

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

1. 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.
2. 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.
3. THE UNITED States Pharmacopeia. 28 ed. Rockville, Mack Printing, 2005.
4. AMARAL, FD. Controle da contaminação microbiana em ambiente industrial farmacêutico – Como atingir as metas? Controle de Contaminação, 2004, 6(57): 32-37.
5. BRANNAN, DK. Cosmetic Microbiology. A Practical Handbook. Ed. Florida, CRC Press, 1997: 323p.
6. AMARAL, FD. Contaminação microbiana e a busca da qualidade? Controle de Contaminação, 2004, (67): 14-19.
7. TRABULSI, LR.; ALTERTHUM, F. Microbiologia. 4ª ed. São Paulo, Atheneu, 2005:718p.
8. 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. (9) RUSSELL AD.; HUGO, WB.; AYLIFFE GAJ. Principles and practice of disinfection, preservation and sterilization. Ed. Oxford, Blackwell Scientific, 1982.

