenta a estratégia híbrida das abordagens *Quality by Design* e *Failure Mode and Effects Analysis* para aplicação no desenvolvimento de tecnologia biomédica. A qualidade e a gestão de riscos precisam evoluir com o avanço do desenvolvimento farmacêutico e tecnológico na saúde, permitindo um maior controle dos processos de fabricação de cada dispositivo biomédico. A Análise de Modo e Efeito de Falha (FMEA) tem sido amplamente utilizada na saúde para garantir a qualidade dos produtos fabricados. Ela se dedica a prevenir eventos ou incidentes adversos, identificando falhas para priorizar o risco e otimizando recursos, para uma melhor qualidade em dispositivos ou equipamentos médicos. A Qualidade por Projeto (QbD), por sua vez, tem sido aplicada na indústria farmacêutica para garantir a qualidade dos produtos desde a fase de desenvolvimento. Os resultados obtidos com a estratégia híbrida desenvolvida determinaram os atributos da qualidade e os parâmetros do processo mais críticos para aplicação no desenvolvimento de sistema de medição para localização de corpo estranho metálico em pacientes. A abordagem QbD-FMEA contribuiu para a determinação mais adequada e abrangente dos elementos críticos mais relevantes e associadas ações preventivas do que o emprego dessas sistemáticas isoladamente.

## Palavras-chave

Metrologia; QbD; FMEA; Tecnologia Biomédica; Localização de Corpos Estranhos Metálicos.

## Abstract

Castellanos, María Alexandra Matallana; Costa Monteiro, Elisabeth (Advisor); Louzada, Daniel Ramos (Co-advisor). **Hybrid strategy of "Quality by Design" and "Failure Mode and Effect Analysis" approaches for application in biomedical technology development.** Rio de Janeiro, 2022. 112 p. Dissertação de Mestrado – Programa de Pós-Graduação em Metrologia. Área de concentração: Metrologia para Qualidade e Inovação, Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro.

This work presents the hybrid strategy of Quality by Design and Failure Mode and Effects Analysis approaches for application in biomedical technology development. Quality and risk management need to evolve with the advancement of pharmaceutical and technological development in healthcare, allowing greater control of the manufacturing processes of each biomedical device. Failure Mode and Effect Analysis (FMEA) has been widely used in healthcare to ensure the quality of manufactured products. It is dedicated to preventing adverse events or incidents, identifying failures to prioritize risk, and optimizing resources for better medical devices or equipment quality. In turn, Quality by Design (QbD) has been applied in the pharmaceutical industry to ensure product quality from the development phase. The results obtained with the developed hybrid strategy determined the most critical quality attributes and process parameters for application in developing a measurement system for metallic foreign body location in patients. The hybrid QbD-FMEA approach contributed to a more adequate and comprehensive determination of the most relevant critical elements, associating with preventive actions, than the isolated use of these approaches.

## Keywords

Metrology; QbD; FMEA; Biomedical Technology; Metallic Foreign Body Location

## Sumário

<b>1.INTRODUÇÃO</b> .....	<b>13</b>
<b>1.1 OBJETIVOS</b> .....	<b>16</b>
<b>1.1.1 OBJETIVO GERAL DA PESQUISA</b> .....	<b>16</b>
<b>1.1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS</b> .....	<b>16</b>
<b>1.2 ESTRUTURA DA DISSERTAÇÃO</b> .....	<b>17</b>
<b>2.QBD E FMEA</b> .....	<b>18</b>
2.1.1.1 <i>Target Product Profile (TPP)</i> .....	19
2.1.1.2 <i>Critical Quality Attributes (CQAs)</i> .....	20
2.1.1.3 <i>Critical Process Parameters (CPPs)</i> .....	20
2.1.1.4 <i>Design Space</i> .....	21
2.2 <i>Failure Mode and Effect Analysis (FMEA)</i> .....	21
<b>2.2.1 FATORES DA FMEA</b> .....	<b>22</b>
<b>3.CONFIABILIDADE METROLÓGICA DA TECNOLOGIA BIOMÉDICA EM DESENVOLVIMENTO.</b> .....	<b>26</b>
<b>3.1 ORGANIZAÇÕES INTERNACIONAIS</b> .....	<b>26</b>
3.1.1 BIPM .....	26
3.1.2 OIML .....	28
3.1.3 OMS .....	31
3.1.4 ISO .....	32
3.1.5 IEC .....	34
<b>3.2 ORGANIZAÇÕES NACIONAIS</b> .....	<b>35</b>
3.2.1 INMETRO .....	35
3.2.2 ANVISA .....	36
3.2.3 ABNT .....	37
<b>4.MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	<b>40</b>
4.1 Sistema em desenvolvimento para localização de corpos estranhos metálicos em pacientes .....	40
4.3 QbD .....	43
4.3 FMEA46	
<b>5.IMPLEMENTAÇÃO DA ABORDAGEM QBD-FMEA</b> .....	<b>48</b>
<b>5.1 DIAGRAMA DE ISHIKAWA</b> .....	<b>48</b>
<b>5.2 QBD-FMEA</b> .....	<b>49</b>

<b>6.DISSCUSSÃO, CONCLUSÕES E TRABALHOS FUTUROS.....</b>	<b>63</b>
<b>6.2 TRABALHOS FUTUROS .....</b>	<b>65</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>66</b>
APÊNDICE 1. ABORDAGEM HÍBRIDO DAS FERRAMENTAS QBD-FMEA NO DESENVOLVIMENTO DE TECNOLOGIA BIOMÉDICA PARA DETECÇÃO DE CORPOS ESTRANHOS .....	71

## Lista de figuras

Figura 1. Etapas para implementar QbD.....	19
Figura 2. Configuração dos elementos do sistema de medição para indução de Eddy Currents em corpo estranho não-ferromagnético e detecção do campo magnético por elas gerado.....	41
Figura 3. Diagrama Ishikawa associando atributos críticos da tecnologia aos princípios biometrológicos.....	42
<i>Figura 4. Diagrama de Ishikawa associando o atendimento aos princípios Biometrológicos a partir dos parâmetros QbD, objetivando a garantia de confiabilidade do dispositivo biomédico em desenvolvimento .....</i>	<i>48</i>
Figura 5. Valor de NPR associado a cada CPP em relação a cada atributo CQA .....	57
Figura 6. Soma dos níveis de gravidade (G) e de NPR associados a todos os CPPs em função de cada CQA. ....	59
Figura 7. Ordenação dos CPPs por valor da soma dos NPR associados a todos os seis atributos CQA, apresentados para cada um dos 19 CPPs .....	60
Figura 8. Valor médio obtido por cada CQA, considerando todos os CPPs, associado aos parâmetros G, O, D e NPR. ....	61
Figura 9. Média valores para cada um dos CPPs considerando todos os CQAs, apresentados em relação aos parâmetros FMEA (G, O, D, NPR). ....	61

## Lista de tabelas

Tabela 1. Gravidade do efeito do modo de falha, Fonte [45]. ....	22
Tabela 2. Probabilidade de ocorrência da causa de falha, fonte [45] .....	23
Tabela 3. Probabilidade de detecção do efeito do modo de falha, fonte [45].....	23
Tabela 4. Matriz de criticidade [47] .....	25
Tabela 5. Recomendações internacionais da OIML .....	29
Tabela 6. Normas técnicas relevantes.....	33
Tabela 7. Normas da ABNT para equipamentos médicos .....	38
Tabela 8. TPP para o dispositivo em desenvolvimento. ....	43
Tabela 9. Critical Quality Attributes associados ao dispositivo em desenvolvimento.....	45
Tabela 10. Critical Process Parameters associados ao dispositivo em desenvolvimento.....	45
Tabela 11. Abordagem híbrida QbD-FMEA.....	47
Tabela 12. Abordagem híbrida das ferramentas QbD-FMEA no desenvolvimento de tecnologia biomédica para detecção de corpos estranhos para o processo resolução espacial, correspondente ao CQA <sub>1</sub> .....	50
Tabela 13. Abordagem híbrida das ferramentas QbD-FMEA no desenvolvimento de tecnologia biomédica para detecção de corpos estranhos para o CQA <sub>3</sub> , processo sensibilidade do transdutor.....	52
Tabela 14. Abordagem híbrida das ferramentas QbD-FMEA no desenvolvimento de tecnologia biomédica para detecção de corpos estranhos para o CQA <sub>4</sub> , processo relação sinal-ruído ....	53
Tabela 15. Abordagem híbrida das ferramentas QbD-FMEA no desenvolvimento de tecnologia biomédica para detecção de corpos estranhos para o CQA <sub>5</sub> , processo intensidade do campo magnético secundário.....	54
Tabela 16. Abordagem híbrida das ferramentas QbD-FMEA no desenvolvimento de tecnologia biomédica para detecção de corpos estranhos para o CQA <sub>6</sub> , processo resolução temporal ...	54
Tabela 17. Abordagem híbrida das ferramentas QbD-FMEA no desenvolvimento de tecnologia biomédica para detecção de corpos estranhos para o CQA <sub>7</sub> , processo segurança eletromagnética .....	55
Tabela 18. Análise de risco expressa pelos valores de NPR superiores ao limiar para cada um dos atributos CQAs analisados para cada parâmetro CPP. ....	56
Tabela 19. Distribuição de classificações como abaixo do limiar do valor de NPR (aceitáveis) ou acima (inaceitáveis) obtidas por cada CPP considerando cada um dos seis CQAs .....	58
Tabela 20. Soma dos valores de gravidade (G), ocorrência (O), detectabilidade (D) e número de prioridade de risco (NPR) associados a todos os 19 CPPs, apresentados para cada um dos CQAs.....	59

## Lista de siglas e abreviaturas

ABNT	Associação Brasileira de normas técnicas
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 es Mesures</i>
CPP	<i>Critical Process Parameters</i>
CQA	<i>Critical Quality Attributes</i>
D	Detecção de falha
DoE	<i>Design of Experiments</i>
FDA	<i>Food and Drugs Administration</i>
FMEA	<i>Failure Mode and Effects Analysis</i>
G	Gravidade do efeito de falha
ICH	<i>International Conference on Harmonization</i>
ICNIRP	Comissão Internacional de proteção à <i>Radiação Não-Ionizante</i>
IEC	<i>International Electrotechincal Commission</i>
INMETRO	Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia
ISO	<i>International Organization for Standardization</i>
NPR	Número de prioridade de risco
O	Ocorrência de falha
OIML	<i>Organisation Internationale de Métrologie Légal</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
QbD	<i>Quality by Design</i>
SI	Sistema Internacional de unidades
TPP	<i>Target Product Profile</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>

# 1. Introdução

O desenvolvimento e utilização de tecnologias biomédicas, originado na primeira metade do século XIX, experimentou seu avanço mais intenso nos últimos 50 anos. Em pouco tempo, os dispositivos médicos tornaram-se parte fundamental dos cuidados de saúde e um componente vital das numerosas atividades realizadas pelos profissionais para o diagnóstico e tratamento das múltiplas condições médicas e para o alívio dos problemas de pessoas com déficit funcional [1]. Atualmente, as tecnologias biomédicas nos oferecem a possibilidade de gerar informações anteriormente não acessíveis, o que prejudicava a previsão dos pacientes.

A gestão da tecnologia contribui para a eficiência no setor da saúde e promove um serviço de saúde sustentável [2]. A prestação bem-sucedida de assistência médica depende em grande parte dos equipamentos médicos. Dessa forma, a gestão da tecnologia é um campo de atuação muito importante dentro dos sistemas de saúde.

Os processos de gerenciamento de equipamentos biomédicos ajudam a identificar as condições em que se encontram as tecnologias, permitindo melhorias, objetivando atender às necessidades do setor com altos padrões de qualidade. Esses processos de gerenciamento possuem como eixo central a segurança do paciente, a fim de prevenir ou reduzir a ocorrência de situações que levem à geração de eventos adversos e/ou incidentes devido ao uso de dispositivos médicos [3] [4] [5] [6], garantindo instituições seguras e competitivas internacionalmente [7].

Com base no exposto, uma ferramenta conhecida é a *Failure Mode and Effect Analysis* (FMEA), em português, *Análise de Modos de Falha e seus Efeitos* (AMFE), que consiste em um instrumento preventivo que reduz os riscos para os usuários de um produto ou serviço, tanto nas fases de projeto, quanto nas etapas de produção [8]. FMEA é um método proativo e sistemático para avaliar processos e identificar onde podem falhar, avaliando o impacto de múltiplas falhas, a fim de identificar as partes do processo que devem ser modificadas para antecipar um erro, minimizando seu impacto [9]. A abordagem se caracteriza por ser não estatística, crítica, sistematizada, proativa, prospectiva e contínua. FMEA surgiu no ano de 1949, com o propósito de analisar falhas ocorridas em equipamentos militares dos Estados Unidos e, na década de 1960, foi empregada pela *National Aeronautics and*

*Space Administration* (NASA) para realizar uma análise preventiva dos potenciais erros envolvidos no projeto Apolo [8] [9]. Na indústria aeroespacial, FMEA pode impedir que umavião tenha defeitos de *design* ou fabricação, para que não ocorram acidentes devido a defeitos no dispositivo [8]. Em 1972, a empresa *Ford* introduziu o sistema FMEA na indústria automobilística para melhorar a segurança, produção e o projeto [10].

A aplicação do FMEA no setor da saúde, no entanto, ocorreu mais recentemente, sendo considerada uma abordagem valiosa para uma avaliação sistemática do potencial do projeto de um dispositivo médico para induzir erros em uso [11] [12]. As análises realizadas durante a fase de desenvolvimento permitem identificar as falhas potenciais e consequentes malefícios, possibilitando mitigá-los mais facilmente [12].

Por outro lado, dentre os produtos biomédicos, a indústria farmacêutica é reconhecida como a mais exigida em termos de avaliação da conformidade e requisitos de qualidade [13]. A metodologia *Quality by Design*, em conformidade com as recomendações do *International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* (ICH), vem sendo aplicada desde 2004 pela *Food and Drug Administration* (FDA) para a garantia de maior qualidade dos produtos farmacêuticos desenvolvidos [14] [15]. Segundo o ICH, QbD é uma abordagem sistemática para o desenvolvimento farmacêutico, que baseia-se em objetivos predefinidos, enfatizando o conhecimento do produto, e a compreensão e controle do processo [16]. QbD faz parte das iniciativas de garantia da qualidade que visam construir a qualidade dos produtos a partir do momento em que estes são desenvolvidos e que os processos de fabricação são estabelecidos [13].

A ferramenta QbD é composta por diferentes etapas para determinação de parâmetros, como: *Quality Target Product Profile* (QTPP), que dá início ao QbD e forma a base do projeto para o desenvolvimento de um produto farmacêutico, integrando qualidade, segurança e eficácia. Após identificação do QTPP determinam-se os *Critical Quality Attributes* (CQAs) associados às propriedades ou características que devem situar-se dentro de um limite para garantir a qualidade desejada do produto. Na próxima etapa são estabelecidos os *Critical Process Parameters* (CPPs), que devem ser caracterizados por faixas de operação, estabelecendo-se limites para suas variações ao longo do processo, que possam afetar a qualidade do produto final. Definidos os parâmetros QTPPs, CQAs e CPPs,

pode-se, então, configurar o *Design Space* (DS), que consiste na descrição da correlação gráfica do conjunto de variáveis que, ajustadas a limites conhecidos, garantem a qualidade do produto final [17].

Recentemente, esforços preliminares vêm sendo empregados para implementar a ferramenta QbD no desenvolvimento de tecnologias biomédicas [18] [19, 20, 21] como um dispositivo assistivo [18] e um sistema de medição magnética que utiliza elemento sensor baseado no fenômeno da magnetoimpedância Gigante (GMI - *Giant Magnetoimpedance*), destinado à detecção de corpos estranhos metálicos [19, 20, 21]. A estratégia de desenvolvimento desses dispositivos, realizado no laboratório de Biometrologia da PUC-RIO (Labiomet), busca garantir o atendimento aos preceitos biometrológicos como não-invasividade, inocuidade, baixo custo de fabricação e operação, elevada exatidão e precisão, rastreabilidade metrológica, portabilidade, dentre outros [3, 5, 4, 18, 19, 20, 21]. A abordagem QbD aplicada no desenvolvimento destes dispositivos visa melhorar a eficiência operacional, contribuindo para redução de custo em todas as etapas do processo e para a garantia da segurança e confiabilidade metrológica [3, 4, 5, 6]. Nestes estudos, o *Design Space* foi configurado utilizando a lógica *Fuzzy* [18, 19, 20, 21].

O desenvolvimento do sistema de medição biomagnética para detecção de corpos estranhos tem por base uma técnica bem sucedida, outrora desenvolvida por membros da equipe do Labiomet para localizar objetos ferromagnéticos no corpo humano e orientação de sua remoção cirúrgica [22]. Essa técnica precursora, no entanto, foi desenvolvida utilizando um sistema de medição de alto custo, o Dispositivo Supercondutor de Interferência Quântica (SQUID - *Superconducting Quantum Interference Device*), que é o sensor mais sensível para medições magnéticas e opera a temperaturas criogênicas [22]. Por sua vez, o novo dispositivo em desenvolvimento emprega sensores baseados no efeito GMI, que se caracterizam pelo baixo custo e alta sensibilidade, operando à temperatura ambiente [23, 24, 25].

A abordagem FMEA, classicamente empregada na indústria biomédica, pode trazer contribuições se combinada à abordagem QbD para uma identificação mais robusta dos atributos críticos (CQA), conforme alguns estudos iniciais aplicados à indústria farmacêutica vêm demonstrando [26]. Os primeiros estudos empregando QbD no desenvolvimento de tecnologias biomédicas [18, 19, 20, 21], no entanto, não utilizaram FMEA nas etapas do processo. O emprego de um modelo híbrido QbD-FMEA poderia fornecer contribuição adicional para a garantia de desempenho

e segurança minimizando ainda mais os riscos ao paciente.

## 1.1. Objetivos

### 1.1.1 Objetivo geral da pesquisa

O objetivo do presente trabalho é desenvolver uma estratégia combinada das ferramentas *Quality by Design* e *Failure Mode and Effects Analysis* aplicada ao desenvolvimento da tecnologia biomédica destinada à localização de objetos estranhos metálicos em pacientes, por meio de medições magnéticas utilizando sensores GMI de alta sensibilidade e baixo custo [24, 25]. As etapas da abordagem QbD-*Fuzzy* implementada à tecnologia biomédica em desenvolvimento [21] foco do presente trabalho, são adaptadas para incorporar a estratégia FMEA [27].

### 1.1.2 Objetivos específicos

São objetivos específicos desta pesquisa

1. Investigar, na literatura científica, os fundamentos conceituais associados às ferramentas QbD e FMEA; identificar os documentos normativos e regulatórios, assim como diretrizes internacionais aplicáveis ao uso das ferramentas da qualidade no setor da saúde e à confiabilidade da tecnologia biomédica em desenvolvimento, destinada à localização de corpos estranhos metálicos.
2. Investigar as condições ótimas de funcionamento do equipamento de acordo com os parâmetros das ferramentas FMEA e QbD, realizando a análise de risco e seleção dos parâmetros críticos (TPP-CQA-CPP) relevantes para a segurança e desempenho na operação do transdutor magnético em desenvolvimento.
3. Analisar o impacto da aplicação da estratégia híbrida QbD-*Fuzzy*-FMEA na determinação dos parâmetros e atributos QbD cujo controle é prioritário para a garantia da confiabilidade do dispositivo médico em desenvolvimento, destinado à localização de objetos estranhos metálicos em pacientes.

## 1.2 Estrutura da dissertação

A presente dissertação encontra-se estruturada em 7 capítulos descritos a seguir:

- **Capítulo 1: Introdução.** Apresenta-se uma breve introdução ao QbD e FMEA, assim como a justificativa, relevância e objetivo da pesquisa.
- **Capítulo 2: QbD, FMEA** Descrevem-se as etapas associadas à aplicação das ferramentas da qualidade empregadas no desenvolvimento do trabalho.
- **Capítulo 3: Confiabilidade metrológica da tecnologia biomédica em desenvolvimento.** Apresentam-se as organizações internacionais e nacionais que contribuem para a confiabilidade da tecnologia biomédica em desenvolvimento.
- **Capítulo 4: Materiais e Métodos.** Descrevem-se os elementos necessários utilizados para a adaptação e implementação das abordagens *Quality by Design*, *Failure Mode and Effects Analysis*, ao desenvolvimento de um sistema de medição para localização de corpos estranhos.
- **Capítulo 5: Implementação das abordagens QbD-Fuzzy e FMEA.** Descrevem-se os resultados da implementação das abordagens *QbD-Fuzzy*, FMEA no desenvolvimento de um sistema de medição para localização de corpos estranhos.
- **Capítulo 6: Discussão, Conclusões e Trabalhos Futuros.** Discutem-se os resultados, apresentam-se as conclusões obtidas com os estudos realizados nesta dissertação, e propõem-se trabalhos futuros.

## 2.

### QbD e FMEA

Neste capítulo são descritos os fundamentos da abordagem das ferramentas *Quality by Design* e *Failure Mode And Effects* conforme vêm sendo utilizadas pela indústria farmacêutica e biotecnológica desde 2004 e 2009 respectivamente. Assim, na seção 2.1 apresenta-se a abordagem QbD; na seção 2.2, a ferramenta FMEA.

#### 2.1

##### *Quality by Design (QbD)*

A abordagem QbD é uma estratégia sistemática para o desenvolvimento farmacêutico, baseada em objetivos predefinidos, que enfatiza o conhecimento do produto, além da compreensão e controle do processo [16] QbD faz parte das iniciativas de garantia da qualidade destinadas a construir a qualidade dos produtos a partir do momento em que estes são desenvolvidos e que os processos de fabricação são estabelecidos.

O termo *Quality by Design*, cuja tradução é conhecida como “Qualidade baseada no projeto”, foi criada em 1992 pelo engenheiro eletricitista Josep Juran [28]. Juran alegou que os problemas estão relacionados à maneira como a qualidade é concebida no princípio, ou seja, desde seu desenvolvimento, garantindo e progredindo na empresa, graças a estratégias de controle apropriadas e para atividades de melhoria contínua [16].

No começo, a qualidade era limitada à inspeção de produtos; no entanto, foi complementada com o conceito de controle de qualidade sistemático e estatístico, consolidando o controle da qualidade total de Armand Feigenbaum [29].

*Quality by Design* é orientado pela validação de processos, sistemas automatizados, métodos analíticos e limpeza para garantir que os produtos atendam aos requisitos estabelecidos. Esta abordagem foi proposta pela primeira vez em 1992 por Joseph Juran em seu livro *Juran on Quality by design: the new steps for planning Quality into goods and services* [30].

O *International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human* (ICH), que contribui para os sistemas de qualidade

farmacêutica, desenvolveu três diretrizes destinadas à promoção de um sistema de qualidade farmacêutica harmonizado, aplicável durante todo o ciclo de vida do produto, com ênfase em uma abordagem científica e de gerenciamento de riscos: a ICH Q8 em desenvolvimento farmacêutico; a ICH Q9 em qualidade e gerenciamento de riscos; e a ICH Q10 em sistemas de qualidade, um complemento à ICH Q8 e à ICH Q9 [31, 32, 33].

### 2.1.1

#### Etapas para a implementação de *Quality by Design*

Os elementos da abordagem incluem a definição e identificação das etapas de *Target Product Profile* (TPP), os *Critical Quality Attributes* (CQAs), a delimitação das faixas de variabilidade dos *Critical Process Parameters* (CPPs), a configuração do *Design Space*, a etapa de *Control Strategy*. A figura 1 ilustra a sequência de etapas para implementação da abordagem QbD:

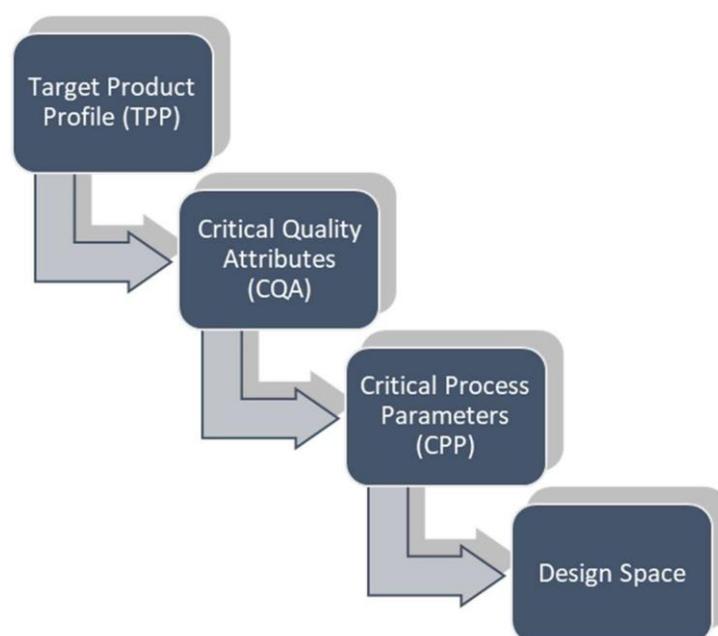


Figura 1. Etapas para implementar QbD.

#### 2.1.1.1

##### **Target Product Profile (TPP)**

De acordo com a *World Health Organization* (WHO) [34], o *Target Product Profile* (TPP) descreve o perfil ou características desejadas de um produto e indica os atributos desejados dos produtos, incluindo as características relacionadas com a segurança e a eficácia. Na indústria os TPPs são usados como ferramenta de

planejamento que orientam o desenvolvimento em direção às características desejadas adicionalmente no contexto da saúde pública, estabelecendo as metas da pesquisa e do desenvolvimento de produtos.

De acordo com [35, 36], o TPP pode desempenhar um papel central nos processos para o desenvolvimento de medicamentos, como otimização, planejamento e tomada de decisão, e elaboração de estratégias de pesquisa clínica, podendo ser usado para projetar ensaios clínicos e estudos de segurança.

#### 2.1.1.2

##### ***Critical Quality Attributes (CQAs)***

Pela definição da ICH Q8, os *Critical Quality Attributes* (CQAs) são um atributo físico, propriedade ou características químicas, biológicas ou microbiológica que deve estar dentro de um limite, faixa ou distribuição adequados para garantir a qualidade desejada do produto. Os CQAs são subconjuntos de TPPs com potencial de serem alterados pela alteração nas variáveis de formulação ou processo [31, 32, 33, 37, 38].

Os CQAs são subjacentes ao princípio ativo, excipientes, intermediários ou produto final [31].

Os CQAs podem ser identificados pela avaliação do seu impacto potencial variação da qualidade final, na segurança do utilizador e na eficácia do produto e são suscetíveis de alterações pelos mais diversos fatores, justificando assim a sua cuidadosa monitorização [39, 40]. O que é crítico num atributo tem associação com a gravidade do dano ao usuário se o produto ficar aquém do limite estipulado [35]. Embora não haja um processo consensual sobre como estabelecer estes atributos [36, 38, 39, 40, 41], pode-se recorrer a conhecimentos prévios (estudos de laboratório), experiências (clínicas/não-clínicas) e à avaliação do risco de forma a estabelecer relações funcionais dos CPPs que afetam os CQAs [31] [41]. Só à medida que se progride no ciclo de vida do produto, adquirindo-se um maior conhecimento e maior número de informações (com recurso às ferramentas acima descritas), é que se poderá determinar se um CQA era potencial ou real.

#### 2.1.1.3

##### ***Critical Process Parameters (CPPs)***

*Critical Process Parameters* (CPP) são os parâmetros de processo cuja variabilidade tem impacto em um CQA e que, portanto, precisam ser monitorados

ou controlados para assegurar que o processo produza a qualidade desejada do produto, esses parâmetros afetam os CQAs.

#### 2.1.1.4

##### ***Design Space***

De acordo com [31], a definição do *Design Space* é a combinação multidimensional e a interação de variáveis de entrada (por exemplo, atributos materiais) e parâmetros de processo que foram demonstrados para oferecer garantia de qualidade. O *Design Space* define os limites, nos quais os parâmetros individuais podem ser alterados sem causar mudanças indesejadas nas propriedades do produto final. Deve-se notar que, se ocasionalmente, uma dimensão do *Design Space* estiver fora dos limites, ela não resultam automaticamente em qualidade inaceitável do produto.

## 2.2

### ***Failure Mode and Effect Analysis (FMEA)***

Em [42], afirma-se que a metodologia FMEA é uma técnica e alternativa para gerenciamento de riscos que permite seu direcionamento para análises de identificação, avaliação e prevenção de possíveis falhas. A abordagem reduz os riscos associados ao uso dos dispositivos médicos, permitindo que a análise dos efeitos corresponda ao estudo das consequências das falhas, maximizando a prestação de serviço e a satisfação de usuários do produto [42].

FMEA é um método preventivo e sistemático que ajuda a priorizar as ações necessárias para antecipar possíveis riscos, permitindo analisar e prevenir a ocorrência de eventos e/ou incidentes adversos. Esta metodologia detecta e elimina problemas de forma sistemática e total, mediante o reconhecimento das falhas potenciais, causas associadas com o *design* e manufatura de um produto [43, 44].

Através da FMEA, pode-se reconhecer que algumas situações são evitáveis e previsíveis; é por isso que em muitas instituições médicas é usada como uma ferramenta com a qual os riscos à saúde podem ser previstos e como um sistema projetado para reduzir seu impacto.

## 2.2.1 Fatores da FMEA

Para a construção da FMEA é importante identificar os modos de falha, suas causas, efeitos e os critérios de abordagem das falhas: Gravidade, Ocorrência (frequência) e Detectabilidade (possibilidade de ser detectada). Dentro de cada critério, as falhas são equacionadas e valoradas segundo pontuação entre 1 e 10, estabelecido de acordo com [45, 46].

**2.2.1.1 Gravidade (G):** É a gravidade da falha percebida pelo usuário, para isso são considerados os critérios mostrados na tabela 1.

Tabela 1. Gravidade do efeito do modo de falha, Fonte [45].

Efeito	Critério: gravidade do efeito	Índice
<b>Mínimo</b>	O efeito da falha pode não ser reconhecido e não comprometer o tratamento ou função, não havendo dano e nem aumento da internação e do nível de cuidado	<b>1</b>
<b>Pequeno</b>	O efeito da falha pode só ser reconhecido por pessoal altamente capacitado, exigindo maior monitoramento, mas pode não comprometer nenhuma função e não causar dano.	<b>2</b>
		<b>3</b>
<b>Médio</b>	O efeito da falha pode causar dano temporário ao paciente, exigindo monitoramento e avaliação especializada.	<b>4</b>
	O efeito da falha pode causar dano temporário ao paciente, exigindo monitoramento, avaliação especializada e prolongamento da hospitalização.	<b>5</b>
	O efeito da falha pode causar dano temporário ao paciente, exigindo monitoramento, avaliação especializada, uso de antídotos ou aplicação de outros medicamentos para reverter o dano, interferindo no tratamento de base, com prolongamento da hospitalização.	<b>6</b>
<b>Alto</b>	O efeito da falha pode resultar em intervenção para manter a vida do paciente com baixo risco de óbito/ sequelas.	<b>7</b>
	O efeito de falha pode resultar em intervenção para manter a vida do paciente com médio risco de óbito/ sequelas, necessitando de monitoramento e medidas especiais em Unidade de Terapia Intensiva (UTI)	<b>8</b>
<b>Muitoalto</b>	O efeito da falha pode resultar em intervenção para manter a vida do paciente com alto risco de óbito/ sequelas, necessitando de monitoramento e medidas especiais em UTI.	<b>9</b>

O efeito da falha pode resultar em dano permanente defunção - sensorial, motora, psicológica ou intelectual, ou pode resultar na morte do paciente.	<b>10</b>
---	-----------

**2.2.1.2 Ocorrência (O):** É a probabilidade de ocorrer um modo de falha, a classificação da referida probabilidade é levada em consideração na tabela 2.

Tabela 2. Probabilidade de ocorrência da causa de falha, fonte [45]

Probabilidade de falha	Critério	Nota
<b>Remota ou inexistente: Quase impossível</b>	É mínima a probabilidade de ocorrência, processos semelhantes, de maneira geral, não apresentam este tipo de falha/evento.	<b>1</b>
<b>Baixa ou relativamente baixa</b>	É pequena a probabilidade de ocorrência; processos semelhantes de maneira geral não apresentam este tipo de falha/evento.	<b>2</b>
		<b>3</b>
<b>Médio</b>	É média a probabilidade de ocorrência; processos semelhantes de maneira geral, apresentam, ocasionalmente, este tipo de falha/evento.	<b>4</b>
		<b>5</b>
		<b>6</b>
<b>Alta probabilidade ou frequente</b>	É alta a probabilidade de ocorrência; processos semelhantes de maneira geral, apresentam com frequência este tipo de falha/evento.	<b>7</b>
		<b>8</b>
<b>Muito alto ou extremamente alta: quase inevitável</b>	É muito alta a probabilidade de ocorrência; processos semelhantes de maneira geral, apresentam este tipo de falha/evento.	<b>9</b>
		<b>10</b>

**2.2.1.3 Detecção (D):** É a probabilidade de o erro não ser detectado antes da utilização do produto, isso é determinado pelos aspectos são mencionados na tabela 3.

Tabela 3. Probabilidade de detecção do efeito do modo de falha, fonte [45]

Detecção	Critério	Nota
<b>Muito alto: certo de detectar</b>	Alta possibilidade de detecção. O sistema não permite que o processo continue	<b>1</b>
<b>Alto: probabilidade alta de detecção</b>	Grande possibilidade de detecção. Há tripla checagem em locais diferentes	<b>2</b>
	Grande possibilidade de detecção. Há dupla checagem em locais diferentes.	<b>3</b>
	Razoável possibilidade de detecção. Há dupla checagem no mesmo local.	<b>4</b>

<b>Médio: probabilidade moderada de detecção</b>	Razoável possibilidade de detecção. Há checagem cuidadosa.	<b>5</b>
	Razoável possibilidade de detecção. Há dupla checagem com sobrecarga de trabalho	<b>6</b>
<b>Pequeno: probabilidade baixa de detecção</b>	Pequena possibilidade de detecção. A checagem é muito rápida.	<b>7</b>
	Pequena possibilidade de detecção. Não há checagem.	<b>8</b>
<b>Mínimo: quase certo de não detectar</b>	Mínima possibilidade de detecção.	<b>9</b>
	Possibilidade de detecção nula	<b>10</b>

#### 2.2.1.4

#### Número de prioridade de riscos (NPR)

Indica a probabilidade de que uma falha possa causar um evento adverso, por esse motivo é usada para priorizar a causa potencial da falha e, assim, estabelecer possíveis ações de melhoria. O cálculo do NPR é determinado por meio do produto entre gravidade, ocorrência e detecção (equação 1).

$$NPR = G * O * D \quad (1)$$

De acordo com [44], o limite do valor máximo de NPR para uma razão de 1 a 10, pode ser determinado da seguinte forma:  $10 (S) \times 10 (O) \times 10 (D) = 1000$ . A empresa espera que a confiança estatística dessa ferramenta seja de 90 %, ou seja, 90 % do maior valor de NPR processado, então 90 % de 1000 é igual a 900; subtraia 900 de 1000 e obtemos o valor de 100. Isso significa que o risco de NPR igual ou superior a 100 deve ser perseguido. Além disso, o autor [44], o limite amplamente utilizado pela empresa é um valor NPR igual ou superior a 100 para perseguir riscos e medidas de mitigação recomendadas.

A matriz de risco utilizada para a hierarquia dos modos de falha é mostrada na tabela 4. Na matriz, um risco é considerado por dois critérios: sua probabilidade de ocorrência e o impacto que trará (gravidade). Ao avaliar um risco que é uma ameaça, determinamos o nível de probabilidade e o impacto, a matriz usará as linhas e colunas para determinar a gravidade do risco, que pode ser baixo, médio, alto e crítico.

Tabela 4. Matriz de criticidade [47]

		Matriz de criticidade do FMEA									
S	10	100	200	300	400	500	600	700	800	900	1000
	9	81	162	243	324	405	486	567	648	729	810
	8	64	128	192	256	320	384	448	512	576	640
	7	49	98	147	196	245	294	343	392	441	490
	6	36	72	108	144	180	216	252	288	324	360
	5	25	50	75	100	125	150	175	200	225	250
	4	16	32	48	64	80	96	112	128	144	160
	3	9	18	27	36	45	54	63	72	81	90
	2	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40
	1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
		O									

onde: verde para baixo valores, amarelo para médio, laranja para alto e vermelho para crítico.

### 3.

## **Confiabilidade metrológica da tecnologia biomédica em desenvolvimento.**

Neste capítulo são caracterizadas as principais organizações internacionais e nacionais vinculadas à preservação de aspectos metrológicos, de segurança e desempenho, para assegurar a confiabilidade de dispositivos para uso no setor da saúde. Na seção 3.1, apresentam-se as organizações internacionais e, na 3.2, as nacionais.

### 3.1.

## **Organizações internacionais**

### 3.1.1

#### **BIPM**

O Bureau Internacional de Pesos e Medidas (BIPM - *Bureau International des Poids et Mesures*) é uma organização intergovernamental criada pela Convenção do Metro (*Convention du Mètre*) no dia 20 de maio de 1875 na França, responsável por manter o Sistema Internacional de Unidades (SI) [48]. Desde 10 de março de 2022 está composto por 63 Estados Membros e 38 Estados Associados, incluindo o Brasil. Os estados membros atuam em conjunto sobre questões relacionadas à ciência e padrões de medida. Sua finalidade é estabelecer uma autoridade internacional no campo da metrologia, para estabelecer as bases de um sistema único de medidas, o SI.

O *International Committee for Weights and Measures* (CIPM) tem dezoito membros, cada um de um estado diferente. Os responsáveis por este comitê apresentam um relatório anual sobre a situação administrativa e financeira do BIPM aos governos dos Estados Membros. A principal tarefa do CIPM é assegurar a uniformidade mundial das unidades de medida, atuando diretamente ou por meio da apresentação de propostas à *General Conference on Weights and Measures* (CGPM).

O SI foi estabelecido em 1960 em termos de um conjunto de sete unidades de base: comprimento (metro [m]), massa (quilograma [kg]), tempo(segundo [s]), intensidade de corrente elétrica (ampere [A]), temperatura termodinâmica (kelvin [K]), quantidade de matéria (mol [mol]) e intensidadeluminosa (candela [cd] [49].

A partir de maio de 2019, com base nas decisões da 26ª reunião daCGPM realizada em 2018, foram feitas várias mudanças importantes, introduzindo uma nova abordagem para definir as sete unidades de base do SI a partir de constantes da natureza.

O BIPM tem como objetivos fundamentais:

- a. Estabelecer e manter padrões de referência adequados para uso internacional;
- b. Coordenar as comparações internacionais de padrões nacionais de medição através dos Comitês Consultivos do CIPM, assumindo a coordenação de comparações selecionadas da mais alta prioridade erealizando o trabalho científico necessário para que isso possa ser feito;
- c. Fornecer calibrações para os Estados Membros;
- d. Coordenar as atividades entre os institutos nacionais de metrologia (NMIs- *National Metrology Institutes*) dos Estados Membros;
- e. Organizar reuniões científicas para atender às necessidades existentes e futuras na indústria, ciência e sociedade em relação ao sistema de medidas em uso; e
- f. Informar à comunidade científica, por meio de publicações e reuniões, sobre questões relacionadas com a Metrologia e seus benefícios [48].

### 3.1.2 OIML

A *International Organization of Legal Metrology* (OIML — *Organisation Internationale de Métrologie Légale*) é uma organização intergovernamental fundada em 1955, com o objetivo de promover a harmonização dos procedimentos no âmbito da metrologia legal [50].

As duas principais categorias de publicações da OIML são:

- Recomendações internacionais (OIML R): são modelos de regulamentos que estabelecem as características metrológicas exigidas de certos instrumentos de medição e que especificam métodos e equipamentos para verificar sua conformidade [51].
- Documentos Internacionais (OIML D): são de natureza informativa e destinados a melhorar o trabalho dos serviços de metrologia [51].

Os Comitês e Subcomitês Técnicos são compostos por representantes dos países membros da OIML, de organizações internacionais técnicas e de normalização, associações de fabricantes e organismos reguladores regionais responsáveis pela obtenção de consensos internacionais na comunidade de metrologia legal. O objetivo desse comitê é estabelecer diretrizes técnicas internacionais para o desempenho metrológico e avaliar os procedimentos de ensaios dos instrumentos de medição sujeitos a controles legais [50].

Em relação ao setor saúde, a OIML tem o comitê técnico TC 18 denominado “*Medical measuring instruments*”, Possui 6 membros participantes e 16 membros observadores entre os quais o Brasil faz parte. Este comitê técnico possui 4 subcomitês, *blood pressure instruments* (SC 1), *Medical thermometers* (SC2), *Measuring instruments for medical laboratories* (SC 5) e *Bio-electrical instruments* (SC 4). O SC 4 está diretamente associado ao tema do presente trabalho, que envolve o desenvolvimento de dispositivo eletromédico para medição de campo magnético e diagnóstico por imagem. No entanto, o SC 4 não apresenta publicação relativa à medição de densidade de fluxo magnético, assim como nenhum outro comitê técnico da OIML.

Considerando as publicações de todos os comitês técnicos da OIML, as

recomendações internacionais voltadas ao setor da saúde são apresentadas na tabela

5.

Tabela 5. Recomendações internacionais da OIML

<i>Referencia</i>	<i>Titulo</i>	<i>Edição</i>	<i>TC/SC</i>
R7	Termômetros clínicos de mercúrio - em vidro com dispositivo máx. ( <i>Clinical thermometers Mercury-in-glass with maximum device</i> ).	1979	TC 18/ SC 2
R16	Esfigmomanômetros ( <i>Sphygmomanometers</i> )	2002	TC 18/ SC 1
R26	Seringas médicas ( <i>Medical syringes</i> )	1978	TC 18/SC 5
R 78	Tubos de Westergren para medição da taxa de sedimentação de eritrócitos ( <i>Westergren tubes for measurement of erythrocyte sedimentation rate</i> )	1989	TC 18/SC 5
R89	Eletroencefalógrafos - Características metrológicas - Métodos e equipamentos para verificação ( <i>Electroencephalographs – Metrological characteristics – Methods and equipment for verification</i> )	1999	TC 18/ SC 4
R90	Eletroencefalógrafos - Características metrológicas - Métodos e equipamentos para verificação ( <i>Electroencephalographs – Metrological characteristics – Methods and equipment for verification</i> )	1990	TC 18/ SC 4
R 93	Focímetros ( <i>Focimeters</i> )	1990	TC 14
R 101	Manômetros indicadores e registradores de pressão, manômetros 45acum e manômetros de pressão-vácuo com elementos sensores elásticos ( <i>instrumentos comuns</i> ) ( <i>Indicating and recording pressure gauges, 45acum gauges and pressure-vacuumgauges with elastic sensing elements (ordinary instruments)</i> )	1991	TC 10/SC 2
R 103	Instrumentos de medição para resposta humana à vibração ( <i>Measuring instrumentation for human response to vibration</i> )	1992	TC 13
R 104	Audiômetros de tom puro (incluindo os Anexos A a E) ( <i>Pure-tone audiometers (including Annexes A to E)</i> )	1993	TC 13

R 109	Manômetros e manômetros de 45acum com elementos sensores elásticos (instrumentos padrão) ( <i>Pressure gauges and 45acum gauges with elastic sensing elements (standard instruments)</i> )	1993	TC 10/SC 2
R 110	Balanços de pressão ( <i>Pressure balances</i> )	1994	TC 10/ SC 1
R 114	ermômetros elétricos clínicos para medição contínua ( <i>Clinical electrical thermometersfor continuous measurement</i> )	1995	TC 18/ SC 2
R 115	ômetros elétricos clínicoscom dispositivo máximo ( <i>Clinical electrical thermometerswith maximum device</i> )	1995	TC 18/ SC 2
R 122	Equipamento para audiometria de voz ( <i>Equipment for speech audiometry</i> )	1996	TC 13
R 123	Espectrômetros de fluorescência de raios X portáteis e transportáveis para a medição de campo de poluentes elementais perigosos ( <i>Portable and transportable X- ray fluorescence spectrometersfor field measurement of hazardous elemental pollutants</i> )	1997	TC 16/SC 4
R 126	Analisadores de respiração evidentes ( <i>Evidential breath analyzers</i> )	2012	TC 17/SC 7
R 128	Ergômetros para trabalho de manivela de pé ( <i>Ergometers for foot crank work</i> )	2020	TC 18
R 133	Termômetros de líquido em vidro ( <i>Liquid-in-glass thermometers</i> )	2002	TC 11/SC 2
R 135	Espectrofotômetros para laboratórios médicos ( <i>Spectrophotometers for medical laboratories</i> )	2004	TC 18/SC 5
R 137	Medidores de gás ( <i>Gas meters</i> )	2012	TC 8/SC 7
R 143	<i>Instrumentos para a medição contínua de SO2 em emissões de fontes estacionárias (Instruments for the continuousmeasurement of SO2 in stationary source emissions)</i>	2009	TC 16/SC 1
R 144	Instrumentos para a medição contínua de CO e NOx em emissões de fontes estacionárias ( <i>Instruments for the continuous measurement of CO and NOx in stationary source emissions</i> )	2013	TC 16/SC 1
R 145	Instrumentos oftálmicos - Tonômetros de impressão e de aplicação ( <i>Ophthalmic instruments - Impression and applanation Tonometers</i> )	2015	TC 18

### 3.1.3 OMS

A Organização Mundial da Saúde (OMS), em inglês: World Health Organization - WHO, foi criada no dia 7 de abril de 1948 com a participação de 55 países. Posteriormente, dada a importância desta data, esse dia foi oficializado como o Dia Mundial da Saúde. Na atualidade, a OMS possui 194 Estados-Membros [52]. O objetivo da OMS, de acordo com sua constituição, é garantir a todas as pessoas o mais elevado nível de saúde.

Na área dos dispositivos médicos, a OMS conta com a avaliação de tecnologia em saúde, em inglês *Health technology assessment* (HTA), a qual tem referenciais sistemáticos em ensaios para análise de propriedades, efeitos, e/ou impactos da tecnologia biomédica [53].

A OMS organiza o WHO *Global Forum on Medical Devices*. O primeiro Fórum Global foi realizado em Bangkok, em 2010, e o segundo em Genebra, em 2013, que contou com cerca de 700 participantes de 110 Estados-Membros. O 3º Fórum Global sobre Dispositivos Médicos foi organizado em Genebra, de 10 a 12 de maio de 2017, no Centro de Conferências de Genebra. Ademais, destaca-se que os Estados-Membros reconheceram na resolução WHA 60.29/2007 - Health Technologies e na WHA 67.20/2014 - Regulatory system strengthening for medical products que dispositivos médicos são indispensáveis para a prestação de cuidados de saúde [54].

#### ***International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection***

A ICNIRP é uma organização sem fins lucrativos com uma missão científica, registrada em Munique, Alemanha. É formalmente reconhecida como um ator oficial colaborador não estatal pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e pela Organização Internacional do Trabalho (OIT) [55].

A ICNIRP visa à proteção das pessoas e do meio ambiente contra os efeitos adversos da radiação não ionizante (NIR). Para este fim, a ICNIRP desenvolve e divulga diretrizes com base científica sobre limites de exposição às radiações não ionizantes.

O material mais relevante para o presente trabalho, considerando sistema

de medição em desenvolvimento é listado a seguir:

\* Diretrizes da ICNIRP para limitar a exposição a campos elétricos e magnéticos variáveis no tempo (1 Hz - 100 kHz) [56].

\*Campos elétricos, magnéticos e eletromagnéticos (até 300 GHz) (última atualização em 1998, com revisão em andamento [56].

\*ICNIRP *Guidelines on Exposure Limits for Static Magnetic Fields* (Diretrizes ICNIRP sobre limites de exposição para campos magnéticos estáticos) [56].

### 3.1.4 ISO

A Organização Internacional de Normalização, em inglês *International Organization for Standardization* (ISO), é uma organização internacional não governamental que reúne mais de uma centena de organismos nacionais de normalização. Tem 167 membros e 781 comitês técnicos e subcomissões para cuidar do desenvolvimento de normas técnicas internacionais.

A ISO foi criada no dia 23 de fevereiro de 1947, quando delegados de 25 países se reuniram no Instituto de Engenheiros Civis em Londres e decidiram criar uma organização com o objetivo de facilitar, em âmbito mundial, a coordenação e a unificação de normas industriais [57].

A ISO publicou 22878 normas internacionais e documentos relacionados, cobrindo cada indústria desde a tecnologia, agricultura e o cuidado médico [58].

A ISO é encarregada de criar normas internacionais, no caso de Brasil, a Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT) é a encarregada de implementar as normas criadas pela ISO, um exemplo da implementação de uma norma técnica da ISO utilizada no Brasil é ABNT NBR ISO 14981:2009 produtos para a saúde — Aplicação de gerenciamento de risco a produtos para a saúde[58].

Dentre as inúmeras normas vigentes voltadas aos dispositivos médicos e o setor da saúde, publicada por diversos comitês técnicos especializados da ISO, um grupo de normas técnicas relevantes são listadas na tabela 6 a seguir [58]:

Tabela 6. Normas técnicas relevantes

Referência	Ano	Título	Comitê técnico
ISO 14971	2007	Dispositivos médicos - Aplicação da gestão de risco para dispositivos médicos <i>Dispositivos (Medical devices- Application of risk management to medical Devices)</i>	CTN 111
ISO 13485	2016	Dispositivos médicos - Sistemas de gerenciamento de qualidade - Requisitos para regulamentação Propósitos <i>(Medical devices- Medical devices — Quality management systems — Requirements for regulatory Purposes)</i>	ISO/TC 210 - <i>Quality management and corresponding general aspects for medical devices</i>
ISO 16142	2016	Dispositivos médicos - Princípios essenciais reconhecidos de segurança e desempenho de dispositivos médicos - Parte 1: Princípios essenciais gerais e princípios essenciais específicos adicionais para todos os dispositivos médicos não CDIs e orientação sobre a seleção de normas <i>(Medical devices — Recognized essential principles of safety and performance of medical devices — Part 1: General essential principles and additional specific essential principles for all non-IVD medical devices and guidance on the selection of standards)</i>	ISO/TC 210 - <i>Quality management and corresponding general aspects for medical devices</i>
ISO 9001	2015	Sistemas de gestão de qualidade - Requisitos <i>(Quality management systems – Requirements)</i>	CTN 66/SC 1 - Sistemas de gestão
ISO 31004	2015	Gerenciamento de risco - Orientação <i>(Risk management — Guidance)</i>	CTN 307 - Gestão de risco

ISO 1828	2012	Informática sanitária - Estrutura categórica para sistemas terminológicos de procedimentos cirúrgicos ( <i>Health informatics — Categorical structure for terminological systems of surgical procedures</i> )	ISO/TC 215 - <i>Health informatics</i>
ISO 22367	2020	Laboratórios médicos - Aplicação da gestão de riscos aos laboratórios médicos ( <i>Medical laboratories- Application of risk management to medical laboratories</i> ).	ISO/TC 212 - <i>Clinical laboratory testing and in vitro diagnostic test systems</i>
ISO 10993	2018	Biológicos e clínicos avaliação de dispositivos médicos ( <i>Biological and clinical evaluation of medical devices</i> )	ISO/ TC 194
ISO 14971	2019	Gestão de qualidade e aspectos gerais correspondentes aos dispositivos médicos ( <i>Quality management and corresponding general aspects for medical devices</i> )	ISO/ TC 210

### 3.1.5 IEC

A Comissão Eletrotécnica Internacional (IEC), em inglês, *International Electrotechnical Commission* (IEC), foi fundada em 1906. É uma organização líder mundial para a preparação e publicação de Normas Internacionais para todas as tecnologias elétricas, eletrônicas e relacionadas. Estes são conhecidos coletivamente como "eletrotecnologia". A IEC é uma das três organizações irmãs globais (IEC, ISO, ITU) que desenvolvem normas técnicas internacionais. A com a ISO (Organização Internacional para normalização) ou ITU (União Internacional de Telecomunicações) visa garantir que as Normas técnicas Internacionais se encaixem perfeitamente e se complementem [59].

A IEC tem 107 comitês técnicos e 100 subcomitês. O comitê técnico 62 (TC 62: equipamento elétrico na prática médica) é responsável pela confecção de normas internacionais e relatórios técnicos referentes à fabricação, utilização e aplicação de

equipamentos elétricos utilizados na área médica e prevenção de eventos adversos em pacientes, operadores e no meio-ambiente.

O TC 62 se subdivide em quatro subcomitês:

- SC 62 A (aspectos comuns do equipamento elétrico usado na prática médica)
- SC 62 B (Equipamento de diagnóstico por imagem)
- SC 62 C (Equipamento para radioterapia, medicina nuclear edosimetria de radiação)
- SC 62 D (Equipamento eletromédico)

A IEC publicou uma série de normas técnicas conhecidas como IEC 60601 destinadas à segurança e desempenho de equipamentos eletromédicos [60]. A norma técnica IEC 60812:2018 *Failure modes and effects analysis* (FMEA and FMECA), explica como a FMEA, incluindo a variante envolvendo a análise de modos de falha, efeitos e de criticalidade (FMECA), são planejados, executados, documentados e mantidos. De acordo com a IEC 60812, o objetivo da FMEA é estabelecer como os itens ou processos podem não desempenhar a sua função, de modo a que quaisquer necessidades de correção possam ser detectadas e potenciais falhas prevenidas.

## 3.2 Organizações nacionais

No Brasil, as organizações que se destacam na ação regulamentadora e normativa nacional, particularmente relevantes para garantir a confiabilidade, desenvolvimento e medição de equipamentos médicos são descritas nas seções 3.2.1 (INMETRO), 3.2.2 (ANVISA) e 3.2.3 (ABNT).

### 3.2.1 INMETRO

O Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia (INMETRO) é uma autarquia federal, vinculada à Secretaria Especial de Produtividade, Emprego e Competitividade, do Ministério da Economia. O Instituto 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) [61].

Objetivando integrar uma estrutura sistêmica articulada, o Sinmetro, o Conmetro e o Inmetro foram criados pela Lei 5.966, de 11 de dezembro de 1973, cabendo a este último substituir o então Instituto Nacional de Pesos e Medidas (INPM) e ampliar significativamente o seu raio de atuação a serviço da sociedade brasileira [61].

De acordo com [62], o INMETRO possui 12 divisões: divisão de Metrologia Acústica e Vibrações (Diavi), Divisão de Metrologia Química e Térmica (Dquim), divisão de Metrologia Mecânica (Dimec), Divisão de Metrologia óptica (Diopt), Divisão de Metrologia de Materiais (Dimat), Divisão de Metrologia em Dinâmica de Fluidos (Dinam), Divisão de Metrologia em Telecomunicações (Ditel) e divisão de metrologia elétrica (Diele), Divisão de metrologia aplicada às ciências da vida (Labio, Lamac, Lamic, Lamav, LQBIO), divisão de Metrologia Legal; divisão de Metrologia das Radiações Ionizantes (LNMRI) vinculado ao Instituto de Radioproteção e Dosimetria (IRD), Divisão de tempo e frequência do observatório nacional (ON).

Considerando a tecnologia em desenvolvimento para medição de campo magnético analisada no presente trabalho, destaca-se a divisão Diele para promover rastreabilidade metrológica às unidades pertinentes. A Diele é composta por seis laboratórios de referência responsáveis pela realização, manutenção e disseminação das unidades elétricas e pela guarda, conservação e rastreabilidade dos padrões nacionais de dez grandezas elétricas. Dentro desses laboratórios, o Laboratório de Magnetismo e Campo Elétrico e Magnético (LAMCE) provê rastreabilidade metrológica para a grandeza de interesse, densidade de fluxo magnético.

O LAMCE assegura rastreabilidade metrológica nacional à grandeza de densidade de fluxo magnético com frequência abaixo de 50 kHz e densidade de fluxo magnético AC entre 1,1  $\mu\text{T}$  e 1000  $\mu\text{T}$ , com uma faixa de incerteza relativa expandida de 2 % a 5,2 % (tabela de incertezas utilizando bobina de Helmholtz e frequência de 50 Hz e 60 Hz) [62].

### 3.2.2

#### **ANVISA**

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária, criada pela Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, é uma autarquia sob regime especial, que tem sede e foro no Distrito Federal, e está presente em todo o território nacional por meio das coordenações de portos, aeroportos, fronteiras e recintos alfandegados [63].

A ANVISA tem por finalidade institucional promover a proteção da saúde da população, por intermédio do controle sanitário da produção e consumo de produtos e serviços submetidos à vigilância sanitária, inclusive dos ambientes, dos processos, dos insumos e das tecnologias a eles relacionados, bem como o controle de portos, aeroportos, fronteiras e recintos alfandegados [63].

A ANVISA 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 para a melhoria da qualidade de vida da população brasileira. A Agência regulamenta o uso das normas emitidas pela Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT) para a área da saúde. Com esse fim foi emitida a Resolução RDC nº 185:2001, 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 [64].

A resolução RDC nº 36 de 2013 tem por objetivo instituir ações para a promoção da segurança do paciente e a melhoria da qualidade nos serviços de saúde.

Os equipamentos eletromédicos no Brasil, antes de serem lançados ao mercado, precisam estar registrados pela ANVISA. Essa exigência implica uma prévia certificação de conformidade a normas técnicas específicas, emitida por Organismos de certificação de produtos (OCP), acreditados pelo INMETRO [3].

### 3.2.3

#### ABNT

A Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT) é o foronacional de normalização por reconhecimento da sociedade brasileira. Foi fundada em 28 de setembro de 1940. Entidade privada e sem fins lucrativos, a ABNT é membro fundador da ISO, da *Comisión Panamericana de Normas Técnicas (COPANT)* e da *Asociación Mercosur de Normalización (AMN)*. Desde a sua fundação, é também membro da *International Electrotechnical Commission (IEC)*. A ABNT é responsável pela elaboração das Normas Brasileiras (ABNT NBR), elaboradas por seus Comitês Brasileiros (ABNT/CB), Organismos de Normalização Setorial (ABNT/ONS) e Comissões de Estudo Especiais (ABNT/CEE) [65].

A ABNT tem 60 comitês técnicos os quais são órgãos de coordenação,

planejamento e execução das atividades de normalização técnica relacionadas com o seu âmbito de atuação [66].

O Comitê Brasileiro Odonto- Médico- Hospitalar tem como âmbito de atuação compreendendo produtos correlatos de saúde tais como: materiais, artigos, aparelhos, dispositivos, instrumentos e acessórios cujo uso ou aplicação na prática médica, hospitalar, odontológica e de laboratório estejam associados às ações e serviços de saúde, no que concerne à terminologia, requisitos, métodos de ensaio e generalidades. Excluindo-se a normalização de radiação não-ionizante que é de responsabilidade do ABNT/CB-20 [67] .

As normas da ABNT adaptadas para equipamentos médicos relacionados à tecnologia em desenvolvimento são listadas na tabela 7.

Tabela 7. Normas da ABNT para equipamentos médicos

Norma		ano	Título
ABNT NBR IEC60601- 1-2		2017	Equipamento eletromédico Parte 1-2: Requisitos gerais para segurança básica e desempenho essencial - Norma Colateral: Perturbações eletromagnéticas - Requisitos e ensaios
ABNT 31004	ISO/TR	2015	Gestão de riscos- Guia para implementação da ABNT NBR ISO 31000
ABNT 31010	NBR IE C	2021	Avaliação de Riscos
ABNT 13485	NBR IS O	2016	Produtos para saúde- Sistemas de gestão da qualidade. -Requisitospara fins regulamentares
ABNT 14971	NBR IS O	2020	Versão Corrigida:2020. Dispositivos médicos — Aplicação de gerenciamento de risco a dispositivos médicos
ABNT 16142-1	NBR IS O	2021	Dispositivos médicos — Princípios essenciais reconhecidos de segurança e desempenho de dispositivos médicos

ABNT 60601-1	NBR IEC	2010	Equipamento eletromédico Parte 1: Requisitos gerais para segurança básica e desempenho essencial
ABNT 1-6	NBR IEC60601-	2011	Versão Corrigida 2013 — Equipamento eletromédico — Parte 1-6: Requisitos gerais para segurança básica e desempenho essencial — Norma colateral: Usabilidade
ABNT 1-8	NBR IEC60601-	2014	Versão Corrigida 2015 — Equipamento eletromédico — Parte 1-8: Requisitos gerais para segurança básica e desempenho essencial — Norma colateral: Requisitos gerais, ensaios e diretrizes para sistemas de alarme em equipamentos eletromédicos e sistemas eletromédico

## 4

### **Materiais e Métodos**

Neste capítulo descrevem-se os elementos utilizados para a adaptação e implementação das abordagens *Quality by Design* e *Failure Mode and Effects Analysis* ao desenvolvimento de um sistema de medição para localização de corpos estranhos. Na seção 4.1, apresentam-se as principais características do dispositivo em desenvolvimento, a seção 4.2 corresponde à elaboração do diagrama de Ishikawa, e nas seções seguintes apresenta-se o desenvolvimento da conjugação das abordagens QbD e FMEA. O sistema combinado é proposto com o objetivo de contribuir para a aplicação mais ampla da ferramenta da qualidade no desenvolvimento de tecnologias para fins biomédicos e garantia do atendimento a todos os princípios biometrológicos [3].

A metodologia desenvolvida neste trabalho se baseia nos dados gerados nos estudos realizados pela equipe do Laboratório de Biometrologia da PUC-Rio [17, 18], no qual foi implementada a ferramenta do *Quality by Design* (QbD) para o desenvolvimento de tecnologia biomédica, aplicada no sistema de detecção de corpos estranhos metálicos que também é o objeto de estudo do presente trabalho. Uma breve descrição deste dispositivo em desenvolvimento é apresentada a seguir, na seção 4.1.

#### **4.1 Sistema em desenvolvimento para localização de corpos estranhos metálicos em pacientes**

O dispositivo em desenvolvimento que é estudado no presente trabalho baseia-se numa técnica de localização previamente desenvolvida [22], que permite determinar a posição de corpos estranhos de forma não-invasiva, segura e precisa, por meio da medição do campo magnético associado à presença desses objetos metálicos, para que a abordagem cirúrgica possa ser definida de forma a acelerar e assegurar a remoção bem-sucedida desses corpos estranhos [22]. A técnica representa uma evolução na estratégia de diagnóstico pela maior precisão da informação fornecida, sem necessitar das alternativas atualmente disponíveis, como a radiografia e a tomografia computadorizada. O emprego da radiação ionizante

não é seguro e o diagnóstico radiológico tem uma elevada taxa de falhas na determinação da localização de objetos estranhos em níveis adequados aos fins cirúrgicos [22].

Considerando a localização de objetos metálicos não-ferromagnéticos, como projéteis de arma de fogo, o princípio de operação do sistema em desenvolvimento consiste na utilização de um solenoide para geração de campo magnético primário (variável no tempo), o qual induz *Eddy Currents* em corpos metálicos [24, 25, 68, 69]. Essas correntes induzidas produzem uma densidade de fluxo magnético secundário, também variável no tempo, que pode, então, ser medida por sensores magnéticos, conforme ilustrado na figura 2. Diferentemente do trabalho desenvolvido em [22], no qual a medição biomagnética realizou-se por meio de sensores supercondutores SQUID, os mais sensíveis disponíveis, mas se caracterizam pelo elevado custo de fabricação e operação a baixíssimas temperaturas, neste dispositivo em desenvolvimento são empregados dois sensores de baixo custo e de alta sensibilidade, operando à temperatura ambiente, baseados no efeito da magnetoimpedância gigante (GMI) [4, 5, 23, 24, 25].

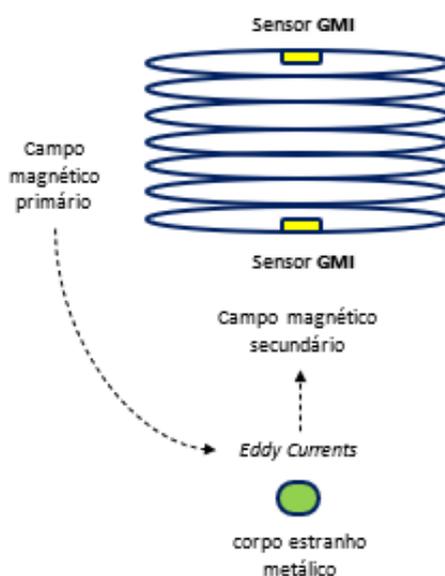


Figura 2. Configuração dos elementos do sistema de medição para indução de *Eddy Currents* em corpo estranho não-ferromagnético e detecção do campo magnético por elas gerado

Os dois sensores são dispostos em uma configuração gradiométrica no interior do solenoide que constitui o sistema de excitação, e realizam a leitura diferencial do campo magnético gerado pelas *Eddy Currents* induzidas no corpo estranho metálico

figura 2. Nessa configuração, o sensor mais próximo da fonte de sinal está sujeito tanto ao sinal de interesse quanto à interferência magnética, enquanto o sensor mais distante está sujeito apenas à interferência magnética ambiental [5, 22, 24, 25, 68].

## 4.2

### Diagrama de Ishikawa

O diagrama de causa-efeito ou Ishikawa, também conhecido como espinha-de-peixe devido a sua apresentação ser parecida com esta figura, foi proposto pelo estatístico japonês, Kaoru Ishikawa, da Universidade de Tóquio.

É uma técnica gráfica que pode ser usada para identificar as causas raízes de um incidente, ilustrando graficamente o relacionamento hierárquico entre as causas, de acordo com seu nível de importância.

Cada filial do diagrama representa uma categoria de fatores causais identificados e apresenta hierarquicamente as causas primárias, secundárias e terciárias. Esse diagrama representa de forma ordenada a visualização de um efeito e suas diversas causas como está apresentado.

Baseando-se nos princípios biometrológicos (baixo custo de fabricação e operação, baixa complexidade, portabilidade e segurança/inocuidade) aplicados à tecnologia biomédica em desenvolvimento [3, 4, 5, 19, 20, 21], elaborou-se o diagrama de Ishikawa considerando os princípios biometrológicos em correspondência aos atributos críticos associados ao dispositivo em desenvolvimento.

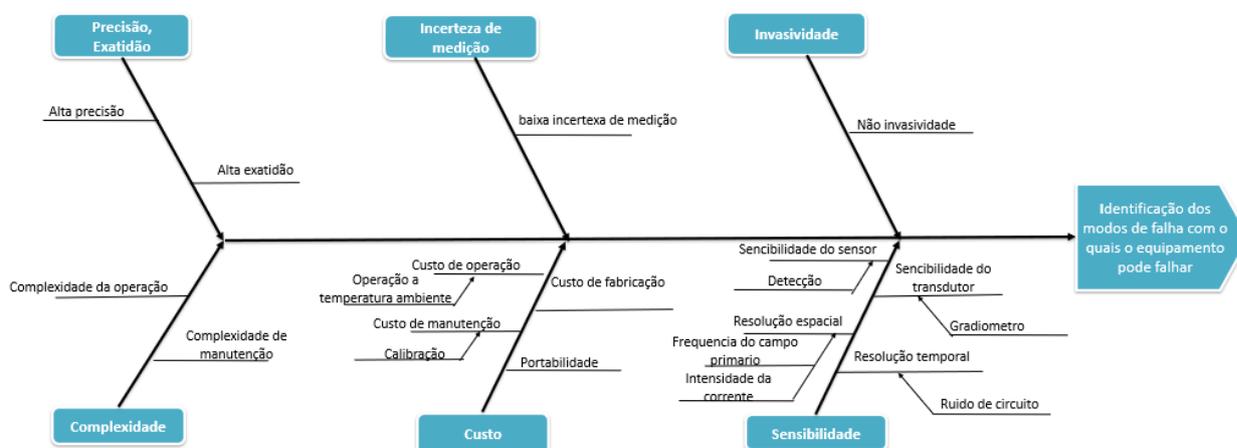


Figura 3. Diagrama Ishikawa associando atributos críticos da tecnologia aos princípios biometrológicos

### 4.3 QbD

Em [19, 20, 21], com a implementação do QbD foram definidos os *Target Product Profile* (TPP) associados ao sistema em desenvolvimento para localização de corpos estranhos; e identificados os *Critical Quality Attributes* (CQA) e *Critical Process Parameters* (CPP) associados aos parâmetros TPP. Constituindo-se como as características desejáveis do produto, os TPPs foram definidos a partir dos Princípios Biometrológicos [3, 4, 5]. A tabela 8 apresenta os TPPs definidos anteriormente, e discute sua relevância, considerando objetivos e justificativas associados ao dispositivo biomédico em desenvolvimento para localização de corpos estranhos.

**Tabela 8. TPP para o dispositivo em desenvolvimento.**

<i>Target Product Profile</i> (TPP)	Objetivo	Justificativa
Alta precisão e exatidão	Garantir resultados de localização exata e precisa do corpo estranho	Correta localização do objeto e sucesso na sua remoção cirúrgica
	Reduzir a incerteza sobre o resultado da medida	Precisão da localização, garantindo sucesso em curto tempo cirúrgico
Segurança	Garantir a segurança do paciente e operador	Prevenção de eventos e/ou incidentes adversos
Alta complexidade na fabricação	Reduzir custos e garantir operação segura, sem requerer operação especializada, mantendo a elevada qualidade do dispositivo	Redução de custos para fabricar e operar, sem requerer operação especializada, contribui para a utilização em larga escala, facilitando a redução de riscos de evento adverso
Baixo custo de fabricação		
Baixo custo de operação		
Alta complexidade da operação		

Portabilidade	Garantir a funcionalidade com pequenas dimensões e fácil deslocamento.	Viabilidade de emprego em serviços de saúde periféricos e superação de impedimentos da mobilidade do paciente, considerando diferentes instituições ou setores de atendimento.
baixa complexidade de manutenção	Reduzir a complexidade técnica em termos de custo e especialização para manutenção	Garantia de simplicidade, contribuindo para redução de custos com operação e estrutura técnica e diminuir riscos, de forma a beneficiar o sucesso, sem exigir especialização técnica, com manutenção em curto tempo.
Baixo custo de manutenção	Assegurar que o custo de manutenção não seja alto, já que representaria uma elevada razão custo- benefício	Considerar os custos das peças de reposição e os componentes do dispositivo para que se mantenham dentro de uma faixa adequada em relação à tecnologia

Os *Critical Quality Attributes (CQA)* e *Critical Process Parameters (CPP)* definidos no trabalho anterior [19, 20, 21] são apresentados nas tabelas 9 e 10 respectivamente. Estes foram definidos levando em conta as diretrizes dos preceitos biométricos e as características que garantem a segurança e o desempenho adequado do sistema de medição [3, 4, 5].

Tabela 9. *Critical Quality Attributes* associados ao dispositivo em desenvolvimento

Código	<i>Critical Quality Attributes (CQA)</i>
CQA1	Resolução espacial (mm)
CQA2	Operação à temperatura ambiente (sim/não)
CQA3	Sensibilidade do transdutor (mV/ $\mu$ T)
CQA4	Relação sinal-ruído (dB)
CQA5	Intensidade do campo magnético secundário (nT)
CQA6	Resolução temporal ( $\mu$ s)

Tabela 10. *Critical Process Parameters* associados ao dispositivo em desenvolvimento.

Código	<i>Critical Process Parameters</i>
<b>CPP1</b>	Frequência do campo primário (kHz)
<b>CPP2</b>	Intensidade da corrente (excitação do solenoide) (mA)
<b>CPP3</b>	Intensidade da corrente (circuito) (mA)
<b>CPP4</b>	Tensão de alimentação do circuito (V)
<b>CPP5</b>	Sensibilidade do sensor (mV/nT)
<b>CPP6</b>	Dimensões do solenoide (razão N/L*) (espiras/m)
<b>CPP7</b>	Tensão de alimentação do GMI (V)
<b>CPP8</b>	Tensão de alimentação do oscilador (V)
<b>CPP9</b>	Características do sensor (ruído intrínseco) (fT/ $\sqrt{Hz}$ )
<b>CPP10</b>	Intensidade AC no sensor GMI (mA)
<b>CPP11</b>	Frequência AC da corrente no sensor (frequência do oscilador) (MHz)
<b>CPP12</b>	Tamanho do sensor (comprimento) (cm)
<b>CPP13</b>	Heterogeneidade dos sensores (diferença na sensibilidade) (%)
<b>CPP14</b>	Linha de base do gradiômetro (cm)
<b>CPP15</b>	Estabilidade da tensão (fonte de tensão) (%)
<b>CPP16</b>	Amplificação da sinal (circuito)
<b>CPP17</b>	Superposição dos comprimentos da linha de base entre os centros dos sensores e o eixo do solenoide (% do comprimento do solenoide(cm))
<b>CPP18</b>	Ruído de circuito (ruído intrínseco) (pT)
<b>CPP19</b>	Filtro (ordem)

### 4.3 FMEA

Assim como para o QbD, para implementação da FMEA também é necessária uma primeira etapa com sessões sistemáticas de *brainstorming* para análise das atividades do processo pela equipe envolvida no desenvolvimento do produto. Dessa forma, no presente trabalho, utilizaram-se os atributos CQA determinados na segunda etapa do QbD em [20, 21]. Nessas sessões, foi desconsiderado o CQA2 (operação em temperatura ambiente) já que o dispositivo não emprega o sistema SQUID, que requer muito baixas temperaturas, mas sim sensores baseados no efeito da magnetoimpedância gigante, os quais operam em temperatura ambiente, e, dessa forma, garantem o atendimento a este atributo, contribuindo para redução de custo do dispositivo em desenvolvimento.

Para implementar a abordagem FMEA, definiram-se os fatores que podem influenciar na qualidade do produto tendo em conta os parâmetros TPP, CQA e CPP, por meio do diagrama de Ishikawa. A partir dos elementos mais relevantes evidenciados, determinou-se, para cada atributo CQA, os modos de falha e suas potenciais causas e efeitos.

Para a avaliação do risco potencial de cada modo de falha da abordagem FMEA, utilizou-se como diretriz um dos documentos da série de segurança do paciente e qualidade em serviços de saúde, publicados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), intitulado “Gestão de Riscos e Investigação de Eventos Adversos Relacionados à Assistência à Saúde” [45]. As tabelas 1 a 3 apresentam as orientações segundo documento da ANVISA [45], para atribuição de valores numéricos para os índices de gravidade (G) do efeito do modo de falha (tabela 1), de probabilidade de ocorrência (O) da causa potencial de falha (tabela 2), e de detecção (D) do efeito (tabela 3).

Após a avaliação do potencial de risco de cada modo de falha, foram propostas ações preventivas ou corretivas e calculando o Número de Prioridade de Risco (NPR). O NPR é obtido da multiplicando-se os valores de G, O e D, descritos, respectivamente, nas tabelas 1 a 3. Os valores NPR identificados foram utilizados para determinação dos parâmetros do sistema de medição que apresentam maior risco à garantida qualidade do mesmo. De acordo com, o NPR pode variar de um a mil, devendo ser recalculado após as correções para verificar a eficiência da ação corretiva para cada modo de falha [45]. Sendo assim, os parâmetros com valor NPR mais elevado são priorizados.

Os resultados obtidos foram incorporados em uma abordagem híbrida adaptada para a análise da tecnologia biomédica em desenvolvimento. Como processo de aplicação foram considerados os CQA e, associados a cada CQA, os CPPs indicados nas primeiras colunas de uma planilha para análise do FMEA, exemplificada na Tabela 11. Nas colunas seguintes, analisaram-se os modos de falha, suas consequências (efeito), causas da falha, identificando-se os valores associados à gravidade (G) do efeito, da probabilidade de ocorrência (O) e de detecção

(D) da falha, os mecanismos de controle direcionados à prevenção, as ações preventivas e corretivas; e, com base nos valores NPR obtidos, determinaram-se os CPPs associados a riscos mais elevados. No presente estudo, como valor limiar para considerar o parâmetro CPP com risco mais relevante, para o qual há necessidade da realização de ações preventivas, definiu-se  $NPR > 90$ . Em outras palavras, foi estabelecido um critério prioritário para monitoramento e ações de melhoria, prevenindo e eliminando as causas de todos os modos de falha que tinham um índice de risco associado a  $NPRs > 90$ .

Tabela 11. Abordagem híbrida QbD-FMEA

Dispositivo		Desenvolvimento de tecnologia biomédica para detecção de corpos estranhos							Elaborado por	
Instituição		PUC-RIO								
Processo CQA	Parâmetro CPP	modos de falha	Efeitos de falha	Causas potenciais	G	O	controle	D	NPR	Aceitação de risco

A implementação da abordagem híbrida QbD-FMEA também resultou na introdução de um sétimo CQA a ser considerado, que está associado à segurança eletromagnética, para atender aos limites de exposição ao pessoal de saúde e ao paciente, exigidos pela Comissão Internacional de Proteção à Radiação Não-Ionizante (ICNIRP) [55]. Este CQA adicional é necessário, considerando que o dispositivo em desenvolvimento precisa gerar um campo magnético primário alternado para induzir *eddy currents* em corpos estranhos metálicos não magnéticos, produzindo um campo magnético secundário, que permite que o transdutor magnético localize o objeto no paciente. Dessa forma, a segurança eletromagnética para paciente e equipe de saúde foi considerada por meio da inclusão de mais um atributo crítico (CQA7).

## 5

### Implementação da abordagem QbD-FMEA

Neste capítulo descrevem-se os principais resultados obtidos na implementação das abordagens QbD-Fuzzy e FMEA no desenvolvimento do sistema de medição para a localização de corpos estranhos inseridos no organismo humano.

#### 5.1

#### Diagrama de Ishikawa

De acordo com os princípios biometrológicos aplicados a tecnologias biomédicas em desenvolvimento [3, 4, 5], a ferramenta QbD foi aplicada à tecnologia em desenvolvimento [19, 20, 21]. Para ilustrar essa estrutura, elaborou-se um diagrama de Ishikawa associando aos princípios biometrológicos aos parâmetros definidos por meio da abordagem QbD (Figura 3), constituídos pelos 10 TPPs, 7 CQAs e 19 CPPs. O diagrama incorpora um sétimo atributo crítico, não previsto na análise QbD outrora desenvolvida [21], correspondente à segurança eletromagnética (CQA7), destacado em azul na Figura 4. Dado o grande número de parâmetros do processo (19 CPPs) a serem avaliados para cada um dos sete CQAs, esses parâmetros são representados de forma genérica como “CPPs” na Figura 4.

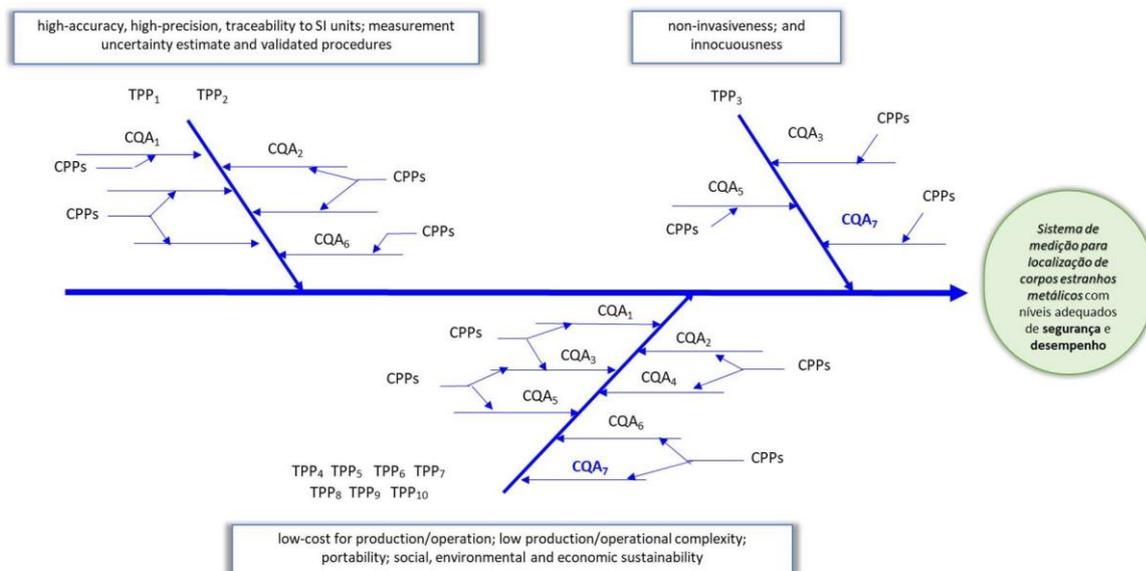


Figura 4. Diagrama de Ishikawa associando o atendimento aos princípios Biometrológicos a partir dos parâmetros QbD, objetivando a garantia de confiabilidade do dispositivo biomédico em desenvolvimento

Os CQAs relevantes para cada TPP específico são indicados no diagrama da Figura 4. Na próxima seção (seção 5.2), detalha-se a análise FMEA, determinando-se os parâmetros CQA e CPP cujo controle é prioritário para garantia da segurança e do desempenho da tecnologia em desenvolvimento.

## 5.2

### QbD-FMEA

Neste trabalho, a implementação completa da abordagem *Failure Mode and Effects Analysis* (FMEA) foi realizada para avaliar quantitativamente os riscos associados aos *Critical Quality Attributes* (CQA), da abordagem QbD. Realizaram-se as análises de risco para cada atributo CQAs em relação aos parâmetros *Critical Process Parameters* (CPP), identificando-se os parâmetros prioritários, as causas de falha e as ações corretivas e controle correspondentes. No apêndice 1, são apresentados todos os resultados obtidos para a abordagem híbrida da aplicação das ferramentas QbD-FMEA no desenvolvimento de tecnologia biomédica para detecção de corpos estranhos metálicos. A ferramenta FMEA também é utilizada para descrever os efeitos ou consequências de modos de falha específicos. Assim, usando esta ferramenta, os modos de falha podem ser priorizados para fins de gerenciamento de risco de acordo com a gravidade de suas consequências (efeitos), a frequência de sua ocorrência e quão facilmente é possível detectá-la.

O método FMEA foi empregado na avaliação de risco, identificando os CPPs que têm influência mais significativa sobre os CQAs (que, por sua vez, refletem sobre os TPPs). Portanto, como resultado destacam-se os parâmetros CPP que têm maior chance de causar falhas no produto, podendo impedir o atendimento aos objetivos associados parâmetros alvo estabelecidos como *Quality Target Product Profile* (TPP).

Nas tabelas 12 a 17, apresentam-se, para cada um dos atributos críticos (CQA), os resultados para os quais os elementos associados aos modos de falha atingiram valores de prioridade de risco (NPR) superiores ao valor limiar estabelecido neste estudo com base nas características observadas no resultado quanto à correspondência crítica analisada de forma qualitativa ( $NPR \geq 90$ ). O CQA2, um atributo associado com o requisito de operação à temperatura ambiente não foi incluído nesta análise porque o sistema de medição incorpora sensor baseado no efeito da magnetoimpedância gigante que se caracteriza por operar a temperatura

ambiente.

Tabela 12. Abordagem híbrida das ferramentas QbD-FMEA no desenvolvimento de tecnologia biomédica para detecção de corpos estranhos para o processo resolução espacial, correspondente ao CQA<sub>1</sub>

CPP	Causas Potenciais	G	O	Controle	D	RPN
CPP1	Fora da faixa de frequência especificada para o campo magnético primário	6	2	revisão da frequência do campo magnético primário	8	96
CPP2	Fora da faixa de intensidade de corrente especificada para a geração do campo magnético primário	6	2	examinar a excitação do solenoide	8	96
CPP6	Dimensões inadequadas do solenoide (baixa intensidade do campo magnético primário; interferência do campo primário nos elementos sensores)	6	2	Comprovar adequação das dimensões do solenoide	9	108
CPP7	Tensão aplicada à amostra GMI fora da especificação	7	2	Assegurar a o valor adequado da voltagem aplicada à amostra GMI	9	126
CPP9	Níveis elevados de ruído intrínseco	7	2	Assegurar níveis de ruído intrínseco aceitáveis para o dispositivo	9	126
CPP10	Intensidade inadequada da corrente de condicionamento do sensor	6	2	Revisão da Intensidade de corrente AC utilizada no condicionamento do elemento sensor	9	108

<b>CPP12</b>	Dimensão inadequada do elemento sensor comprometendo a sensibilidade / resolução espacial	7	2	inspecionar criteriosamente a dimensão de cada sensor (conforme a especificação associada às suas propriedades e o adequado desempenho) durante o desenvolvimento / fabricação	9	126
<b>CPP13</b>	Heterogeneidade e sensibilidade dos sensores incorporados no protótipo (> 1 %)	7	2	revisar criteriosamente e assegurar as características dos elementos sensores incorporados na configuração gradiométrica do protótipo	10	140
<b>CPP14</b>	Linha de base do gradiômetro fora do valor especificado	7	2	Assegurar a distância entre os sensores conforme faixa especificada para adequada relação sinal ruído	9	126
<b>CPP15</b>	Fora da faixa de operação apropriada para a tensão de alimentação	6	2	Revisa voltagem de alimentação	8	96
<b>CPP16</b>	Fora da faixa de operação apropriada para a amplificação de sinal	7	2	Assegurar a adequação do circuito de amplificação	8	112
<b>CPP17</b>	Posição relativa entre o centro dos sensores e o eixo do solenoide fora da especificação	8	2	Revisão do posicionamento dos sensores no eixo do solenoide	8	128
<b>CPP18</b>	Componentes do circuito e outras interferências que comprometem os níveis adequados do ruído intrínseco	7	2	Revisão de projeto de componentes do circuito e adequação aos níveis de ruído intrínseco aceitáveis	10	140

Tabela 13. Abordagem híbrida das ferramentas QbD-FMEA no desenvolvimento de tecnologia biomédica para detecção de corpos estranhos para o CQA<sub>3</sub>, processo sensibilidade do transdutor.

CPP	Causas Potenciais	G	O	Controle	D	RPN
CPP1	Fora da faixa de frequência especificada para o campo magnético primário	6	2	revisão da frequência do campo magnético primário	8	96
CPP2	Fora da faixa de intensidade de corrente especificada para a geração do campo magnético primário	6	2	examinar a excitação do solenoide	8	96
CPP6	Dimensões inadequadas do solenoide (baixa intensidade do campo magnético primário; interferência do campo primário nos elementos sensores)	6	2	Comprovar adequação das dimensões do solenoide	9	108
CPP7	Tensão aplicada à amostra GMI forada especificação	7	2	Assegurar a o valor adequadoda voltagem aplicada à amostra GMI	9	126
CPP9	Níveis elevados de ruído intrínseco	7	2	Assegurar níveis de ruído intrínseco aceitáveis para o dispositivo	9	126
CPP10	Intensidade inadequada da corrente de condicionamento do sensor	6	2	Revisão da Intensidade de corrente AC utilizada no condicionamento do elemento sensor	9	108
CPP12	Dimensão inadequada do elemento sensor comprometendo a sensibilidade / resolução espacial	7	2	inspecionar criteriosamente a dimensão de cada sensor (conforme a especificação associada às suas propriedades e o adequado desempenho) durante o desenvolvimento / fabricação	9	126
CPP13	Heterogeneidade da sensibilidade dos sensores incorporados no protótipo (> 1 %)	7	2	revisar criteriosamente e assegurar as características dos elementos sensores incorporados na configuração gradiométrica do protótipo	10	140
CPP14	Linha de base do gradiômetro fora do valor especificado	7	2	Assegurar a distância entre os sensores conforme faixa especificada para adequada relação sinal ruído	9	126
CPP15	Fora da faixa de operação apropriada para a tensão de alimentação	6	2	Revisa voltagem de alimentação	8	96
CPP16	Fora da faixa de operação apropriada para a amplificação de sinal	7	2	Assegurar a adequação do circuito de amplificação	8	112
CPP17	Posição relativa entre o centro dos sensores e o eixo do solenoide forada especificação	8	2	Revisão do posicionamento dos sensores no eixo do solenoide	8	128

<b>CPP18</b>	Componentes do circuito e outras interferências que comprometem os níveis adequados do ruído intrínseco	7	2	Revisão de projeto de componentes do circuito e adequação aos níveis de ruído intrínseco aceitáveis	10	140
--------------	---	---	---	---	----	-----

Tabela 14. Abordagem híbrida das ferramentas QbD-FMEA no desenvolvimento de tecnologia biomédica para detecção de corpos estranhos para o CQA<sub>4</sub>, processo relação sinal-ruído

CPP	Causas Potenciais	G	O	Controle	D	RPN
<b>CPP1</b>	Fora da faixa de frequência especificada para o campo magnético primário	6	2	revisão da frequência do campo magnético primário	8	96
<b>CPP2</b>	Fora da faixa de intensidade de corrente especificada para a geração do campo magnético primário	6	2	examinar a excitação do solenoide	8	96
<b>CPP6</b>	Dimensões inadequadas do solenoide (baixa intensidade do campo magnético primário; interferência do campo primário nos elementos sensores)	6	2	Comprovar adequação das dimensões do solenoide	9	108
<b>CPP7</b>	Tensão aplicada à amostra GMI forada especificação	7	2	Assegurar a o valor adequado da voltagem aplicada à amostra GMI	9	126
<b>CPP9</b>	Níveis elevados de ruído intrínseco	7	2	Assegurar níveis de ruído intrínseco aceitáveis para o dispositivo	9	126
<b>CPP10</b>	Intensidade inadequada da corrente de condicionamento do sensor	7	2	Revisão da Intensidade de corrente AC utilizada no condicionamento do elemento sensor	9	126
<b>CPP12</b>	Dimensão inadequada do elemento sensor comprometendo a sensibilidade / resolução espacial	7	2	inspecionar criteriosamente a dimensão de cada sensor (conforme a especificação associada às suas propriedades e o adequado desempenho) durante o desenvolvimento / fabricação	9	126
<b>CPP13</b>	Heterogeneidade da sensibilidade dos sensores incorporados no protótipo (> 1 %)	7	2	revisar criteriosamente e assegurar as características dos elementos sensores incorporados na configuração gradiométrica do protótipo	10	140
<b>CPP14</b>	Linha de base do gradiômetro fora do valor especificado	7	2	Assegurar a distância entre os sensores conforme faixa especificada para adequada relação sinal ruído	9	126
<b>CPP15</b>	Fora da faixa de operação apropriada para a tensão de alimentação	6	2	Revisa voltagem de alimentação	8	96
<b>CPP16</b>	Fora da faixa de operação apropriada para a amplificação de sinal	7	2	Assegurar a adequação do circuito de amplificação	8	112

<b>CPP17</b>	Posição relativa entre o centro dos sensores e o eixo do solenoide fora da especificação	8	2	Revisão do posicionamento dos sensores no eixo do solenoide	8	128
<b>CPP18</b>	Componentes do circuito e outras interferências que comprometem os níveis adequados do ruído intrínseco	8	2	Revisão de projeto de componentes do circuito e adequação aos níveis de ruído intrínseco aceitáveis	10	160

Tabela 15. Abordagem híbrida das ferramentas QbD-FMEA no desenvolvimento de tecnologia biomédica para detecção de corpos estranhos para o CQA<sub>5</sub>, processo intensidade do campo magnético secundário

CPP	Causas Potenciais	G	O	Controle	D	RPN
<b>CPP1</b>	Fora da faixa de frequência especificada para o campo magnético primário	7	2	revisão da frequência do campo magnético primário	8	112
<b>CPP2</b>	Fora da faixa de intensidade de corrente especificada para a geração do campo magnético primário	7	2	examinar a excitação do solenoide	8	112
<b>CPP6</b>	Dimensões inadequadas do solenoide (baixa intensidade do campo magnético primário; interferência do campo primário nos elementos sensores)	7	2	Comprovar adequação das dimensões do solenoide	9	126
<b>CPP15</b>	Fora da faixa de operação apropriada para a tensão de alimentação	6	2	Revisa voltagem de alimentação	8	96

Tabela 16. Abordagem híbrida das ferramentas QbD-FMEA no desenvolvimento de tecnologia biomédica para detecção de corpos estranhos para o CQA<sub>6</sub>, processo resolução temporal

CPP	Causas Potenciais	G	O	Controle	D	RPN
<b>CPP1</b>	Fora da faixa de frequência especificada para o campo magnético primário	6	2	revisão da frequência do campo magnético primário	8	96
<b>CPP2</b>	Fora da faixa de intensidade de corrente especificada para a geração do campo magnético primário	6	2	examinar a excitação do solenoide	8	96
<b>CPP6</b>	Dimensões inadequadas do solenoide (baixa intensidade do campo magnético primário; interferência do campo primário nos elementos sensores)	7	2	Comprovar adequação das dimensões do solenoide	9	126
<b>CPP7</b>	Tensão aplicada à amostra GMI fora da especificação	7	2	Assegurar a o valor adequado da voltagem aplicada à amostra GMI	9	126
<b>CPP9</b>	Níveis elevados de ruído intrínseco	6	2	Assegurar níveis de ruído intrínseco aceitáveis para o dispositivo	9	108

<b>CPP10</b>	Intensidade inadequada da corrente de condicionamento do sensor	6	2	Revisão da Intensidade de corrente AC utilizada no condicionamento do elemento sensor	9	108
<b>CPP12</b>	Dimensão inadequada do elemento sensor comprometendo a sensibilidade / resolução espacial	6	2	inspecionar criteriosamente a dimensão de cada sensor (conforme a especificação associada às suas propriedades e o adequado desempenho) durante o desenvolvimento / fabricação	9	108
<b>CPP13</b>	Heterogeneidade da sensibilidade dos sensores incorporados no protótipo (> 1 %)	6	2	revisar criteriosamente e assegurar as características dos elementos sensores incorporados na configuração gradiométrica do protótipo	10	120
<b>CPP14</b>	Linha de base do gradiômetro forado valor especificado	6	2	Assegurar a distância entre os sensores conforme faixa especificada para adequada relação sinal ruído	9	108
<b>CPP15</b>	Fora da faixa de operação apropriada para a tensão de alimentação	6	2	Revisa voltagem de alimentação	8	96
<b>CPP16</b>	Fora da faixa de operação apropriada para a amplificação de sinal	7	2	Assegurar a adequação do circuito de amplificação	8	112
<b>CPP18</b>	Componentes do circuito e outras interferências que comprometem os níveis adequados do ruído intrínseco	7	2	Revisão de projeto de componentes do circuito e adequação aos níveis de ruído intrínseco aceitáveis	8	112

Tabela 17. Abordagem híbrida das ferramentas QbD-FMEA no desenvolvimento de tecnologia biomédica para detecção de corpos estranhos para o CQA<sub>7</sub>, processo segurança eletromagnética

CPP	Causas Potenciais	G	O	Controle	D	RPN
<b>CPP1</b>	Fora da faixa de frequência especificada para o campo magnético primário	6	2	revisão da frequência do campo magnético primário	8	96
<b>CPP2</b>	Fora da faixa de intensidade de corrente especificada para a geração do campo magnético primário	9	2	examinar a excitação do solenoide	8	144
<b>CPP3</b>	Intensidade de corrente no circuito muito acima da faixa de especificação	10	2	Revisão da intensidade de corrente aplicada no circuito; análise periódica da segurança elétrica do dispositivo	9	180
<b>CPP4</b>	Tensão de alimentação do circuito muito acima da especificação	10	1	Avaliar a adequação da faixa de tensão de alimentação do circuito; análise periódica da segurança elétrica do dispositivo	9	90

<b>CPP15</b>	Fora da faixa de operação apropriada para a tensão de alimentação	9	2	Revisa voltagem de alimentação	8	144
--------------	---	---	---	--------------------------------	---	-----

A tabela 18 apresenta todos os resultados associados aos valores para prioridade de risco superiores ao limiar, em relação a cada um dos 6 atributos CQA e cada um dos 19 parâmetros CPP. A tabela destaca em vermelho os valores acima do limiar ( $NPR \geq 90$ ), cujas causas potenciais de falha e respectivo controle foram apresentados em detalhe nas tabelas 12 a 17.

Tabela 18. Análise de risco expressa pelos valores de NPR superiores ao limiar para cada um dos atributos CQAs analisados para cada parâmetro CPP.

	CQA1	CQA3	CQA4	CQA5	CQA6	CQA7
<b>CPP1</b>	<b>96</b>	<b>96</b>	<b>96</b>	<b>112</b>	<b>96</b>	<b>144</b>
<b>CPP2</b>	<b>96</b>	<b>96</b>	<b>96</b>	<b>112</b>	<b>96</b>	<b>144</b>
<b>CPP3</b>	48	48	48	8	48	<b>180</b>
<b>CPP4</b>	54	54	54	9	54	<b>90</b>
<b>CPP5</b>	63	63	63	9	54	9
<b>CPP6</b>	<b>108</b>	<b>108</b>	<b>108</b>	<b>126</b>	<b>108</b>	18
<b>CPP7</b>	<b>126</b>	<b>126</b>	<b>126</b>	18	<b>126</b>	18
<b>CPP8</b>	54	54	54	9	54	9
<b>CPP9</b>	<b>126</b>	<b>126</b>	<b>126</b>	18	<b>108</b>	18
<b>CPP10</b>	<b>108</b>	<b>126</b>	<b>126</b>	18	<b>108</b>	18
<b>CPP11</b>	54	63	63	9	54	9
<b>CPP12</b>	<b>126</b>	<b>126</b>	<b>126</b>	18	<b>108</b>	18
<b>CPP13</b>	<b>140</b>	<b>140</b>	<b>140</b>	20	<b>120</b>	20
<b>CPP14</b>	<b>126</b>	<b>126</b>	<b>126</b>	18	<b>108</b>	18
<b>CPP15</b>	<b>96</b>	<b>96</b>	<b>96</b>	<b>96</b>	<b>96</b>	<b>144</b>
<b>CPP16</b>	<b>112</b>	<b>112</b>	<b>112</b>	16	<b>112</b>	16
<b>CPP17</b>	<b>128</b>	<b>128</b>	<b>112</b>	16	<b>96</b>	16
<b>CPP18</b>	<b>140</b>	<b>160</b>	<b>160</b>	20	<b>120</b>	20
<b>CPP19</b>	64	64	64	8	48	8

A figura 5 apresenta de forma gráfica os resultados da tabela 17, com todos os valores de NPR associados a cada um dos 19 CPPs em relação a cada um dos 6 CQAs.

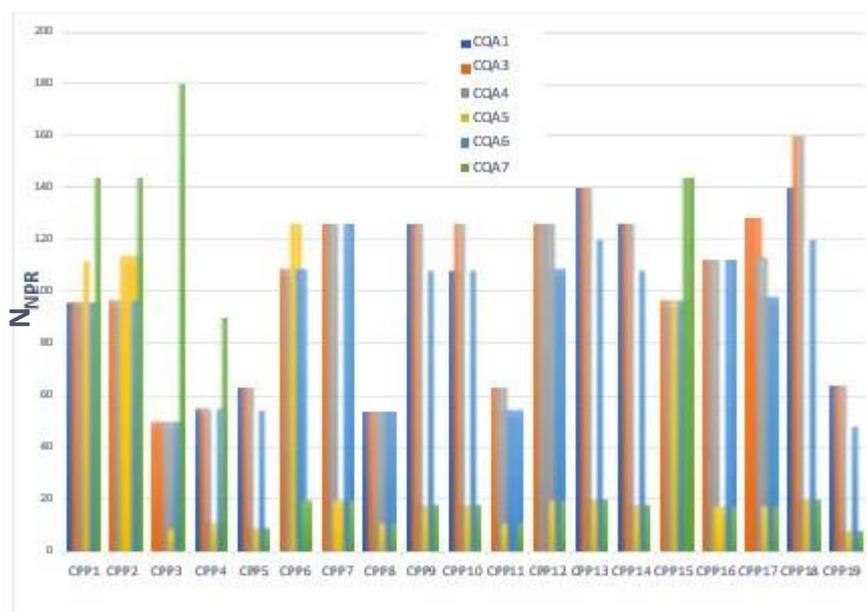


Figura 5. Valor de NPR associado a cada CPP em relação a cada atributo CQA

Observa-se que os CPPs mais críticos para o CQA7, atributo crítico referente à segurança eletromagnética, que foi incorporado no modelo QbD no presente estudo, são o CPP1, CPP2, CPP3 e CPP15. Estes parâmetros CCP alcançaram os valores de NPR mais elevados para o CQA7, em comparação aos demais CQAs. Embora poucos parâmetros CPP sejam críticos para esse atributo, dada a sua associação direta com a preservação da saúde de pacientes e equipe, seus níveis de prioridade atingem os valores mais elevados para os parâmetros pertinentes do que os demais atributos.

A Tabela 19 resume as classificações como aceitável ou não, segundo o valor de NPR obtido por cada um dos 19 CPPs, considerandoos seis atributos CQA para os quais foram analisados.

Tabela 19. Distribuição de classificações como abaixo do limiar do valor de NPR (aceitáveis) ou acima (inaceitáveis) obtidas por cada CPP considerando cada um dos seis CQAs.

CPP	Aceitável	Inaceitável
CPP1	0	6
CPP2	0	6
CPP3	5	1
CPP4	5	1
CPP5	6	0
CPP6	1	5
CPP7	2	4
CPP8	6	0
CPP9	2	4
CPP10	2	4
CPP11	6	0
CPP12	2	4
CPP13	2	4
CPP14	2	4
CPP15	0	6
CPP16	2	4
CPP17	2	4
CPP18	2	4
CPP19	6	0
Total	53	61

Os parâmetros CPP5, CPP8, CPP11, e CPP19 não geraram valores NPR acima do limiar com relação a nenhum dos atributos CQAs. Dessa forma, o FMEA identificou estes parâmetros como os menos críticos, correspondendo, respectivamente, à sensibilidade do sensor, tensão de alimentação do oscilador, frequência AC da corrente no sensor (frequência do oscilador) e ordem do filtro utilizado. O nível crítico menor deve-se provavelmente ao fato de se tratarem de parâmetros que precisam ser atendidos no processo de fabricação, e que não se alteram com o uso, e enganos são facilmente evidenciáveis nessa primeira etapa do ciclo de vida do dispositivo. Nesses quatro casos, a conjunção de dois itens com valores mais baixos (ocorrência e detectabilidade; ou ocorrência e gravidade) concorreram para não atingir o limiar em nenhum dos casos. Particularmente para o CPP19, apesar de mais crítico para os CQA1, CQA3, CQA4, CQA6, elevando o valor para a gravidade, esse aspecto é facilmente detectável e solucionável antes de se lançar o dispositivo para uso clínico.

A Tabela 20 apresenta a soma dos valores de gravidade obtidos por todos os

CPPs para cada CQA, considerando os quatro fatores do FMEA (gravidade, ocorrência, detectabilidade e número de prioridade de risco).

Tabela 20. Soma dos valores de gravidade (G), ocorrência (O), detectabilidade (D) e número de prioridade de risco (NPR) associados a todos os 19 CPPs, apresentados para cada um dos CQAs.

	<i>G</i>	<i>O</i>	<i>D</i>	<i>NPR</i>
<i>CQA</i> <sub>1</sub>	126	32	166	1865
<i>CQA</i> <sub>3</sub>	129	32	166	1912
<i>CQA</i> <sub>4</sub>	128	32	166	1896
<i>CQA</i> <sub>5</sub>	42	32	166	660
<i>CQA</i> <sub>6</sub>	116	32	166	1714
<i>CQA</i> <sub>7</sub>	61	33	167	917

A análise da tabela 20 indica que os níveis mais elevados de NPR estão mais diretamente associados aos níveis de gravidade da falha para o CQA analisado. A Figura 6 ilustra mais claramente esta correlação,

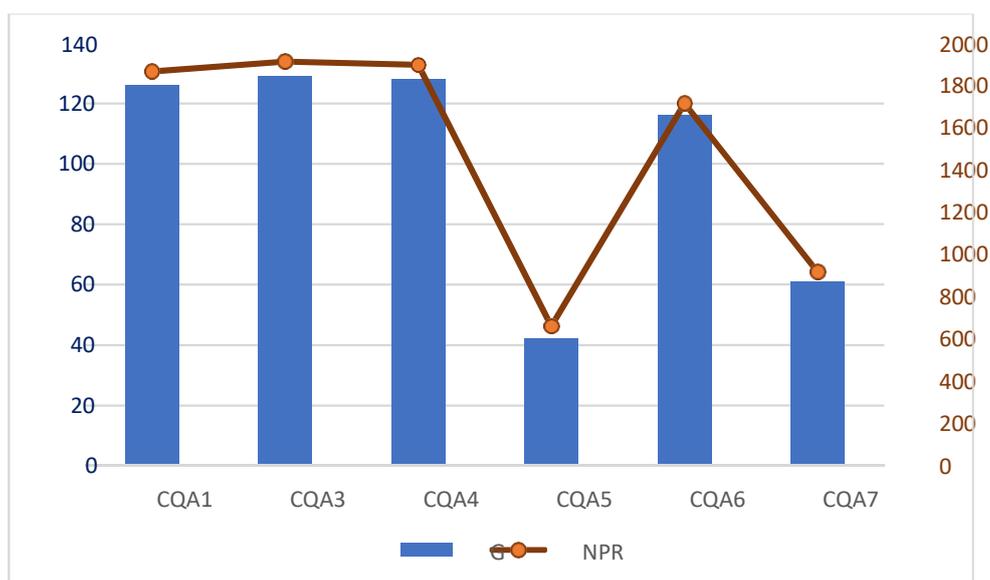


Figura 6. Soma dos níveis de gravidade (G) e de NPR associados a todos os CPPs em função de cada CQA.

O gráfico da Figura 6 indica que os CQA1, CQA3, CQA4 e CQA6 são os atributos mais críticos, com maior risco de não serem atendidos. Esses atributos são aqueles mais associados ao desempenho do dispositivo, como resolução espacial e temporal, sensibilidade do transdutor e relação sinal-ruído.

Dois dos seis atributos críticos, o CQA5 (intensidade do campo magnético secundário) e o CQA7 (segurança eletromagnética) apresentam-se com valores

médios de NPR com os níveis mais baixos dentre todos os atributos, bem inferior ao limiar de prioridade de risco. Estes atributos são na verdade críticos tanto para o desempenho do sistema para a localização espacial do objeto metálico como para a segurança do paciente e equipe. No entanto, são impactados em maior grau por poucos CPPs, que por sua vez são parâmetros prioritários também para os demais atributos críticos.

A figura 7, por sua vez, apresenta a soma dos valores de número de prioridade de risco associados a todos os CQAs apresentados para cada um dos 19 CPPs.

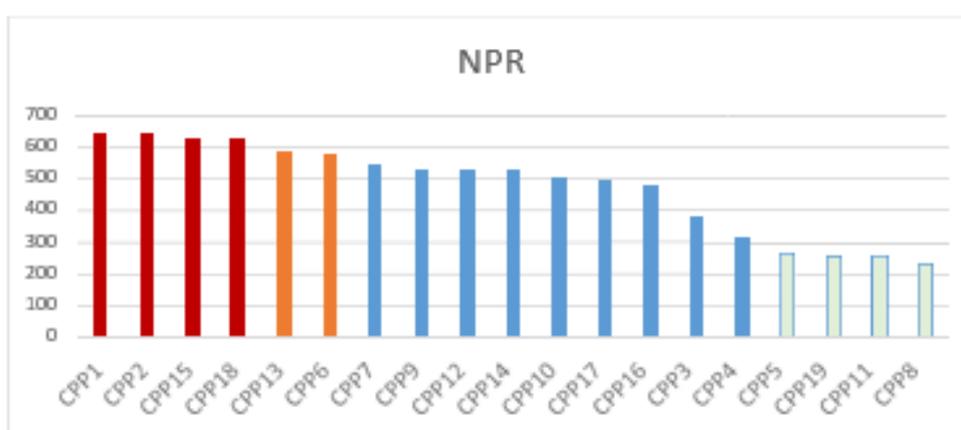


Figura 7. Ordenação dos CPPs por valor da soma dos NPR associados a todos os seis atributos CQA, apresentados para cada um dos 19 CPPs

A análise da Figura 7 aponta como parâmetros mais críticos os CPP1, CPP2, CPP6, CPP13, CPP15, CPP18, associados, respectivamente, à frequência do campo magnético primário, à intensidade da corrente (excitação do solenoide), às dimensões do solenoide, heterogeneidade dos sensores, estabilidade da tensão (fonte de tensão) e ruído de circuito (ruído intrínseco).

Os parâmetros CPP1, CPP2, e CPP15, cujas somas NPR foram superiores aos resultados de todos os demais, também foram os três CPPs que se apresentaram com NPR acima do valor limiar para todos os seis CQAs, conforme evidenciado na **Tabela 19**.

Da mesma forma, os quatro CPPs com os menores níveis de NPR (CPP5, CPP8, CPP11 e CPP19), destacados em barras verdes na **Figura 7** foram os mesmos que geraram NPR abaixo do limiar para todos os atributos CQA (**Tabela 19**).

As figuras 8 e 9 apresentam os resultados com base em uma análise do valor médio obtido por cada um dos 6 CQAs (figura 8) e cada um dos 19 CPPs (figura 9),

com relação aos parâmetros FMEA para gravidade (G), ocorrência (O), detectabilidade (D) e prioridade de risco (NPR).

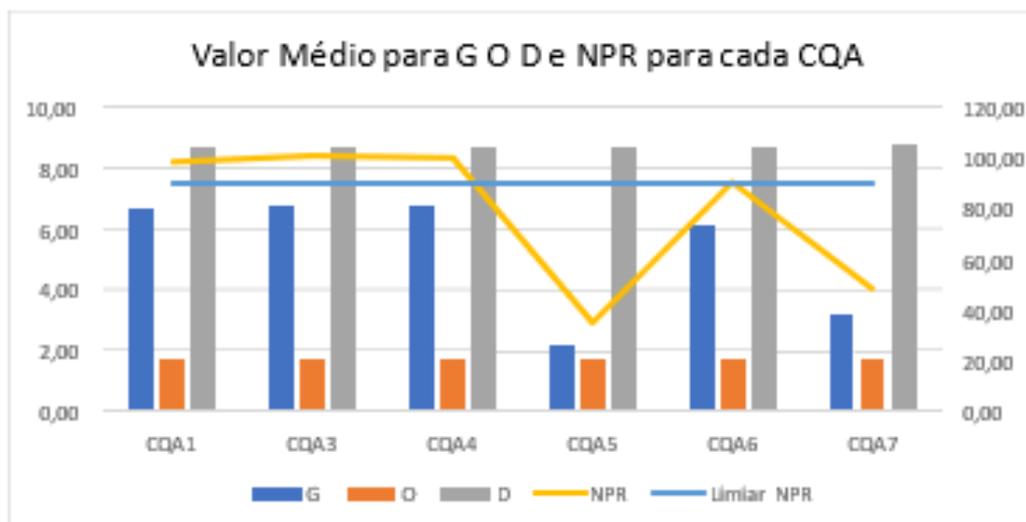


Figura 8. Valor médio obtido por cada CQA, considerando todos os CPPs, associado aos parâmetros G, O, D e NPR.

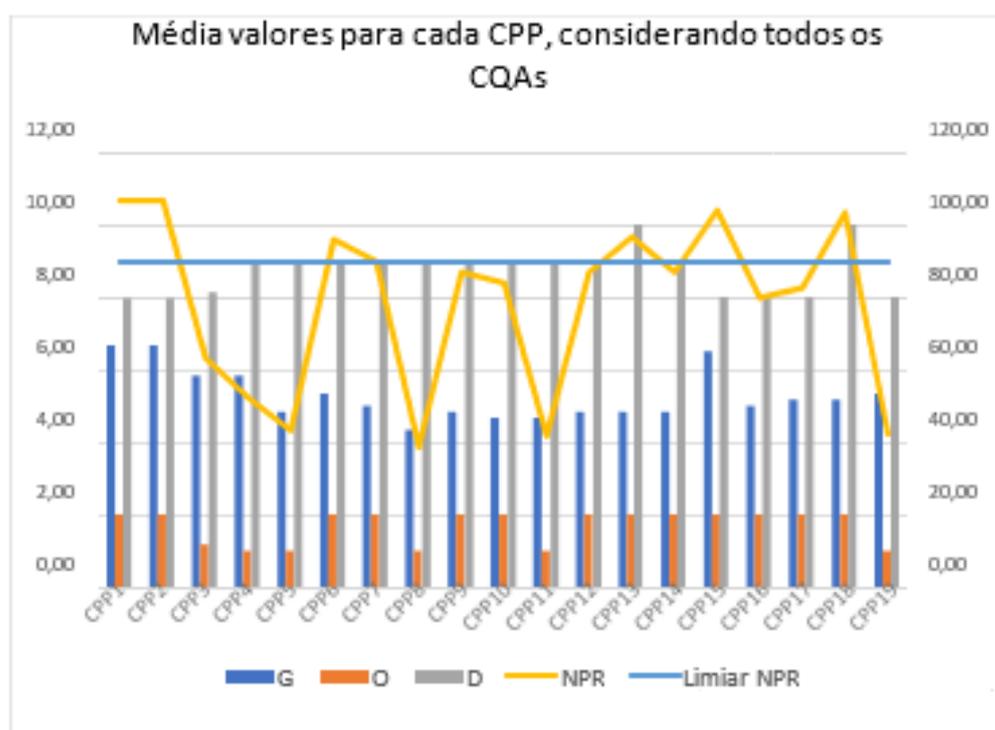


Figura 9. Média valores para cada um dos CPPs considerando todos os CQAs, apresentados em relação aos parâmetros FMEA (G, O, D, NPR).

Assim como observado na figura 9, construída a partir da soma dos valores de NPR e gravidade para cada CQA, na figura 8, os valores médios de NPR e gravidade para os atributos críticos CQA5 (intensidade do campo magnético secundário) e CQA7 (segurança eletromagnética) apresentam-se com os menores níveis em comparação a todos os demais CQA.

Da mesma forma, a média dos valores de cada CPP, considerando todos os CQAs (figura 9), indicam valores mais baixos especialmente para os CPPs 5, 8, 11 e 19, como evidenciado na figura 7. Em ambas as figuras 8 e 10, os CPPs 3 e 4 apresentam-se com valores razoavelmente baixos, mas não tanto quanto os demais mencionados provavelmente devido ao comportamento destes CPPs com relação ao CQA7, que apresenta NPR mais elevado para estes dois CPPs, enquanto todos os demais atributos resultaram NPR baixo para estes dois parâmetros, conforme evidenciado no maior detalhamento apresentado na tabela 17 e na figura 3.

## 6

### Discussão, Conclusões e Trabalhos Futuros

#### 6.1

#### Discussão e Conclusões

O presente trabalho desenvolveu uma estratégia combinada das ferramentas *Quality by Design - Failure Mode and Effects Analysis* aplicada ao desenvolvimento de tecnologia biomédica destinada à localização de objetos estranhos metálicos em pacientes, por meio de medições magnéticas utilizando sensores baseados no efeito GMI, de alta sensibilidade e baixo custo. As etapas da abordagem QbD-*Fuzzy* implementada na mesma tecnologia biomédica em desenvolvimento em estudo anterior [19, 20, 21] são adaptadas para incorporar a estratégia FMEA [27].

Diferentemente do estudo desenvolvido em [16], que emprega QbD e FMEA em produtos farmacêuticos utilizando a gestão de risco da FMEA na segunda etapa de QbD para identificar atributos críticos da qualidade (CQA), o presente estudo, que aplica em uma tecnologia eletromédica, considerou o FMEA não só na determinação dos CQAs, mas também aplicou a ferramenta em etapa posterior da abordagem QbD, para definição e análise dos parâmetros de processo mais críticos associados a cada CQA.

Com a implementação da abordagem híbrida QbD-FMEA um sétimo atributo CQA, não previsto nos estudos anteriores [19, 20, 21, 27] foi incorporado (CQA7). O novo atributo crítico está associado à garantia de segurança com relação à exposição eletromagnética dos pacientes e da equipe de operadores do sistema de medição. Este atributo adicionado considera a necessidade de produzir um campo magnético primário para excitação do corpo estranho metálico não-ferromagnético a ser localizado, com o objetivo de induzir *eddy currents*, cujo campo secundário gerado é medido pelo transdutor magnético. O atendimento ao CQA7 requer a operação do sistema em conformidade aos limites de exposição exigidos pela *International Commission on Non Ionizing Radiation Protection* (ICNIRP) [55].

Comparando-se os resultados com a análise de risco realizada em estudos

anteriores para aplicação do QbD à mesma tecnologia [21, 27], para os atributos CQA1 (Resolução espacial), CQA3 (Sensibilidade do transdutor), CQA4 (Relação sinal-ruído) e CQA6 (Relação sinal-ruído), o presente estudo identificou um número muito superior de parâmetros com prioridade de risco (13 CPPs) do que os indicados no estudo anterior [21], que indicava 2 CPPs para os atributos CQA1 e CQA6 e 7 CPPs para os atributos CQA3 e CQA4. Para o CQA5, no entanto, os resultados foram mais coincidentes.

Tanto no presente trabalho como em [21], os parâmetros do processo CPP1, CPP2, e CPP6, associados, respectivamente, à frequência do campo magnético primário, intensidade da corrente de excitação do solenoide, e à intensidade da corrente no circuito, foram considerados com maior dependência e com prioridade de risco. Um quarto parâmetro considerado com um maior nível de risco, o CPP15 (estabilidade de tensão da fonte de tensão elétrica) foi identificado apenas com a estratégia híbrida QbD-FMEA. Os quatro atributos mencionados quanto à divergência no número de CPPs prioritários (CQA1, CQA3, CQA4 e CQA6) comparando-se os resultados em [21] com a presente análise, também foram os que a abordagem QbD-FMEA identificou como os mais críticos, com base no comportamento de todos os CPPs para cada um dos atributos CQA. Por sua vez, dois atributos foram considerados os menos críticos, correspondentes ao CQA5 (intensidade do campo magnético secundário) e o CQA7 (segurança eletromagnética). Apesar destes atributos serem críticos tanto para o desempenho do sistema de medição como para a segurança do paciente e equipe, são impactados em maior grau por poucos parâmetros CPP, que por sua vez são parâmetros prioritários também para os demais atributos críticos. Quanto aos parâmetros CPP, a abordagem QbD-FMEA identificou como menos críticos os parâmetros CPP5 (sensibilidade do sensor), CPP8 (tensão de alimentação dos osciladores), CPP11 (frequência da corrente no sensor - frequência do oscilador) e CPP19 (ordem do filtro utilizado). Esses parâmetros do processo não resultaram em valores de prioridade de risco (NPR) acima do limiar com relação a nenhum dos atributos CQAs. O nível crítico reduzido desses parâmetros pode se dever ao fato de serem fortemente associados à etapa de fabricação, menos afetados pela vida útil e com detecção e solução prévias ao lançamento do dispositivo para uso clínico.

Concluindo, ao incorporar nas etapas de aplicação da ferramenta QbD uma análise de risco quantitativa por meio da abordagem QbD-FMEA foi possível

efetuar uma avaliação mais detalhada de impactos e riscos associados aos atributos de qualidade e parâmetros do processo.

## 6.2

### Trabalhos futuros

- Realizar análise por médio da simulação Monte Carlo, no contexto da abordagem QbD-FMEA-MC, voltada para cada parâmetro CPP, considerando todos os atributos CQA, assim como a avaliação detalhada para cada uma das associações CQAs × CPPs.
- Inclusão da abordagem bayesiana ao modelo híbrido, com o objetivo de evoluir a análise quantitativa, e progredir o desenvolvimento do sistema, também, para o aprimoramento na definição do Design Space.

## Referências Bibliográficas

- [1] Organización Mundial de la Salud, “Dispositivos médicos: la gestión de la discordancia,” World Health Organization, vol. 1, p. 128, 2012, [Online]. Available: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44868>.
- [2] W. K. Caroline Temple-Bird, Manjit Kaur, Andreas Lenel and T. Fagerli, How to Manage series for healthcare technology: Guide 3 How to Procure and Commission Your Healthcare Technology. 2005.
- [3] E. Costa Monteiro, “Biometrologia: Confiabilidade nas biomedicações e repercussões éticas. Metrologia e Instrumentação,” vol. n.6, pp. 6–12, 2007.
- [4] E. Costa Monteiro and L. F. Leon, “Metrological reliability of medical devices,” J. Phys. Conf. Ser., vol. 588, no. 1, 2015, doi: 10.1088/1742-6596/588/1/012032.
- [5] E. Costa Monteiro, “Metrological requirements for biomedical device assessment and their ethical contributions,” Meas. Sensors. In press, 2022.
- [6] E. Costa Monteiro and M. L. Lessa, “a Metrologia Na Área De Saúde: Garantia Da Segurança E Da Qualidade Dos Equipamentos Eletromédicos,” Engevista, vol. 7, no. 2, pp. 51–60, 2005, doi: 10.22409/engevista.v7i2.165.
- [7] F. Restrepo, “El riesgo de la atención en salud y la vigilancia de eventos adversos.,” pp. 1–35, 2006.
- [8] R. Govindarajan et al., “El análisis modal de fallos y efectos (AMFE) ayuda a aumentar la seguridad en radioterapia,” Rev. Calid. Asist., vol. 22, no. 6, pp. 299–309, 2007, doi: 10.1016/S1134-282X(07)71238-1.
- [9] B. E. Cajigas and E. H. Otalvaro Cifuentes, “Sistemas De Gestión De Riesgo Clínico Metodología Amfe,” p. 86, 2019, [Online]. Available: [http://www.invima.gov.co/documents/20143/442916/sistema-gestion-riesgo-clinico\\_amfe.pdf/0c1c85f0-f6d5-89c5-e4e3-8f3e58bda7dd](http://www.invima.gov.co/documents/20143/442916/sistema-gestion-riesgo-clinico_amfe.pdf/0c1c85f0-f6d5-89c5-e4e3-8f3e58bda7dd).
- [10] W. H. Organization, “Alianza Mundial para la Seguridad Del Paciente. La Investigación en Seguridad del Paciente: Mayor conocimiento para una atención más segura,” 2008.
- [11] J. DeRosier, E. Stalhandske, J. P. Bagian, and T. Nudell, “Using health care Failure Mode and Effect Analysis: the VA National Center for Patient Safety’s prospective risk analysis system.,” Jt. Comm. J. Qual. Improv., vol. 28, no. 5, pp. 248–267, 2002, doi: 10.1016/s1070-3241(02)28025-6.
- [12] E. W. Israelski and W. H. Muto, “Human factors risk management as a way to improve medical device safety: a case study of the therac 25 radiation therapy system.,” Jt. Comm. J. Qual. Saf., vol. 30, no. 12, pp. 689–695, 2004, doi: 10.1016/S1549-3741(04)30082-1.
- [13] H. Rocha Saleme, J. E. Cuadro Julio and C. E. Mora, “Aplicación de la calidad basada en el diseño ( QbD ) en la reformulación de tabletas masticables Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm., vol. 42, no. 2, pp. 190–214, 2013.

- [14] A. S. Rathore and G. Kapoor, "Implementation of quality by design toward processing of food products," *Prep. Biochem. Biotechnol.*, vol. 47, no. 5, pp. 435–440, 2017, doi: 10.1080/10826068.2017.1315601.
- [15] Food and Drug Administration, "Departament of Health and Human services, 'Pharmaceutical cgmgs for the 21st century. A risk based approach,'" 2004. [http://www.fda.gov/cder/gmp/gmp2004/GMP\\_finalreport2004.htm](http://www.fda.gov/cder/gmp/gmp2004/GMP_finalreport2004.htm).
- [16] O. F. G. Aponte, B. M. V. Díaz, and C. E. M. Huertas, "Quality by design: Principles and opportunities for the pharmaceutical industry," *Estud. Gerenciales*, vol. 31, no. 134, pp. 68–78, 2015, doi: 10.1016/j.estger.2014.09.005.
- [17] A. C. C. P. Garcia, "Percepção e aplicação do novo paradigma Quality by Design na Indústria Farmacêutica em Portugal Experiência Profissionalizante navertente de Farmácia Comunitária, Hospitalar e Investigação," 2014.
- [18] A. M. Rivero, E. Costa Monteiro, D. S. Leite, F. S. Tannenbaum, M. A. G. Pinto, and K. Figueiredo, "Implementing first stages of quality by design approach in the development of an assistive robotics technology," *XXI IMEKO World Congr. "Measurement Res. Ind.*, 2015.
- [19] D. R. Louzada, Costa Monteiro, L.G.S. Fortaleza, C.R.H. Barbosa, D.R.T. Velázquez, E.C. Silva, L.A.P. Gusmão, "Quality by Design approach in the development of a magnetic transducer for biomedical measurements: Preliminary results on Design Space configuration," *J. Phys. Conf. Ser.*, vol. 772, no. 1, 2016, doi: 10.1088/1742-6596/772/1/01, 2016.
- [20] D. R. T. Velázquez, D.R. Louzada, E. Costa Monteiro, L.G.S. Fortaleza, C.R.H. Barbosa, E.C. Silva, L.A.P. Gusmão, "Multi-parameter fuzzy design space for QbD approach applied in the development of biomedical devices," *J. Phys. Conf. Ser.*, vol. 1044, no. 1, 2018, doi: 10.1088/1742-6596/1044/1/012051, 2018.
- [21] D. R. Tasé Velázquez, E. Costa Monteiro, D. Ramos Louzada, and C. R. H. Barbosa, "Multiparametric quality by design-fuzzy model applied in the development of a biomedical measuring system," *Int. J. Metrol. Qual. Eng.*, vol. 11, 2020, doi: 10.1051/ijmqe/2020013.
- [22] E. Costa Monteiro, C.R.H Barbosa, E.A. Lima, and P. Costa Ribeiro, P. Boechat, "Locating steel needles in the human body using a SQUID magnetometer", *Phys. Med. Biol.* 45, 2389-2402, 2000
- [23] F Pompéia, L A P Gusmão, C R H Barbosa, E Costa Monteiro, L A P Gonçalves and F L A Machado. Ring shaped magnetic field transducer based on the GMI effect. *Measurement Science & Technology*. V. 19, pp 025801, 2008
- [24] L. G. S. Fortaleza, E. Costa Monteiro, C. R. H. Barbosa, E. C. Silva, and L. A. P. Gusmao, "Biomedical comparison of magnetometers for non-ferromagnetic metallic foreign body detection," *J. Phys. Conf. Ser.*, vol. 1044, no. 1, 2018, doi: 10.1088/1742-6596/1044/1/012013.
- [25] V. T. Seixas, C. Roberto, H. Barbosa, and E. Costa Monteiro, "New measuring system for locating firearm projectiles in the human body based on eddy currents and GMI sensors," pp. 1–8.

- [26] R. Fahmy, R. Kona, R. Dandu, W. Xie, G. Claycamp, and S. W. Hoag, “Quality by design I: Application of failure mode effect analysis (FMEA) and Plackett- Burman design of experiments in the identification of ‘main factors’ in the formulation and process design space for roller-compacted ciprofloxacin hydrochloride immediate,” *AAPS PharmSciTech*, vol. 13, no. 4, pp. 1243–1254, 2012, doi: 10.1208/s12249-012-9844-x.
- [27] M. A. M. Castellanos, E. Costa Monteiro, and D. R. Louzada, “Quality by design and failure mode and effects analysis applied to the development of electromedical technology: Preliminary results,” *Meas. Sensors*, vol. 18, 2021, doi: 10.1016/j.measen.2021.100303.
- [28] M. P. Bezerra and L. N. C. Rodrigues, “Quality By Design (Qbd) Como Ferramenta Para Otimização Dos Processos Farmacêuticos,” *Infarma - Ciências Farm.*, vol. 29, no. 1, p. 5, 2017, doi: 10.14450/2318-9312.v29.e1.a2017.pp5-12
- [29] F. A, “Total quality control,” vol. New York
- [30] J. Juran, *Juran on quality by design: The new steps for planning quality into goods and services*. 1992.
- [31] I. Q. (R2), “Pharmaceutical development guideline. The international conference on harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human us,” 2009.  
[http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Quality/Q8\\_R1/Step4/Q8\\_R2\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q8_R1/Step4/Q8_R2_Guideline.pdf).
- [32] ICH, “Quality Risk Management Q9,” [Online]. Available:  
[http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Quality/Q9/Step4/Q9\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q9/Step4/Q9_Guideline.pdf).
- [33] ICH, “Pharmaceutical Quality Systems Q10.”  
[http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Quality/Q10/Concept\\_papers/Q10\\_Concept\\_Paper.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q10/Concept_papers/Q10_Concept_Paper.pdf)
- [34] *W. H. Organization*, “Target product profiles.” <https://www.who.int/research-observatory/analyses/tpp/en/> (accessed Jan. 10, 2020).
- [35] *G. K. R. & J. W. Lawrence X. Yu, Gregory Amidon, Mansoor A. Khan, Stephen W. Hoag, James Polli*, “*Understanding Pharmaceutical Quality by Design*,” 2014.
- [36] *R. K. Chang, A. Raw, R. Lionberger, and L. Yu*, “Generic development of topical dermatologic products, part II: Quality by design for topical semisolid products,” *AAPS J.*, vol. 15, no. 3, pp. 674–683, 2013, doi: 10.1208/s12248-013-9472-8
- [37] *W. H. Organization*, “Target product profiles.” <https://www.who.int/research-observatory/analyses/tpp/en/> (accessed Jan. 10, 2020).
- [38] S. Jain, “Quality by design (QBD): A comprehensive understanding of implementation and challenges in pharmaceuticals development,” *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.*, vol. 6, no. 1, pp. 29–35, 2014
- [39] et al. Eon-duval A, Valax P, Solacroup T, Broly H, Gleixner R, Strat CLE,

“Application of the quality by design approach to the drug substance manufacturing process of an Fc fusion protein: towards a global multi-step design space,” *J Pharm Sci.*, vol. 101(10):36, 2012.

- [40] J. Berridge, “Overview: Quality by Design (QbD),” *ISPE Knowledge Brief*, 2008
- [41] A. S. R. & H. Winkle, “Quality by design for biopharmaceuticals,” *Nat. Biotechnol. Vol.*, 2009
- [42] O. Consuegra Mateus, “Metodología AMFE como herramienta de gestión de riesgo en un hospital universitario,” *Cuad. Latinoam. Adm.*, vol. 11, no. 20, p. 37, 2016, doi: 10.18270/cuaderlam.v11i20.627
- [43] T. M. Velásquez, “INGENIERÍA CLÍNICA PARA NO INGENIEROS: ADQUISICIÓN DE EQUIPOS MÉDICOS,” *Rev. ing. biomed. vol.1 no.2 Medellín July/Dec. 2007*, 2007
- [44] R. M. OTÁLVARO Elkin, URREA María Victoria, “Prueba piloto para la aplicación de AMFE como herramienta de Tecnovigilancia Proactiva en 5 instituciones Colombianas,” *1 (12122012)*
- [45] Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Gestão de Riscos e Investigação de Eventos Adversos Relacionados à Assistência à Saúde. Brasília: Anvisa, 2017.
- [46] Implantação do Núcleo de Segurança do Paciente em Serviços de Saúde – Série Segurança do Paciente e Qualidade em Serviços de Saúde/Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Brasília: Anvisa, 2016
- [48] C.-C. I. des P. et Mesures, “Comité International des Poids et Mesures. International Bureau of Weights and Measures,” 2013
- [49] B. I. D. P. E. M. BIPM, “About-us.” <https://www.bipm.org/en/about-us/>.
- [50] SBM, “Organização Internacional de Metrologia Legal – OIML,” 2019. [http://bom.org.br:8080/jspui/bitstream/2050011876/257/1/02 Organização Internacional de Metrologia Legal – OIML .pd](http://bom.org.br:8080/jspui/bitstream/2050011876/257/1/02%20Organiza%C3%A7%C3%A3o%20Internacional%20de%20Metrologia%20Legal%20-%20OIML.pdf) (accessed Nov. 15, 2019)
- [51] OIML, “International Recommendation OIML R 111-1 Edition 2004 (E),” *Int. Organ. Leg. Metrol.*, vol. 2004, pp. 1–78, 2004, [Online]. Available: [https://www.oiml.org/en/files/pdf\\_r/r111-1-e04.pdf](https://www.oiml.org/en/files/pdf_r/r111-1-e04.pdf)
- [52] W. H. Organization, “WHO,” 2020. <https://www.who.int/countries/en/> (accessed Nov. 15, 2020).
- [53] WHO, “WHO. 2019.”
- [54] OMS, “Organização Mundial da Saúde.” [http://www.who.int/medical\\_devices/en/%3E](http://www.who.int/medical_devices/en/%3E). (accessed Nov. 15, 2020)
- [55] ICNIRP <https://www.icnirp.org/en/about-icnirp/aim-status-history/index.html>
- [56]. RECOMENDACIONES PARA LIMITAR LA EXPOSICION A CAMPOS ELÉCTRICOS, MAGNETICOS Y ELECTROMAGNÉTICOS (HASTA 300 GHz). INTERNATINAL COMMISSION ON NON-IONIZING RADIATION

## PROTECTION e.V

- [57] WHO, “WHO,” 2020. <https://www.who.int/peh-emf/project/en/%3E>. (accessed Nov. 15, 2020)
- [58] ISO, “ISO,” 2020. <https://www.iso.org/about-us.html> (accessed Nov. 15, 2020)
- [59] IEC, “IEC,” 2020. <https://www.iec.ch/about/?ref=menu> (accessed Nov. 16, 2020)
- [60] CUIINC, “IEC 60601-1: medical design standards for power supplies.,” 2020
- [61] INMETRO, “Historico do Inmetro.” <http://www4.inmetro.gov.br/aceso-a+-informacao/institucional> (accessed Nov. 16, 2020)
- [62] INMETRO, “Laboratorios do INMETRO.” <http://www.inmetro.gov.br/metcientifica/eletrica/lamce.asp> (accessed Nov. 16, 2020)
- [63] ANVISA, “ANVISA.” <http://portal.anvisa.gov.br/institucional> (accessed Nov. 16, 2020)
- [64] ANVISA, “Agência Nacional de Vigilância Sanitária.” <http://portal.anvisa.gov.br> (accessed Nov. 16, 2020)
- [65] ABNT, “ABNT,” 2020. <https://www.abnt.org.br/abnt/conheca-a-abnt> (accessed Nov. 16, 2020).
- [66] ABNT, “ABNT,” 2020. <https://www.abnt.org.br/normalizacao/comites-tecnicos> accessed Nov. 16, 2020)
- [67] ABNT, “ABNT,” 2020. <https://www.abnt.org.br/cb-26> (accessed Nov. 16, 2020)
- [68] C. R. Hall Barbosa, “Localization of firearm projectiles in the human body using a superconducting quantum interference device magnetometer: A theoretical study.,” *Rev. Sci. Instrum.*, vol. 75, no. 6, pp. 2098–2106, 2004.
- [69] L.G.S. Fortaleza, C. Barbosa, E. Costa Monteiro, E. Silva, L. Gusmão, “Detecting non-magnetic metallic foreign bodies by GMR sensors through the use of eddy currents”, XI International Congress on Electrical Metrology (SEMETRO), pp.1-4, 2015

Apêndice 1. Abordagem híbrido das ferramentas QbD-FMEA no desenvolvimento de tecnologia biomédica para detecção de corpos estranhos

Dispositivo		Desenvolvimento de tecnologia biomédica para detecção de corpos estranhos				Elaborado por		Maria Alexandra Matallana Castellanos			
Instituição		PUC-RIO									
Processo	CQA	Código CPP	Nome CPP	Failure Mode	Failure Effects	Potencial causes	G	O	Current controls	D	RPN
CÁ 1 PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1912689/CÁ	Resolução espacial (mm)	CPP1	Frequência do campo primário (kHz)	qualidade da imagem baixa/resolução espacial baixa	dificuldade ou impossibilidade de localizar o corpo estranho	Fora da faixa de frequência especificada para o campo magnético primário	6	2	revisão da frequência do campo magnético primário	8	96
		CPP2	Intensidade da corrente (excitação do solenoide) (mA)	qualidade da imagem baixa/resolução espacial baixa	dificuldade ou impossibilidade de localizar o corpo estranho	Fora da faixa de intensidade da corrente especificada para a geração do campo magnético primário	6	2	examinar a excitação do solenoide	8	96
		CPP3	Intensidade da corrente	Não funcionamento	impossibilidade de realizar a	Intensidade da corrente no	6	1	Revisão da intensidade	8	48

			(circuito) (mA)	o da eletrônica de controle do sistema - impossibilidade de funcionamento do transdutor magnético	medição para diagnóstico da localização do corpo estranho	circuito fora da faixa de especificação			de corrente aplicada no circuito		
		<b>CPP4</b>	Tensão de alimentação do circuito (V)	Não funcionamento do circuito do transdutor magnético	impossibilidade de realizar a medição para diagnóstico da localização do corpo estranho	Tensão de alimentação do circuito fora da especificação	6	1	Avaliar a adequação da faixa de tensão de alimentação do circuito	9	54
		<b>CPP5</b>	Sensibilidade do sensor (mV/nT)	qualidade e da imagem baixa/ resolução espacial baixa	dificuldade ou impossibilidade de localizar o corpo estranho	baixa sensibilidade - (propriedades GMI da amostra sensora fora do ideal)	7	1	Garantir a faixa de sensibilidade adequado sensor	9	63
		<b>CPP6</b>	Dimensões do solenoide (razão N/L*) (espiras/m)	Interferência magnética no sensor ou indução de campo	dificuldade de localizar o corpo estranho	Dimensões inadequadas do solenoide (baixa intensidade do campo)	6	2	Comprovar adequadas dimensões	9	108

			secundário baixo		magnético primário ; interferênciado campo primário nos elementos sensores )			do solenoide			
		<b>CPP<sub>7</sub></b>	Tensão de alimentação GMI (V)	comprometimento da sensibilidade, da qualidade da imagem e da resolução espacial	dificuldade ou impossibilidade e de localizar o corpo estranho	Tensão aplicada à amostra GMI fora da especificação	7	2	Assegurar ao valor adequado da voltagem aplicada à amostra GMI	9	<b>126</b>
		<b>CPP<sub>8</sub></b>	Tensão de alimentação oscilador (V)	comprometimento da sensibilidade e resolução espacial	dificuldade ou impossibilidade e de localizar o corpo estranho	Fora da tensão de alimentação do circuito oscilador	6	1	Assegurar a adequação da voltagem do oscilador	9	<b>54</b>
		<b>CPP<sub>9</sub></b>	Características do sensor (ruído intrínseco) (fT/ $\sqrt{\text{Hz}}$ )	comprometimento da sensibilidade, da qualidade da imagem e da resolução espacial	dificuldade ou impossibilidade e de localizar o corpo estranho	Níveis elevados de ruído intrínseco	7	2	Assegurar níveis de ruído intrínseco aceitáveis para o dispositivo	9	<b>126</b>

		<b>CPP<sub>10</sub></b>	AC no sensor GMI (intensidade) (mA)	comprometimento da sensibilidade e resolução espacial	dificuldade e ou impossibilidade de localizar o corpo estranho	Intensidade e inadequada da corrente de condicionamento do sensor	6	2	Revisão da Intensidade de corrente AC utilizada no condicionamento do elemento sensor	9	<b>108</b>
		<b>CPP<sub>11</sub></b>	Frequência AC da corrente no sensor (frequência do oscilador) (MHz)	comprometimento da sensibilidade e resolução espacial	dificuldade ou impossibilidade de localizar o corpo estranho	Frequência inadequada da corrente de condicionamento do sensor	6	1	Revisão da frequência da corrente e fornecida pelo oscilador	9	<b>54</b>
		<b>CPP<sub>12</sub></b>	Tamanho do sensor (comprimento) (cm)	resolução espacial comprometida	dificuldade de localizar o corpo estranho	Dimensão inadequada do elemento sensor comprometendo sensibilidade / resolução espacial	7	2	inspecionar criteriosamente a dimensão de cada sensor (conforme a especificação associada às suas propriedades e o adequado desempenho	9	<b>126</b>



								relação sinal ruído			
		<b>CPP15</b>	Estabilidade de tensão (fonte de tensão) (%)	Falha na linha de transmissão de tensão	Instabilidade de tensão; dificuldade de localizar o corpo estranho	Fora da faixa de operação apropriada para a tensão de alimentação	6	2	Revisar a tensão de alimentação	8	96
		<b>CPP16</b>	Amplificação de sinal (circuito) (V/V)	Amplificação de instrumento ruim; baixa resolução espacial	amplificação insuficiente do sinal/comprimento da capacidade de detecção e localização do corpo estranho	Fora da faixa de operação apropriada para a amplificação de sinal	7	2	Assegurar a adequação do circuito de amplificação	8	112
		<b>CPP17</b>	Superposição dos comprimentos da linha de base entre os centros dos sensores e o eixo do solenoide (% do comprimento do	Não uniformidade do campo magnético sobre os sensores / impacto na relação sinal/ruído (maior interferência) e na	Campo magnético menos uniforme/ aumento de ruído do transdutor/ comprometimento da capacidade de detecção e	Posição relativa entre o centro dos sensores e o eixo do solenoide fora da especificação	8	2	Revisão do posicionamento dos sensores no eixo do solenoide	8	128

			solenóide) (cm)	resolução espacial	localização do corpo estranho						
		<b>CPP1 8</b>	Ruído de circuito (ruído intrínseco) (pT)	desempenho inadequado do dispositivo / redução da resolução espacial	interferência nos componentes dentro do circuito/ interferência na extração dosinal a ser observado/ comprometimento da capacidade de detecção e localização do corpo estranho	Componentes do circuito e outras interferências que comprometem níveis adequados do ruído intrínseco	7	2	Revisão de projeto de componentes do circuito e adequação aos níveis de ruído intrínsecos aceitáveis	10	<b>140</b>
		<b>CPP1 9</b>	Filtro (ordem)	Componentes espectrais indesejáveis (interferências sem atenuação), baixa resolução espacial	persistência de componentes espectrais indesejáveis - Dificuldade e ou impossibilidade de localização do corpo estranho	Inadequação da ordem do filtro	8	1	Assegurar a ordem adequada do filtro implementado	8	<b>64</b>
		<b>CPP1</b>	Frequência de campo	qualidade da imagem baixa/	dificuldade e ou impossibilidade	Fora da faixa de frequência especificada	6	2	monitoramento da frequência	8	<b>96</b>

<b>CQA 3</b>	Sensibilidade do transdutor (mV/ $\mu$ T)		primário (kHz)	redução da intensidade e do sinal secundário a ser detectado	e de localizar o corpo estranho	para o campo magnético primário			do campo primário		
		<b>CPP2</b>	Intensidade da corrente (excitação do solenoide) (mA)	redução da relação sinal ruído (sensibilidade e insuficiência para detecção do campo secundário induzido)	dificuldade ou impossibilidade e de localizar o corpo estranho	Fora da faixa de intensidade de corrente especificada para a geração do campo magnético primário	6	2	monitoramento da corrente de excitação que gera o campo magnético primário	8	<b>96</b>
		<b>CPP3</b>	Intensidade da corrente (circuito) (mA)	Não funcionamento da eletrônica de controle do sistema - impossibilidade de funcionamento do transdutor magnético	impossibilidade e de realizar a medição para diagnóstico da localização do corpo estranho	Intensidade e de corrente no circuito fora da faixa de especificação	6	1	Revisão da intensidade de corrente aplicada no circuito	8	<b>48</b>
		<b>CPP4</b>	Tensão de alimentação	Não funcionamento	impossibilidade e de realizar a	Tensão de alimentação	6	1	Avaliar a adequação	9	<b>54</b>

			do circuito (V)	o do circuito do transdutor magnético	medição para diagnóstico da localização do corpo estranho	do circuito fora da especificação			da faixa de tensão de alimentação do circuito		
		<b>CPP5</b>	Sensibilidade do sensor (mV/nT)	Redução da qualidade da imagem, com baixa sensibilidade	dificuldade ou impossibilidade de localizar o corpo estranho	inadequadas propriedades GMI da amostra sensora	7	1	Garantir a faixa de sensibilidade adequada do sensor	9	<b>63</b>
		<b>CPP6</b>	Dimensões do solenoide (razão N/L*) (espiras/m)	Interferência magnética no sensor ou indução de campo secundário baixo	dificuldade de localizar o corpo estranho	Dimensões inadequadas do solenoide (baixa intensidade e do campo magnético primário; interferência do campo primário nos elementos sensores)	6	2	Comprovar adequadas dimensões do solenoide	9	<b>108</b>
		<b>CPP7</b>	Tensão de alimentação GMI (V)	comprometimento da sensibilidade, redução da	dificuldade ou impossibilidade de localizar o corpo estranho	Tensão aplicada à amostra GMI fora da especificação	7	2	Assegurar ao valor adequado da voltagem aplicada à	9	<b>126</b>

				relação sinal- ruído				amo stra GM I			
		<b>CPP8</b>	Tensão de alimenta ção do oscilado r(V)	Eficiênci a do sistema	qued a de tensã o do oscil ador/ siste ma é meno s eficie nte	Fora da tensãode alimentaçã o do circuito oscilador	6	1	examina r a voltage m do oscilador	9	54
		<b>CPP9</b>	Caracterí sticas do sensor (ruído intrínsec o) (fT /√Hz)	comprom etimento da sensibilid ade e inadequaç ão da relação sinal ruído	dificuldade ou impossibili dad e de localizar o corpo estranho	Níveis elevado s de ruído intrínse co	7	2	Asseg urar níveis de ruído intríns eco aceitáv eis para o disposi tivo	9	<b>126</b>
		<b>CPP10</b>	AC no sensor GMI (intensid ade) (mA)	Baixa ou Elevada intensida de da corrente alternada de condicion am ento do elemento sensor - comprom etimento da relação sinal ruído	dificuldade ou impossibili dad e de localizar o corpo estranho	Intensidad e inadequad a da corrente de condiciona mento do sensor	7	2	Revisão da Intensid ade de corrente AC utilizada no condicio na mento do element o sensor	9	<b>126</b>

		<b>CPP1 1</b>	Frequência AC da corrente no sensor (frequência do oscilador) (MHz)	comprometimento da sensibilidade e relação sinal ruído	dificuldade ou impossibilidade e de localizar o corpo estranho	Frequência inadequada da corrente de condicionamento do sensor	7	1	Revisão da frequência da corrente fornecida pelo oscilador	9	<b>63</b>
		<b>CPP1 2</b>	Tamanho do sensor (comprimento) (cm)	comprometimento da sensibilidade / relação sinal ruído	dificuldade de localizar o corpo estranho	Dimensão inadequada do elemento sensor comprometendo sensibilidade / resolução espacial	7	2	inspecionar criteriosamente a dimensão de cada sensor (conforme a especificação associada às suas propriedades e o adequado desempenho) durante o desenvolvimento / fabricação	9	<b>126</b>
		<b>CPP1 3</b>	Heterogeneidade dos sensores (diferença na	sensibilidade insuficiente para a função de localização	dificuldade ou impossibilidade e de localizar o corpo estranho	Heterogeneidade da sensibilidade dos sensores incorporados	7	2	revisar criteriosamente e assegurar as	10	<b>140</b>

			sensibilidade (%)	do corpo estranho			no protótipo (>1 %)			características dos elementos sensores incorporados na configuração		
		<b>CPP1 4</b>	Linha de base do gradiômetro(cm)	sensibilidade insuficiente para a função de localização do corpo estranho	dificuldade ou impossibilidade de localizar o corpo estranho		Linha de base do gradiômetro fora do valor especificado	7	2	Assegurar a distância entre os sensores conforme faixa especificada para adequação da relação sinal ruído	9	<b>126</b>
		<b>CPP1 5</b>	Estabilidade da tensão (fonte de tensão) (%)	Voltagem insuficiente	Inestabilidade da tensão		Fora da faixa de operação apropriada para a tensão de alimentação	6	1	Examinar a tensão de alimentação	8	48
		<b>CPP1 6</b>	Amplificação de sinal (circuito) (V/V)	Amplificador de instrumento ruim;	amplificação insuficiente e do sinal/ comprometido		Fora da faixa de operação adequada para	7	2	Assegurar a adequação do circuito de	8	<b>112</b>

				baixa sensibilidade	nto da capacidade de detecção e localização do corpo estranho	amplificação de sinal			amplificação		
		<b>CPP17</b>	Superposição dos comprimentos da linha de base entre os centros dos sensores e o eixo do solenoide (% do comprimento do solenoide) (cm)	Não uniformidade de campo magnético sobre os sensores / impacto na relação sinal/ruído (maior interferência) e na sensibilidade	comprometimento da capacidade de detecção e localização do corpo estranho	Posição relativa entre o centro dos sensores e o eixo do solenoide fora da especificação	8	2	Revisão do posicionamento dos sensores no eixo do solenoide	8	<b>128</b>
		<b>CPP18</b>	Ruído de circuito (ruído intrínseco) (pT)	sensibilidade insuficiente para a função do dispositivo	dificuldade ou impossibilidade de localizar o corpo estranho	Componentes do circuito e outras interferências que comprometem níveis adequados do ruído intrínseco	8	2	Revisão de projeto de componentes do circuito e adequação aos níveis de ruído intrínsecos aceitáveis	10	<b>160</b>

		<b>CPP1 9</b>	Filtro (ord em)	comprometimento da detecção do sinal de interesse/ componentes espectrais indesejáveis	difficuldade ou impossibilidade e de localizar o corpo estranho	Inadequação da ordem do filtro	8	1	examinar ordem do filtro	8	<b>64</b>
<b>CQA4</b>	Relação sinal-ruído (dB)	<b>CPP1</b>	Frequência campo primário (kHz)	baixa relação sinal ruído	difficuldade ou impossibilidade e de localizar o corpo estranho	Fora da faixa de frequência especificada para a geração do campo magnético primário	6	2	revisar a frequência da corrente no solenóide e para geração do campo magnético primário	8	<b>96</b>
		<b>CPP2</b>	Intensidade corrente (excitação do solenóide) (mA)	redução da relação sinal ruído	difficuldade ou impossibilidade e de localizar o corpo estranho	Fora da faixa de intensidade de corrente especificada para a geração do campo magnético primário	6	2	monitoramento da corrente de excitação que gera o campo magnético primário	8	<b>96</b>
		<b>CPP3</b>	Intensidade corrente	Não funcionamento da	impossibilidade de realizar a medição para	Intensidade decorrente no circuito fora da	6	1	Revisão da intensidade de corrente	8	<b>48</b>

			(circuito) (mA)	eletrônica de controle do sistema - impossibilidade de funcionamento do transdutor magnético	diagnóstico da localização do corpo estranho	faixa de especificação			aplicada no circuito		
		<b>CPP4</b>	Tensão de alimentação do circuito (V)	Não funcionamento do circuito do transdutor magnético	impossibilidade e de realizar a medição para diagnóstico da localização do corpo estranho	Tensão de alimentação do circuito forada especificação	6	1	Avaliar a adequação da faixa de tensão de alimentação do circuito	9	54
		<b>CPP5</b>	Sensibilidade do sensor (mV/nT)	Resolução limitada (fontes de interferência/ ruído)	dificuldade e ou impossibilidade e de localizar o corpo estranho	inadequadas propriedades GMI da amostra sensora	7	1	Garantir a faixa de sensibilidade adequado sensor	9	63
		<b>CPP6</b>	Dimensões do solenoide (razão N/L*) (espiras/m)	Interferência magnética no sensor ou indução de campo secundário baixo	Não localizar se o campo for baixo	Dimensões inadequadas do solenoide (baixa intensidade do campo magnético primário;	6	2	Comprovar adequação das dimensões do solenoide	9	108

						interferênciado campo primário nos elementos sensores)					
		<b>CPP7</b>	Tensão de alimentação do GMI (V)	comprometimento da sensibilidade, redução da relação sinal-ruído	dificuldade e ou impossibilidade de localizar o corpo estranho	Tensão aplicada à amostra GMI fora da especificação	7	2	Assegurar ao valor adequado da voltagem aplicada à amostra GMI	9	<b>126</b>
		<b>CPP8</b>	Tensão de alimentação do oscilador (V)	Eficiência do sistema	queda de tensão do oscilador/ sistema é menos eficiente	Fora da tensão de alimentação do circuito oscilador	6	1	examinar a voltagem do oscilador	9	54
		<b>CPP9</b>	Características do sensor (ruído intrínseco) ( $fT/\sqrt{Hz}$ )	comprometimento da sensibilidade e inadequação da relação sinal ruído	dificuldade e ou impossibilidade de localizar o corpo estranho	Níveis elevados de ruído intrínseco	7	2	Assegurar níveis de ruído intrínsecos aceitáveis para o dispositivo	9	<b>126</b>
		<b>CPP10</b>	AC no sensor GMI (intensidade)	Baixa ou Elevada intensidade	dificuldade ou impossibilidade	Intensidade inadequada da corrente	7	2	Revisão da Intensidade de corrente	9	<b>126</b>

			(mA)	dade		de		e		
--	--	--	------	------	--	----	--	---	--	--

				da corrente alternada de condicionamento do elemento sensor - comprometimento da relação sinal ruído	e de localizar o corpo estranho	condicionamento do sensor			AC utilizado condicionamento do elemento sensor		
		<b>CPP1 1</b>	Frequência AC da corrente no sensor (frequência do oscilador) (MHz)	comprometimento da sensibilidade e relação sinal ruído	dificuldade ou impossibilidade de localizar o corpo estranho	Frequência inadequada da corrente de condicionamento do sensor	7	1	Revisão da frequência da corrente fornecida pelo oscilador	9	<b>63</b>
		<b>CPP1 2</b>	Tamanho do sensor (comprimento) (cm)	comprometimento da sensibilidade / relação sinal ruído	dificuldade de localizar o corpo estranho	Dimensão inadequada do elemento sensor comprometendo sensibilidade / resolução espacial	7	2	inspecionar criteriosamente a dimensão de cada sensor (conforme a especificação associada às suas propriedades e o adequado	9	<b>126</b>

									desempenho) durante o desenvolvimento / fabricação		
		<b>CPP<sub>13</sub></b>	Heterogeneidade dos sensores (diferença na sensibilidade) (%)	Relação sinal/ruído inadequada para a função de localização do corpo estranho	dificuldade ou impossibilidade de localizar o corpo estranho	Heterogeneidade da sensibilidade dos sensores incorporados no protótipo (>1 %)	7	2	revisar criteriosamente e assegurar as características dos elementos sensores incorporados na configuração o gradimétrico do protótipo	10	<b>140</b>
		<b>CPP<sub>14</sub></b>	Linha de base do gradímetro (cm)	relação sinal ruído inadequada para a função de localização do corpo estranho	dificuldade ou impossibilidade de localizar o corpo estranho	Linha de base do gradímetro fora do valor especificado	7	2	Assegurar a distância entre os sensores conforme faixa especificada para adequada	9	<b>126</b>

								relação sinal ruído			
		<b>CPP<sub>15</sub></b>	Estabilidade da tensão (fonte de tensão) (%)	Não manter a magnitude de tensão	Inestabilidade de tensão	Fora da faixa de operação apropriada para a tensão de alimentação	6	1	Examinar a voltagem de alimentação	8	48
		<b>CPP<sub>16</sub></b>	Amplificação de sinal (circuito) (V/V)	baixa relação sinal ruído	amplificação insuficiente e do sinal/ comprometimento da capacidade e de detecção e localização do corpo estranho	Fora dos níveis para relação sinal ruído aceitáveis devido a inadequações da amplificação de sinal	7	2	Assegurar a adequação do circuito de amplificação	8	<b>112</b>
		<b>CPP<sub>17</sub></b>	Superposição dos comprimentos da linha de base entre os centros dos sensores e o eixo do solenoide (% do comprimento)	Não uniformidade do campo magnético sobre os sensores / impacto na relação sinal ruído (maior interferência)	comprometimento da capacidade e de detecção e localização do corpo estranho	Posição relativa entre o centro dos sensores e o eixo do solenoide fora da especificação	7	2	Revisão do posicionamento dos sensores no eixo do solenoide	8	<b>112</b>

			do solenoide) (cm)								
		<b>CPP<sub>18</sub></b>	Ruído de circuito (ruído intrínseco) (pT)	Nível de relação sinal ruído inadequado à função do dispositivo	dificuldade e ou impossibilidade e de localizar o corpo estranho	Componentes do circuito e outras interferências que comprometem níveis adequados do ruído intrínseco	8	2	Revisão de projeto de componentes do circuito e adequação aos níveis de ruído intrínseco aceitáveis	10	<b>160</b>
		<b>CPP<sub>19</sub></b>	Filtro (ordem)	Componentes espectrais indesejáveis (interferências sem atenuação), baixa relação sinal ruído	dificuldade e ou impossibilidade e de localizar o corpo estranho	Inadequação da ordem do filtro	8	1	Assegurar a ordem adequada do filtro implementado	8	<b>64</b>
<b>CQA<sub>5</sub></b>	Intensidade do campo	<b>CPP<sub>1</sub></b>	Frequência do campo primário (kHz)	redução da intensidade do campo magnético secundário induzido	dificuldade e ou impossibilidade e de localizar o corpo estranho	Fora da faixa de frequência específica para a geração do campo magnético primário	7	2	revisar a frequência da corrente do solenoide para geração do campo	8	<b>112</b>

magnético secundário (nT)								magnético primário		
	<b>CPP<sub>2</sub></b>	Intensidade da corrente (excitação do solenoide) (mA)	baixa intensidade do campo magnético secundário	dificuldade ou impossibilidade de localizar o corpo estranho	Fora da faixa de intensidade de corrente especificada para a geração do campo magnético primário	7	2	monitoramento da corrente de excitação que gera o campo magnético primário	8	<b>112</b>
	<b>CPP<sub>3</sub></b>	Intensidade da corrente (circuito) (mA)	Não impacta no campo secundário	impossibilidade e de realizar a medição para diagnóstico da localização do corpo estranho	Intensidade de corrente no circuito fora da faixa de especificação	1	1	Revisão da intensidade de corrente aplicada ao circuito	8	<b>8</b>
	<b>CPP<sub>4</sub></b>	Tensão de alimentação do circuito (V)	Não impacta no campo secundário	impossibilidade e de realizar a medição para diagnóstico da localização do corpo estranho	Tensão de alimentação do circuito fora da especificação	1	1	Avaliar a adequação da faixa de tensão de alimentação do circuito	9	<b>9</b>
	<b>CPP<sub>5</sub></b>	Sensibilidade do sensor (mV/nT)	sensibilidade insuficiente, podendo gerar falsa impressão de campo	dificuldade ou impossibilidade e de localizar o corpo estranho (sem impacto em relação ao	inadequadas propriedades GMI da amostra sensora	1	1	Garantir a faixa de sensibilidade adequado sensor	9	<b>9</b>

			secundário baixo	campo secundário)							
		<b>CPP<sub>6</sub></b>	Dimensões do solenoide (razão N/L*) (espiras/m)	Interferência magnética no sensor ou indução de campo secundário baixo	dificuldade ou impossibilidade de localizar o corpo estranho	Dimensões inadequadas do solenoide (baixa intensidade do campo magnético primário; interferência do campo primário nos elementos sensores)	7	2	Comprovar adequação das dimensões do solenoide	9	<b>126</b>
		<b>CPP<sub>7</sub></b>	Tensão de alimentação do GMI (V)	sem impacto no CQA5	dificuldade ou impossibilidade de localizar o corpo estranho	Tensão aplicada à amostra GMI fora da especificação	1	2	Assegurar ao valor adequado da voltagem aplicada à amostra GMI	9	<b>18</b>
		<b>CPP<sub>8</sub></b>	Tensão de alimentação do oscilador (V)	Potência da tensão do oscilador	queda de tensão do oscilador/sistema é menos eficiente	Fora da tensão de alimentação do circuito oscilador	6	1	examinar a voltagem do oscilador	9	54

		<b>CPP<sub>9</sub></b>	Características do sensor (ruído intrínseco) (fT/ $\sqrt{\text{Hz}}$ )	Sem impacto para CQA7	dificuldade ou impossibilidade e de localizar o corpo estranho	Níveis elevados de ruído intrínseco	1	2	Assegurar níveis de ruído intrínseco aceitáveis para o dispositivo	9	18
		<b>CPP<sub>10</sub></b>	AC no sensor GMI (intensidade) (mA)	Sem impacto no campo secundário	comprometimento do desempenho do protótipo, podendo passar a requerer maior intensidade e de campo magnético secundário para realizar a função de localização do objeto	Intensidade inadequada da corrente de condicionamento do sensor	1	2	Revisão da Intensidade de corrente AC utilizada no condicionamento do elemento sensor	9	18
		<b>CPP<sub>11</sub></b>	Frequência AC da corrente no sensor (frequência do oscilador) (MHz)	Sem impacto no campo secundário	dificuldade ou impossibilidade e de localizar o corpo estranho	Frequência inadequada da corrente de condicionamento do sensor	1	1	Revisão da frequência da corrente fornecida pelo oscilador	9	9

		<b>CPP<sub>12</sub></b>	Tamanho do sensor (comprimento) (cm)	sem impacto na intensidade do campo secundário	dificuldade de localizar o corpo estranho	Dimensão inadequada do elemento sensor comprometendo sensibilidade / resolução espacial	1	2	inspecionar criteriosamente a dimensão de cada sensor (conforme a especificação associada às suas propriedades e o adequado desempenho) durante o desenvolvimento / fabricação	9	<b>18</b>
		<b>CPP<sub>13</sub></b>	Heterogeneidade dos sensores (diferença na sensibilidade) (%)	Sem impacto no campo secundário	dificuldade ou impossibilidade de localizar o corpo estranho	Heterogeneidade da sensibilidade dos sensores incorporados no protótipo (>1 %)	1	2	revisar criteriosamente e assegurar as características dos elementos sensores incorporados na	10	<b>20</b>

								configuração gradiométrica do protótipo			
		<b>CPP<sub>14</sub></b>	Linha de base do gradiômetro(cm)	Sem impacto no campo secundário	dificuldade ou impossibilidade de localizar o corpo estranho	Linha de base do gradiômetro fora do valor especificado	1	2	Assegurar a distância entre os sensores conforme faixa especificada para adequação sinal ruído	9	<b>18</b>
		<b>CPP<sub>15</sub></b>	Estabilidade da tensão (fonte de tensão) (%)	Voltagem gerado no solenoide	Inestabilidade de tensão	Fora da faixa de operação apropriada para a tensão de alimentação	6	1	Examinar a voltagem de alimentação	8	48
		<b>CPP<sub>16</sub></b>	Amplificação de sinal (circuito) (V/V)	Sem impacto no campo secundário	a amplificação do sinal não interfere a intensidade do campo secundário, a	Fora da faixa de operação apropriada para a amplificação de sinal	1	2	Assegurar a adequação do circuito de amplificação	8	<b>16</b>

					não ser que , por não saber a causa da redução do nível de campo medido, aumente-se o valor do campo secundário,. Nesse caso implicaria um impacto também no CQA7. Mas acho melhor não fazer esse tipo de raciocínio indireto ...						
		<b>CPP<sub>17</sub></b>	Superposição dos comprimentos da linha de base entre os centros dos sensores e o eixo do solenoide (%)	sem impacto na campo magnético secundário	comprometimento da capacidade e de detecção e localização do corpo estranho	Posição relativa entre o centro dos sensores e o eixo do solenoide fora da especificação	1	2	Revisão do posicionamento dos sensores no eixo do solenoide	8	<b>16</b>

			do comprimento do solenoide) (cm)								
		<b>CPP<sub>18</sub></b>	Ruído de circuito (ruído intrínseco) (pT)	sem impacto na campo magnético secundário	dificuldade ou impossibilidade de localizar o corpo estranho	Componentes do circuito e outras interferências que comprometem níveis adequados do ruído intrínseco	1	2	Revisão de projeto de componentes do circuito e adequações aos níveis de ruído intrínseco aceitáveis	10	20
		<b>CPP<sub>19</sub></b>	Filtro (ordem)	sem impacto na campo magnético secundário	dificuldade ou impossibilidade de localizar o corpo estranho	Inadequação da ordem do filtro	1	1	Assegurar a ordem adequada do filtro implementado	8	8
<b>CQA<sub>6</sub></b>	Resolução temporal ( $\mu$ s)	<b>CPP<sub>1</sub></b>	Frequência do campo primário (kHz)	redução da intensidade do campo magnético secundário induzido / redução da	dificuldade ou impossibilidade de localizar o corpo estranho	Fora da faixa de frequência especificada para a geração do campo magnético primário	6	2	revisar a frequência da corrente no solenoid e para geração do campo	8	96

				resolução temporal					magnético primário		
		<b>CPP<sub>2</sub></b>	Intensidade da corrente (excitação do solenoide) (mA)	baixa resolução temporal	dificuldade ou impossibilidade de localizar o corpo estranho	Fora da faixa de intensidade de corrente específica para a geração do campo magnético primário	6	2	monitoramento da corrente de excitação que gera o campo magnético primário	8	<b>96</b>
		<b>CPP<sub>3</sub></b>	Intensidade da corrente (circuito) (mA)	Não funcionamento da eletrônica de controle do sistema - impossibilidade de funcionamento do transdutor magnético	impossibilidade de realizar a medição para diagnóstico da localização do corpo estranho	Intensidade de corrente no circuito fora da faixa de especificação	6	1	Revisão da intensidade de corrente aplicada no circuito	8	<b>48</b>
		<b>CPP<sub>4</sub></b>	Tensão de alimentação do circuito (V)	Não funcionamento do circuito do transdutor magnético; suspeita de falsa	impossibilidade de realizar a medição para diagnóstico da localização do corpo estranho	Tensão de alimentação do circuito fora da faixa de especificação	6	1	Avaliar a adequação da faixa de tensão de alimentação do circuito	9	<b>54</b>

				inadequãoda intensidade do campo							
		<b>CPP<sub>5</sub></b>	Sensibilidade e do sensor (mV/nT)	baixa resolução temporal (velocidade não é suficiente)	dificuldade ou impossibilidade de localizar o corpo estranho	inadequãodas propriedades GMI da amostra sensora	6	1	Garantir a faixa de sensibilidade adequado sensor	9	<b>54</b>
		<b>CPP<sub>6</sub></b>	Dimensões do solenóide (razão N/L*) (espiras/m)	Interferência magnética no sensor ou indução de campo secundário baixo	Não localizar se o campo for baixo	Dimensões inadequãdas do solenóide (baixa intensidade do campo magnético primário; interferência do campo primário nos elementos sensores)	6	2	Comprovar adequãdas dimensões do solenóide	9	<b>108</b>
		<b>CPP<sub>7</sub></b>	Tensão de alimentação do GMI (V)	comprometimento da sensibilidade, redução da	dificuldade ou impossibilidade de localizar o corpo estranho	Tensão aplicada à amostra GMI fora da especificação	7	2	Assegurar ao valor adequado da voltagem aplicada à	9	<b>126</b>

			relação sinal- ruído					amo stra GM I		
	<b>CPP<sub>8</sub></b>	Tensão de alimenta ção do oscilado r(V)	Não gerar o campo primário que oscila(ex citação)	qued a de tensã o do oscil ador/ siste ma é meno s eficie nte	Fora da tensãode alimentaçã o do circuito oscilador	6	1	examina r a voltage m do oscilador	9	54
	<b>CPP<sub>9</sub></b>	Caracterí stic as do sensor (ruído intrínsec o) (fT /√Hz)	comprom etimento da sensibilid ade e da resolução temporal	dificuldade ou impossibili dad e de localizar o corpo estranho	Níveis elevado s de ruído intrínse co	6	2	Asseg urar níveis de ruído intríns eco aceitáv elspara o disposi tivo	9	<b>108</b>
	<b>CPP<sub>10</sub></b>	AC no sensor GMI (intensid ade) (mA)	Baixa ou Elevada intensida de da corrente alternad a de condicio namento do element o sensor	reduçã o da resolu ção tempor al	Intensidad e inadequad a da corrente de condiciona mento do sensor	6	2	Revisão da Intensid adade corrente AC utilizada no condicio namento do element o sensor	9	<b>108</b>
	<b>CPP<sub>11</sub></b>	Frequê nciaAC da corrent e no sensor (frequênci a	comprom etimento da sensibilid ade	dificuldade ou impossibili dad e de localizar o corpo estranho	Frequência inadequad a da corrente de	6	1	Revisão da frequên cia da corrent e forneci	9	<b>54</b>

									da		
--	--	--	--	--	--	--	--	--	----	--	--

		do oscilador)(MHz)	e resolução temporal		condicionamento do sensor			pelo oscilador		
	<b>CPP1 2</b>	Tamanho do sensor (comprimento) (cm)	resolução temporal comprometida	dificuldade de localizar o corpo estranho	Dimensão inadequada do elemento sensor comprometendo sensibilidade / resolução espacial	6	2	inspecionar criteriosamente a dimensão de cada sensor (conforme a especificação associada às suas propriedades e o adequado desempenho) durante o desenvolvimento / fabricação	9	<b>108</b>
	<b>CPP1 3</b>	Heterogeneidade dos sensores (diferença na sensibilidade) (%)	Resolução temporal baixa	dificuldade ou impossibilidade e de localizar o corpo estranho	Heterogeneidade da sensibilidade dos sensores incorporados no protótipo (>1 %)	6	2	revisar criteriosamente e assegurar as características dos elementos sensores	10	<b>120</b>

									incorporados na configuração		
		<b>CPP<sub>14</sub></b>	Linha de base do gradiômetro(cm)	Baixa relação sinal-ruído, comprometimento da resolução temporal	dificuldade ou impossibilidade de localizar o corpo estranho	Linha de base do gradiômetro fora do valor especificado	6	2	Assegurar a distância entre os sensores conforme faixa especificada para adequada relação sinal ruído	9	108
		<b>CPP<sub>15</sub></b>	Estabilidade da tensão (fonte de tensão) (%)	Perda da voltagem	Inestabilidade da tensão	Fora da faixa de operação apropriada para a tensão de alimentação	6	1	Examinar a voltagem de alimentação	8	48
		<b>CPP<sub>16</sub></b>	Amplificação de sinal (circuito) (V/V)		amplificação insuficiente do sinal/ comprometimento da capacidade de detecção e	Fora da faixa de operação apropriada para a amplificação de sinal	7	2	Assegurar a adequação do circuito de amplificação	8	112

					localização do corpo estranho						
		<b>CPP<sub>17</sub></b>	Superposição dos comprimentos da linha de base entre os centros dos sensores e o eixo do solenoide e (% do comprimento do solenoide) (cm)	Não uniformidade de campo magnético sobre os sensores / impacto na relação sinal ruído (maior interferência) e na resolução temporal	comprometimento da capacidade e de detecção e localização do corpo estranho	Posição relativa entre o centro dos sensores e o eixo do solenoide fora da especificação	6	2	Revisão do posicionamento dos sensores no eixo do solenoide	8	<b>96</b>
		<b>CPP<sub>18</sub></b>	Ruído de circuito (ruído intrínseco) (pT)	desempenho inadequado do dispositivo / redução da Resolução Temporal	dificuldade ou impossibilidade de localizar o corpo estranho	Componentes do circuito e outras interferências que comprometemos níveis adequados do ruído intrínseco	6	2	Revisão de projeto de componentes do circuito e adequação aos níveis de ruído intrínsecos aceitáveis	10	<b>120</b>
		<b>CPP<sub>19</sub></b>	Filtro (ordem)	comprometimento da detecção do sinal de	dificuldade ou impossibilidade	Inadequação da ordem do filtro	6	1	Assegurar a ordem adequada do filtro	8	<b>48</b>

				interesse/ compone ntes espectrais indesejáv eis	e de localizar o corpo estranho				implem entado		
<b>CQA<sub>7</sub></b>	Seguran ça eletrom agn ética	<b>CPP<sub>1</sub></b>	Frequê nciado campo primári o (kHz)	comprom etimento segurança elétrica	risco de indução de correntes no tecido adjacente ao corpo estranho	Fora da faixa de frequênci a especifica da para o campo magnétic o primário	9	2	monitor ar a frequên cia da corrente de excitaçã o do solenoi de para geraçã o do campo magnéti co primári o	8	<b>144</b>
		<b>CPP<sub>2</sub></b>	Intensid adada corrente (excitaç ão do solenoi de) (mA)	Níveis de exposição a campos elétrico / magnétic o superiores aos limites especifica dospela ICNIRP	risco de indução de correntes indesejáveis no tecido biológico adjacente ao corpo estranho	Fora da faixa de intensidade de corrente especificad a para a geraçãodo campo magnético primário	9	2	monitor amento da corrente de excitaçã o que gera o campo magnéti co primário	8	<b>128</b>
		<b>CPP<sub>3</sub></b>	Intensid adada corrente (circuit o) (mA)	corrente defuga ou apenas não funcionam ent	risco de vazament o de corrente e estimulação	Intensidad e de corrente no circuito muito acima da faixa	10	2	Revisão da intensid ade de corrente aplicada no	9	<b>180</b>

			o do dispositivo	bioelétrica de equipe / paciente mediante contato com a estrutura do sistema	de especificação			circuito; análise periódica da segurança elétrica do dispositivo		
	<b>CPP<sub>4</sub></b>	Tensão de alimentação do circuito (V)	Não funcionamento do circuito do transdutor magnético; corrente de fuga	risco de vazamento de corrente e estimulação bioelétrica de equipe / paciente mediante contato com a estrutura do sistema	Tensão de alimentação do circuito muito acima da especificação	10	1	Avaliar a adequação da faixa de tensão de alimentação do circuito; análise periódica da segurança elétrica do dispositivo	9	<b>90</b>
	<b>CPP<sub>5</sub></b>	Sensibilidade do sensor (mV/nT)	sensibilidade insuficiente, podendo gerar falsa impressão de campo secundário baixo	dificuldade ou impossibilidade de localizar o corpo estranho (mas sem impacto no CQA7)	inadequadas propriedades GMI da amostra sensora	1	1	Garantir a faixa de sensibilidade adequado sensor	9	<b>9</b>

		<b>CPP<sub>6</sub></b>	Dimensões do solenoide (razão N/L*) (espiras/m)	sem impacto no CQA7	Não localizar se o campo for baixo	Dimensões inadequadas do solenoide (baixa intensidade do campo magnético primário; interferência do campo primário nos elementos sensores)	1	2	Comprovar adequação das dimensões do solenoide	9	18
		<b>CPP<sub>7</sub></b>	Tensão de alimentação do GMI (V)	sem impacto no CQA7	dificuldade ou impossibilidade de localizar o corpo estranho	Tensão aplicada à amostra GMI fora da especificação	1	2	Assegurar ao valor adequado da voltagem aplicada à amostra GMI	9	18
		<b>CPP<sub>8</sub></b>	Tensão de alimentação do oscilador (V)	Falhas de energia	queda de tensão do oscilador/sistema é menos eficiente	Fora da tensão de alimentação do circuito oscilador	6	1	examinar a voltagem do oscilador	9	54
		<b>CPP<sub>9</sub></b>	Características do sensor (ruído)	sem impacto para CQA7	interferência na extração do sinal a ser	Níveis elevados de	1	2	Assegurar níveis de ruído	9	18

			intrínseco) (fT/ $\sqrt{\text{Hz}}$ )		dificuldade ou impossibilidade de localizar o corpo estranho	ruído intrínseco			intrínsecas aceitáveis para o dispositivo		
		<b>CPP<sub>10</sub></b>	AC no sensor GMI (intensidade) (mA)	Sem impacto quanto à segurança	comprometimento do desempenho do protótipo, passando a requerer maior intensidade e decampo magnético secundário para realizar a função de localização do objeto - Mas não vale esse tipo de raciocínio	Intensidade e inadequada da corrente de condicionamento do sensor	1	2	Revisão da Intensidade de corrente AC utilizada no condicionamento do elemento sensor	9	18
		<b>CPP<sub>11</sub></b>	Frequência AC da corrente no sensor (frequência do oscilador) (MHz)	sem impacto na segurança elétrica	dificuldade ou impossibilidade de localizar o corpo estranho	Frequência inadequada da corrente de condicionamento do sensor	1	1	Revisão da frequência da corrente fornecida pelo oscilador	9	9

		<b>CPP<sub>12</sub></b>	Tamanho do sensor (comprimento) (cm)	sem impacto na segurança elétrica	dificuldade de localizar o corpo estranho	Dimensão inadequada do elemento sensor comprometendo sensibilidade / resolução espacial	1	2	inspecionar criteriosamente a dimensão de cada sensor (conforme a especificação associada às suas propriedades e o adequado desempenho) durante o desenvolvimento / fabricação	9	<b>18</b>
		<b>CPP<sub>13</sub></b>	Heterogeneidade dos sensores (diferença na sensibilidade) (%)	sem impacto na segurança elétrica	dificuldade ou impossibilidade de localizar o corpo estranho	Heterogeneidade da sensibilidade dos sensores incorporados no protótipo (>1 %)	1	2	revisar criteriosamente e assegurar as características dos elementos sensores incorporados na	10	<b>20</b>

								configuração			
		<b>CPP14</b>	Linha de base do gradiômetro (cm)	sem impacto na segurança elétrica	dificuldade ou impossibilidade de localizar o corpo estranho	Linha de base do gradiômetro fora do valor especificado	1	2	Assegurar a distância entre os sensores conforme faixa especificada para adequação à relação sinal ruído	9	<b>18</b>
		<b>CPP15</b>	Estabilidade da tensão (fonte de tensão) (%)	Voltagem insuficiente	Inestabilidade de tensão	Fora da faixa de operação apropriada para a tensão de alimentação	6	1	Examinar a tensão de alimentação	8	48
		<b>CPP16</b>	Amplificação de sinal (circuito) (V/V)	não há falha associada à segurança eletromagnética	sem impacto com relação ao CQA7	Fora da faixa de operação apropriada para a amplificação de sinal	1	2	Assegurar a adequação do circuito de amplificação	8	<b>16</b>
		<b>CPP17</b>	Superposição dos comprimentos da linha de	sem impacto na segurança elétrica	comprometimento da capacidade e de	Posição relativa entre o centro dos	1	2	Revisão do posicionamento dos	8	<b>16</b>

			base entre os centros dos sensores e o eixo do solenóide e (% do comprimento do solenóide) (cm)		detecção e localização do corpo estranho	sensores e o eixo do solenóide e forada especificação			sensores no eixo do solenóide		
		<b>CPP<sub>1</sub><sup>8</sup></b>	Ruído de circuito (ruído intrínseco) (pT)	sem impacto na segurança elétrica	dificuldade e ou impossibilidade de localizar o corpo estranho	Componentes do circuito e outras interferências que comprometemos níveis adequados do ruído intrínseco	1	2	Revisão de projeto de componentes do circuito e adequação aos níveis de ruído intrínsecos aceitáveis	10	<b>20</b>
		<b>CPP<sub>1</sub><sup>9</sup></b>	Filtro (ordem)	sem impacto na segurança elétrica	dificuldade e ou impossibilidade de localizar o corpo estranho	Inadequação da ordem do filtro	1	1	Assegurar a ordem adequada do filtro implementado	8	<b>8</b>