

Elaboração do programa de monitoramento ambiental de partículas viáveis em áreas produtivas de uma indústria farmacêutica

Development of an environmental monitoring program for viable particles in production areas of a pharmaceutical industry

Augusto Macedo Brandão*; Erly Guilherme Azevedo

Departamento de Farmácia, Universidade Federal de Juiz de Fora campus Governador Valadares (UFJF/GV), Governador Valadares, Minas Gerais, Brasil.

***Autor correspondente:** Augusto Macedo Brandão (ORCID: 0009-0001-0142-832X)

E-mail: augustomacedo12@hotmail.com

Data de submissão: XX/XX/20XX; Data de aceite: XX/XX/20XX.

Citar: BRANDÃO, A. M.; AZEVEDO, E. G. Elaboração do programa de monitoramento ambiental de partículas viáveis em áreas produtivas de uma indústria farmacêutica. *Brazilian Journal of Health and Pharmacy*, v. X, n. X, p. X - X, 202X. DOI:

RESUMO

As Boas Práticas de Fabricação (BPF) são diretrizes fundamentais que asseguram a produção de produtos seguros e de qualidade e abrangem processos de treinamentos, qualificação de instalações, monitoramento das condições ambientais e procedimentos que seguem o sistema de qualidade farmacêutica. Uma das diretrizes estabelecidas nas BPF é a implementação do monitoramento ambiental nas áreas de produção das indústrias farmacêuticas e seu objetivo é detectar desvios dos limites ambientais, desencadeando investigações e avaliação de risco à qualidade do produto. Este estudo teve como objetivo elaborar um programa de monitoramento ambiental de partículas viáveis em uma indústria farmacêutica, utilizando a ferramenta de Análise de Perigos e Pontos Críticos de Controle (APPCC) para avaliação de riscos. A equipe interdisciplinar identificou os perigos nas áreas produtivas, avaliando-os segundo os critérios de severidade, probabilidade e detecção. Foram visitadas 213 salas, identificando-se quatro tipos de perigos, dos quais a exposição da matéria-prima, produto em processo ou acabado apresentou risco alto, justificando a implementação do monitoramento. Essa abordagem reforça a importância de integrar metodologias sistemáticas de avaliação de risco ao planejamento do monitoramento ambiental, otimizando recursos e assegurando a conformidade com as Boas Práticas de Fabricação e normativas vigentes.

Palavras-chave: Monitoramento ambiental; Indústria farmacêutica; Partículas viáveis; APPCC; Avaliação de risco.

ABSTRACT

Good Manufacturing Practices (GMP) are fundamental guidelines that ensure the production of safe and high-quality products, encompassing training processes, facility qualification, environmental condition monitoring, and procedures aligned with the pharmaceutical quality system. Among these guidelines, the implementation of environmental monitoring in

pharmaceutical production areas aims to detect deviations from environmental limits, triggering investigations and risk assessments related to product quality.

This study aimed to develop an environmental monitoring program for viable particles in a pharmaceutical industry, using the Hazard Analysis and Critical Control Points (HACCP) tool for risk assessment. An interdisciplinary team identified hazards in production areas and evaluated them based on the criteria of severity, probability, and detection. A total of 213 rooms were visited, with four types of hazards identified. Among them, the exposure of raw materials, in-process, or finished products was classified as high risk, justifying the implementation of monitoring.

The proposed approach highlights the importance of integrating systematic risk assessment methodologies into environmental monitoring planning, optimizing resources, and ensuring compliance with Good Manufacturing Practices and current regulations.

Keywords: Environmental monitoring; Pharmaceutical industry; Viable particles; HACCP; Risk assessment.

INTRODUÇÃO

As Boas Práticas de Fabricação (BPF) são diretrizes fundamentais que asseguram a produção de produtos seguros e de qualidade, especialmente em indústrias alimentícias e farmacêuticas. Essas diretrizes abrangem processos de treinamentos, qualificação de instalações, monitoramento das condições ambientais e procedimentos que seguem o sistema de qualidade farmacêutica. A adoção das BPF não apenas reduz a probabilidade de contaminação cruzada e falhas de qualidade, mas também garante a conformidade com as normativas vigentes, promovendo a confiança do consumidor e a eficiência operacional das empresas (ANVISA, 2022).

A contaminação microbiana de um produto pode levar a mudanças em suas propriedades físicas e químicas, além de representar um risco de infecção e toxinfecção para os usuários. Portanto, produtos farmacêuticos não estéreis destinados ao uso oral e tópico devem ser submetidos a um controle rigoroso de contaminação microbiana. A garantia da qualidade e o controle de fabricação previstos nas BPF devem assegurar que o produto cumpra as especificações determinadas, incluindo os limites aceitáveis para micro-organismos. (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2024).

De acordo com a Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) nº 658 de 2022 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), uma das diretrizes estabelecidas nas BPF é a implementação do monitoramento ambiental nas áreas de produção das indústrias farmacêuticas. A realização é obrigatória e inclui a análise microbiológica do ar, da água e das superfícies, que deve ser realizada rigorosamente conforme as diretrizes estabelecidas. O programa de monitoramento ambiental integra o plano geral de gerenciamento de salas limpas e desempenha um papel crucial no sistema de garantia de esterilidade, servindo como uma

ferramenta para evidenciar a qualidade ambiental aceitável e identificar alterações de forma sistemática (ANVISA, 2022).

Conforme a Norma Brasileira (NBR) ISO 14644-1 de 2019 da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT), sala limpa é definida como “sala em que a concentração de partículas em suspensão no ar é controlada e classificada, e a qual é projetada, construída e utilizada de maneira a controlar a introdução, geração e retenção de partículas”. A Instrução Normativa (IN) nº 35 de 2019 da ANVISA classifica as salas limpas em quatro graus de limpeza e recomenda limites de contaminação microbiana para o monitoramento ambiental dessas salas.

Em agosto de 2022, entrou em vigor o Anexo 1 do Volume 4 das Diretrizes de Boas Práticas de Fabricação da União Europeia, que estabelece diretrizes abrangentes para a fabricação de produtos estéreis, porém, os princípios e orientações contidos neste anexo podem ser aplicados mais amplamente para apoiar a fabricação de produtos que exigem controle rigoroso de contaminação microbiana. Um dos objetivos do programa de monitoramento ambiental é detectar desvios dos limites ambientais, desencadeando investigações e avaliação de risco à qualidade do produto. A avaliação de risco deve avaliar os locais, o tipo e a frequência do monitoramento com base nas atividades realizadas e na proximidade de zonas críticas.

Segundo o guia de Gestão de Risco a Qualidade ICH – Q9 (2005), um dos seus maiores princípios é que a avaliação de risco à qualidade deve basear-se no conhecimento científico e vincular-se à proteção do paciente. A avaliação de risco consiste na identificação de perigos e na análise e avaliação dos riscos associados a esses perigos. A indústria farmacêutica pode utilizar de ferramentas reconhecidas de gestão de risco de qualidade para avaliar e gerenciar os riscos. Uma dessas ferramentas é a Análise de Perigo e Pontos Críticos de Controle (APPCC),

uma ferramenta sistemática, proativa e preventiva para garantir a confiabilidade e segurança do produto.

Diante disso, o presente estudo possuiu como objetivo elaborar um programa de monitoramento ambiental de partículas viáveis, baseado em uma avaliação de risco utilizando a ferramenta Análise de Perigos e Pontos Críticos de Controle (APPCC), em uma indústria farmacêutica.

MÉTODOS

Esse estudo foi conduzido em uma indústria farmacêutica e desenvolvido por uma equipe interdisciplinar composta por profissionais das seguintes áreas: garantia da qualidade, controle de qualidade microbiológico, controle de recebimento de materiais, fabricação e manutenção, com o propósito de proporcionar uma visão holística à avaliação de risco.

A equipe interdisciplinar foi responsável por identificar os perigos presentes nas áreas produtivas da indústria farmacêutica, bem como analisar os riscos associados aos perigos. A identificação dos perigos foi realizada com visitas à área produtiva, em que foram levantados questionamentos de quais perigos presentes favoreciam a proliferação de microrganismos e poderiam afetar a qualidade da matéria-prima, produto em processo ou produto acabado.

A análise dos riscos foi submetida a três critérios: severidade, probabilidade e detecção, baseando-se nos respectivos questionamentos: qual a gravidade do perigo ao consumidor e ao negócio, qual a probabilidade do perigo ocorrer e qual a probabilidade do perigo ser detectado. Cada critério possui três níveis de criticidade, sendo fator 1 com menor criticidade, fator 3 com criticidade moderada e fator 5 com maior criticidade.

Após as etapas de identificação de perigo e análise dos riscos, a equipe interdisciplinar realizou avaliação dos riscos, comparando os riscos identificados com os critérios, utilizando a ferramenta de Análise de Perigos e Pontos Críticos de Controle (APPCC), que também foi utilizada no processo de controle dos riscos, auxiliando na redução dos riscos, através de ações de mitigação, ou na aceitação dos riscos.

Ao realizar a avaliação dos riscos identificados com os critérios estabelecidos foi possível calcular o Número de Prioridade do Risco (NPR), índice numérico obtido pela multiplicação

entre os fatores atribuídos a cada critério, podendo assim classificar o risco como nível alto, médio ou baixo conforme apresentado na tabela 1.

RESULTADOS

Foram realizadas visitas em 213 salas nas áreas produtivas e foram identificados 4 tipos de perigos: “exposição de matéria-prima, produto em processo ou produto acabado”, “sistema de intertravamento das portas com defeito”, “presença de sujeira” e “presença de umidade”. Com a identificação dos perigos foi possível estabelecer os fatores dos critérios severidade, probabilidade e detecção, apresentados no quadro 1. A tabela 2 apresenta o nível de risco associado a cada perigo e a quantidade de salas.

DISCUSSÃO

O perigo “presença de sujeira” refere-se a presença de pós provenientes do manuseio do material (matéria-prima, produto em processo ou produto acabado) dentro das salas, enquanto o perigo “presença de umidade” refere-se a presença de poças d’água encontradas principalmente nas salas de lavagem de equipamentos ou salas destinadas a preparo de soluções para manipulação do produto, como solução de revestimento de comprimidos. Ambos os perigos apresentam risco baixo para contaminação microbiana, uma vez que a indústria farmacêutica em que o estudo foi realizado possui procedimentos operacionais padrão para a limpeza dos ambientes e os produtos produzidos não entram em contato com as salas de lavagem. Portanto, a presença desses perigos não foi suficiente para justificar um monitoramento ambiental de partículas viáveis nas salas onde foram identificados, uma vez que o risco de afetar a qualidade da matéria-prima, produto em processo ou produto acabado é mínima.

O perigo “sistema de intertravamento das portas com defeito” foi levado em consideração uma vez que a presença de duas portas próximas abertas simultaneamente interfere na circulação do ar, permitindo que partículas viáveis transitem entre salas, proporcionando uma contaminação microbiana em escala mínima ou moderada. Entretanto, apesar de representar risco médio, a equipe interdisciplinar chegou a conclusão que esse perigo não justifica a realização do monitoramento ambiental, uma vez que é realizado o controle de qualidade de matéria-prima antes de serem liberadas para produção e de produto em processo e produto acabado antes que sejam liberados para comercialização. Portanto, foi definido como ação de mitigação para reduzir o risco a implementação de controle preventivo para o sistema de intertravamento e treinamentos periódicos aos operadores para o manuseio correto das portas.

Quanto ao perigo “Exposição de matéria-prima, produto em processo ou produto acabado”, que representa risco de nível alto, embora esses materiais sejam expostos num curto intervalo de tempo (apenas durante o manuseio do mesmo como descrito nos procedimentos operacionais padrão da indústria), a equipe interdisciplinar decidiu por realizar o monitoramento ambiental de partículas viáveis nas salas onde esse perigo se fez presente como forma de garantir a qualidade dos materiais. A equipe também decidiu que, das 99 salas que deverão ser amostradas, 83 terão apenas um ponto de amostragem, enquanto 16 salas devem apresentar dois pontos de amostragem devido à sua estrutura.

Conforme descrito no anexo 1 do volume 4 das diretrizes da União Européia (2022), o monitoramento ambiental para partículas viáveis deve ser realizado com uma combinação de métodos de placas de sedimentação e amostragem volumétrica do ar. Apesar dessa recomendação, a equipe não encontrou justificativas para se utilizar dois métodos para realizar a amostragem e foi definido que só se utilizaria a metodologia de amostragem volumétrica do ar.

Referente aos meios de cultura a serem utilizados, 7ª edição da Farmacopéia Brasileira (2024) descreve o meio ágar caseína-soja como o mais adequado, podendo ser utilizado tanto para crescimento de bactérias quanto de fungos, e os parâmetros de incubação são de 72 horas na temperatura $(22,5 \pm 2,5)$ °C e 48 horas na temperatura $(32,5 \pm 2,5)$ °C. Ademais, o capítulo 1116 da United States Pharmacopeia (USP) informa que a incubação em temperatura mais baixa primeiro compromete a recuperação de bactérias gram-positivos e recomenda que realize a incubação primeiro na temperatura mais alta, uma vez que esse tipo de microrganismos está associado a diversas infecções em seres humanos.

CONCLUSÃO

O presente estudo atendeu ao objetivo inicial de elaborar um programa de monitoramento ambiental de partículas viáveis em uma indústria farmacêutica, utilizando a ferramenta de Análise de Perigos e Pontos Críticos de Controle (APPCC) como base para a avaliação de riscos. Os resultados demonstraram que a aplicação de critérios objetivos — severidade, probabilidade e detecção — foi capaz de identificar os perigos mais críticos, permitindo priorizar ações de mitigação e direcionar o monitoramento para as áreas de maior impacto potencial na qualidade do produto.

Essa abordagem reforça a importância de integrar metodologias sistemáticas de avaliação de risco ao planejamento do monitoramento ambiental, otimizando recursos e assegurando a conformidade com as Boas Práticas de Fabricação e normativas vigentes. Como perspectiva, recomenda-se que futuras avaliações considerem a inclusão de dados históricos de desvios e a reavaliação periódica dos perigos identificados, de modo a garantir a atualização contínua do programa e a sua eficácia diante de mudanças nos processos produtivos ou regulatórios.

AGRADECIMENTOS E FINANCIAMENTO INSTITUCIONAL

Aos integrantes da equipe interdisciplinar, por compartilharem seus conhecimentos proporcionando que a avaliação de risco fosse bem estruturada, alcançando êxito na elaboração do estudo, e ao doutor Erly Guilherme Azevedo da Universidade Federal de Juiz de Fora campus Governador Valadares, pelas orientações durante o decorrer do estudo.

CONFLITOS DE INTERESSE

Nada a declarar.

REFERÊNCIAS

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. NBR ISO 14644-1:2019 — Salas limpas e ambientes controlados associados — Parte 1: Classificação da limpeza de partículas pelo ar. Rio de Janeiro, 2019.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Farmacopeia Brasileira*. 7. ed., v. 1. Brasília: Anvisa, 2024. Seção 5.5.3.1, Ensaios microbiológicos para produtos não estéreis. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/farmacopeia/farmacopeia-brasileira>. Acesso em: 04 jun. 2025.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Farmacopeia Brasileira*. 7. ed., v. 1. Brasília: Anvisa, 2024. Seção 8.1, Produtos estéreis. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/farmacopeia/farmacopeia-brasileira>. Acesso em: 04 jun. 2025.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Diretoria Colegiada. Resolução RDC n.º 658, de 30 de março de 2022. Dispõe sobre as diretrizes gerais de boas práticas de fabricação de medicamentos. Disponível em: https://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/6415119/RDC_658_2022_.pdf/aff5cdd7-4ad1-40e8-8751-87df566e6424. Acesso em: 22 out. 2024.

INTERNATION CONFERENCE ON HARMONISATION. Gestão do risco à qualidade (ICH Q9): *manual tripartite harmonizado do ICH*. 2005. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/relacoes-internacionais/convergencia-regulatoria/arquivos/1558json-file-1>. Acesso em: 08 ago. 2025

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde. Instrução Normativa n.º 35, de 21 de agosto de 2019. Dispõe sobre os requisitos para a validação de métodos analíticos para controle de qualidade de produtos farmacêuticos. *Diário Oficial da União*, Brasília, 2019.

UNIÃO EUROPEIA. Comissão Europeia. *Diretrizes de boas práticas de fabricação. Volume 4: Anexo 1 — Fabricação de produtos estéreis*. Bruxelas, 2022. Disponível em: https://health.ec.europa.eu/document/download/e05af55b-38e9-42bf-8495-194bbf0b9262_en?filename=20220825_gmp-an1_en_0.pdf. Acesso em: 01 nov. 2024.

UNITED STATES PHARMACOPEIAL CONVENTION. *Microbiological control and monitoring of aseptic processing environments.* In: UNITED STATES PHARMACOPEIA: USP 43; NATIONAL FORMULARY: NF 38. Rockville: United States Pharmacopeial Convention, 2020. Capítulo <1116>.