

**UTILIZAÇÃO DE FERRAMENTAS DA QUALIDADE EM LABORATÓRIOS DE PESQUISA
- UM RELATO DE CASO**

**Suelen Carneiro de Medeiros^A, Clarice Gomes e Souza Dabés^B, Geiciane Silva Maia^C
Carla Freire Celedonio Fernandes^D, Anna Carolina Machado Marinho^E**



ARTICLE INFO	<u>RESUMO</u>
<p>Article history: Received: March, 25th 2024 Accepted: May, 24th 2024</p>	<p>Objetivo: O objetivo deste estudo é discutir a aplicação do Quality by Design (QbD) e a utilização do Diagrama de Ishikawa como ferramentas na tomada de decisões em experimentos envolvendo pesquisa e desenvolvimento de biomoléculas.</p>
<p>Palavras-chave: Diagrama de Ishikawa; Cromatografia; Proteínas; Biotecnologia.</p> 	<p>Referencial Teórico: É sabido que ferramentas de produtividade podem garantir a qualidade do produto, como a abordagem Quality by Design (QbD). Pensando como produto o resultado de um experimento ou processo, estas ferramentas também podem ser utilizadas nesse contexto, garantindo que os resultados possam ter confiabilidade e reprodutibilidade.</p> <p>Método: O setor de Qualidade da instituição propôs a realização de treinamento técnico abordando QbD e outra ferramenta da qualidade, após observações em campo para definição de tema, sendo realizadas em instituição de pesquisa pública brasileira, que trabalham com o desenvolvimento de bioprodutos.</p> <p>Resultados e Discussão: O treinamento foi síncrono e remoto, sendo possível a representação de outros estados. A maioria dos participantes não conheciam a abordagem QbD e o Diagrama de Ishikawa. A partir das discussões, foi elaborado um plano de ação cujo foco foi solucionar o problema do armazenamento das biomoléculas.</p> <p>Implicações da Pesquisa: A utilização dessas ferramentas pode melhorar a confiabilidade e reprodutibilidade dos dados em pesquisas científicas, bem como diminuir desperdícios de material e tempo dos processos.</p> <p>Originalidade/Valor: Este estudo promove a discussão sobre como a abordagem QbD, amplamente utilizada na indústria, auxiliaria na detecção de pontos de controle e análise de risco para serem incorporados no processo de obtenção das biomoléculas e em protocolos analíticos de experimentação, dentro dos laboratórios de pesquisa.</p> <p>Doi: https://doi.org/10.26668/businessreview/2024.v9i6.4695</p>

^A Doutora em Desenvolvimento e Inovação Tecnológica em Medicamentos. Fundação Oswaldo Cruz-Ceará. Eusébio, Ceará, Brasil. E-mail: suelen.medeiros@fiocruz.br Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-0850-1910>

^B Mestre em Medicamentos e Assistência Farmacêutica. Fundação Oswaldo Cruz-Ceará. Eusébio, Ceará, Brasil. E-mail: <mailto:clarice.dabes@fiocruz.br> Orcid: <https://orcid.org/0009-0009-2643-8178>

^C Graduada em Ciências Atuariais. Fundação Oswaldo Cruz-Ceará. Eusébio, Ceará, Brasil. E-mail: <mailto:geiciane.maia@fiocruz.br> Orcid: <https://orcid.org/0009-0009-8599-3470>

^D Doutora em Ciências Naturais. Fundação Oswaldo Cruz-Ceará. Eusébio, Ceará, Brasil. E-mail: <mailto:carla.celedonio@fiocruz.br> Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-8586-2782>

^E Mestre em Engenharia de Processos Químicos e Bioquímicos. Fundação Oswaldo Cruz-Ceará. Eusébio, Ceará, Brasil. E-mail: anna.marinho@fiocruz.br Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-1921-5207>

USE OF QUALITY TOOLS IN RESEARCH LABORATORIES – A CASE REPORT

ABSTRACT

Objective: The objective of this study is to discuss the application of Quality by Design (QbD) and the use of the Ishikawa Diagram as decision-making tools in experiments involving the production of biomolecules.

Theoretical Framework: It is known that productivity tools can guarantee product quality, such as the Quality by Design (QbD) approach. Thinking of the result of an experiment or process as a product, these tools can also be used in this context, ensuring that the results can be reliable and reproducible.

Method: The institution's Quality sector proposed carrying out technical training addressing QbD and another quality tool, after field observations to define the topic, being carried out in a Brazilian public research institution, which works with the development of bioproducts.

Results and Discussion: The training was synchronous and remote, making it possible to represent other states. Most participants were unfamiliar with the QbD approach and the Ishikawa Diagram. Based on the discussions, an action plan was developed whose focus was to solve the problem of storing biomolecules.

Research Implications: The use of these tools can improve the reliability and reproducibility of data in scientific research, as well as reduce waste of material and process time.

Originality/Value: This study promotes discussion on how the QbD approach, widely used in industry, would assist in the detection of control points and risk analysis to be incorporated in the process of obtaining biomolecules and in analytical experimentation protocols, within laboratories of research.

Keywords: Ishikawa Diagram, Chromatography, Proteins, Biotechnology.

USO DE HERRAMIENTAS DE CALIDAD EN LABORATORIOS DE INVESTIGACIÓN – REPORTE DE UN CASO

RESUMEN

Objetivo: El objetivo de este estudio es discutir la aplicación de Quality by Design (QbD) y el uso del Diagrama de Ishikawa como herramientas de decisiones en experimentos de producción de biomoléculas.

Marco Teórico: Herramientas de productividad pueden garantizar la calidad del producto, como el enfoque Quality by Design (QbD). Siendo el resultado de un experimento o proceso un producto, estas herramientas se pueden utilizar, asegurando que los resultados son confiables y reproducibles.

Método: El sector de Calidad de la institución propuso realizar una capacitación que abarque QbD y otra herramienta de calidad, luego de observaciones para definir el tema, que se realiza en una institución pública de investigación brasileña, que actúa en el desarrollo de bioproductos.

Resultados y Discusión: La capacitación fue sincrónica y remota, posibilitando la participación de otros estados. La mayoría de los participantes no estaban familiarizados con el enfoque QbD y el diagrama de Ishikawa. A partir de las discusiones, se desarrolló un plan de acción cuyo objetivo era resolver el problema del almacenamiento de biomoléculas.

Implicaciones de la investigación: El uso de estas herramientas puede mejorar la confiabilidad y reproducibilidad de los datos en la investigación científica, así como reducir el desperdicio de material y tiempo de proceso.

Originalidad/Valor: Este estudio promueve la discusión sobre cómo el QbD, ampliamente utilizado en la industria, ayudaría en la detección de puntos de control y análisis de riesgos para ser incorporados en el proceso de obtención de biomoléculas y en los protocolos de experimentación, dentro de laboratorios de investigación.

Palabras clave: Diagrama de Ishikawa, Cromatografía, Proteínas, Biotecnología.

1 INTRODUÇÃO

Laboratórios clínicos e de ensaios analíticos já utilizam diversas normativas que regem princípios da qualidade, o que visivelmente impactam na confiabilidade de laudos de análise emitidos e produtos fabricados. Porém, em laboratórios de pesquisa básica e aplicada de diversas instituições públicas ou privadas esse uso ainda não é uma realidade.

Um Sistema de Gestão da Qualidade (SGQ) em laboratórios é um grupo de atividades que se integram para controlar e organizar processos, garantindo resultados confiáveis por meio de recursos e análises. Sua implementação envolve três pilares básicos: a estrutura do SGQ, os processos do laboratório e a sua estrutura de garantia de qualidade e melhoria contínua (Carey et al., 2018).

Nesse sentido, a disseminação de ferramentas da qualidade para análise de causa-raiz, análise crítica, plano de ação, dentre outras é benéfica na prática experimental em laboratórios de pesquisa. O Diagrama de Ishikawa, por exemplo, criado na década de 1960, é um método de fácil aplicação que analisa a causa e o efeito, sendo também chamado de diagrama em espinha de peixe devido a seu formato de apresentação (Botezatu et al., 2019).

Além de ferramentas de produtividade, outras abordagens podem garantir a qualidade do produto ou resultado da experimentação para que possa alcançar melhores patamares, como a abordagem *Quality by Design* (QbD), que se refere ao conceito de qualidade obtida durante o processo produtivo, e não somente no produto (Yu et al., 2014).

A utilização dessas ferramentas pode melhorar questões como confiabilidade e reprodutibilidade dos dados em pesquisas científicas, bem como diminuir desperdícios de material e tempo dos processos (Lanati et al., 2019). Além disso, a própria implementação de SGQ é outro fator importante dentro de instituições de pesquisa, baseando-se em diversas normativas, demonstra a capacidade que o laboratório de realizar suas atividades de modo confiável (Wadhwa et al., 2012).

2 REFERENCIAL TEÓRICO

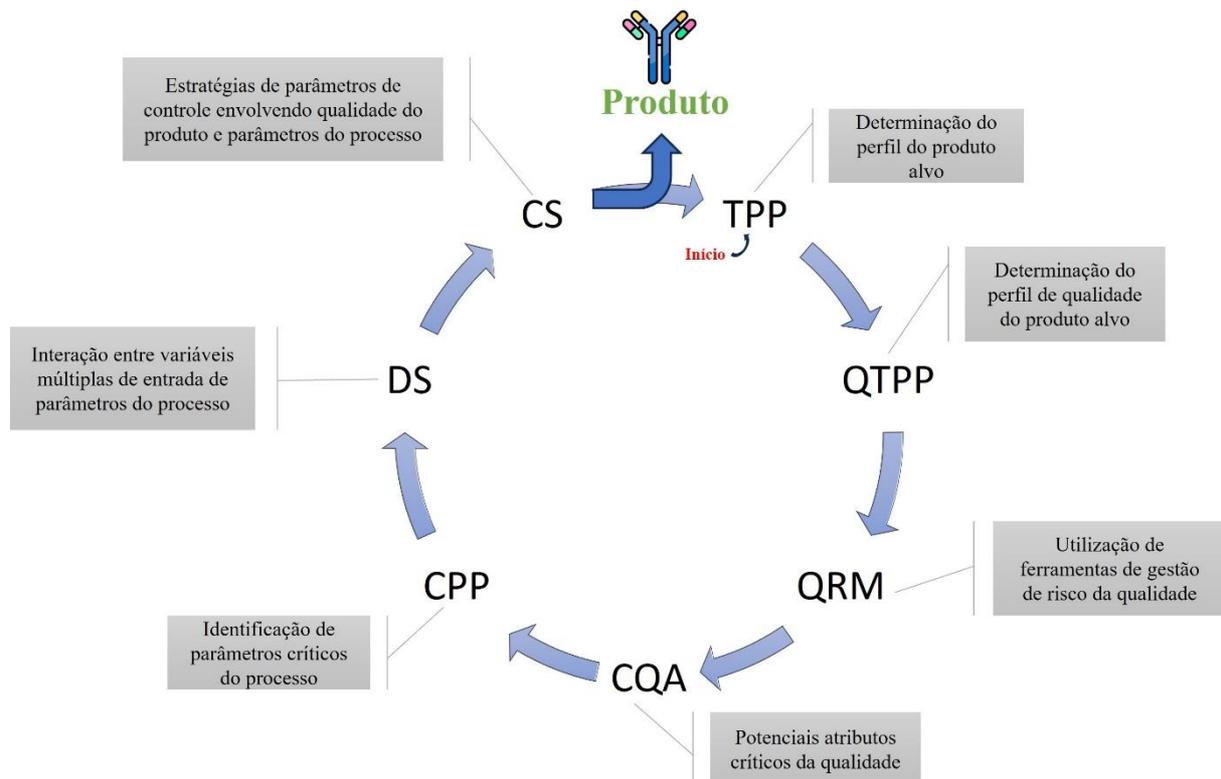
2.1 QUALITY BY DESIGN (QBD)

O termo *Quality by Design* (QbD) diz respeito ao conceito de qualidade obtida durante o processo produtivo, não se limitando apenas ao produto. Inicialmente, esse conceito foi definido por Joseph Moses Juran em 1992. Ele enfatiza que a qualidade de bens, serviços e produtos deve ser planejada desde o início. Embora tenha sido amplamente desenvolvido para a indústria automobilística, o princípio do QbD também é aplicado em outros setores industriais. Um dos órgãos incentivadores da utilização desse princípio é o FDA (Food and Drug Administration), que recomenda que a qualidade seja incorporada ao produto, garantindo assim alta qualidade e que seja livre de contaminantes (Yu et al., 2014).

Alguns elementos são utilizados dentro do QbD para melhor compreensão da dinâmica do processo, dentre eles: Estratégia de controle, Parâmetros críticos do processo (CPP), Atributos críticos da qualidade (CQA), *Design Space*, Faixa aceitável comprovada, Gerenciamento de riscos e Perfil de qualidade do produto-alvo (QTPP). Estes elementos são utilizados sequencialmente na implementação do QbD, conforme apresentado na Figura 1.

Figura 1

Fluxo de elementos utilizados no QbD.



Legenda: TPP - *Target product profile* (Perfil de Produto Alvo); QTPP – *Quality Target Product Profile* (Perfil de Qualidade do Produto Alvo); QRM – *Quality Risk Management* (Gestão de Risco de Qualidade); CQA – *Critical Quality Attributes* (Atributos Críticos de Qualidade); CPP – *Critical Process Parameters* (Parâmetros Críticos de Processo); DS – *Design Space* (Espaço de *Design*); CS – *Control Space* (Espaço de Controle).
Fonte: Adaptado de (Finkler & Krummen, 2016).

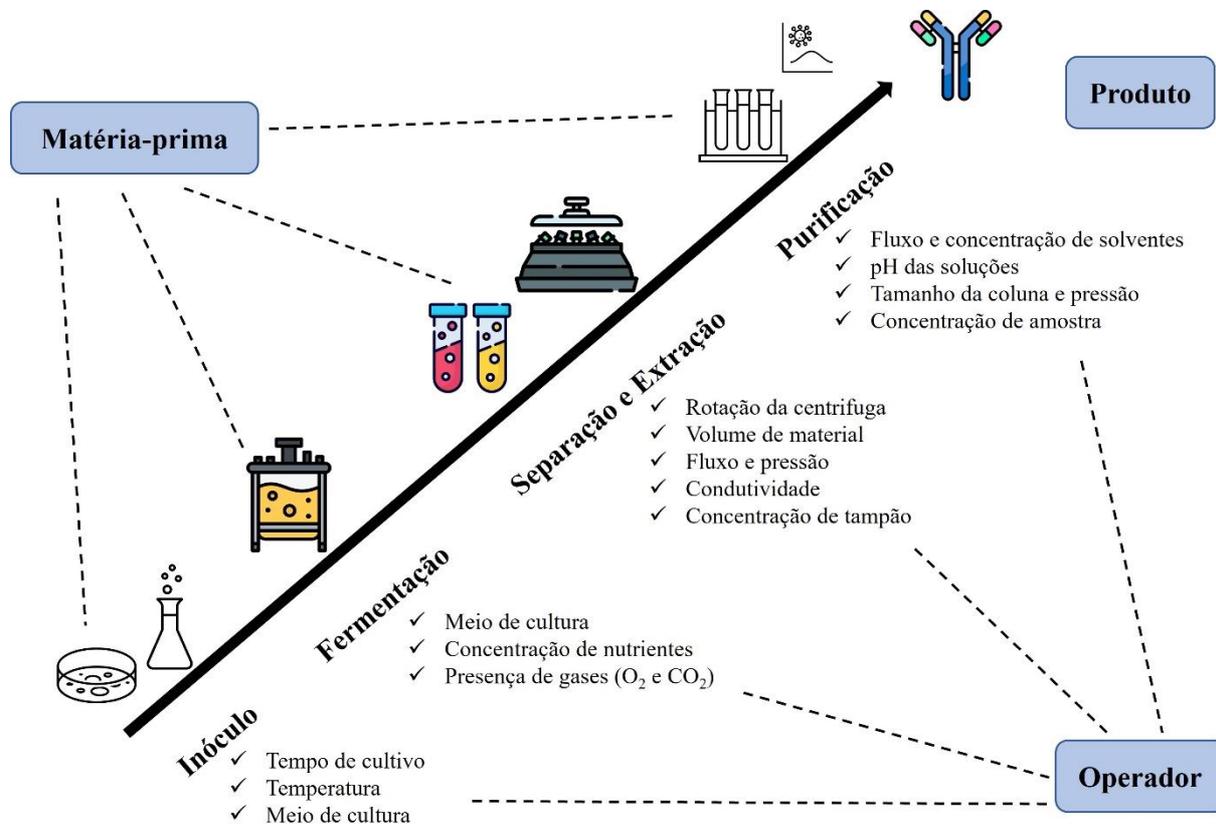
Para o sucesso da implementação da abordagem QbD, alguns indicadores podem ser relacionados: o design do produto e o processo bem estabelecidos; ser baseado em gerenciamento de riscos e evidências científicas; o foco principal ser a eficácia e a segurança do produto, porém o retorno financeiro também ser relevante; os resultados encontrados aumentam a compreensão e robustez do processo; as interações dos parâmetros são modeladas e estudadas, com isso fornecendo um *design space* adequado; e sem necessidade de intensa

supervisão de órgãos regulatórios, mesmo quando da mudança em algum ponto do processo por ele ser bem estudado e compreendido quando de suas variações (McCurdy, 2011).

Os parâmetros elencados e suas variações podem ser sistematicamente estudados por meio do Desenho de Experimentos (DoE – *Design of Experiments*), em que esse método auxilia na compreensão de todas as dimensões de combinações desses parâmetros na qualidade do produto.. A complexidade dos parâmetros que variam durante um processo e sua influência no produto podem ser visualizadas na Figura 2.

Figura 2

Exemplo das etapas de um bioprocesso fermentativo e algumas variáveis presentes que influenciam na qualidade do produto.



Fonte: Adaptado de (Shivhare & McCreath, 2010).

Um dos locais de grande utilização do QbD é na indústria farmacêutica, onde ele pode ser utilizado desde o tratamento do ingrediente farmacêutico ativo (IFA) até análises e sistemas de administração de medicamentos. Dentro da indústria farmacêutica, especificamente, os métodos utilizados para QbD são descritos no ICH (*International Conference on Harmonisation*), nas diretrizes Q8, Q9 e Q10, em que o desenvolvimento de um produto inicia com a definição clara

dos objetivos, a compreensão do próprio produto, do seu processo produtivo, do controle desse processo e da análise de riscos, com alguns passos (Santosh et al., 2015).

Classicamente os princípios do QbD são aplicados diretamente no desenvolvimento e fabricação de produtos, o que traz benefícios, já que impactam positivamente nas aprovações regulatórias, diminuindo a necessidade de validações exaustivas e de se ter alterações após sua produção e aprovação (Pramod et al., 2016).

Segundo Ter Horst (2021), apesar dos benefícios do uso do QbD na indústria de medicamentos, ainda não é uma prática a descrição nos relatórios para agências regulatórias da utilização do QbD em fármacos de origem medicinal como pequenas moléculas, entretanto em alguns documentos analisados pelo autor, alguns passos já são descritos o que mostra a importância e a necessidade da implementação completa desses conceitos. Ainda no mesmo trabalho, foi verificado que a maioria dos relatórios analisados pertenciam à produção de pequenas moléculas (78%), diferentemente de produtos de origem biotecnológica (como proteínas e outras macromoléculas) (22%), o que mostra a necessidade de se implementar o QbD como cultura e diretriz para produção de insumos biotecnológicos para saúde.

Dentro das diretrizes que regem o QbD, a análise de riscos é um ponto importante e crucial para a tomada de decisões durante o processo produtivo (ICH *Q9(R1)* 2023). Ferramentas de análise e gerenciamento de riscos devem ser utilizadas para sistematizar o processo. Porém, algumas dessas ferramentas podem se tornar complicadas para a utilização por todos os colaboradores envolvidos, bem como ser mais difícil inicialmente se visualizar a relação entre a causa e a consequência de possíveis problemas. Daí, tem-se a necessidade de integralização da equipe responsável pelo setor de Qualidade das instituições com as demais áreas, a fim de difundir essas metodologias de análise com treinamentos, oficinas, workshops dentre outras ações. Diante desse cenário, é interessante a utilização de sistemáticas mais simples para inicialmente se levantar causas-raízes possíveis e assim facilitar o gerenciamento de riscos dentro do processo produtivo, como a utilização do diagrama de Ishikawa dentre outras ferramentas da qualidade para este fim.

2.2 DIAGRAMA DE ISHIKAWA

O Diagrama de Ishikawa, criado por Kaoru Ishikawa na década de 1960, é um método de fácil aplicação que analisa causa e efeito, sendo também chamado de diagrama em espinha de peixe devido a seu formato de apresentação (Botezatu et al., 2019). Essa representação

gráfica é trabalhada, normalmente, da esquerda para a direita, com um “osso” central apontando para o problema trabalhado, bem como ramificações contendo categorias de análise para possíveis causas, geralmente 4, 5 ou 6 M (*Man* - Pessoal, *Methods* - Método, *Machine* - Máquina, *Mother nature* ou *Enviroment* - Meio ambiente e *Mesurements* - Medidas).

Além dos modelos de diagrama em 4, 5 ou 6 M, a versatilidade da ferramenta permite outros arranjos, como a junção de 3 diagramas de múltipla escolha, na qual se pode analisar um número maior de causas e sub-causas variadas para um problema, tornando a análise o mais completa e sistematizada possível (Liliana, 2016).

Por ser uma ferramenta de fácil acesso e fácil disseminação, incentiva a participação de vários setores da instituição na discussão dos problemas e das principais causas-raízes elencadas, sendo então uma ferramenta da qualidade considerada como chave na discussão de problemas e possivelmente orientativa na tomada de decisão (Lima et al., 2023).

2.3 VANTAGENS DE UM SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE (SGQ) EM INSTITUIÇÕES DE PESQUISA

A implementação de um Sistema de Gestão da Qualidade (SGQ) em laboratórios de Pesquisa & Desenvolvimento pode trazer robustez, maior rastreabilidade e confiabilidade ao que é testado e produzido, além de estabelecer caminhos para a implementação de melhoria contínua (Molinéro-Demilly et al., 2018).

É sabido que dentro da comunidade científica existe ainda uma problemática na reprodutibilidade dos dados gerados e publicados (Baker, 2016), sendo então um dos benefícios do SGQ a mitigação de riscos e erros, com consequente aumento da reprodutibilidade.

Sendo a reprodutibilidade um ponto importante nas pesquisas nas áreas de ciências da saúde, é notável que um sistema de gestão de qualidade baseada em normativas como ISO (*Internacional Organization of Standartization*) 31000, 17025, 15189, bem como 9001, é benéfico, em que é interessante cada laboratório, seja ele relacionado a pesquisa básica ou aplicada, tenha domínio sobre seus objetivos, suas partes interessadas e/ou clientes para determinar qual melhor estrutura organizacional seguir (Pillai et al., 2022). A partir da identificação dos objetivos do laboratório, também é importante reconhecer e mapear os processos existentes, além prover todo corpo técnico e usuários com treinamentos nas suas respectivas responsabilidades dentro do grupo.

Beyanga e colaboradores (2018) relataram melhorias após implementação de um SGQ em laboratórios clínicos, utilizando a ISO 15189, por meio de uma lista de verificação para encontrar as não conformidades e identificar ações corretivas e preventivas. Como resposta, os autores encontraram melhorias em contaminações, redução de reclamações e melhoria na avaliação de desempenho. No entanto, quando se pensa na implementação de um SGQ em laboratórios de pesquisa, em instituições de ensino, existe uma maior dificuldade devido a suas características (Grochau et al., 2010).

Existem várias opções para uma implementação do SGQ em laboratórios de pesquisa, como iniciativas em melhorias de documentação, implementação de cadernos de protocolos eletrônicos, validação e controle de qualidade de insumos, implementação de técnicas de controle de contaminações dentre outras que facilitam a melhoram a qualidade dos resultados publicados (Hewera et al., 2020).

3 OBJETIVOS

Diante do exposto, o objetivo deste trabalho foi relatar e discutir a aplicação dos conceitos de *Quality by Design* (QbD) e a utilização do Diagrama de Ishikawa como ferramentas auxiliares na tomada de decisões dentro de experimentos envolvendo processos de produção e purificação de proteínas e outras biomoléculas de importância biotecnológica em um laboratório multiusuário de pesquisa e desenvolvimento de bioprodutos para a saúde.

4 METODOLOGIA

A metodologia consistiu na realização de um treinamento teórico e prático, a partir de observação, que auxiliou na definição do tema do treinamento.

4.1 OBSERVAÇÕES EM CAMPO PARA DEFINIÇÃO DO TEMA DO TREINAMENTO

As observações em campo e o treinamento subsequente ocorreram em uma das unidades de uma instituição de pesquisa pública brasileira, localizada no estado do Ceará, que trabalha com o desenvolvimento de produtos de base biotecnológica para a saúde humana. Os grupos de pesquisa do local desenvolviam seus projetos em um laboratório multiusuário, equipado para o desenvolvimento e estudo de produção em pequena escala, purificação e caracterização de

proteínas e outras moléculas com potencial uso para o desenvolvimento de biofármacos e insumos para diagnóstico.

Aspectos relacionados a problemas na execução e protocolos aplicados às principais pesquisas dos grupos que utilizavam o laboratório multiusuário da instituição foram elencadas com observações e conversas diárias com estudantes, bolsistas e técnicos integrantes. Essa observação foi realizada durante dois meses, contemplando todos os grupos de pesquisa residentes na instituição. A atividade em comum realizadas por eles é a purificação de proteínas, e dentro desta atividade foram observados vários protocolos utilizando tanto métodos cromatográficos em bancada, quanto métodos automatizados. Vários grupos relataram problemas, tais como: purificação ineficiente, baixo rendimento, desnaturação e perda de atividade biológica das proteínas purificadas após armazenamento.

4.2 ESTRATÉGIA DE TREINAMENTO-TÉCNICO OFERTADA

A partir dessa observação, o setor de Qualidade da instituição, propôs a realização de um treinamento técnico intitulado “Otimização e padronização de métodos de purificação – abordagem *Quality by Design* para P&D”, divulgado para público interno da instituição e com vagas remanescentes para o público externo. O treinamento foi ministrado de modo virtual para os participantes, utilizando a plataforma *Teams* (Microsoft) com carga horária total de 8h (4h utilizadas para parte teórica do curso e 4h para dinâmica de grupos), dados em um único dia (dois turnos). Participaram pesquisadores, técnicos de laboratório e estudantes de graduação e pós-graduação da instituição e de outras instituições com parceria envolvidos em diversos projetos de pesquisa.

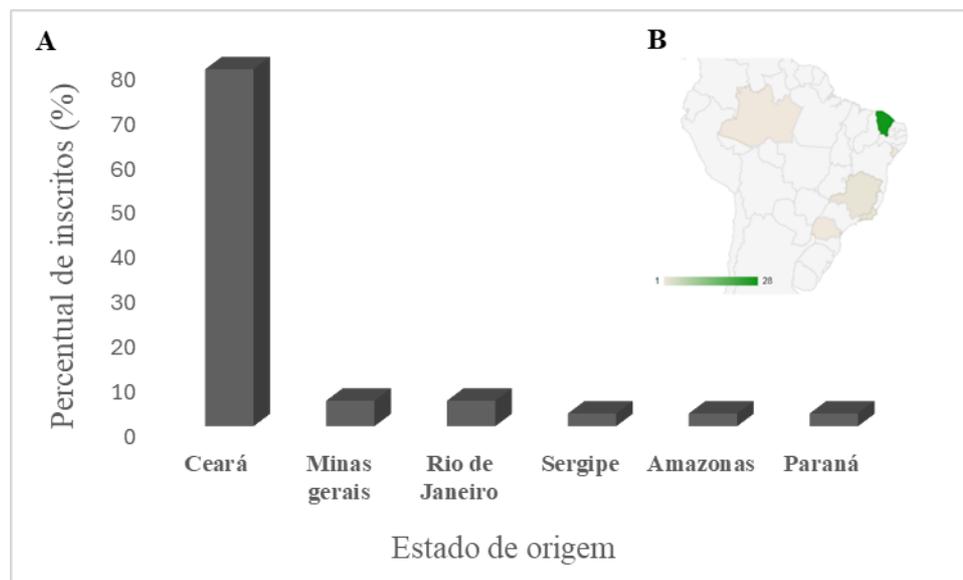
Como estratégia do setor para difundir o uso de ferramentas da qualidade para análise dos potenciais problemas encontrados e estratégias de controle de qualidade e gestão de riscos dos protocolos e metodologias utilizadas, os conceitos de QbD foram apresentados como possíveis ferramentas para utilização na produção e purificação das proteínas utilizadas pelos grupos de pesquisa e o Diagrama de Ishikawa foi utilizado em uma dinâmica, na qualos participantes foram divididos em equipes que escolheram um problema relacionado a seu grupo de pesquisa e discutiram as causas, de modo a chegar em uma causa raiz. De posse dos diagramas feitos, seguiu-se a discussão para sugestões de atividades para elaboração de um plano de ação e, conseqüentemente, para o gerenciamento de medidas mitigatórias desses problemas.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Devido ao fato de o treinamento ter sido realizado de modo virtual, foi possível termos a representação de outros estados, conforme visualizado na Figura 3, em que a grande maioria foi do Ceará (75%), estado de origem do evento. Isso mostra a importância do tema para a comunidade científica da instituição, que possui outras sedes pelo país.

Figura 3

Percentual de inscritos por localidade no treinamento técnico.



Legenda: A- Percentual de inscritos por estado de origem; B- mapa com a localização e concentração de inscritos (verde representa o estado com maior número).

Durante o período da manhã, o treinamento foi ministrado de forma teórica, discutindo-se temas relacionados aos principais métodos cromatográficos existentes, com foco na metodologia mais utilizada na instituição: Cromatografia líquida de afinidade em metal imobilizado (IMAC - *Immobilize Metal Affinity Chromatography*), sendo este método automatizado ou não. Ainda no mesmo período, o conceito de QbD foi apresentado e discutido com os participantes, incluindo sua relevância para a pesquisa e o desenvolvimento, como ferramenta para controle de experimentos e qualidade de resultados e previsibilidade de problemas.

Dentro da indústria farmacêutica, a abordagem QbD já é relativamente bem difundida. Pensando nas partes iniciais da pesquisa para insumos biotecnológicos, durante o desenvolvimento de protocolos de obtenção de proteínas e outras biomoléculas, já é possível estendermos essa abordagem no que diz respeito, principalmente, aos atributos de qualidade do produto-alvo e nos atributos críticos da qualidade, na qual o produto (biomoléculas) é avaliado

e esses atributos são pensados de forma a garantir a qualidade durante todo o seu ciclo de vida, (Anliker et al., 2009) desde a produção em biofábricas naturais como microrganismos, seu processo de separação, purificação e armazenagem.

Anticorpos monoclonais são produtos biotecnológicos produzidos em algumas das grandes indústrias mundiais que já utilizam a abordagem QbD com sucesso, onde a estratégia para sua implementação foi a participação em um programa piloto do FDA de QbD, com início em 2009, no qual primeiramente foi utilizado um estudo de caso de um anticorpo A-mAb. Posteriormente esse anticorpo foi autorizado pela agência em 2016 juntamente com outro derivado (B-mAb) (Finkler & Krummen, 2016).

Com relação aos laboratórios de pesquisa básica, a problemática na reprodutibilidade dos dados gerados e publicados já é bastante reportada (Baker, 2016). Vários são os fatores que afetam negativamente a reprodutibilidade dos dados em pesquisas biomédicas, tais como dificuldades em gerenciar os dados obtidos nas pesquisas devido a sua complexidade e volume, bem como devido a um design experimental e práticas ineficientes da pesquisa (*Six factors affecting reproducibility in life science research and how to handle them*, [s.d.]), em que a falta de conhecimento metodológico e sobre o que se espera como produto são outros pontos que trazem desperdício financeiro e de tempo (Guindalini & De Oliveira, 2017).

Levando em consideração a P&D de insumos biotecnológicos, estudos não-clínicos de produtos, como anticorpos, possuem grande possibilidade de apresentar pesquisas com baixa reprodutibilidade e, em muitos casos, também baixa confiabilidade, visto que existem vários entraves como falta ou inconsistência na garantia da qualidade e em práticas de fabricação, inexistência ou falta de adesão no uso de Procedimentos Operacionais Padrão (POP) e Instruções de Trabalho (IT), problemas no armazenamento e utilização de protocolos diferentes (Genomics & Rogers, 2022). Sendo a reprodutibilidade um ponto importante nas pesquisas nas áreas de ciências da saúde, é notável que a implantação de um SGQ baseado em normativas como ISO 31000, 17025 bem como 9001 é benéfico (Pillai et al., 2022). Por isso, a implementação de um SGQ em laboratórios de pesquisa e desenvolvimento traz robustez e maior rastreabilidade e confiabilidade ao que é testado e produzido, além de possibilitar um processo de melhoria contínua.

Durante o desenvolvimento de um produto usando os conceitos QbD é possível melhor visualizar as fontes de variabilidade do produto, criando mecanismos de controle de todas as etapas e participantes do processo (Anliker et al., 2009). No caso da obtenção de proteínas e outras biomoléculas de base biotecnológica, a abordagem QbD auxiliaria na detecção de pontos

de controle para serem incorporados entre os passos de obtenção das proteínas, o que pode vir a acarretar a diminuição da variação que ocorre entre lotes de material produzido, que serão utilizados em teste e experimentações diversas. Além disso, a implementação dessa abordagem traria a cultura de conhecer melhor as características dessas biomoléculas para ser possível detectar quais parâmetros seriam críticos na sua obtenção. Para isso, é importante que o grupo de pesquisa tenha conhecimentos dos potenciais problemas e falhas do seu protocolo e saiba como discutir e encontrar potenciais causas, para assim elaborar medidas mitigatórias.

Para avançar na utilização da abordagem QbD dentro de laboratórios de pesquisa é de suma importância o entendimento pelos grupos de pesquisa das características das biomoléculas produzidas e de quais parâmetros são críticos para sua qualidade, bem como que variação esses parâmetros podem sofrer. Com isso, torna-se interessante a disseminação também da utilização de ferramentas de DoE na elaboração dos experimentos de caracterização dessas proteínas.

Dentro dessa ótica, ferramentas da qualidade que trabalhem com sistemática de discussão e levantamento de causas-raízes podem ser aplicadas. Dentre as mais diversas ferramentas, o Diagrama de Ishikawa se destaca pela simplicidade no uso e pela aplicabilidade quando a rotina de trabalho dificulta a visualização de falhas no processo.

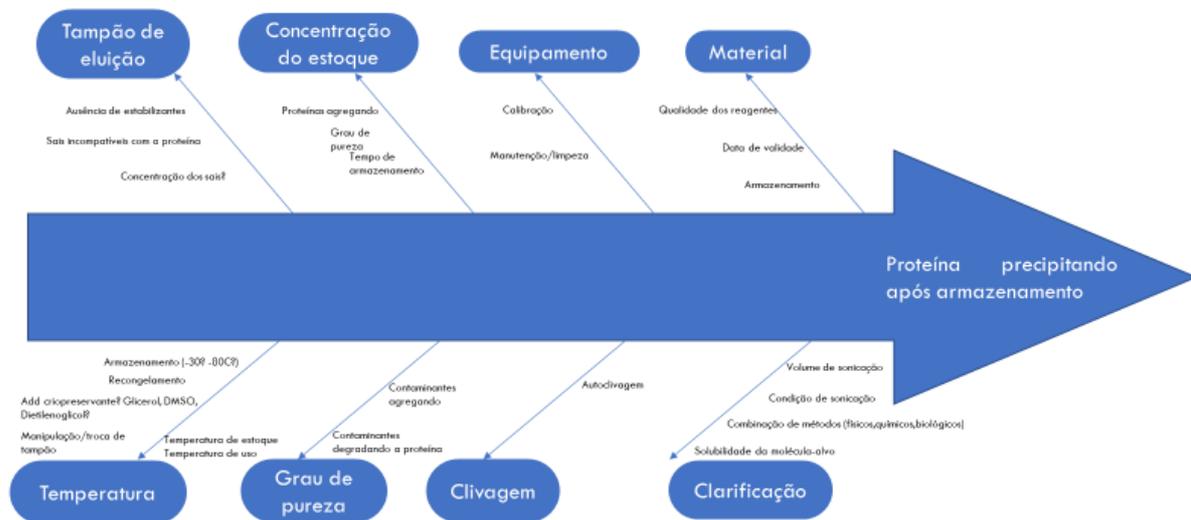
Assim, o Diagrama de Ishikawa foi apresentado como potencial ferramenta para discussão de problemas e obtenção de potenciais causas raiz de eventos que costumeiramente ocorrem dos processos cromatográficos dessas proteínas. Durante a parte teórica do curso, foi apresentado o diagrama e explicado também seu funcionamento aos participantes. No turno vespertino, os participantes foram divididos em grupos para uma dinâmica envolvendo um *brainstorming* sobre um problema enfrentado do processo de purificação e obtenção das proteínas trabalhadas nos projetos de pesquisas dos participantes. A partir dessa discussão, um problema-chave e comum para ambos os grupos foi o armazenamento desse material após os processos cromatográficos, conforme representado pelo diagrama obtido na Figura 4. Na figura produzida é possível ver várias causas dentro de todas as categorias do diagrama encontradas para a desnaturação das proteínas após o processo de purificação.

A grande maioria dos participantes não conhecia essa metodologia ou imaginava que ela não se aplicaria à pesquisa científica, mas somente a áreas administrativas, e foi possível obter bom entendimento do método e sua aplicação. Uma das vantagens de utilizar o Diagrama de Ishikawa é a facilidade de visualização devido a sua estrutura gráfica em formato de espinha de peixe, além de auxiliar na organização do *brainstorming* realizado (Barsalou & Starzynska, 2023).

Figura 4

Exemplo de diagrama em espinha de peixe desenvolvido durante o curso.

Diagrama de Ishikawa – Equipe 2: Larisse Cadeira, Larissa Queiroz, Marcus Rafael, Dorivan Perrou



Segundo Barsalou e Starzynska (2023), o Diagrama de Ishikawa é um método fácil de usar e que pode ser utilizado na geração de hipóteses, podendo ser utilizado na priorização de causas e atuar em conjunto com outras ferramentas. Por exemplo, em um estudo utilizando mercadorias rejeitadas de uma determinada indústria, visando encontrar quais defeitos no controle de qualidade levaram a defeitos na produção utilizou-se o Diagrama de Ishikawa como método qualitativo para elencar as prioridades de riscos, a partir de uma análise de quantitativa que avaliou os motivos de devolução dos produtos, mostrando que a ferramenta possui grande valia tanto para análises qualitativas, quanto no auxílio em análises quantitativas de causas (Rahmawati & Maharani, 2023).

Apesar da facilidade de utilização, da versatilidade de usos e de historicamente ser uma ferramenta com seu uso bastante difundido, ainda existe a necessidade de mais estudos científicos que comprovem a eficácia da utilização desses diagramas (Barsalou & Starzynska, 2023).

Relacionando a abordagem QbD com a utilização de ferramentas da qualidade, além do diagrama de Ishikawa, a metodologia FMEA (*Failure Mode and Effect Analysis*) também pode ser utilizada na análise de riscos e prevenção de falhas dentro dos processos, como na orientação da redução racional do número de teste que devem ser realizados na análise de parâmetros críticos, facilitando o trabalho investigativo de prevenção de falhas (Fahmy et al., 2012).

6 CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS

A abordagem Quality by Design pode ser vantajosa ao ser aplicada em experimentos laboratoriais para a Pesquisa e Desenvolvimento (P&D) de produtos de base biotecnológica, como proteínas e outras biomoléculas essenciais para a saúde humana e animal. Isso ocorre porque a indústria farmacêutica já adota esses conceitos, auxiliando desde a concepção do produto até questões regulatórias pós-registro. Ainda dentro desse contexto, outras ferramentas de produtividade como *brainstorming*, são interessantes de serem difundidas em grupos de pesquisa científica para facilitar discussões e a busca de causa e efeito diante de problemas dentro das metodologias e protocolos utilizados na P&D, como o Diagrama de Ishikawa, uma ferramenta de simples utilização e fácil disseminação. Entretanto, ações como a organização de treinamentos, oficinas e demais eventos com foco em outras ferramentas de produtividade, bem como o incentivo à implementação de um Sistema de Gestão da Qualidade baseado em normativas são necessárias em laboratórios e instituições de pesquisa básica e aplicada, visto que podem trazer confiabilidade e maior reprodutibilidade dos dados analíticos e pesquisas geradas.

REFERÊNCIAS

- Anliker, S., Mercer, J., Schofield, T., Meiklejohn, B., Schenerman, M., Sheridan, S., Arora, T., Pluschkell, S., Casais, M., Rosolowsky, M., Mezzatesta, J., Tsang, P., Precup, J., Feldman, S., Atkins, L., McGarvey, B., Lubiniecki, T., Smock, P., Look, J., & Rathore, A. (2009). Quality by Design for Biotechnology Products—Part 1. *BioPharm International*, 22(11), 40–45.
- Baker, M. (2016). 1,500 scientists lift the lid on reproducibility. *Nature*, 533(7604), Artigo 7604. <https://doi.org/10.1038/533452a>
- Barsalou, M., & Starzynska, B. (2023). A NEW METHOD FOR FORMULATING A STRONG HYPOTHESIS IN RCA. *International Journal for Quality Research*, 17(1), 77–96. <https://doi.org/10.24874/IJQR17.01-06>
- Botezatu, C., Condrea, I., Oroian, B., Hrițuc, A., Ețcu, M., & Slătineanu, L. (2019). Use of the Ishikawa diagram in the investigation of some industrial processes. *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering*, 682(1), 012012. <https://doi.org/10.1088/1757-899X/682/1/012012>
- Carey, R. B., Bhattacharyya, S., Kehl, S. C., Matukas, L. M., Pentella, M. A., Salfinger, M., & Schuetz, A. N. (2018). Practical Guidance for Clinical Microbiology Laboratories: Implementing a Quality Management System in the Medical Microbiology Laboratory. *Clinical Microbiology Reviews*, 31(3), 10.1128/cmr.00062-17. <https://doi.org/10.1128/cmr.00062-17>

- Fahmy, R., Kona, R., Dandu, R., Xie, W., Claycamp, G., & Hoag, S. W. (2012). 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-Release Tablets. *AAPS PharmSciTech*, 13(4), 1243–1254. <https://doi.org/10.1208/s12249-012-9844-x>
- Finkler, C., & Krummen, L. (2016). Introduction to the application of QbD principles for the development of monoclonal antibodies. *Biologicals: Journal of the International Association of Biological Standardization*, 44(5), 282–290. <https://doi.org/10.1016/j.biologics.2016.07.004>
- Genomics, F. L., & Rogers, M. (2022, setembro 27). Reproducibility: The science communities’ ticking timebomb. Can we still trust published research? *Front Line Genomics*. <https://frontlinegenomics.com/reproducibility-the-science-communities-ticking-timebomb-can-we-still-trust-published-research/>
- Grochau, I. H., Ferreira, C. A., Ferreira, J. Z., & ten Caten, C. S. (2010). Implementation of a quality management system in university test laboratories: A brief review and new proposals. *Accreditation and Quality Assurance*, 15(12), 681–689. <https://doi.org/10.1007/s00769-010-0713-6>
- Guindalini, C., & De Oliveira, M. M. (2017). Qualidade por concepção: Uma nova abordagem para acelerar o desenvolvimento tecnológico e inovação na área da saúde. *Vigilância Sanitária em Debate*, 5(1), 875/364. <https://doi.org/10.22239/2317-269x.00875>
- Hewera, M., Nickel, A.-C., Knipprath, N., Muhammad, S., Fan, X., Steiger, H.-J., Hänggi, D., & Kahlert, U. D. (2020). An inexpensive and easy-to-implement approach to a Quality Management System for an academic research lab. *F1000Research*, 9, 660. <https://doi.org/10.12688/f1000research.24494.2>
- International Conference of Harmonization. (2023). *Q9(R1) Quality Risk Management*. Guidance for Industry. Acesso 07 de maio de 2024. Disponível em: https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_Q9%28R1%29_Guideline_Step4_2023_0126_0.pdf
- Lanati, A., Marzano, M., Manzari, C., Fosso, B., Pesole, G., & De Leo, F. (2019). Management at the service of research: ReOmicS, a quality management system for omics sciences. *Palgrave Communications*, 5(1), Artigo 1. <https://doi.org/10.1057/s41599-019-0283-0>
- Liliana, L. (2016). A new model of Ishikawa diagram for quality assessment. *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering*, 161(1), 012099. <https://doi.org/10.1088/1757-899X/161/1/012099>
- Lima, J. C. de, Barros, S. A. de L., Amorim, M. B., & Florentino, G. D. (2023). *Quality tools for improvements of the production process in microenterprise: The implementation of improvements in the production process through the quality tool: Case study in a regional flour packer in Manaus*. Seven Editora. <https://sevenpublicacoes.com.br/index.php/editora/article/view/1700>
- McCurdy, V. (2011). Quality by Design. *Process Understanding: For Scale-Up and Manufacture of Active Ingredients*, 1–16.

- Molinéro-Demilly, V., Charki, A., Jeoffrion, C., Lyonnet, B., O'Brien, S., & Martin, L. (2018). An overview of Quality Management System implementation in a research laboratory. *International Journal of Metrology and Quality Engineering*, 9, 2. <https://doi.org/10.1051/ijmqe/2017025>
- Pillai, S., Calvert, J., & Fox, E. (2022). Practical considerations for laboratories: Implementing a holistic quality management system. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 10, 1040103. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2022.1040103>
- Pramod, K., Tahir, M. A., Charoo, N. A., Ansari, S. H., & Ali, J. (2016). Pharmaceutical product development: A quality by design approach. *International Journal of Pharmaceutical Investigation*, 6(3), 129–138. <https://doi.org/10.4103/2230-973X.187350>
- Rahmawati, B. D., & Maharani, N. N. B. (2023). Assessing Cause of Defect Using Failure Mode and Effect Analysis. *Spektrum Industri*, 21(1), Artigo 1. <https://doi.org/10.12928/si.v21i1.91>
- Santosh, J., Audumbar, M., Gorakhnath, H., & Ashpak, T. (2015). *Quality by Design (QbD) Principles and Applications in Product Development: An Overview*. 2015(2).
- Shivhare, M., & McCreath, G. (2010). Practical considerations for DoE implementation in Quality by Design. *BioProcess International*, 8(6), 22–30.
- Six factors affecting reproducibility in life science research and how to handle them.* ([s.d.]). Recuperado 13 de julho de 2023, de <https://www.nature.com/articles/d42473-019-00004-y>
- Wadhwa, V., Rai, S., Thukral, T., & Chopra, M. (2012). Laboratory quality management system: Road to accreditation and beyond. *Indian Journal of Medical Microbiology*, 30(2), 131–140. <https://doi.org/10.4103/0255-0857.96647>
- Yu, L. X., Amidon, G., Khan, M. A., Hoag, S. W., Polli, J., Raju, G. K., & Woodcock, J. (2014). Understanding Pharmaceutical Quality by Design. *The AAPS Journal*, 16(4), 771–783. <https://doi.org/10.1208/s12248-014-9598-3>