

Microbiologia - O papel da integração entre produção e qualidade



Por Humberto Zardo (Professor de Pós Graduação do ICTQ)

Introdução

Os supervisores, gerentes e diretores desejam aumentar o nível de conhecimento sobre o que realmente ocorre nos processos de fabricação, especialmente quando o assunto está ligado ao risco de contaminação microbiana. Neste artigo apresentamos sugestões de como alcançar este maior conhecimento. O controle da contaminação, especialmente para produtos não estéreis, recebeu mais ênfase após a publicação dos novos delineamentos da Organização Mundial da Saúde (OMS), principalmente os relatórios técnicos no 929 e 937 (OMS, TRS 929, 2005 e TRS 937, 2006). Estes documentos tratam de maneira específica os assuntos relacionados ao sistema de purificação da água para fins farmacêuticos, tratamento do ar ambiental (heating, ventilation & air conditioning, ou HVAC), limpeza, validação de sistemas e qualificação de processos.

Em nossas experiências, tanto na direção industrial, na vida acadêmica, e como consultores, observamos que as empresas necessitam integrar os conhecimentos e



práticas entre os diversos departamentos para entender e resolver as não conformidades e se preparar para os desafios futuros.

Para efeito deste artigo, chamaremos *Produção*, de maneira ampla, todas as áreas que englobam extração de produtos naturais, sínteses químicas, misturas, fracionamento da mistura em doses, e embalagem em unidades de distribuição. Chamaremos *Qualidade* todas as combinações possíveis de especificações, amostragem, laboratório de ensaios, etc.

Os desafios futuros englobam desde a revisão do desenho dos sistemas de purificação da água para fins farmacêuticos, HVAC, fluxos de materiais, pessoas, produtos e resíduos, até o escopo de novas instalações, sejam para os laboratórios de controle ou para as áreas de armazenagem, fracionamento e produção.

Nível de conhecimento

Por melhor que saibamos fazer as nossas tarefas devemos aceitar o fato de que conhecemos muito bem algumas coisas, mas não outras, sejam em nossa área de atuação ou na área dos outros departamentos. Com estas considerações podemos construir um quadro que se assemelha à janela de Johari 3, e a partir desse quadro elaborar sobre as possibilidades de melhor integração entre Produção e Qualidade. Convém lembrar que XQ é a combinação de controle (CQ), garantia (GQ), validações e outras áreas afins, e que Produção é a combinação de desenho de processos, áreas de armazenagem, pesagem, produção & embalagem primária, manutenção e áreas afins.

Na situação inicial cada empresa terá um volume de conhecimento que chamamos de percepção da Produção, em que uma parte é igualmente conhecida pela Qualidade e, portanto, de domínio público, i.e., todos os funcionários destes departamentos sabem das forças, debilidades, oportunidades e alcances dos processos de fabricação. Outra parte é um volume que chamaremos de confidencial da Produção, intencionalmente de limitado acesso e que contém elementos de “descoberta própria”, e geralmente relacionados aos equipamentos, matérias-primas, processos, métodos, meio ambiente, instrumentos de controle e habilidades pessoais dos funcionários da Produção.

Existe outro volume que chamaremos de percepção de XQ, em que uma parte é de conhecimento público e outra parte que é bastante conhecida da Qualidade, mas não é comunicada fora deste grupo. A janela de Johari, como visto na Figura 1, mostra a existência de certo volume que é público, os outros volumes que são de conhecimento parcial, e finalmente há um volume que é desconhecido tanto da Produção como da Qualidade. Este volume desconhecido pode ser relativamente grande nas organizações em formação, onde a comunicação é deficiente, e onde não se pratica de maneira adequada um ou mais dos princípios básicos e atuais de boas práticas de fabricação e controle (BPFeC).



Dentro do volume “desconhecido” é comum encontrarmos situações em que o controle dos materiais de partida (API, excipientes, e embalagem primária), controle microbiológico do estado de limpeza, e/ou o controle do meio ambiente durante os processos de fabricação não foram suficientemente validados e qualificados.

Entre as situações mais comuns encontramos que a amostragem do ar ambiental é feita de maneira deficiente, a seleção e incubação dos meios de cultivo são feitos por tempo reduzido e/ou em temperaturas que não favorecem o crescimento dos microrganismos típicos, e sem a realização das etapas de identificação das colônias encontradas. Ainda na limpeza, verificamos fragilidades na desinfecção dos equipamentos e utensílios de produção, incluindo amostradores e acessórios. No que tange às matérias-primas, muitos fornecedores não cumprem a legislação vigente (RDC 204/06), gerando desvios corriqueiros nestes insumos.

Do ponto de vista de Produção não é raro encontrarmos empresas onde o sistema HVAC foi desenhado e instalado por uma empresa com bons conhecimentos de ar condicionado comercial, porém sem prática de HVAC para indústria farmacêutica; ou que o sistema de água purificada foi desenhado e construído por indivíduos ou empresas com bons conhecimentos de instalações residenciais ou comerciais, porém conhecem superficialmente os sistemas de tratamento de água para fins farmacêuticos. Podemos, ainda, acrescentar situações nas quais, em nome da redução do valor de compra, alguns elementos críticos, como carcaças para filtros para líquidos e gases, são fabricadas por indivíduos ou empresas com algum conhecimento de materiais e solda, mas com limitada experiência em desenho sanitário.

Todos estes elementos, isolados ou em conjunto, mais cedo ou mais tarde, estarão entre as causas mais prováveis da contaminação microbiana incontrolável.

Ferramentas disponíveis

Quais as ferramentas disponíveis para aumentar a área de conhecimento público e reduzir as áreas cegas, confidenciais ou desconhecidas?

A primeira e talvez a mais rápida e fácil de colocar em prática é solicitar a informação completa, e em tempo (feedback) dos outros departamentos da empresa. Esta ferramenta reduz tanto o volume cego para Produção como o volume “secreto” da Produção. Especialistas em gerenciamento além do ordinário (KEPNER e IIKUBO, 1996), usando a experiência de décadas de trabalho em vários tipos de empresas e culturas, nos indicam que devemos fazer:

- Descrição do problema, indicando o tipo de deficiência (defeito) com os mínimos detalhes para apresentar uma visão do que está diferente ou errado; localização no objeto, seqüência, ou processo; quem verificou; e quando foi verificado.
- Características únicas da parte com deficiência, que muitas vezes já está incluída na descrição do problema ou deficiência.



- Verificação de diferenças e mudanças nas matérias-primas (insumos ou materiais de partida), equipamentos, processos, operadores, meio ambiente, métodos de fabricação e análise, instrumentos de medição, etc.
- Descrição completa da causa mais provável ou definitiva, e quais as evidências que comprovem, sempre que possível com provas de laboratório ou outros meios.

Outra medida para aumentar o volume de conhecimento público é que a Produção divulgue algo que seja por alguma razão, considerada como de sua descoberta e conhecimento privado, ou tido como confidencial, i.e., fornecendo informação à Qualidade para aumentar o nível de conhecimento do material, fornecedor, equipamento, ou processo. Como parte da divulgação, incluímos mudanças inicialmente consideradas de pouca importância, mas que na vida real comprovam a máxima divulgada pelo mestre Walter Borzani - “na prática, a teoria é diferente” - e que incluem, mas não se limitam a:

- Mudanças nas matérias-primas e outros insumos (materiais de partida) observados, seja no recebimento dos materiais de partida, como o tipo de embalagem ou de acondicionamento destas; observadas ao pesar ou manipular lotes de fabricação posteriores à transferência de tecnologia, e.g., odor ou aspecto dos materiais.
- A água purificada é um dos principais insumos para produtos na forma líquida. Em trabalho anterior (MORETTO e ZARDO, 1998 e 1999) um dos autores apresenta os vários processos unitários de purificação. Além disso, nossa prática em vários países aponta para o controle da carga microbiana na água bruta como um dos fatores primordiais para o desempenho dos processos posteriores. Um exemplo típico da aplicação da janela de Johari foi a descoberta, em vários países tropicais, de que o teor de cloro livre em tanques de estocagem grandes variava de maneira significativa durante um dia, e entre os dias da semana, sendo necessário modificar os desenhos dos sistemas de cloração, os pontos de amostragem e os limites operacionais.
- A limpeza dos equipamentos e sua validação foi motivo de trabalho anterior (ZARDO, SANTOS Jr. E MORETTO, 2003). Em nossa experiência observamos que, devido ao desenho inadequado do sistema HVAC, durante a época de verão em um local com variações significativas de temperatura, o operador da área de limpeza de uma empresa de produtos cosméticos gerava contaminação ao ligar um ventilador sem observar o sentido do fluxo de ar entre equipamentos sujos, área de limpeza e equipamentos limpos.
- Mesmo operando em fiel observância aos procedimentos escritos e os parâmetros estabelecidos, há certas melhorias que são “descobertas” ao formular, filtrar, ou envasar o produto, tais como deixar o produto em agitação durante a noite enquanto a mistura esfria. Observamos que algumas empresas não determinam nem respeitam o tempo de exposição de um produto ao ambiente ou contato com os equipamentos; tampouco usam de recursos práticos para aumentar a vida útil do produto (estabilidade).



- Certas observações feitas na transferência da embalagem primária ou secundária cujos detalhes excedem a informação contida nos procedimentos escritos de trabalho, e.g., que o alimentador de tampas funcionava melhor se as guias fossem umedecidas com água a intervalos freqüentes, porém não havia controle sobre a qualidade microbiana da água contida nos frascos usados para tal fim. Outras empresas esquecem de agregar na qualificação dos fornecedores de embalagens primárias a determinação da carga microbiana, principalmente aquelas de maior risco (líquidos e semi-sólidos).
- Impacto de certos ajustes de equipamento que excedem os parâmetros estudados no delineamento de experimento, e.g., necessidade de injeção de ar comprimido para ajudar os frascos na linha de alimentação. Em uma das situações encontradas foi o nível de contaminação em parte da embalagem final de um produto em forma de drágeas de várias cores, em um mesmo blíster, onde o ar comprimido sem adequada filtração era injetado para remover alguns comprimidos de uma cor e permitir a inclusão dos comprimidos de outra cor no passo seguinte.
- Impacto de certas características do meio ambiente que excedem os parâmetros monitorados durante a validação, e.g., mudança de local da máquina em relação à entrada de ar, instalação de mesa para controle em processo em frente ao único retorno localizado ao nível do piso. Sobre o tema HVAC para produtos não estéreis os autores fizeram sugestões (ZARDO e AMARAL, 2005) que agora se encontram de maneira ampliada, oficial, e amplamente ilustrada num dos últimos documentos técnicos da OMS (TRS 937, Anexos 2 e 4, 2006).

Início da mudança

O primeiro passo é reunir as diversas áreas de especialização existentes na empresa e solicitar que cada uma realize a comparação entre o estabelecido internamente frente aos atuais delineamentos e padrões. Com o auxílio da Internet se torna fácil obter informação atualizada e sem custo dos documentos da OMS, PIC/ S e outras entidades; com algum investimento se obtém os documentos ISO, e as farmacopéias. De maneira especial sugerimos iniciar com os documentos PIC/s para a revisão das instalações do laboratório de controle microbiológico (PIC/S, PI 012-2, 2004), para inspeção das utilidades (PIC/S, PI 009-2, 2004), e as boas práticas de fabricação para produtos medicinais (PIC/S PE 009-2, 2004), além das normas estabelecidas pela ANVISA.

O segundo passo, depois de proceder às devidas modificações nos métodos e procedimentos, é realizar um levantamento pormenorizado da situação, seguindo os preceitos de Kepner e Likubo, incluindo a identificação dos microrganismos nativos. A máxima do Dr. Joseph Juran de “só se consegue controlar o que se pode medir” cabe muito bem neste tópico. Além disto, selecionar corretamente as substâncias de suporte à limpeza e sanitização, e elaborar procedimentos que realmente traduzam a expectativa quanto à limpeza, são passos fundamentais para a manutenção da qualidade.



O terceiro passo é iniciar as ações corretivas (CA) e preventivas (PA). Sempre que alguma ação é tomada existe um risco potencial associado, pois a mudança do status quo não se faz da noite para a manhã e sem enfrentar certa resistência. É neste ponto que os responsáveis pelas melhorias devem estar preparados para colocar em prática uma série de medidas adaptativas ou corretivas quando necessárias.

Uma vez delineadas as possíveis ações, o gerente do projeto deve relacioná-las descrevendo cada uma (caso haja mais de uma), identificar o responsável e as datas para revisão e conclusão. Além disso, fazer ajustes finos para simplificar, melhorar, e consolidar as operações unitárias e os processos seqüenciais. Para ajudar nesta elaboração, sugerimos seguir as recomendações para a análise de riscos/ perigos e pontos críticos de controle conforme indicado pela OMS (TRS 908, Anexo 7, 2003).

A Figura 2 mostra que a sinergia entre o feedback e a divulgação aumenta o conhecimento público pela redução dos volumes cego e confidencial, e também reduz o volume desconhecido. Nesta proposta, o aumento do volume de conhecimento público é diretamente proporcional à sinergia entre Qualidade e Produção, e pode ser alcançado pelo uso das ferramentas necessárias para a criação e manutenção do estado geral de cumprimento das BPF_eC que incluem, mas não se limitam a:

- Uso do conhecimento interdisciplinar para criar especificações;
- Qualificação do desenho (QD);
- Qualificação de fornecedores;
- Testes de aceitação de equipamentos com os fabricantes (FAT);
- Qualificação de instalação (QI), operacional (QO) e de desempenho (QD, ou o comissionamento dos equipamentos e sistemas considerados não-críticos);
- Validação de sistemas (VS) para serviços e utilidades;
- Acompanhamento sistemático dos lotes produzidos desde a escala piloto, passando pela fase de transferência, e avançando nos lotes regulares de produção;
- Desenvolvendo formas para analisar mais rapidamente as amostras, e/ou instalando sistemas de coleta de dados nos equipamentos ou linhas para ter a informação e/ou registro contínuo, e determinar os “pontos finais” de maneira mais econômica e ágil (Process Analytical Technology).

Como vencer os obstáculos finais

Se o exposto acima parece ser tão fácil e ter saído de um livro de receitas, por que o nível de conhecimento público, em muitas organizações, é ainda muito reduzido? Os



grandes especialistas em resolução de problemas, como Kepner e likubo, dizem que a grande maioria dos projetos é levada com excelente nível técnico até o momento de apresentá-los e a partir daí sucumbem.

Para completar o processo é necessária a colaboração participativa e motivada pela alta gerência das organizações. Os conhecimentos teóricos se aprendem em livros, seminários, workshops, mas é a melhor interação com os colegas e colaboradores, e a adoção da atitude de divulgação e feedback que fará com que as organizações e seus produtos se tornem melhores, mais reconhecidos por sua qualidade e procurados pelos usuários.

Como citado por vários estudiosos da janela de Johari (DE ASIS; RASTOGI e PINKHAM, 2003; e MORETTO, 2004), o aumento do volume de conhecimento público acontece na mesma velocidade em que diminuem os volumes cegos e secretos através do conhecimento, confiança e da confirmação de que a informação proporcionada não será usada de maneira a tomar vantagem individual sobre o coletivo.

Figura 1 (sem escala)

		PRODUÇÃO		
		<i>Conhecido</i>	<i>Desconhecido</i>	
QUALIDADE	<i>Conhecido</i>	<i>Conhecimento público</i>	<i>Área cega para a Produção</i>	<i>Percepção de XQ</i>
	<i>Desconhecido</i>	<i>Área confidencial da produção</i>	<i>Desconhecido</i>	
		<i>Percepção da Produção</i>		

Figura 2 (sem escala)

		PRODUÇÃO		
		<i>Conhecido</i>	<i>Desconhecido</i>	
QUALIDADE	<i>Conhecido</i>	<i>Conhecimento público</i> → Feedback → ↓ Divulgação ↓	<i>Área cega para a Produção</i>	<i>Percepção de XQ</i>
	<i>Desconhecido</i>	<i>Área confidencial da produção</i>	<i>Desconhecido</i>	
		<i>Percepção da Produção</i>		

