

Análise de riscos e pontos críticos de contaminação microbiana na manipulação de produtos e insumos farmacêuticos



Por **Fernando Daniel Amaral**
Farmacêutico Industrial
Mestre em Microbiologia

Introdução

A garantia do cumprimento das especificações pré-estabelecidas, ao longo de todo o fluxo ou processo de produção, é requisito fundamental das *boas práticas de manipulação ou fabricação*. A análise do conteúdo das BPM e BPF nacionais e internacionais demonstra um destaque significativo para as questões ligadas ao controle microbiológico, ao treinamento continuado envolvendo todo o pessoal de produção e controle, com os conceitos básicos de higiene e limpeza e com os estudos de validação dos processos, sistemas e métodos analíticos. Os limites de aceitação para produtos farmacêuticos estão descritos nas farmacopéias aceitas no país, e para cosméticos, os quais preconizam ausência de microrganismos patogênicos em um grama ou mililitro no produto terminado. A contagem máxima de unidades formadoras de colônia (UFC), em placa de Petri, entre 10² e 10³ por grama ou mililitro de produto, dependendo da via de administração. A Farmacopéia Americana no capítulo 1111 apresenta os principais microrganismos indesejados por forma farmacêutica e via de administração de produtos não estéreis, sendo a



Escherichia coli, o *Staphylococcus aureus*, a *Pseudomonas aeruginosa* e espécies de *Salmonella*, considerados indicadores de contaminação por microrganismos patogênicos ao homem. Podemos incluir ainda nesta lista fungos do gênero *Aspergillus*. Estes microrganismos são da mesma forma, citados nos outros compêndios oficiais aceitos no Brasil. A obtenção de produtos que cumpram com as especificações e limites definidos é o objetivo que queremos alcançar. Para tanto, é necessário um conjunto de medidas de controle que permitam o monitoramento adequado de todos os fatores que influenciam na qualidade do produto. Este monitoramento tem como finalidade: verificar e documentar a qualidade da área produtiva, qualificando as instalações físicas e o material de construção de equipamentos e utensílios; qualificar os sistemas integrados na produção e manipulação (ex.: ar filtrado e purificação de água); qualificar os fornecedores de matérias-primas e embalagens; qualificar os procedimentos utilizados para a limpeza e sanitização, e introduzir os estudos de validação de processos, sistemas e métodos analíticos. O principal objetivo deste artigo é abordar o controle da contaminação microbiana, formulando estratégias de importância para a manutenção da qualidade dos produtos manipulados e fabricados.

Fontes de contaminação microbiana

A contaminação microbiana no produto pode ser proveniente do ar, dos materiais de acondicionamento e embalagem, dos equipamentos e utensílios de produção, das matérias-primas, da água utilizada no processo, do ar comprimido e do ar ambiente (condicionado ou não), ou ainda através da contaminação direta pelo pessoal operacional. Os microrganismos podem ser levados para o interior dos equipamentos, pelos produtos destinados à limpeza e sanitização, pelos líquidos utilizados para o enxágüe, pelos funcionários e demais pessoas que transitem pela empresa, ou simplesmente pelo ar ambiente. A grande diversidade de microrganismos existentes na natureza e a capacidade de sobrevivência em ambientes inóspitos ou em situações críticas, como a falta de nutrientes ou em faixas extremas de pH e umidade, permitem questionar se existe algum produto realmente isento de microrganismos. A Tabela 1, extraída do livro *Cosmetic Microbiology* e publicada em outro trabalho prévio, apresenta os contaminantes potenciais de produtos com variadas quantidades de água em sua formulação, expressa pela atividade de água. O conhecimento das exigências nutricionais e as características físico-químicas necessárias para a promoção de crescimento microbiano, permitem o delineamento de ações preventivas. A grande maioria dos microrganismos de importância relevante, os patogênicos ao homem, são neutrófilos. Estes apresentam crescimento em uma faixa de pH entre 5,5 e 8,0. Algumas formulações apresentam características, como: faixa de pH abaixo ou acima destes valores, ou baixa atividade de água, as quais evitam o crescimento de microrganismos patogênicos. Contudo, tais formulações devem ser adicionadas de conservantes pelo potencial de esporulação de alguns microrganismos (Ex.: Gêneros: *Bacillus*, *Clostridium* e *Aspergillus*), além das indicações clássicas para o uso destas substâncias limitadores de crescimento microbiano. O fato notório da veiculação de microrganismos patogênicos aos produtos pelo pessoal operacional, é algo que deve ser estudado com atenção. Segundo um estudo, o *Staphylococcus epidermidis* é encontrado em 90% e o



S. aureus entre 10 e 40% das superfícies corporais dos seres humanos testados. Sendo esta última espécie, encontrada em maior frequência nas fossas nasais e na vulva. A cavidade oral apresenta em média 108 UFC/mL de saliva. Este mesmo autor afirma que o número de bactérias que compõem a microbiota intestinal é dez vezes maior que o número de células que forma os nossos órgãos e tecidos, isto é, 10¹⁴ bactérias para 10¹³ células humanas. A determinação dos pontos críticos de contaminação microbiana no fluxo de manipulação ou de produção, é de fundamental importância para a prevenção ou redução deste tipo de ocorrência.

Tabela 1. Potencial de crescimento de microrganismos em relação à atividade de água de diversos produtos.

Atividade de água	pH	Microrganismos capazes de crescer	Alguns exemplos de produtos
0,98 – 1,00	5 - 9	Gram-positivos e negativos	Xampus, emulsões, suspensões, etc.
0,95 – 0,97	5 – 9	Gram-positivos e negativos (<i>Pseudomonas</i> com crescimento limitado)	Removedores de maquiagem, alguns géis.
	< 5,5	Muitos Gram-positivos e alguns Gram negativos (<i>Pseudomonas</i> com crescimento limitado)	Condicionadores para cabelo, algumas pastas.
0,92 – 0,95	> 5,5	Muitos Gram-positivos e poucos Gram negativos	Talcos e pós processados
	< 5,5	Muitos Gram-positivos	Alguns pós
0,90 – 0,92	5 – 9	Gram-positivos (<i>Lactobacilli</i> e <i>Staphylococcus spp.</i>)	Base cosmética para a face (não-aquosa)
0,80 – 0,90	5 – 9	<i>Staphylococcus spp.</i> , fungos e leveduras	Bastões (), <i>lipsticks</i> produtos com base não-aquosa.
0,70 – 0,80	5 – 9	Fungos e leveduras	Talcos e pós
0,65 – 0,70	5 – 9	Leveduras osmotolerantes	Alguns anti-transpirantes e desodorizantes
0,60 – 0,70	5 – 9	Fungos osmotolerantes e xerofílicos	Alguns pós
<< 0,60	5 – 9	Nenh um (presença de esporos)	-

Análise dos riscos potenciais

Os produtos farmacêuticos não-estéreis são de certa forma, o grupo que apresenta a maior variação na qualidade final. Isto em parte, é causado pelos limitados recursos tecnológicos destinados à sua produção, quando comparados com aqueles aplicados ao grupo dos produtos que devem apresentar esterilidade. Somando isto com a aplicação parcial das boas práticas de fabricação, matérias-primas com baixa qualidade, e áreas físicas de difícil controle, produz-se uma gama enorme de problemas. A limpeza e a sanitização, e em alguns casos a esterilização, são fundamentais nos processos produtivos. A qualidade do produto final é influenciada pela carga microbiana original ou adquirida durante o processo, e pela concentração de resíduos químicos presentes nas superfícies onde o produto tem contato direto. Os itens das BPF, referentes às instalações e produção, expressam a necessidade de áreas e equipamentos projetados para facilitar a limpeza e sanitização, evitando o acúmulo e a aderência de resíduos em suas estruturas, além das práticas higiênicas já discutidas em outros artigos publicados. A Tabela 2 apresenta os principais itens a serem avaliados como fatores de risco potencial à contaminação química e microbiana no produto final e os fatores preventivos. O fundamental para o sucesso em um determinado processo ou procedimento é a avaliação crítica de todos os fatores de risco associados a cada etapa programada. Os responsáveis pela elaboração dos procedimentos



operacionais e métodos aplicados, devem determinar, em conjunto, todos os itens relevantes à contaminação microbiana em cada operação. Desta forma é possível controlar os pontos críticos com estratégias bem definidas.

Estratégias aplicadas

A avaliação crítica dos produtos químicos a serem utilizados na limpeza e sanitização, é essencial para garantir a resposta planejada. É importante avaliar se existe relato de incompatibilidade entre os produtos escolhidos para a limpeza e sanitização, e qual a finalidade do uso isolado ou em associações. Além disto, é importante determinar a correta concentração das substâncias escolhidas, e as exigências para o uso correto e racional. Em casos onde uma ou outra solução desinfetante não produzir o efeito desejado, o primordial, antes de uma ação corretiva, é a avaliação crítica de todos os fatores que possam estar associados ao insucesso. O tipo de sujidade apresentada e os microrganismos predominantes nos ambientes e superfícies permitem a escolha pontual das substâncias a serem utilizadas e o desenvolvimento de métodos apropriados para a limpeza e desinfecção. A estratégia inicial de ação para o controle das variáveis do processo deverá ser definida com uma auditoria da qualidade. Esta tem como objetivo avaliar os aspectos relevantes à contaminação do produto final, bem como definir os pontos a serem controlados. A Tabela 3 apresenta cinco etapas básicas para o cumprimento das boas práticas de manipulação e controle. Apresenta também as ações não desejáveis, mas aplicáveis como corretivas em cada etapa. É importante ressaltar que a repetição destas ações corretivas, significa falha grave no processo ou no cumprimento das boas práticas de manipulação, fracionamento, fabricação e controle. As etapas descritas acima devem ser adequadas e desdobradas para expressarem a realidade de cada empresa ou segmento farmacêutico. Contudo, apresenta a raiz da árvore da qualidade.

Análise das informações

O primeiro passo é fundamental para o delineamento das ações a serem tomadas. Trata-se da coleta e análise de dados gerados pela auditoria da qualidade e pelas análises do controle microbiológico. Isto permite gerar uma ampla discussão sobre as possíveis causas dos resultados encontrados fora das especificações. Além disto, facilita à determinação do grau de atendimento das boas práticas. Os dados obtidos, sempre que possível, devem ser apresentados na forma de gráficos e tabelas para a visualização de possíveis tendências. Ou seja, em uma análise microbiológica da água purificada, durante trinta dias, é possível visualizar as tendências do sistema em relação a sua operacionalidade e a necessidade de manutenção durante este período. Um outro exemplo é a determinação da carga microbiana contaminante de um ambiente, onde haja exposição dos insumos ou produtos ao ar. Os microrganismos, mesmo sendo retirados do ambiente diariamente, tornarão a contaminá-lo. Por tanto, um ponto crítico importante é a qualificação do sistema de filtração do ar insuflado para o interior destes ambientes. A validação dos métodos de limpeza e sanitização, utilizados nas superfícies das áreas, dos equipamentos e utensílios, além do treinamento rigoroso do pessoal



operacional, é da mesma forma exigível. O passo seguinte é a elaboração de um programa de controle dos pontos críticos de contaminação microbiana. Este programa deve contemplar o pessoal, produtos químicos de limpeza e desinfecção, local de trabalho, procedimentos operacionais, procedimento de amostragem e análise e demais fatores que influenciam na qualidade do produto final. Toda a informação obtida até aqui, servirá como base para os estudos de validação de limpeza e de processo. Estes estudos são uma exigência das boas práticas de fabricação e manipulação adotadas em todos os países, tendo por objetivo a comprovação documentada de que um processo ou método conduza de forma consistente e produtivo aos resultados esperados.

Tabela 2. Fatores de risco potencial e preventivos

Fator de Risco	Fator preventivo
Pessoal de produção	Procedimentos operacionais, Treinamento, CQ
Matéria-prima	Qualificação de fornecedores, Conservação, CQ
Embalagem primária	Qualificação de fornecedores, Conservação, CQ
Água de processo	Produção, Armazenagem, Distribuição, CQ, Validação do sistema
Ar comprimido	Produção, Distribuição, CQ, Validação do sistema
Ar ambiente	Trocas com o ambiente Filtração, CQ, Validação do sistema
Equipamentos	Qualificação dos desenhos e materiais sanitários, QIQO
Utensílios de produção	Desenhos e materiais sanitários, CQ
Utensílios de limpeza	Desenhos e materiais sanitários, CQ
Produtos de limpeza	Produção, Aplicação, CQ, Validação dos métodos associados

Conclusão

A credibilidade de uma empresa é diretamente proporcional à qualidade agregada ao seu produto final. A tendência mundial, segue na direção da redução ou eliminação das substâncias conservantes nas apresentações em dose unitária dos produtos. A implantação de ambientes controlados por sistemas com filtros retentores de microrganismos e dotados de diferencial de pressão é mais uma tendência que verificamos atualmente nas exigências sanitárias para os segmentos farmacêuticos. Em última análise, podemos concluir que somente a qualificação pessoal, associada às ferramentas tecnológicas disponíveis, permitirá uma aplicação integral das boas práticas de manipulação, fracionamento, fabricação e controle de insumos, fármacos, medicamentos, cosméticos e demais produtos destinados à saúde.



Tabela 3. Etapas gerais para o cumprimento das boas práticas de manipulação e controle.

Etapa	Ações Preventivas	Ações Corretivas
I	Auditoria da Qualidade; Determinação das variáveis e pontos críticos para a contaminação microbiana das áreas, dos processos e produtos; Determinação das estratégias de ação e controle; Elaboração dos procedimentos operacionais, dos métodos de controle, manuais da qualidade e o Plano Mestre de Validação.	- Estudo dos pontos críticos quando determinada uma falha; - Manter o controle efetivo após a ação corretiva; - Revisar os POPs após determinação de falhas no processo; - Elaborar os documentos da qualidade após exigência dos órgãos reguladores.
II	Qualificação técnica do pessoal; Qualificação das áreas físicas; Qualificação dos fornecedores de matéria-prima e embalagem; Aplicação das Boas Práticas de Manipulação e Controle.	- Prever a execução das qualificações após falhas detectadas ou exigências legais via inspeção oficial.
III	Elaboração dos protocolos de qualificação para equipamentos e sistemas; Elaboração dos protocolos de validação para sistemas, processos e métodos; Qualificação de instalação e operação de todos os equipamentos da produção e controle; Implementação dos laboratórios de controle físico-químico e microbiológico.	- Prever a elaboração de protocolos de qualificação e implementações nas boas práticas após falhas detectadas ou exigências legais via inspeção oficial.
IV	Adequações necessárias e definidas pelas etapas anteriores.	- Execução das qualificações após falhas detectadas ou exigências legais via
V	Validações de processos, sistemas e métodos analíticos; Auto-inspeções para a determinação das vulnerabilidades frente às boas práticas de manipulação e controle.	- Execução após falhas detectadas ou exigências legais via inspeção oficial.

Referências

- BRASIL. Ministério da Saúde. Resolução - RDC nº79, de 11 de abril de 2003. Apresenta lista de compêndios internacionais aceitos no Brasil. Brasília, ANVISA, 2003. Disponível em <http://www.anvisa.gov.br>, 06 de junho às 15h30min horas.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Resolução - RDC nº481, de 23 de setembro de 1999. Define os limites permitidos de carga microbiana para produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes. Brasília, MS, 1999. Disponível em <http://www.anvisa.gov.br>, 06 de junho às 15h00min horas.
- THE UNITED States Pharmacopeia. 28 ed. Rockville, Mack Printing, 2005.
- AMARAL, FD. Controle da contaminação microbiana em ambiente industrial farmacêutico – Como atingir as metas? Controle de Contaminação, 2004, 6(57): 32-37.
- BRANNAN, DK. Cosmetic Microbiology. A Practical Handbook. Ed. Florida, CRC Press, 1997: 323p.
- AMARAL, FD. Contaminação microbiana e a busca da qualidade? Controle de Contaminação, 2004, (67): 14-19.
- TRABULSI, LR.; ALTERTHUM, F. Microbiologia. 4ª ed. São Paulo, Atheneu, 2005:718p.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Resolução - RDC nº210, de 04 de agosto de 2003. Regulamento técnico das boas práticas para a fabricação de medicamentos. Brasília, ANVISA, 2003. Disponível em <http://www.anvisa.gov.br>, 06 de junho de 2005 às 14h00min horas.
- (9) RUSSELL AD.; HUGO, WB.; AYLIFFE GAJ. Principles and practice of disinfection, preservation and sterilization. Ed. Oxford, Blackwell Scientific, 1982.

