



FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA

**ASPECTOS IMPORTANTES DO PROGRAMA DE MONITORAMENTO
AMBIENTAL DE ÁREAS LIMPAS EM INDÚSTRIA FARMACÊUTICA**

BRASÍLIA, DF

2023



FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA

**ASPECTOS IMPORTANTES DO PROGRAMA DE MONITORAMENTO
AMBIENTAL DE ÁREAS LIMPAS EM INDÚSTRIA FARMACÊUTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de graduação em Farmácia da Universidade de Brasília, como parte dos requisitos necessários à obtenção do Grau de Bacharel em Farmácia.

BRENDA GONÇALVES GOMES

ORIENTADORA: Prof. Dra. Pérola de Oliveira Magalhães

COORIENTADORA: Dra. Paula Monteiro de Souza

BRASÍLIA, DF

2023



FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA

**ASPECTOS IMPORTANTES DO PROGRAMA DE MONITORAMENTO
AMBIENTAL DE ÁREAS LIMPAS EM INDÚSTRIA FARMACÊUTICA**

BRENDA GONÇALVES GOMES

BRASÍLIA, DF

2023

Dedico este trabalho aos meus familiares que sempre acreditaram em meu potencial e ao meu amado filho, Rafael Bernardo.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a Deus, criador de todas as coisas, por me dar força, saúde e me guiar durante toda a minha trajetória para que eu pudesse encarar todos os desafios a mim propostos, sem Ele nada seria possível.

Meus sinceros agradecimentos a minha família. À minha mãe, Ione, que me apoiou durante todos esses anos e foi a minha maior incentivadora para a realização desse sonho. Ao meu pai, Paulo, por todo o cuidado. Ao meu irmão, Paulo, que sempre acreditou na minha melhor versão e sempre torceu pelo meu sucesso.

Agradeço ao meu filho, Rafael, por ser meu porto seguro durante todos esses anos de graduação, sendo o meu maior motivo de perseverança; agradeço o seu amor e carinho e por tornar os meus dias mais leves.

Agradeço aos meus amigos de longa data que puderam acompanhar toda a minha trajetória na Universidade de Brasília e me deram apoio para a realização desse sonho e a todos aqueles que vibraram cada conquista comigo.

Minha gratidão ao Daniel e Mariana, amigos que criei laços durante a graduação, que compartilharam comigo não somente a realização desse sonho, mas também cada conquista durante essa trajetória.

A minha orientadora Pérola e a minha coorientadora Paula, pela confiança e por todo o apoio e ajuda na construção deste trabalho, foi um aprendizado imensurável, os meus sinceros agradecimentos.

À Universidade de Brasília, sou grata a cada vivência e aprendizado ali adquirido.

“Só se vê bem com o coração, o essencial é invisível aos olhos” – Saint-Exupéry

(O Pequeno Príncipe)

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 Classes de limpeza do ar para partículas em suspensão, selecionadas para salas e zonas limpas.....	16
Tabela 2 Frequência do monitoramento de partículas durante operações de rotina ...	17
Tabela 3 Limites de partículas não viáveis em áreas classificadas como Graus A, B, C e D	17
Tabela 4 Limites recomendados para avaliação da contaminação microbiológica em áreas classificadas como Graus A, B, C e D.....	18
Tabela 5 Frequências de monitoramento de rotina de micro-organismos (em operação)	25

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BPF	Boas Práticas de Fabricação
CQ	Controle de Qualidade
FDA	Food and Drug Administration
IN	Instrução Normativa
RDC	Resolução de Diretoria Colegiada
MA	Monitoramento Ambiental
POP	Procedimento Operacional Padrão

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	11
2	OBJETIVO	14
2.1	Objetivo Geral.....	14
2.2	Objetivo Específico.....	14
3	REFERENCIAL TEÓRICO	14
3.1	Áreas limpas.....	14
3.2	Classificação de áreas limpas	16
3.3	Monitoramento Ambiental	18
3.3.1	Amostragem passiva do ar	19
3.3.2	Amostragem ativa do ar	20
3.3.3	Monitoramento da superfície	20
3.4	Exigências regulatórias	21
3.5	Fonte de contaminação de produtos farmacêuticos	23
3.6	Guia de qualidade para sistema de tratamento de ar e monitoramento ambiental na indústria farmacêutica (ANVISA)	25
3.7	Procedimento Operacional Padrão.....	26
4	CONCLUSÃO	28
5	REFERÊNCIAS	29

RESUMO

O controle da qualidade é de extrema importância na área industrial farmacêutica, referindo-se ao conjunto de medidas e procedimentos adotados para identificar, monitorar e controlar a presença de microrganismos em produtos, ambientes e processos, desempenhando um papel essencial na garantia da qualidade do produto, conformidade regulatória e proteção da saúde. Para a efetividade do processo de controle da qualidade, há alguns fatores importantes a serem considerados para prevenir a contaminação dos produtos farmacêuticos. Faz-se necessária a aplicação das Boas Práticas de Fabricação, como as práticas de controle da qualidade, limpeza adequada do ambiente de produção, equipamentos e utensílios, além do programa de monitoramento ambiental. O monitoramento ambiental é essencial e possui como finalidade a garantia da qualidade e segurança dos produtos farmacêuticos. O objetivo é identificar e controlar a presença de microrganismos no ambiente, evitando a contaminação dos produtos e garantindo a confiabilidade dos resultados nos testes microbiológicos. O monitoramento ambiental deve ser realizado em áreas críticas e em áreas limpas dos laboratórios. Sabendo da importância do monitoramento ambiental, este trabalho refere-se a um levantamento de normas regulatórias e aspectos importantes acerca do monitoramento ambiental no ambiente de produção de produtos farmacêuticos.

Palavras-chave: Controle da qualidade; Monitoramento ambiental; Procedimento Operacional Padrão; Indústria farmacêutica; Treinamento; Boas Práticas de Fabricação;

1 INTRODUÇÃO

As Boas Práticas de Fabricação (BPF) trata-se de um sistema de garantia de qualidade dos produtos fabricados, assegurando que estes estejam sendo produzidos e controlados de forma constante, seguindo padrões de qualidade. Além disso, abrange processos de treinamento de pessoas, instalações, equipamentos, materiais, produtos acabados, monitoramento das condições ambientais e procedimentos que seguem o sistema de qualidade farmacêutica – o que inclui a efetivação de um Procedimento Operacional Padrão (POP), para garantir a qualidade do produto, descrevendo cada etapa do processo a ser seguido (BRASIL, 2022).

O Controle da Qualidade (CQ) no âmbito das BPF abrange desde a coleta de amostras até a especificação e execução de testes. Todavia, o setor de CQ não se limita apenas às atividades/operações laboratoriais; possui responsabilidades nas decisões que afetam a qualidade do produto, bem como na organização, documentação e procedimentos de liberação. Essas medidas têm como garantia a não liberação de materiais para comercialização e distribuição sem que sua qualidade tenha sido considerada satisfatória (BRASIL, 2022).

Neste contexto, as análises microbiológicas são indispensáveis no que diz respeito à avaliação da presença e da quantidade de microrganismos nas superfícies testadas, pois fornecem informações importantes acerca da higiene e da presença ou não de contaminação em ambientes controlados (BRASIL, 2019). Isso é especialmente relevante quando são levados em consideração os padrões microbianos que definem a qualidade microbiológica dos produtos farmacêuticos, porque para que esses produtos sejam aprovados para a comercialização, os estudos de qualidade devem comprovar a ausência de microrganismos (PDA, 2022). Esses padrões encontram-se descritos em farmacopeias, normas regulamentadoras e exigências regulatórias, no que se referem a produtos estéreis.

Ademais, conforme estabelecido pela Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) 658 de 2022 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), uma das diretrizes contidas nas BPF é a realização do monitoramento ambiental (MA) de áreas produtivas de indústrias farmacêuticas. O objetivo do MA consiste na garantia da qualidade e eficácia dos produtos fabricados e é obrigatória a realização do MA em áreas de produção, embalagem e armazenamento, dada a frequência das análises em cada área específica, o que inclui análise microbiológica de ar, água e superfícies, que devem ser seguidas rigorosamente de acordo com as diretrizes estabelecidas. O programa de monitoramento ambiental faz parte do programa geral de gerenciamento de salas limpas e contribui para o sistema de garantia de esterilidade,

atuando como uma ferramenta que busca demonstrar a qualidade ambiental aceitável e detectar alterações de maneira programada (BRASIL, 2022).

A implementação de um programa de monitoramento ambiental (MA) garante que os controles definidos para minimizar os riscos aos processos, pessoas, equipamentos, utilidades e instalações sejam adequadamente projetados e permaneçam eficazes na fabricação de produtos farmacêuticos estéreis (PDA, 2022).

O processo de monitoramento ambiental envolve as etapas de coleta, análise e interpretação de dados relacionados à presença, atividade e diversidade de microrganismos em um ambiente específico, tais como no ar, água e superfícies. Além disso, permite fornecer também dados para identificar possíveis problemas de contaminação, demonstrando, além da eficácia da intervenção, a eficácia do programa de limpeza e desinfecção da área. Assim, estabelece-se que há eficácia não somente do programa de limpeza, como também no procedimento de MA (ISO, 2015).

A existência de um monitoramento do ar na área de produção e em áreas adjacentes serve para demonstrar a eficácia das medidas adotadas para controlar a contaminação pelo ar ou por transferência mecânica. A frequência é determinada pela classificação da área e potencial de crescimento microbiano (BRASIL, 2022). À medida que se aumenta a intervenção humana e a exposição de pessoal aos produtos farmacêuticos durante as operações, aumenta-se também a importância de um programa de monitoramento ambiental eficaz (BRASIL, 2019).

A área estéril de produção consiste nos cuidados máximos para evitar a entrada de microrganismos, garantindo a esterilidade dos produtos, portanto contaminação microbiana não é permitida. Essas áreas geralmente são mantidas a um nível de pressão negativa em relação ao ambiente circundante. Além disso, a vestimenta daqueles que frequentam essa área deve ser especial, consistindo em macacões, luvas e máscaras, a fim de minimizar ao máximo a liberação de partículas e microrganismos no ar (ABNT, 2019). Os pontos críticos de controle são avaliados com base em quais etapas eliminam ou reduzem os microrganismos a um nível aceitável. Dessa forma, há um processamento asséptico, que possui como objetivo a eliminação microbiana, embora não seja um aspecto comprovado de forma absoluta (AMARAL, 2010).

A presença de microrganismos viáveis do ar pode afetar diretamente a qualidade microbiológica dos produtos fabricados em salas e zonas limpas. A equivalência dos resultados deve ser verificada antes de métodos ou dispositivos alternativos serem usados, há vários tipos de instrumentos de monitoramento disponíveis para quantificar microrganismos viáveis, como

sedimentação, impacto e amostradores centrífugos. O método que utiliza placas de sedimentação é o mais utilizado devido à sua simplicidade e baixo custo e fornece informações qualitativas sobre o meio de exposição por um longo tempo, mas a exposição de placas de Petri abertas contendo meio de ágar não é adequada para avaliação quantitativa do nível de contaminação microbiana em ambientes críticos. Uma das principais limitações dos dispositivos mecânicos de amostragem de ar é o tamanho da amostra de ar a ser testada, pois o nível de microrganismos no ar do ambiente monitorado costuma ser baixo e um grande volume de ar deve ser amostrado para obter precisão, o que, por consequência, não costuma ser prático (BRASIL, 2019).

Há equipamentos que possuem a capacidade de amostragem de volumes elevados de ar no ambiente, portanto, as interrupções no fluxo de ar devem ser consideradas em áreas críticas, uma vez que, pode ocorrer aumento da probabilidade de contaminação. Ainda, os amostradores centrífugos demonstram seletividade para partículas maiores, podendo resultar em contagens maiores de partículas no ar. Ao usar esses amostradores, é considerável seu efeito de linearidade do fluxo de ar na área controlada onde o amostrador é posicionado (BRASIL, 2019).

Os resultados do processo de gerenciamento de riscos de qualidade devem ser usados como base para determinar a extensão das medidas técnicas e organizacionais necessárias para controlar o risco de contaminação cruzada (BRASIL, 2022).

Amostragens mais extensas devem ser feitas na fase inicial de qualificação ou em instalações recém-construídas ou reformadas. Também pode ser útil monitorar a instalação antes da etapa de qualificação, antes mesmo da limpeza final, isso porque os dados podem indicar questões relacionadas à fase de limpeza, como localização, nível e tipos de organismos presentes, para mostrar que o monitoramento ambiental pós-limpeza foi eficaz. Os pontos de amostragem podem ser descritos como locais onde o produto está em contato direto, transitório ou contínuo. Alternativamente, pontos que não entram em contato com o produto podem ser considerados, pois podem ser indicadores de monitoramento que devem abranger ambas as situações. A questão do número de locais necessários é muito específica e depende das instalações, da natureza e complexidade do processo produtivo, levando em consideração a interferência da amostragem no processo, pois a prática de monitoramento não deve aumentar o risco de contaminação cruzada do produto e processo (ANVISA, 2013).

A partir do exposto, ressalta-se a importância de um programa de monitoramento ambiental em áreas limpas com o objetivo de avaliar a eficácia de medidas de gerenciamento e

controle de riscos no ambiente industrial, bem como o planejamento do monitoramento acerca da frequência em que deve ser realizado e a metodologia aplicada de acordo com a classificação de cada área. Assim sendo, o trabalho traz um referencial teórico acerca do monitoramento ambiental em áreas limpas e a aplicação do mesmo a partir de procedimentos operacionais padrão.

2 OBJETIVO

2.1 Objetivo Geral

Realizar um levantamento da legislação vigente acerca do tema monitoramento ambiental, controle microbiano em áreas limpas e procedimento operacional padrão a partir das normas, diretrizes e resoluções vigentes, utilizando como fontes de consulta a ANVISA, Guia da Anvisa, Farmacopeia Brasileira, Instrução Normativa, livros e artigos.

2.2 Objetivo Específico

O trabalho tem como objetivo específico realizar um estudo acerca do monitoramento ambiental sobre os as legislações vigentes que abordam o tema para indústria farmacêutica nas áreas de produção classificadas como áreas limpas com enfoque na legislação brasileira.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Áreas limpas

De acordo com a Farmacopeia Brasileira 6ª edição, as áreas limpas referem-se a ambientes com controle ambiental definido por partículas viáveis e não viáveis, projetadas e mantidas a fim de reduzir a contaminação microbiológica, minimizando a entrada, produção e retenção de contaminantes no interior da área. Essas áreas são submetidas a um controle de partículas suspensas no ar, bem como medidas de higienização, desinfecção e qualificação seguindo os critérios de Boas Práticas de Fabricação (BPF), compreendendo aspectos como projetos, fluxos de pessoal e materiais, sistemas de tratamento de ar, utilidades e treinamento de operadores (BRASIL, 2019).

De acordo com a Food and Drug Administration (FDA, 2012), as salas limpas podem ser classificadas em áreas críticas e áreas limpas. Nas áreas críticas, os medicamentos

esterilizados são expostos a condições ambientais específicas para manter sua esterilidade, assim como na manipulação dos medicamentos. Já as áreas limpas são locais de apoio, onde são preparados, mantidos ou transferidos componentes não estéreis, produtos formulados, materiais em processamento, equipamentos e recipientes.

De modo geral, as áreas críticas são aquelas onde são realizadas a manipulação do produto farmacêutico e a área limpa a área onde o produto é embalado, rotulado e armazenado. A frequência em que ocorre o monitoramento deve ser determinada com base na avaliação de risco do laboratório, além de seguir as exigências regulatórias locais, ocorrendo de forma sistemática e regular, além da utilização de técnicas microbiológicas adequadas (PINTO, T.; KANEKO; PINTO, A., 2015).

As áreas limpas consistem em uma área com controle ambiental específico de contaminação de partículas suspensas no ar e contaminação microbiana, construída e utilizada de forma a minimizar a introdução, geração e retenção de contaminantes dentro da área (BRASIL, 2022).

Segundo a Instrução Normativa nº 35 de 2019, as áreas limpas para a fabricação de medicamentos estéreis são classificadas em áreas de Grau A, B, C e D. Essas classificações são determinadas seguindo os critérios de limpeza específicos, bem como as características exigidas de cada ambiente. As áreas de Grau A (ISO classe 5) são consideradas zonas de operação de alto risco operacional, como zona de envase asséptico, como por exemplo, o envase e preparo de soluções injetáveis, seguindo um sistema de fluxo de ar unidirecional. As áreas de Grau B (ISO classe 5) são aquelas que circundam as áreas de Grau A e as áreas de Grau C e D (ISO classe 7 e 8) são aquelas em que são realizadas etapas menos críticas da fabricação de medicamentos estéreis, bem como para a produção de medicamentos líquidos, sólidos e semissólidos (BRASIL, 2019).

Salas e zonas limpas são monitoradas usando programas de monitoramento ambiental apropriados para garantir uma carga microbiana mínima. A determinação da qualidade do ar em salas e áreas limpas, mediante a avaliação da concentração de partículas suspensas, é regulamentada pela norma ABNT NBR ISO 14644-1: Salas limpas e ambientes controlados associados - Parte 1: classificação da limpeza do ar. O objetivo dessa norma se dá através de critérios para classificação da limpeza do ar em ambientes controlados, sem fazer diferenciação entre partículas viáveis e não viáveis (BRASIL, 2019).

Para que haja a garantia da segurança e eficácia dos produtos fabricados nas áreas limpas, essas são classificadas de acordo com as condições ambientais e recebem classificações que levam em consideração as condições ambientais em relação à contagem de partículas viáveis e, em algumas situações, também para partículas não viáveis. A ISO 14644, bem como a RDC 658 de 2022, são normas técnicas que tratam das classificações de áreas limpas (ANVISA, 2013).

3.2 Classificação de áreas limpas

A norma ABNT NBR ISO 14644-1 dispõe de classes de limpeza de ar baseada em limites de partículas entre 0,1 μ m e 5 μ m de tamanho de partícula, como apresentado na Tabela 1. A classificação da área é determinada após a verificação do número de partículas encontradas em cada área (BRASIL, 2019).

Tabela 1 Classes de limpeza do ar para partículas em suspensão, selecionadas para salas e zonas limpas

Nº de classificação N	Limites máximos de concentração (partículas/m ³ de ar) para partículas iguais ou maiores que os tamanhos considerados					
	0,1 μ m	0,2 μ m	0,3 μ m	0,5 μ m	1 μ m	5 μ m
ISO Classe 1	10	2				
ISO Classe 2	100	24	10	4		
ISO Classe 3	1.000	237	102	35	8	
ISO Classe 4	10.000	2.370	1.020	352	83	

Fonte: Adaptado da Farmacopeia Brasileira 6ª edição volume 1 (BRASIL, 2019).

As áreas limpas são determinadas conforme a quantidade de partículas viáveis e não viáveis em diferentes condições de operações. Essa determinação define os critérios de classificação das áreas. Essas podem ser classificadas em Grau A, B, C e D, bem como classes 10, 100, 1.000 ou 10.000, como estabelecido na norma a ISO 14644. Essa classificação está correlacionada com o limite máximo de partículas de 0,5 μ m permitidas em suspensão no ar, considerando os valores das partículas viáveis coletadas por meio da amostragem ativa do ar e das placas de sedimentação (ANVISA, 2013).

As áreas limpas classificadas como Grau A referem-se à zona de operações de alto risco, sendo utilizadas para atividades que exigem um nível máximo de esterilidade; Grau B, são destinadas a condições assépticas de preparação e enchimento, e estão conectadas à zona de nível A. Nessas áreas são realizadas etapas críticas para garantir a esterilidade do produto, porém, em um nível menor de risco em comparação com a Grau A; Grau C e D trata-se de áreas limpas utilizadas para executar etapas menos críticas da produção de medicamentos estéreis. Mesmo que essas áreas exijam menor rigor em termos de controle de contaminação, ainda assim são mantidas sob condições controladas para garantir a qualidade dos produtos (BRASIL, 2019). A frequência em que se dá o monitoramento ambiental das áreas limpas varia de acordo com as diferentes áreas e classificação dessas, além de haver necessidade de se basear em uma análise de risco estabelecida em procedimento. Durante as operações de rotina, a frequência de amostragem se dá de acordo com a Tabela 2 (ANVISA, 2013).

Tabela 2 Frequência do monitoramento de partículas durante operações de rotina

Classificação	Amostragem rotineira de partículas não viáveis (em operação)
Grau A	Por toda a duração da operação
Grau B	Dias em que são executadas operações
Grau C	Semanalmente
Grau D	Não requerido

Fonte: Guia da Qualidade para Sistemas de Tratamento de Ar e Monitoramento Ambiental na Indústria Farmacêutica (ANVISA, 2013).

Há o monitoramento ambiental nas áreas limpas tanto durante a operação quanto em repouso, dessa forma, há um limite de partículas não viáveis em duas dimensões específicas, conforme apresentado na Tabela 3, bem como há limites de contaminação microbiana, conforme apresentado na Tabela 4 (ANVISA, 2013).

Tabela 3 Limites de partículas não viáveis em áreas classificadas como Graus A, B, C e D.

Grau	Em repouso	Em operação
	Nº máximo permitido de partículas/m³	

	>0,5µm	>5µm	>0,5µm	>5µm
A	3.520	20	3.520	20
B	3.520	29	352.000	2.900
C	352.000	2.900	3.520.000	29.000
D	3.520.000	29.000	Não definido	Não definido

Fonte: Guia da Qualidade para Sistemas de Tratamento de Ar e Monitoramento Ambiental na Indústria Farmacêutica (ANVISA, 2013).

Tabela 4 Limites recomendados para avaliação da contaminação microbiológica em áreas classificadas como Graus A, B, C e D

Grau	Amostra de Ar – Unidade Formadora de Colônias/m ³	Placas (diâmetro de 90mm – Unidade Formadora de Colônias/4h)	Placas de contato – diâmetro de 55mm – Unidade Formadora de Colônias/placa	Impressão de luva de 5 dedos – Unidade Formadora de Colônias
A	<1	<1	<1	<1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

Fonte: Guia da Qualidade para Sistemas de Tratamento de Ar e Monitoramento Ambiental na Indústria Farmacêutica (ANVISA, 2013).

3.3 Monitoramento Ambiental

As técnicas de amostragem do programa de monitoramento ambiental correspondem a amostragem ativa e passiva de ar e amostragem de superfícies, monitorando as partículas que veiculam microrganismos no ar e nas superfícies, bem como a qualidade do ar presente na sala limpa (ANVISA, 2013).

A amostragem ativa do ar consiste em um método realizado por meio de instrumentos amostradores de ar, podendo ser considerado quantitativo, uma vez que o volume do ar coletado se trata de um volume conhecido sendo amostrado por um tempo pré-determinado. Os resultados são expressos somente para a amostra coletada, não sendo aplicável para todo o volume de ar presente no ambiente (DELMORE; THOMPSON, 1981).

Entretanto, a amostragem passiva do ar trata-se de um método qualitativo, sendo realizado por placas de sedimentação. Essa consiste na medição da proporção em que as

partículas viáveis contaminam as superfícies, detectando apenas os microrganismos que se depositam na superfície do ágar, não sendo estimado o número de organismos viáveis presentes no ar (DELMORE; THOMPSON, 1981).

Segundo RAMOS, M.J., o monitoramento ambiental de partículas totais consiste em realizar testes durante a produção, bem como em período de repouso, garantindo que a qualidade do ambiente seja constantemente avaliada, especialmente durante etapas críticas da produção, citando as técnicas de amostragem das áreas limpas. Acerca da amostragem ativa do ar, a autora ressalta a cautela necessária durante o processo de produção em área de classificação Grau A quanto à utilização de equipamentos amostradores de ar, uma vez que esse pode promover turbulência e quebra do fluxo unidirecional do ar, havendo a possibilidade de contaminação do produto. Além disso, o método possui uma limitação do volume de ar amostrado, podendo haver a possibilidade da não detecção de eventuais contaminações ocorridas durante o processo de produção (RAMOS, 2017).

Acerca da amostragem passiva do ar, RAMOS (2017) citou a recomendação da não utilização do método por sedimentação em placas de Petri de forma isolada no monitoramento ambiental devido a limitação do método, isso porque o método detecta apenas os microrganismos suspensos no ar capazes de se depositarem na superfície, no entanto, quanto mais turbulento o ar da área, maior o tempo em que as partículas ficam suspensas e menor a deposição nas placas de cultura (RAMOS, 2017).

No monitoramento ambiental, segundo o Guia de Qualidade para Sistemas de Tratamento de Ar e Monitoramento Ambiental na Indústria Farmacêutica, são aplicadas as seguintes técnicas de monitoramento ambiental: amostragem passiva e ativa do ar e monitoramento de superfície (ANVISA, 2013).

3.3.1 Amostragem passiva do ar

As placas expostas só podem ser consideradas qualitativas, porque não dimensionam a quantidade de organismos vivos no ar, mas medem partículas vivas presentes nas superfícies. É importante observar que elas não detectam microrganismos que não estejam depositados na superfície de ágar da placa (ABNT, 2005).

A superfície do ágar é exposta ao ambiente no local da amostragem por no máximo 4 horas. O tempo de exposição afeta o grau de desidratação do ágar e pode afetar a capacidade

dos contaminantes depositados no ágar de se desenvolverem em colônias contáveis. O efeito do tempo de desidratação e das condições de exposição deve ser determinado durante os estudos de validação (PINTO, T.; KANEKO; PINTO, A., 2015).

3.3.2 Amostragem ativa do ar

A amostragem ativa do ar é realizada a partir de um equipamento amostrador de ar, sendo realizado por um período pré-determinado de tempo de uma amostra de ar conhecida, realizando a captação de partículas suspensas no ar amostrado, sendo considerado um método quantitativo (DELMORE; THOMPSON, 1981).

Para a realização da amostragem ativa do ar, o equipamento amostrador de ar utilizado deve ser posicionado na altura da posição de trabalho, próximo ao operador, além disso, para realização dessa faz-se necessário que a placa alocada no equipamento seja aberta apenas no local da amostragem. Após o período determinado de amostragem, a placa deve ser fechada imediatamente e retirada do equipamento para posterior análise. A análise consiste na quantificação das partículas viáveis suspensas no ar, bem como identificação de microrganismos (DELMORE; THOMPSON, 1981).

3.3.3 Monitoramento da superfície

O monitoramento de superfície consiste na coleta das amostras das superfícies das salas limpas para avaliação da contaminação por microrganismos. Os resultados podem ser usados para avaliar a eficácia da rotina e o potencial de contaminação cruzada de todas as práticas, incluindo limpeza e desinfecção. Os métodos utilizados são placas de contato e *swabs*, ambos utilizados em diferentes áreas da sala limpa (PINTO, T.; KANEKO; PINTO, A., 2015).

Em superfícies irregulares é realizada a utilização do *swab*, um cotonete estéril que é passado sobre a superfície a ser testada. Após a realização desse procedimento, o *swab* é colocado em um líquido diluente apropriado; após, é inoculada uma alíquota adequada dessa solução em um meio de cultura específico, como ágar nutriente. Para realização de amostragem com *swab*, é realizada a determinação da área utilizado um molde estéril de tamanho apropriado, em torno de 24 cm² e 30 cm² (BRASIL, 2019).

A amostragem por *Swab* permite a amostragem de cantos, lacunas e superfícies irregulares onde o uso da placa de contato seria impraticável. O *swab* é pré-umedecido com um diluente estéril adequado, sendo utilizado friccionando a área da amostragem com movimentos paralelos próximos, girando-o levemente durante a amostragem. O recomendado é que a área de teste fique perpendicular à haste do *swab* (ABNT, 2005).

O *swab* é aplicado em uma placa contendo um meio nutriente e girado lentamente na superfície do ágar em movimentos paralelos, ou pode ser transferido para um determinado volume de diluente estéril e submetido a contagem após a mistura, podendo ser realizada pelo método de plaqueamento em profundidade ou filtração por membrana (BRASIL, 2019).

São utilizadas para amostragem de superfícies planas as placas de contato, que possuem um meio de cultura nutritivo e são colocadas em contato com as superfícies a serem testadas. Posteriormente, elas são incubadas em uma temperatura apropriada, permitindo, dessa forma, o crescimento e a quantificação de microrganismos viáveis (BRASIL, 2019).

Uma opção para superfícies planas é pressionar a superfície do ágar no local da amostra, a tampa é posicionada no lugar e a placa é incubada. Preferencialmente, a superfície do ágar deve estar em contato com o local da amostra por pelo menos 10 segundos, aplicando uma pressão de forma contínua e uniforme (ABNT, 2005).

3.4 Exigências regulatórias

As exigências regulatórias para o monitoramento ambiental são estabelecidas pelas agências reguladoras de cada país ou comunidade e possuem como finalidade a garantia do controle da qualidade do ambiente de produção farmacêutico, assegurando a eficácia dos produtos. Essas estabelecem limites e critérios de concentrações aceitáveis nas áreas de produção, bem como frequência de monitoramento, minimizando dessa forma, os riscos de contaminação. O programa de monitoramento ambiental, no que diz respeito as áreas limpas são regulamentadas por normas, legislações e guias.

A ISO 14644 “*Cleanrooms and associated controlled environments*” define as classes de limpeza do ar com base na contagem de partículas em diferentes tamanhos, estabelecendo limites para a concentração de partículas totais permitidas em cada classe, garantindo um ambiente adequado para a produção de produtos estéreis (ISO, 2015). Além disso, é regulamentado pela Resolução de Diretoria Colegiada 658 de março de 2022 que dispõe das

Boas Práticas de Fabricação, bem como a Instrução Normativa - IN N° 35 de agosto de 2019 que dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação complementares a Medicamentos Estéreis e a Instrução Normativa - IN N° 127 de março de 2022 que dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação complementares a Insumos e Medicamentos Biológicos.

A Organização Internacional de Normatização, a ISO (*International Organization for Standardization*) trata-se de uma organização internacional independente. Segundo a IN ANVISA, número 35/2019, Art. 9º “*As salas limpas e os equipamentos que fornecem ar limpo devem ser classificados de acordo com a versão vigente da norma ISO 14644-1 seguindo os métodos de ensaio da ISO 14644-3*”.

A norma ISO estabelece diferentes níveis de limpeza, com base na quantidade de partículas suspensas no ar de determinada área limpa. Contudo, essas classes não levam em consideração se o teste é realizado com a área em repouso ou em operação, além de não estar relacionada aos limites de partículas viáveis (contaminação microbiana) (ABNT, 2019).

A norma define as classes ISO a serem usadas para especificar a limpeza do ar em salas limpas e ambientes controlados relacionados. Além disso, a norma estabelece o método padrão de testes e o procedimento para determinar a concentração de partículas em suspensão (ABNT, 2019).

Segundo a ABNT NBR ISO 14644, no contexto da classificação é apresentado uma restrição a uma faixa específica de tamanhos de partículas considerados para estabelecer os limites de concentração de partículas, fornecendo protocolos com a finalidade de determinar os níveis de limpeza baseados em concentrações de partículas suspensas no ar, independentemente do tamanho dessas (ABNT, 2019).

No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), por meio da Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) 658 de março de 2022 que dispõe das Boas Práticas de Fabricação, determina que deve haver, de forma periódica, o monitoramento microbiológico em áreas de produção onde houver possibilidade de contaminação por microrganismos (BRASIL, 2022).

É determinado, na RDC 658/2022 que haja o monitoramento e controle ambiental no ambiente de produção, bem como devem ser avaliados os resultados do monitoramento

ambiental. Ainda, dispõe da necessidade de procedimentos operacionais padrão aprovados para o monitoramento ambiental e sua disponibilização aos colaboradores (BRASIL, 2022).

A IN nº35 de 21 de agosto de 2019 dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação complementares a Medicamentos Estéreis, e estabelece diretrizes e requisitos para o monitoramento ambiental em áreas de produção e controle de medicamentos a fim de garantir a qualidade dos produtos farmacêuticos, especialmente aqueles que são estéreis (BRASIL, 2019).

A IN nº35 de 2019 estabelece a classificação das áreas limpas de acordo com a norma ISO 14644-1 (ABNT, 2019), apontando os limites permitidos de partículas viáveis e não viáveis em repouso para cada área de acordo com a sua classificação, bem como os limites de partículas suspensas no ar em operação. Além disso, define-se que o monitoramento deve ser realizado rotineiramente em operação e a frequência em que deve ser realizado o monitoramento em cada uma das áreas de classificação A, B, C e D (BRASIL, 2019).

As amostragens, segundo a IN nº35 são realizadas por meio dos métodos de placas de sedimentação, amostragem de ar volumétrica e de superfície, bem como o monitoramento de superfícies e pessoal (BRASIL, 2019).

A Instrução Normativa IN nº127 de 30 de Março de 2022, que dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação complementares a Insumos e Medicamentos Biológicos, determina a regulamentação de medicamentos biológicos, apontando o monitoramento ambiental como um fator de redução significativa do risco de contaminação cruzada nas áreas de produção, incluindo métodos de detecção de presença de microrganismos específicos (hospedeiros ou anaeróbicos) e testes de biocarga de material. Segundo a IN nº127 de 2022 o monitoramento ambiental específico para microrganismos deve ser realizado durante a fabricação e após a conclusão da limpeza e descontaminação em áreas adjacentes (BRASIL, 2022).

3.5 Fonte de contaminação de produtos farmacêuticos

Microrganismos como bactérias, fungos e vírus têm grande importância para a indústria farmacêutica. As bactérias e fungos têm sua própria estrutura celular para se multiplicar e os vírus, por sua vez, dependem das células eucarióticas e procarióticas para isso. Dessa forma, há investigação desses microrganismos encontrados nos produtos farmacêuticos, portanto, para isso, faz-se necessário o conhecimento acerca dos mecanismos responsáveis pela contaminação (AMARAL, 2010).

Pode haver a possibilidade de contaminantes microbianos em matérias-primas, uma vez que essas são utilizadas na fabricação e podem ser transferidas para o produto acabado. A contaminação pode ocorrer proveniente de equipamentos, do ambiente de produção, materiais de embalagem e até mesmo a partir dos operadores (ANVISA, 2013).

Podem ser considerados fontes de contaminação as bactérias, como por exemplo as espécies *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*, *Pseudomonas aeruginosa* de origem de contaminação aquosa e as espécies *Escherichia coli* e *Salmonella* spp de origem entérica. Como contaminantes ambientais podem ser considerados bastonetes e coccus gram-positivos, fungos filamentosos ou leveduras. Ademais, esses são considerados fonte de contaminação quando apresentados em elevadas cargas microbianas a partir do seu transporte por meio dos operadores, seja a partir de secreções, descamação de pele ou contato direto ou através de equipamentos, quando não higienizados da forma correta (BRASIL, 2019).

Pode ser considerado como fonte de contaminação a infiltração de ar não filtrado em uma planta farmacêutica, bem como a não limitação da entrada e saída de ar podem contribuir para tal, deve-se estabelecer ao operador uma posição em relação à fonte de liberação de pó e o fluxo de ar, uma vez que, caso o operador esteja no caminho do fluxo de ar, há a possibilidade de contaminação do produto (ANVISA, 2013).

Segundo RAMOS (2017), é recomendado que seja realizado a identificação dos microrganismos pois permite identificar possíveis fontes de contaminação e relacioná-las às práticas de limpeza, desinfecção e higiene dos funcionários, possibilitando o planejamento de ações eficazes. A identificação dos microrganismos está diretamente ligada à classificação da área, bem como à atividade realizada e à amostra coletada, como vestimentas, mãos dos funcionários, água, ar e superfícies, sendo importante na detecção de possíveis deslocamentos de microrganismos. O estudo de RAMOS (2017) demonstra que as bactérias gram-positivas são os microrganismos mais encontrados em áreas limpas, como os gêneros *Micrococcus* spp., *Staphylococcus* spp. e as espécies do gênero *Bacillus* spp. que formam endósporos. Além disso, a autora apontou como em menor número as bactérias gram-negativas, seguido dos fungos, uma vez que as bactérias gram-negativas estão relacionadas a áreas com presença de água, umidade, deficiência na limpeza e desinfecção, bem como a higiene pessoal dos funcionários, havendo maior possibilidade em áreas de classificação em que o controle de partículas não é tão estrito. Dessa forma, é por esse motivo que difere as áreas de classificação, não somente no número de colônias formadas, mas também nos tipos de microrganismos identificados (RAMOS, 2017).

O estudo de LIRIO (2019), apontou que os microrganismos mais prevalentes nas áreas limpas de produção são, em sua maioria, de origem humana, seguidos de microrganismos do solo, como bactérias e fungos. A autora citou em seu estudo a prevalência de microrganismos do gênero *Micrococcus* e *Staphylococcus*, que normalmente está presente na microbiota da pele humana, além dos fungos de classe *Mycelia sterilia*, *Cladosporium* e *Penicillium* e, em menor quantidade, as bactérias do gênero *Bacillus* (LIRIO, 2019).

A partir da análise dos artigos presentes no estudo, foi possível observar a prevalência de bactérias gram-positivas presentes nas áreas limpas, o artigo “Áreas limpas: estudo de correlação entre partículas viáveis e não-viáveis” apresentou como microrganismos mais comuns os *Bacillus* sp, *Staphylococcus* sp, *Corynebacterium* sp e *Staphylococcus haemolyticus*, estando presentes em aproximadamente 80% das determinações no estudo (ABREU et al., 2003).

3.6 Guia de qualidade para sistema de tratamento de ar e monitoramento ambiental na indústria farmacêutica (ANVISA)

O Guia da Qualidade para Sistemas de Tratamento de Ar e Monitoramento Ambiental fornece diretrizes acerca da área limpa e sua classificação, bem como diretrizes de instalação e requalificação das áreas limpas, além de apresentação de contagem de partículas viáveis e não viáveis. Segundo o guia, faz-se necessário o monitoramento das áreas limpas com a finalidade de prevenir a contaminação da área e produtos ali fabricados (ANVISA, 2013).

Segundo o Guia da Qualidade para Sistemas de Tratamento de Ar e Monitoramento Ambiental na Indústria Farmacêutica, a frequência de realização do monitoramento ambiental de rotina de contaminantes microbianos se dá a partir das recomendações citadas na Tabela 5, com o monitoramento ambiental nas áreas em operação. Há flexibilidade por parte das empresas acerca da necessidade de ajustes das frequências de monitoramento, usando frequências mais altas ou mais baixas, a depender dos resultados de monitoramento, no entanto, é importante observar que, para os graus A e B, as frequências estabelecidas devem ser seguidas rigorosamente.

Tabela 5 Frequências de monitoramento de rotina de micro-organismos (em operação)

Amostra de Ar – Unidade	Placas	Placas de contato (diâmetro de	Impressão de luva de 5 dedos
------------------------------------	---------------	---	---

Classificação	Formadora de Colônia por m³	(diâmetro de 90 mm) – Unidade Formadora de Colônia / 4h	55mm) – Unidade Formadora de Colônia / placa	– Unidade Formadora de Colônia
Grau A	Uma vez por turno	Durante a operação	Uma vez por turno	Uma vez por turno
Grau B	Diariamente	Diariamente	Diariamente	Diariamente
Grau C	Semanalmente	Semanalmente	Semanalmente	Não se aplica
Grau D	Mensalmente	Mensalmente	Não se aplica	Não se aplica

Fonte: Adaptado do Guia da Qualidade para Sistemas de Tratamento de Ar e Monitoramento Ambiental na Indústria Farmacêutica (ANVISA, 2013).

Em áreas sem operação, onde o monitoramento de rotina é estático, recomenda-se realizar ações específicas com a finalidade de assegurar que os níveis de higiene sejam mantidos quando uma determinada área não estiver sendo utilizada por períodos curtos, ou para verificar se os procedimentos de limpeza estão sendo eficazes antes do início das operações (ANVISA, 2013).

3.7 Procedimento Operacional Padrão

As diretrizes das Boas Práticas de Fabricação (BPF) apontam que todos os colaboradores devem ter ciência dos princípios desta, bem como devem receber treinamentos, sendo eles treinamentos iniciais e contínuos. Os treinamentos são personalizados de acordo com as necessidades de cada departamento. Além disso, esses são adaptados para atender às atividades específicas atribuídas a cada colaborador (BRASIL, 2022).

Segundo a RDC 658 de 2022, os treinamentos atribuídos devem ser avaliados de forma regular para que haja a garantia de sua eficiência na prática, bem como devem estar disponíveis e aprovados pelo responsável da Produção ou do Controle de Qualidade, conforme aplicável.

São transmitidos conhecimentos específicos relevantes a cada função em cada treinamento realizado. O treinamento deve ser documentado como uma evidência de capacitação técnica dos colaboradores envolvidos no processo; além disso, deve-se manter o registro de treinamento dos colaboradores (BRASIL, 2022).

Segundo a RDC 658 de 2022, deverão receber um treinamento específico aqueles que trabalham em áreas limpas, áreas com materiais altamente ativos ou áreas com risco de contaminação microbiológica dos produtos, risco de contaminação do operador ou contaminação cruzada entre produtos.

O Procedimento Operacional Padrão (POP) trata-se de um documento da qualidade, podendo ser associado a um roteiro, possuindo como objetivo a orientação das atividades desenvolvidas seguindo uma sequência de forma detalhada a fim de garantir a padronização dos procedimentos para obtenção dos resultados esperados. O POP consiste na descrição do procedimento realizado e no geral costuma ser uniforme para toda a organização, isso pois é baseado em princípios e bases científicas, dessa forma, não há modificação (KURCGANT, et al., 2008).

O Procedimento Operacional Padrão (POP) deve ser planejado de forma detalhada para execução das atividades, uma vez que este documento deve ser de fácil entendimento para realização das atividades regidas em POP, bem como deve, obrigatoriamente, conter data da aprovação, assinatura, responsáveis e versão da revisão, além da previsão de data da próxima revisão de acordo com a necessidade do processo, a fim de garantir a qualidade da padronização. O POP trata-se de um documento controlado pelo sistema de qualidade (GOUREVITCH, P.; MORRIS, E., 2008).

O POP é um documento que fornece as instruções para a realização das operações a serem executadas na rotina, incluindo operação, manutenção e limpeza de equipamentos, bem como informações acerca de validação, limpeza de instalações e controle ambiental, tal como amostragem e inspeção; podendo ser utilizado na suplementação da documentação mestre (MORETTO, LAURO D., 2013).

A elaboração do POP é de domínio do setor de Garantia da Qualidade, uma vez que este tem como finalidade a garantia da qualidade dos resultados do processo supracitado em procedimento (ALVES, V. L. S., 2012).

Para a realização de um POP faz-se necessário uma diligência, uma vez que o procedimento deve ser exclusivo, sem que haja cópias de livros ou outras empresas, sendo o conhecedor do processo, a peça fundamental na elaboração desse procedimento, incluindo detalhes indispensáveis para o entendimento do leitor, tratando-se de um documento de fácil interpretação. É de suma importância que haja o monitoramento dos procedimentos, certificando que, mesmo após o treinamento, esteja sendo executado de forma correta. O POP

deverá ser disponibilizado com o nome do responsável para que seja possível recorrê-lo (ALVES, V. L. S., 2012).

A elaboração de um POP deve ser detalhada e explicativa, de forma que não haja duplo entendimento; dessa forma, o procedimento deve possuir uma identificação exata, sendo recomendável a inclusão das seguintes informações (KURCGANT, et al., 2008):

- a) Título do procedimento
- b) Objetivo
- c) Responsabilidades
- d) Definições
- e) Procedimento
- f) Materiais utilizados
- g) Anexos
- h) Referências

4 CONCLUSÃO

Apesar da importância do programa de monitoramento ambiental, há uma lacuna na literatura acerca do tema, uma vez que há poucos estudos publicados abordando o monitoramento ambiental, bem como seus protocolos. Essa lacuna pode se dar devido à complexidade e diversidade que contempla o monitoramento ambiental, uma vez que esse programa envolve diferentes métodos de monitoramento, bem como a falta de disponibilidade de dados confiáveis e atualizados, dificultando a realização de estudos abrangentes e detalhados, além da limitação de disponibilidade dos dados, sendo estes restritos às empresas, limitando aos pesquisadores a realização de estudos abrangentes.

A partir dos estudos levantados na revisão da literatura foi possível observar a importância da implementação de treinamento de operadores, visto que esses são a maior fonte de contaminação, bem como todos os cuidados acerca da realização do protocolo de

monitoramento, de forma que atenda as Boas Práticas vigente para a fabricação de produtos farmacêuticos e da frequência em se realiza o monitoramento ambiental.

O monitoramento ambiental contínuo e frequente ajuda a garantir que os padrões de qualidade sejam mantidos a longo prazo, contribuindo na identificação de desvios ou variações nos parâmetros exigidos pela legislação pertinente. Concluindo que, ao realizar o protocolo de monitoramento ambiental com uma frequência adequada ou maior, quando aplicável, é possível detectar mudanças significativas ou alterações indesejadas de forma mais ágil, permitindo a implementação de ações corretivas imediatas a fim de evitar impactos negativos nos produtos ou processos em andamento antes mesmo de comprometer o produto.

5 REFERÊNCIAS

ABNT, ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **NBR ISO 14644-1**: Salas limpas e ambientes controlados associados – Classificação da limpeza do ar por concentração de partículas, 2. ed. 2019.

ABREU, C.S.; PINTO, T.J.A; OLIVEIRA, D.C. **Áreas limpas: estudo de correlação entre partículas viáveis e não-viáveis**. Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas. 2003Apr;39(2):177–84. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1516-93322003000200008>. Acesso em: 14/06/2023

ALVES, V. L. S. **Gestão da Qualidade Ferramentas utilizadas no contexto contemporâneo da saúde**. 2. ed. São Paulo: Martinari, 2012.

AMARAL, F. D. **Análise de riscos e pontos críticos de contaminação microbiana na manipulação de produtos e insumos farmacêuticos**. Instituto de Ciência, Tecnologia e Qualidade Industrial – ICTQ, 2010.

ANVISA. Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Guia de Qualidade para Sistemas de Tratamento de Ar e Monitoramento Ambiental na Indústria Farmacêutica**, 2013. Disponível em: https://conforlab.com.br/legislacao/qualidade_do_ar_final.pdf. Acesso em: 22 de Maio de 2023.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Farmacopeia Brasileira**. 8.1 Produtos Estéreis. Salas limpas e ambientes controlados associados. 6º Edição, vol.1, 2019. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/farmacopeia/farmacopeia-brasileira/volume-1-fb6-com-capa.pdf>. Acesso em: 22 de Maio de 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Diretoria Colegiada. ([s.d.]). **Resolução RDC Nº 658, DE 30 DE MARÇO DE 2022**. *Dispõe sobre as Diretrizes*

Gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. Diário Oficial da União, DF, Seção 1, 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Instrução Normativa - **IN N° 35, DE 21 DE AGOSTO DE 2019**. *Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação complementares a Medicamentos Estéreis*. Diário Oficial da União, 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Instrução Normativa - **IN N° 127, DE 30 DE MARÇO DE 2022**. *Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação complementares a Insumos e Medicamentos Biológicos*. Diário Oficial da União, 2022.

DELMORE JR., R.P., THOMPSON, W.N. **A comparison of air sampler efficiencies**. Med. Dev. Diagn. Ind., Santa Mônica, v.3, 1981.

FDA. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. **Media Fills for Validation of Aseptic Preparations for Positron Emission Tomography (PET) Drugs**, 2012.

GOUREVITCH, P.; MORRIS, E. **Procedimento operacional padrão: uma história de guerra**. São Paulo: Companhia das Letras, 2008.

ISO. ISO 14644 – **Cleanrooms and Associated Controlled Environments – Part: 1: Classification of air cleanliness**, 2015.

KURCGANT, Paulina et al. **Administração em Enfermagem**. 1. ed. São Paulo: EPU, 1991.

LIRIO, Adriana Cogo Malgueiro. **Abordagem microbiológica e estatística aplicada ao monitoramento ambiental em áreas produtivas farmacêuticas**. Dissertação de Mestrado – Universidade de São Paulo, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.11606/D.9.2019.tde-11032019-115345>. Acesso em: 10/04/2023.

MORETTO, LAURO D. **Qualificações e validações na indústria farmacêutica** / Lauro D. Moretto, Jair Calixto. São Paulo: SINDUSFARMA, 2013. (Manuais SINDUSFARMA; v. 17)

PINTO, T.J.A.; KANEKO, T.M.; PINTO, A.F. **Controle Biológico de Qualidade de Produtos Farmacêuticos, Correlatos e Cosméticos**. 4 ed. São Paulo: Atheneu Editora, 2015.

RAMOS, Marcelle Jacomelli. **Avaliação dos ensaios microbiológicos realizados em uma área limpa e elaboração de um plano de monitoramento ambiental para manipulação de injetáveis utilizados em terapia anti-câncer**. Dissertação (Mestrado em Vigilância Sanitária) – Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, Fundação Oswaldo Cruz, 2017. Disponível em: https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/handle/icict/50464/Disserta%c3%a7%c3%a3o_Marcell%e%20Jacomelli%20Ramos.pdf?sequence=2&isAllowed=y. Acesso em: 14/05/2023

Relatório Técnico nº 13, Parenteral Drug Association (PDA), **Fundamentos de um Programa de Monitoramento Ambiental**, 2022.