

PROGRAMA DE MONITORAMENTO AMBIENTAL: UMA IMPORTANTE FERRAMENTA NO CONTROLE EM PROCESSO DE BIO-MANGUINHOS

Jonas Borges da Silva

MONOGRAFIA SUBMETIDA AO CORPO DOCENTE DA ESCOLA
POLITÉCNICA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
COMO PARTE DOS REQUISITOS NECESSÁRIOS PARA A OBTENÇÃO DO
GRAU DE ESPECIALISTA EM GESTÃO INDUSTRIAL DE
IMUNOBIOLÓGICOS.

Aprovada por:

Prof. Amarildo da Cruz Fernandes, Ph.D.

Irene Maria Testoni, Msc

RIO DE JANEIRO, RJ - BRASIL
SETEMBRO DE 2009



DEDICATÓRIA

Ao Grandioso Deus que nunca me desampara, concedendo força, saúde e luz.
A minha família e em especial a Daniely e Vitor por fazerem parte de minha vida.



AGRADECIMENTOS

Em função desta monografia tive a oportunidade de conhecer muitas pessoas interessantes com quem, além de me oferecer ajuda, tive o prazer de compartilhar também de seus saberes e, em alguns casos, também da amizade. A essas pessoas ofereço minha gratidão, pois este trabalho é também fruto das nossas trocas e por isso, também é obra de todos nós.

Entretanto, gostaria de agradecer em especial:

À Fundação Oswaldo Cruz por ter proporcionado as condições necessárias para o desenvolvimento deste trabalho.

À Bio-Manguinhos pelo apoio financeiro e condições de trabalho.

Ao Prof. Dr. Amarildo da Cruz Fernandes, pela orientação, incentivo e compreensão dispensadas.

A Irene Maria Testoni, Simone Borges e Cíntia Cardoso pela importante co-orientação deste trabalho e pelo exemplo de boa relação humana e competência.

A Darcy Akemi Hokama pela confiança, incentivo e apoio durante todo o curso.

Aos companheiros de trabalho do LACOM, especialmente à Lilia Seródio, Josiane Mattoso, Paulo Sérgio Gomes, Helena Pontes, Nilson César, Luciane Martins, Melissa Teixeira e Adriana Frazão pela amizade e apoio moral durante todo o curso.

A todos os colegas do MBBIO2007, em especial à Claudia Dias, Fernando Ferreira, Christiane Marques e Carlos Frederico pelo apoio e amizade durante o curso.

Aos colegas de Bio que gentilmente cederam alguns minutos de seu precioso tempo para participarem da entrevista que foi de grande importância na conclusão deste trabalho.



Resumo da Monografia apresentada à Escola Politécnica/ UFRJ como parte dos requisitos necessários para a obtenção do grau de Especialista em Gestão Industrial de Imunobiológicos.

PROGRAMA DE MONITORAMENTO AMBIENTAL: UMA IMPORTANTE FERRAMENTA NO CONTROLE EM PROCESSO DE BIOMANGUINHOS

Jonas Borges da Silva

Setembro/2009

Orientador: Prof. Amarildo da Cruz Fernandes, Ph.D.

De maneira geral, um Programa de Monitoramento Ambiental (PMA) adequadamente estruturado e gerenciado de forma alinhada a política de qualidade é capaz de rastrear as possíveis causas de desvios na sua execução e diminuir suas reincidências ou até mesmo eliminá-las. Assim, a proposta deste trabalho é levantar as principais causas de desvios na execução do PMA, através de levantamento bibliográfico, documental e de campo, e propor melhorias que ajudarão na diminuição ou até mesmo da eliminação dessas de não conformidades. Os resultados obtidos a partir da metodologia adotada propõem um conjunto de melhorias, tendo como carro chefe um repensar na organização de trabalho do PMA, com a criação de um PINTE de monitoramento ambiental nas áreas produtivas com subordinação ao DEQUA. Necessitando para isso o envolvimento e aprovação da alta direção após a avaliação dos resultados obtidos. Como resultado imediato espera-se maior integração com as áreas produtivas, liberação mais ágil dos resultados e conseqüentemente as ações corretivas, além da diminuição das não conformidades na execução do PMA.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	1
1.1. O Problema	3
1.2. Objetivos	4
1.3. Relevância do estudo	4
1.4. Estrutura do trabalho	7
2. METODOLOGIA DA PESQUISA	8
2.1. Caracterização da Pesquisa	8
2.2. Delimitação do estudo	9
2.3. Coleta e interpretação dos dados	9
2.4. Limitações do Método	10
3. REFERENCIAL TEÓRICO	11
3.1. Controle em Processo	11
3.2. O Programa de Monitoramento Ambiental (PMA)	13
4. O CASO DO PMA EM BIO-MANGUINHOS	16
4.1. A instituição Fiocruz/ Bio-Manguinhos	16
4.2. O Programa de Monitoramento Ambiental (PMA)	20
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	22
5.1. Entrevistas com os ocupantes de cargos chaves	22
5.2. Reuniões e levantamento documental junto a DIBOP	26
5.3. Proposições de melhorias	27
5.3.1 Análise dos dados obtidos das entrevistas	27
5.3.2 Análise dos dados obtidos das reuniões com a DIBOP	28
6. CONCLUSÃO	32
7. BIBLIOGRAFIA	34
8. ANEXOS	37



ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 – Organograma da Fiocruz (fonte: site www.fiocruz.br/bio).....	16
Figura 2 – Organograma de Bio-Manguinhos (fonte: site www.fiocruz.br/bio) .	17
Figura 3 - Organograma da VQUAL (Apresentação de Bio-Manguinhos em 2007).....	18
Figura 4 – Organograma do DEGAQ (Fonte: VQUAL Bio-Manguinhos).....	19
Figura 5 – Organograma do DEQUA (Fonte: Trabalho MBBIO07).....	20
Figura 6 – Distribuição dos entrevistados por vice-diretoria.....	23
Figura 7 - Caracterização dos entrevistados por chefia.....	23
Figura 8 - Tempo de serviço em Bio-Manguinhos.....	23
Figura 9 - O PMA como ferramenta eficaz no controle da Contaminação.....	24
Figura 10 - O PMA de alguma forma é um controle em processo	24
Figura 11 - O monitoramento ambiental deve ser atribuição do DEQUA.....	25
Figura 12 – O monitoramento ambiental seja realizado junto à área de produção	26
Figura 13 – Diagrama de causa – efeito de acordo com o “brainstorming”	26



LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- ANVISA** - Agência Nacional de Vigilância Sanitária
- ASHARAE**-American Society of Heating, Refrigerating, and Air-Conditioning Engineers
- BIO-MANGUINHOS** - Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos
- BPF** – Boas Práticas de Fabricação
- COPPE** - Coordenação dos Programas de Pós Graduação em Engenharia
- DEGAQ** - Departamento de Garantia da Qualidade
- DEQUA** - Departamento de Controle da Qualidade
- DIBOP** - Divisão de Boas Práticas
- DICPR** – Divisão de Controle de Processos
- DIEVA-PRF** – Divisão de Envase–Pavilhão Rockefeller
- DIFOR** – Divisão de Formulação
- FIOCRUZ** – Fundação Oswaldo Cruz
- HEPA** - High Efficiency Particulate Air
- Hib** - Haemophilus influenzae tipo b
- HVAC** – Heating, Ventilation and Air-Conditioning
- ISO** - International Standardization Organization
- LAMEV** - Laboratório de Metrologia e Validação
- MERCOSUL** - Mercado Comum do Cone Sul
- NBR** – Norma Brasileira
- PCP** - Planejamento e Controle de Produção
- pH** – Potencial Hidrogeniônico
- PINTE** - Posto de integração avançado para excelência
- PMA** – Programa de Monitoramento Ambiental
- RDC** - Resolução da diretoria colegiada
- SEMEC** – Seção de Meios de Cultura
- SEPIN** – Seção de Esterilidade, Processos e Insumos
- SUS** – Serviço Único de Saúde
- TRS** - Technical Report Series
- UFC** – Unidade Formadora de Colônias
- UO** - Unidades Organizacionais
- USP** - Farmacopéia dos Estados Unidos da América
- VPROD** – Vice-Diretoria de Produção
- VQUAL** - Vice-Diretoria de Qualidade

1. INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, o mundo assiste a uma acelerada integração de mercados e a um significativo crescimento das trocas comerciais. O fluxo de capitais e mercadorias ganha configuração mundial e vem sendo acompanhado de intenso desenvolvimento no campo da ciência e da técnica. A associação entre esses dois processos tem levado a uma rápida incorporação do conhecimento à lógica da produção industrial, modificando por completo o horizonte das instituições científicas e tecnológicas, requerendo que se pensem mudanças substanciais nas suas formas de organização, nos seus métodos administrativos e nos seus processos de trabalho (DIAS, E. S.; ENDLICH. A. M., 2004)

O conceito de garantia da qualidade de um medicamento diz respeito ao processo minucioso de produzi-lo de acordo a um conjunto de medidas cuja implementação implica na necessidade de um esforço organizado de todos na empresa para prevenir ou eliminar os riscos em cada uma das fases do processo produtivo. Na produção de medicamentos, os riscos decorrentes de contaminação podem ser de origem biológica ou não. No entanto, vale enfatizar o aspecto da detecção e os meios de evitar a contaminação microbiana, quando se trata de produtos estéreis. (<http://www.ufmg.br/congrext/Desen/Desen7.pdf>).

Em geral, as fontes de contaminação em uma área limpa são classificadas em dois grandes grupos: fontes externas e fontes internas ao ambiente controlado.

a) Fontes de contaminação externas:

São aquelas partículas que entram na sala limpa vindas do ambiente exterior, normalmente via infiltrações em portas, janelas e outras aberturas. Entretanto a maior fonte de contaminação externa é mesmo o ar exterior insuflado através do sistema de ar condicionado.

Em áreas limpas operacionais as fontes externas de partículas têm seu efeito reduzido pelos sistemas de filtragem de ar, entretanto a concentração de partículas depende diretamente da concentração de partículas na área exterior. As fontes de contaminação externas são controladas primariamente por filtração do ar insuflado, pressurização do ambiente e vedação de frestas.

b) Fontes de contaminação internas:

As partículas no interior de uma sala limpa são geradas pelas pessoas, pelo desgaste das superfícies, equipamentos e o processo produtivo em si. O pessoal que opera dentro de uma sala limpa pode constituir a maior fonte de partículas. Trabalhadores podem gerar de milhares a milhões de partículas por minuto numa sala limpa. Partículas geradas pelas pessoas podem ser controladas por vestimentas adequadas, procedimentos de vestuário adequados ou fluxos de ar especialmente projetados para minimizar a contaminação do paramento dos operadores continuamente.

Como o pessoal que opera dentro de uma sala limpa se movimenta, este movimento pode introduzir partículas de outras fontes. Atividades tais como escrever, podem aumentar a concentração de partículas em salas limpas.

A concentração de partículas no ar é usada para definir a classe de uma sala limpa, entretanto a deposição de partículas nos produtos e equipamentos deve ser igualmente considerada. Técnicas como filtragem e fluxos de ar limpo são os primeiros passos para se compreender o controle de contaminação. Talvez os projetistas não possam controlar ou prevenir a geração interna de partículas completamente, mas devem-se antecipar as fontes internas e projetar mecanismos de controle e fluxos de ar adequados para limitar o efeito destas contaminações nos produtos.

(http://143.54.70.111/diplomacao/2002_gustavo_aidos.pdf)



Existe hoje tecnologia altamente desenvolvida no sentido de se trabalhar as condições de barreira, restringindo a exposição do produto a partículas indesejadas. Por exemplo, na produção de medicamentos estéreis, o ar insuflado deve ser em fluxo unidirecional a partir do teto e lateralmente captado antes do contato com o piso, passando por filtros de alta eficácia de retenção de partículas (HEPA). A este ambiente, dá-se o nome de área limpa. Esse processo apresentou grande evolução no período das pesquisas espaciais da National Aeronautics and Space Administration (NASA), em que se buscava simultaneamente a ausência de contaminação por partículas de qualquer natureza, orgânica ou inorgânica (AKERS, J. E., 1997).

Conforme determinado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), todos os estabelecimentos fabricantes de medicamentos devem cumprir as diretrizes estabelecidas no regulamento Técnico das Boas Práticas para a fabricação, descritos na RDC 210 de 04 de agosto de 2003. No que diz respeito à fabricação de produtos estéreis, escopo deste trabalho, podemos citar: A classificação e o monitoramento das áreas de produção de produtos estéreis.

O presente trabalho está alinhado à política de qualidade de Bio-Manguinhos ao propor melhorias aos processos da Instituição, atendendo desse modo às diretrizes do Programa de Monitoramento Ambiental.

1.1. O Problema

A contaminação microbiana que pode potencialmente ocorrer num processo asséptico convencional é função de muitas variáveis envolvidas no processo produtivo desde a fabricação do princípio ativo até o envasamento do produto, tais como:

- Planejamento das instalações da área de produção;
- Qualidade e velocidade do ar da sala limpa;
- Procedimento de higiene e desinfecção;



- Número de partículas total (viáveis e não viáveis);
- Tempo de exposição do produto ao ambiente;
- Treinamento e qualificação do pessoal em técnicas assépticas;
- Qualidade dos materiais e meios de cultura utilizados nos testes do PMA.

De maneira geral, um sistema de Monitoramento Ambiental adequadamente estruturado e gerenciado de forma alinhada a política de qualidade é capaz de rastrear as possíveis causas de desvios do monitoramento ambiental e diminuir suas reincidências ou até mesmo eliminá-las.

Sendo assim, a implantação de melhorias ao PMA existente poderá contribuir para a diminuição do número de não conformidades nos testes de monitoramento ambiental?

1.2. Objetivos

O objetivo geral deste trabalho é propor melhorias no processo que envolve o PMA por meio de pesquisa bibliográfica, documental e de campo.

De modo específico, pretende-se:

- Levantar as principais causas de desvios no monitoramento ambiental;
- Propor melhorias

1.3. Relevância do estudo

O mercado da indústria farmacêutica está em constante crescimento em todo o mundo. Isso traz às companhias do setor urgente necessidade de aperfeiçoamento tanto em processos de produção como em tecnologias de ponta que visem ao aprimoramento de seus produtos. Outra questão de suma importância é a

normatização cada vez mais rígida por parte das agências reguladoras, para garantir a qualidade de produção e a segurança dos próprios produtos.

Em geral, *Guidelines* são utilizados como referências para se estabelecer procedimento e limites relativos ao processo produtivo dentro da Indústria Farmacêutica. Seu emprego é plenamente justificável quando uma fábrica se encontra em fase inicial com parâmetros a definir. Porém depois de possuir um histórico de dados suficientes é necessária a determinação dos próprios limites, ajustando-se assim os dados com a realidade. (http://www.sbcc.com.br/revistas_pdfs/ed%2025/25Vestimentas_NormaABNT.pdf)

A abordagem de áreas limpas necessita que se definam alguns conceitos básicos referentes ao assunto. Primeiramente, o próprio conceito de sala limpa deve ser desenvolvido como ponto de partida para o restante da fundamentação. Entende-se como sala limpa o ambiente que possui um sistema de manutenção de qualidade de ar interior visando manter os níveis de contaminantes e particulados abaixo dos limites especificados por Norma.

A Norma ISO 14644-1, define sala limpa como sendo uma sala na qual a concentração de partículas presentes no ar é controlada e, sua construção e operação são feitas de forma a minimizar a introdução, geração e retenção de partículas dentro da sala; outros parâmetros relevantes como temperatura, umidade e pressão são controlados quando necessário.

A noção do conceito de contaminação também é importante para o desenvolvimento do assunto, já que todas as medidas de uma sala limpa visam a eliminação ou controle de contaminações. Segundo o manual ASHRAE (Sociedade Americana de Engenheiros de HVAC), define-se contaminação como todo e qualquer material, substância ou energia não desejada no ambiente.

Uma vez definida contaminação, devem-se abordar as contaminações que estão presentes no ar. Tais contaminantes ocorrem na natureza na forma de pólen,

bactérias, microrganismos vivos ou mortos, poeira ou partículas de líquidos e sólidos diversos. A indústria gera partículas provenientes dos processos de combustão, vapores químicos, e processos que apresentam atrito mecânico nos equipamentos. As pessoas no ambiente de trabalho constituem uma importante fonte de partículas na forma de escamação da pele, cabelos, fiapos de roupa, cosméticos, emissões da respiração e bactérias. Estas partículas presentes no ar variam em tamanho de 0,001 micrometro a centenas de micrometros. Partículas maiores que 5 micrometros tendem a precipitar rapidamente. Em muitos processos de fabricação estas partículas presentes no ar são consideradas como fonte de contaminação.

De acordo com a ANVISA é de suma importância conhecer o “*status*” do monitoramento durante o processo produtivo, conforme recomendações a seguir (RDC 210, 2003):

[...] 17.9.4 As condições das áreas limpas devem ser monitoradas a intervalos pré-estabelecidos durante as operações de produção, através de contagem de partículas viáveis no ar e nas superfícies (microbiológico). Quando forem desenvolvidas operações assépticas, o monitoramento deve ser realizado com maior frequência de modo a assegurar que o ambiente esteja dentro das especificações.

17.9.5 Os resultados do monitoramento devem ser levados em consideração no momento em que os lotes forem avaliados para sua aprovação. A qualidade do ar em relação ao número de partículas também deve ser regularmente avaliada. Em determinados momentos, quando não houver operações de produção (após a manutenção, processos de validação, de limpeza ou fumigação) pode haver necessidade de monitoramento adicional.

Por tudo isso, um estudo que consiga propor melhorias no processo que envolve o PMA em Bio-Manguinhos poderá possibilitar a diminuição do número de não



conformidades relacionadas ao monitoramento ambiental de partículas viáveis insatisfatórios e como consequência diminuição do risco de contaminação do produto.

1.4. Estrutura do trabalho

O primeiro capítulo apresenta uma introdução ao controle da contaminação em áreas limpas, trazendo como cerne o problema a ser atacado neste trabalho, seus objetivos, relevância do estudo e estrutura geral do trabalho.

A metodologia da pesquisa através da caracterização da pesquisa, delimitação do estudo, coleta e interpretação dos dados e limitações do método são abordados no segundo capítulo.

No terceiro capítulo, o referencial teórico sobre controle em processo e o Programa de Monitoramento Ambiental estão apresentados através da descrição das literaturas e normas pesquisadas.

O estudo de Caso do PMA em Bio-Manguinhos está descrito no quarto capítulo, que se inicia com a apresentação das instituições Fiocruz e Bio-Manguinhos, além da apresentação do PMA e o fluxo de seu processo.

No quinto capítulo, estão apresentados os resultados obtidos das entrevistas semi-estruturadas e das reuniões de “*brainstorming*” com colaboradores envolvidos diretamente com o PMA. E baseando-se nestes resultados foram propostas melhorias

A conclusão e assuntos relevantes passíveis de continuidade de estudo são apresentados no sexto capítulo.

2. METODOLOGIA DA PESQUISA

O dicionário Houaiss da língua portuguesa (2001) define metodologia com “[...] corpo de regras e diligências estabelecidas para realizar uma pesquisa; método [...]”. E Vergara (2000) conceitua método como um caminho, uma forma lógica de pensamento.

Sendo assim, a determinação da adequada metodologia a ser utilizada em um projeto de pesquisa é fator preponderante para se alcançar o resultado almejado.

2.1. Caracterização da Pesquisa

A caracterização dos tipos de pesquisa varia de acordo com o enfoque de cada autor estudado. Segundo Marconi & Lakatos (2002), “a divisão obedece a interesses, condições, campos, metodologia, situações, objetivos, objetos de estudo etc.”

Quanto aos objetivos, o presente estudo caracteriza-se como uma pesquisa exploratória. Exploratória, porque existem poucos estudos na literatura nacional e internacional sobre PMA.

Quanto à abordagem do problema, é qualitativa, pois este trabalho objetiva caracterizar e explicitar a complexidade que o PMA assume no desafio diário do controle de contaminação no processo produtivo e em consequência do produto.

Quanto aos procedimentos a serem utilizados na sua execução, caracteriza-se como uma pesquisa bibliográfica, por basear-se em critérios estabelecidos pelas normas vigentes no âmbito nacional e internacional, desenvolvida através de estudo de caso.

O estudo de caso é uma técnica de pesquisa vastamente utilizada no campo das ciências farmacêuticas, baseando-se na observação direta do fenômeno a ser

estudado. Tal como a classificação dos tipos de pesquisa, as técnicas de estudo de caso possuem diferentes enfoques que variam ao longo do tempo. Neste trabalho será utilizada a taxonomia adotada por Yin (2001), de estudo de caso único, tendo em vista os objetivos a serem alcançados.

Do ponto de vista do método científico adotado, Silva e Menezes (2001) e Marconi e Lakatos (2002) este trabalho utiliza-se do método hipotético-dedutivo, pois propõe melhorias que possibilitará um maior desempenho do PMA.

2.2. Delimitação do estudo

O estudo ora em projeto, pretende abordar, à luz das Boas Práticas de Fabricação e do conjunto de normativo utilizado para o Modelo de Referência do Sistema de Gestão de Qualidade, o processo que envolve o PMA com enfoque nos testes de monitoramento microbiológico ambiental aplicados nos diferentes processos produtivos das diferentes unidades organizacionais (UO's) de Bio-Manguinhos.

2.3. Coleta e interpretação dos dados

Os dados serão coletados por meio de:

- a. Pesquisa bibliográfica em livros, dicionários, revistas especializadas, jornais, teses, dissertações, monografias e na rede mundial de computadores (INTERNET) com dados pertinentes ao assunto. Além de serem feitas consultas as normas vigentes.
- b. Pesquisa documental nos arquivos da garantia da qualidade de Bio-Manguinhos.

- c. Reuniões de “*Brainstorming*” com 2 representantes da Divisão de Boas Práticas de Fabricação (DIBOP) para levantamento de desvios desde a implantação do PMA.
- d. Pesquisa de campo, com entrevistas semi-estruturadas com os ocupantes de cargos chaves que consta no PMA.

Com base nos resultados alcançados pelos dados coletados acima, procurar-se-á propor melhorias que ajudarão na diminuição da quantidade de não conformidades correlacionadas a desvios na execução do PMA.

2.4. Limitações do Método

A metodologia escolhida para a presente pesquisa apresentou as seguintes dificuldades e limitações quanto à coleta e ao tratamento dos dados:

- O método foi limitado pela seleção dos atores para as entrevistas, tendo em vista a impossibilidade de serem entrevistados todos os colaboradores envolvidos com o assunto.
- A pesquisa documental foi limitada, devido a pouca literatura disponível, a respeito desse assunto.
- Quanto ao tratamento dos dados coletados, uma limitação diz respeito à própria história de vida do pesquisador, influenciando em sua interpretação. Contudo, procurou-se certo distanciamento, embora se admita a inexistência da neutralidade científica.

3. REFERENCIAL TEÓRICO

3.1. *Controle em Processo*

O cumprimento das especificações descritas nas farmacopéias como única forma de julgar a qualidade de uma forma farmacêutica final, pode ser enganador. Assim, numa monografia oficial não é possível apresentar todos os testes que permitam detectar qualquer falha na qualidade de um produto. A dificuldade está no fato de que os medicamentos são freqüentemente produzidos em lotes de centenas, milhares, ou mesmo milhões de unidades, mas o número de unidades ensaiadas no final do processo só é representativo de uma pequena fração da totalidade produzida.

Existe uma diferença real e significativa entre uma especificação oficial para um produto acabado e a garantia de qualidade do processo produtivo. As BPF's realçam os fatores ambientais como forma de minimizar a contaminação cruzada dos produtos, os erros de rotulagem e embalagem e a integridade dos registros de produção e de controle de qualidade. No entanto, estas BPF's contribuem pouco para minimizar a variação dentro do lote ou entre lotes que serão produzidos. De acordo com o exposto, assegurar que os produtos acabados apresentem uma pureza e qualidade uniforme, dentro do lote ou entre lotes, constitui uma função importante de um programa de controle de qualidade em processo (PINTO, J.E., FERNANDES, A.I.,2001).

O processo produtivo, segundo Slack e colaboradores (2002), é um grupo de atividades realizadas numa seqüência lógica com o objetivo de produzir um bem ou um serviço destinado a um grupo específico de clientes.

A qualidade dos produtos e dos processos são os desafios da atualidade para manter a competitividade e a sobrevivência das empresas, portanto, é preciso

evidenciar que os produtos gerados estão enquadrados nos parâmetros de qualidade especificados.

O papel do “controle” tem sido objeto de estudo por diferentes ramos da ciência, cada qual com seus interesses peculiares, mas mantendo em comum o objetivo de monitorar e avaliar os eventos realizados e, com isso, viabilizar a adoção de ações corretivas imediatas ou futuras.

O controle em processo como atividade é a essência do gerenciamento da qualidade em todos os níveis hierárquicos da empresa, desde o diretor aos operadores. O primeiro passo no entendimento do controle em processo é a compreensão do relacionamento causa-efeito. Essa compreensão irá criar as precondições para que cada empregado da empresa possa assumir suas próprias responsabilidades, criando as bases para o gerenciamento participativo (Campos, 1992).

As responsabilidades do controle em processo vão além de prever os recursos necessários para realização dos ensaios físico-químicos ou microbiológicos. Trata-se de estabelecer uma sistemática de trabalho em que seja possível avaliar os resultados obtidos e monitorar ações tomadas para o ajuste dos processos, com o objetivo de garantir que o produto cumpra as especificações necessárias para sua aprovação. Os resultados precisam ser confiáveis para que a produção programe-se e dê seguimento às demais etapas do processo.

O controle em processos está atrelado à produção, diferentemente das ações relativas ao Controle da Qualidade, que aceitam ou rejeitam lotes a partir de resultados de ensaios e seus limites de especificação (TRS n. 823, 2003). São previstas também, cartas de controle estatístico de processo, de forma que os desvios sejam prontamente identificados e suas causas apuradas (RDC n. 210, 2003).

3.2. O Programa de Monitoramento Ambiental (PMA)

A evolução tecnológica no desenvolvimento e produção de medicamentos exige o cumprimento de diretrizes regulamentadas para evitar e prevenir os riscos na qualidade e segurança dos produtos. A garantia da qualidade é um importante aspecto a ser considerado desde o projeto até a liberação do produto ao consumidor.

A garantia da qualidade durante a produção de produtos estéreis tem mudado drasticamente junto com o desenvolvimento da tecnologia durante a última década. A rápida mudança não só nas práticas como nos requisitos regulatórios sobre a produção de produtos estéreis mudou radicalmente os controles aplicados na garantia da qualidade. O que antigamente poderia ser liberado após somente um teste de esterilidade convencional, hoje em dia requer mais e mais provas com relação ao nível de garantia da esterilidade do produto.

A qualidade microbiológica de produtos constitui um dos atributos essenciais para o seu desempenho adequado, principalmente em relação à segurança, eficácia e aceitabilidade destes produtos. Falha nas medidas preventivas e de controle do processo de fabricação pode resultar em produtos inadequados ao consumo. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) exige que as empresas produtoras tenham implantado as normas de boas práticas de fabricação, conforme as normas técnicas oficialmente estabelecidas. Dentre as exigências presentes nas normas, está a necessidade da realização de ensaios de controle de qualidade em todas as fases do processo de fabricação. Estas normas são dinâmicas e devem ser atualizadas para acompanhar a evolução tecnológica dos processos, novos equipamentos e gerenciamento da qualidade.

Relatos publicados em periódicos de grande circulação e abrangência demonstram como resultado de falha no controle do processo de fabricação de várias empresas produtoras de medicamentos e cosméticos graves conseqüências à saúde



do consumidor, pelo uso de produtos em desacordo com suas características de qualidade estabelecidas, ocasionando casos de morte dos pacientes.

Os processos de fabricação devem ser documentados a cada lote de produção, constando do histórico do produto todas as ações de controle de qualidade em todas as etapas do processo de fabricação consideradas críticas. Para o controle em processo e do produto terminado, padrões de qualidade são estabelecidos na fase de desenvolvimento do produto e validação dos processos. Todos os lotes produzidos devem apresentar conformidade com estes padrões de qualidade.

Controles de HVAC (*Heating, ventilation and air-conditioning* – Calefação, ventilação e ar condicionado), cascatas de pressão, qualidade das utilidades, níveis de material particulado no ar e “*bioburden*” (carga microbiana) de superfícies e operadores. Um conjunto de fatores que trabalham juntamente com as análises convencionais para garantir que o produto realmente atende a um alto grau de confiabilidade de esterilidade. Conjuntamente, estes controles são denominados de Monitoramento Ambiental. Monitoramento ambiental tem como finalidade, verificar e documentar a qualidade da área produtiva, quando da manufatura de um produto estéril; verificando assim não somente a eficácia do sistema de HVAC e processos de limpeza e sanitização, como também a qualidade das técnicas assépticas dos operadores da área produtiva.

O monitoramento microbiológico é um dos itens a serem considerados quando da elaboração do PMA. As amostras empregadas nas monitorações ambientais podem ser obtidas por sedimentação, filtração, separação, inércia ou coletadas diretamente em placas contendo meio de cultura sólido. As amostras são separadas e analisadas em momentos distintos, podendo ser contadas por métodos microscópicos ou após cultura. Neste caso a quantificação não é de microrganismos, mas de unidades formadoras de colônias (UFC), permitindo inclusive a diferenciação em gênero e espécie dos microrganismos.



Um bom controle ambiental deve ser delineado com a inclusão de testes de superfícies críticas quanto à qualidade microbiológica. Exemplos de superfícies a serem monitoradas incluem o piso, paredes, teto, equipamentos, utensílios e pessoal.

O PMA não inclui apenas amostragem, mas também o acompanhamento, análise crítica dos resultados obtidos e sua ação corretiva. A confiabilidade nos dados pode ser extremamente variável. Conforme AKERS (1997), a variabilidade nas determinações empregando três métodos distintos chegou a 50%, tendo se constituído em causas potenciais a seleção do meio, o volume de ar amostrado, a dinâmica de interação com a sala limpa, a eficiência da recuperação, além da temperatura e tempo de incubação.

Igual a qualquer processo produtivo, os limites de monitoramento ambiental devem ser determinados pelo histórico de cada área, aplicando-se um controle estatístico de processo com relação aos resultados de monitoramento ambiental. Porém, para que se tenha uma representatividade suficiente para realizar tais análises, deve se considerar pelo menos um ano de dados. Portanto, é imprescindível ter algum guia inicial, que servirá também como limite máximo para qualquer operação.

Várias fontes oficiais sugerem frequências mínimas e limites máximos para vários tipos de monitoramento. A escolha de qual sistema a adotar, ou até mesmo uma mescla de requisitos vai depender, acima de tudo, dos requisitos regulatórios que seu produto terá que atender. Para um produto que será vendido somente no Brasil, a única legislação que atualmente é requisito é a Resolução RDC 210 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Para exportação no MERCOSUL e América Latina, alguns países adotam requisitos locais, enquanto outros preferem seguir a normas indicadas na Farmacopéia Americana (USP). Independentemente, este serão somente os limites máximos e o padrão operacional da área deverá ser determinado com uma maior precisão baseando-se em dados históricos.



4. O CASO DO PMA EM BIO-MANGUINHOS

4.1. A instituição Fiocruz/ Bio-Manguinhos

A Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) é hoje o maior produtor nacional de imunobiológicos, com capacidade de produção anual de 200 milhões de doses de vacinas, e tornou-se também um importante centro fornecedor de medicamentos para o Sistema Único de Saúde (SUS), fabricando quase um bilhão de unidades farmacêuticas por ano.

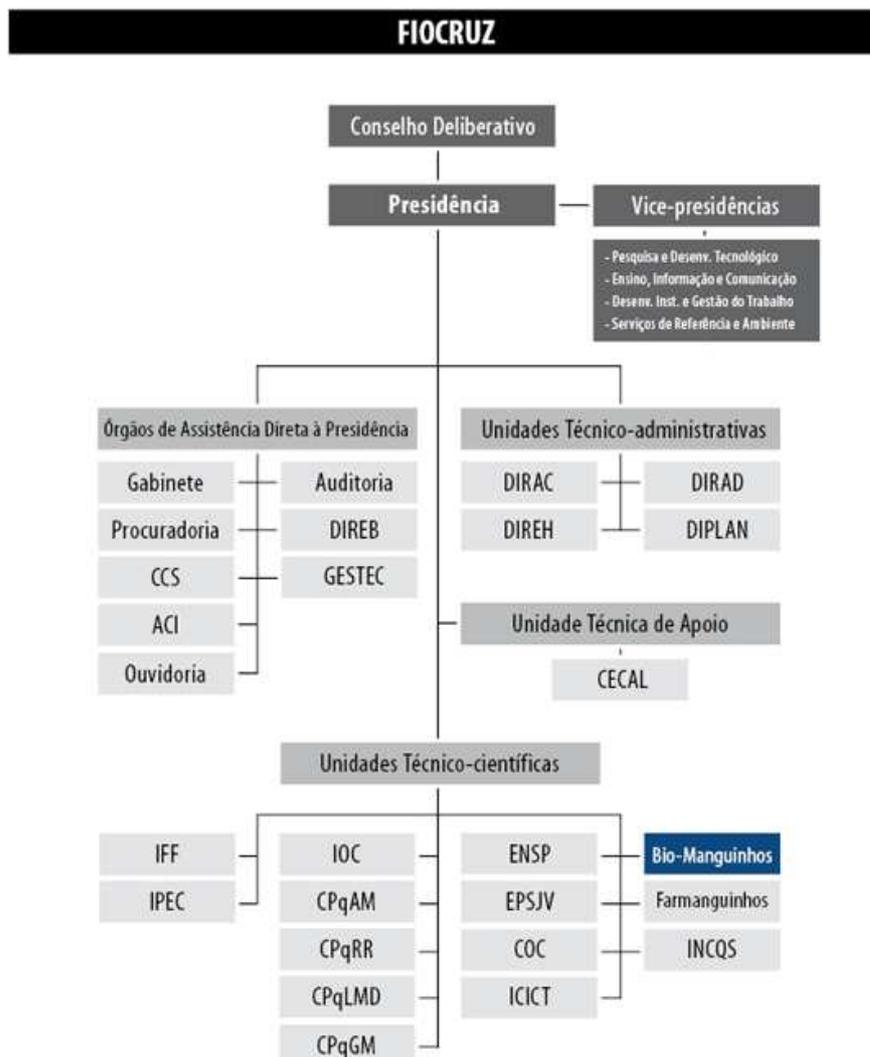


Figura 1 – Organograma da Fiocruz (fonte: site www.fiocruz.br/bio)

Realiza, nos seus laboratórios de controle de qualidade, cerca de 5.700 análises anuais de produtos, como vacinas, medicamentos, cosméticos e alimentos. Nas suas unidades de assistência médica, executa por ano mais de 60 mil análises clínicas e presta em torno de 360 mil consultas. Na área de ensino, destaca-se como a principal instituição não-universitária de formação de recursos humanos em saúde do País, já tendo formado cerca de 15 mil profissionais voltados para o aperfeiçoamento dos serviços de saúde, mantendo 700 matrículas ativas nos seus programas de mestrado e doutorado.

Há 30 anos a história da produção de vacinas no Brasil presenciava um marco definitivo. Com a criação do Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos (Bio-Manguinhos) da Fiocruz, em 1976, teve início uma nova fase de compromisso público com a produção de vacinas para atender a demanda nacional.

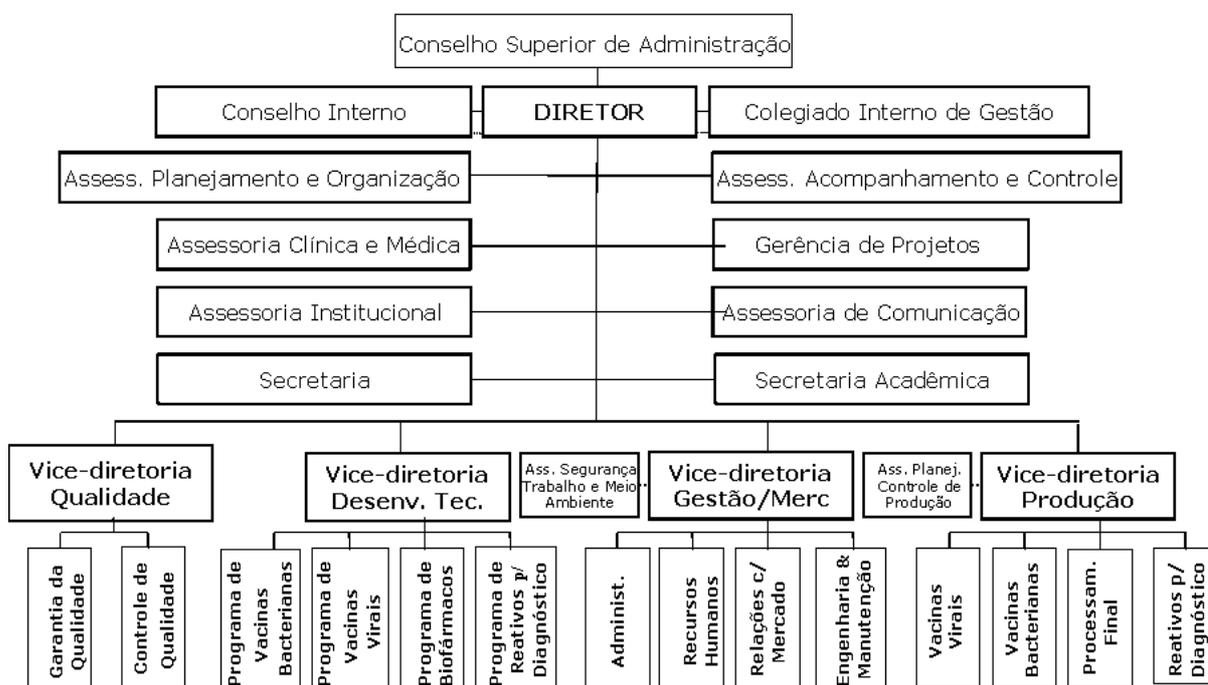


Figura 2 – Organograma de Bio-Manguinhos (fonte: site www.fiocruz.br/bio)

Bio-Manguinhos é a Unidade Técnica da Fiocruz responsável pelo desenvolvimento e produção de vacinas, reativos para diagnóstico e biofármacos, cuja missão é **“contribuir para a melhoria dos padrões da saúde pública brasileira, através da pesquisa tecnológica para desenvolvimento de produtos e produção de imunobiológicos, visando atender às demandas geradas pelo quadro epidemiológico mundial e do País”** (<http://www.bio.fiocruz.br>)

Como o crescimento da Unidade é um fator natural e que busca não só a auto-sustentação da empresa Bio-Manguinhos, mas também a competição nos mercados externos e uma maior participação no mercado nacional houve a necessidade da criação de uma área que unificasse as áreas de qualidade existentes. Ela tem como objetivo maior o rigor de uma consciência geral, representada pela qualidade total assegurada, abrangendo a Gestão total da Qualidade que é a Vice-Diretoria de Qualidade (VQUAL).

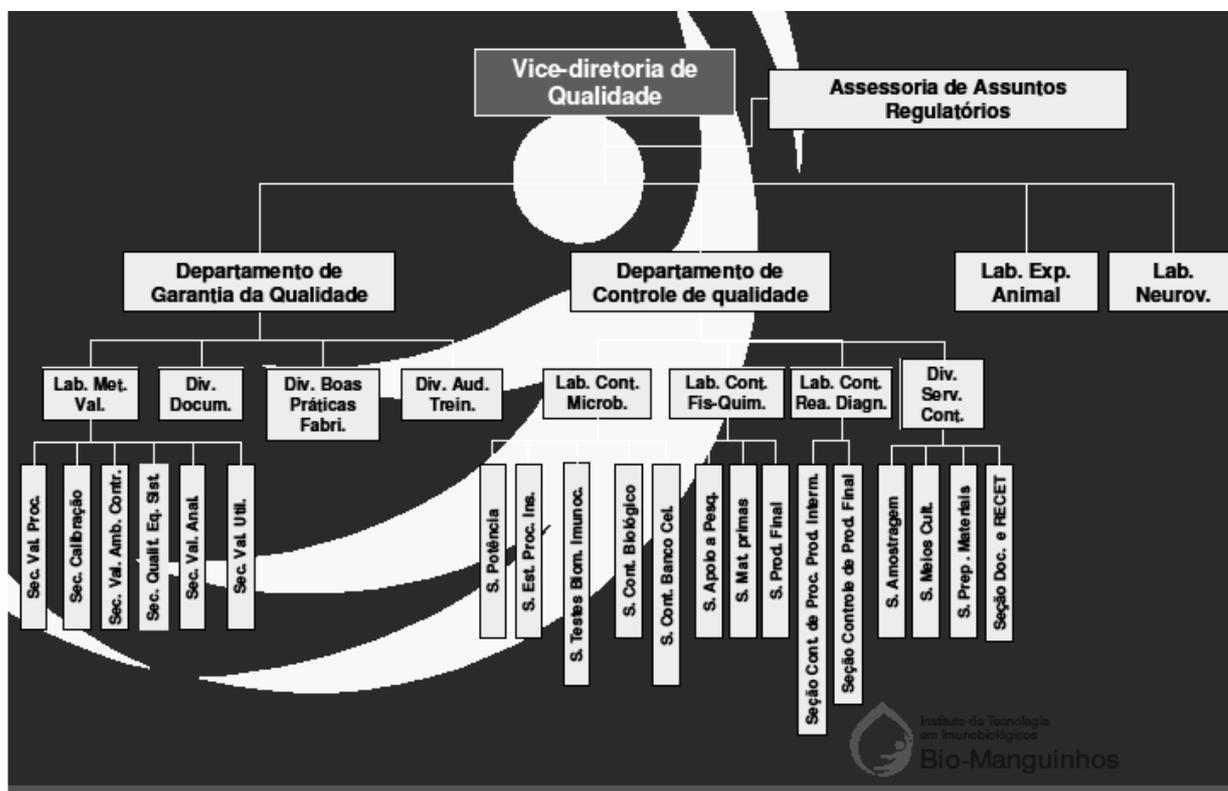


Figura 3 - Organograma da VQUAL (Apresentação de Bio-Manguinhos em 2007)

A estrutura organizacional da VQUAL compreende uma centralização da tomada de decisão pela Vice-Diretora de Qualidade, com divisões funcionais bem definidas a partir das atividades exercidas. Assim, existem dois departamentos subordinados a essa vice-diretoria: o Departamento de Garantia da Qualidade (DEGAQ) e o Departamento de Controle de Qualidade (DEQUA). A VQUAL tem como missão: **“Garantir e manter a qualidade dos processos e produtos de Bio-Manguinhos.”**

O DEGAQ contribui para o aprimoramento e implantação das Boas Práticas de Fabricação (BPF), nas áreas de Produção e Controle de Qualidade. Sua missão é: **“Monitorar os processos a fim de garantir a qualidade dos produtos de Bio-Manguinhos através de dados históricos, normalizações e auditorias rotineiras.”**

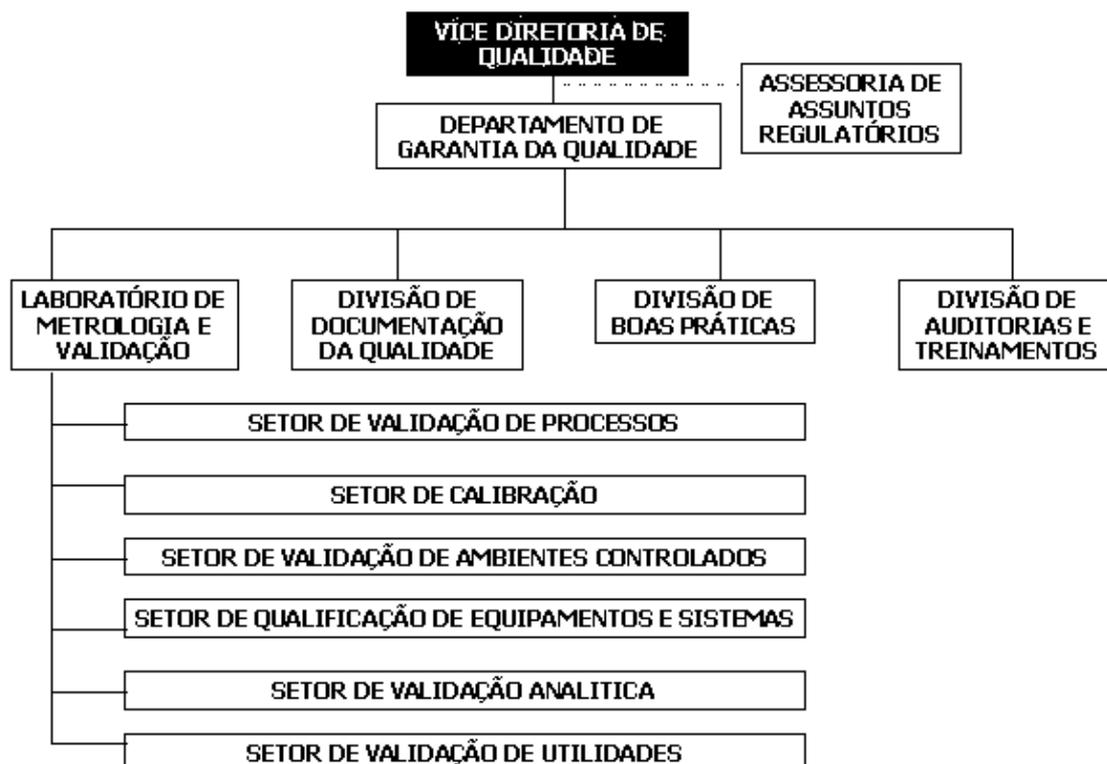


Figura 4 – Organograma do DEGAQ (Fonte: VQUAL Bio-Manguinhos)

O DEQUA existe quase que simultaneamente ao nascimento da Unidade, e vem desenvolvendo-se a cada ano buscando novas metodologias analíticas de controle dos produtos e no sentido de garantir a qualidade dos imunobiológicos, kits

para diagnóstico e produtos em desenvolvimento de Bio-Manguinhos. Sua missão é:
“Conferir a qualidade dos produtos comprados, produzidos e/ou embalados e em desenvolvimento da Unidade Bio-Manguinhos”.

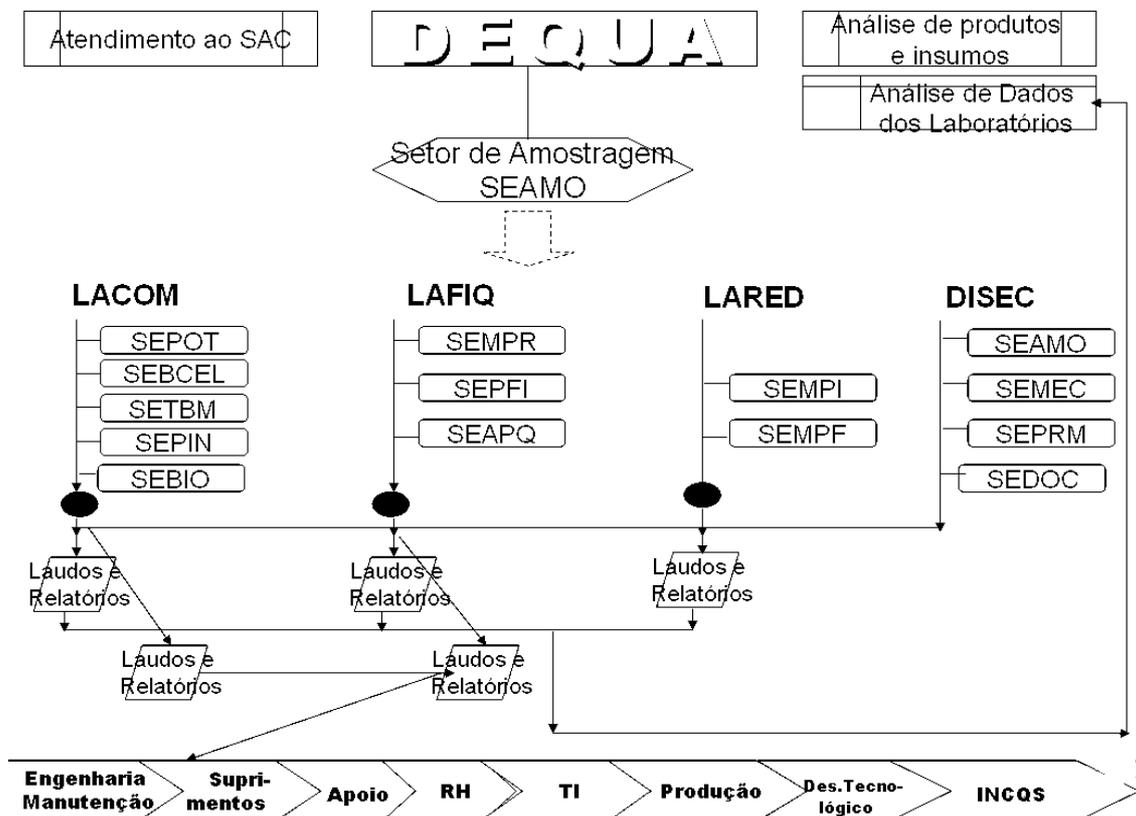


Figura 5 – Organograma do DEQUA (Fonte: Trabalho MBBIO07)

4.2. O Programa de Monitoramento Ambiental (PMA)

Para atender às questões relacionadas às BPF, Bio-Manguinhos desenvolveu desde 2002 o PMA que recentemente recebeu sua sexta revisão (ver anexo B), que está fundamentado nas recomendações da USPXXX cap.1116, NBR-ISO14644 partes 1 e 2 e na RDC 210. O PMA tem por objetivos:

- Estabelecer a sistemática das operações de monitoramento ambiental das áreas limpas, superfícies limpas e operadores onde são realizadas atividades de controle e produção de produtos estéreis;

- Definir os níveis de alerta e ação, além das ações e investigações a serem tomadas, caso estes níveis sejam atingidos;
- Determinar os critérios para liberação dos produtos, no que diz respeito à condição ambiental durante o processamento;
- Atender às exigências de ANVISA e OMS quanto à produção e controle de produtos estéreis.

O Processo que envolve o PMA visa verificar a qualidade do ambiente quanto à contaminação microbiana e estabelecer os níveis e/ou limites que quando ultrapassados, obriguem investigações e ações corretivas que restabeleçam o nível de contaminação para dentro dos critérios aceitáveis (Ver anexo C).

Toda UO que necessite de uma área classificada para a realização de suas atividades deverá junto a DIBOP/ LAMEV solicitar a certificação da área limpa, a qualificação dos operadores e supervisores e a determinação dos pontos críticos para serem monitorados de acordo com o PMA. Caso haja qualquer necessidade de mudança de ponto faz-se necessário a ciência e aprovação da DIBOP. A fluidez da comunicação na parceria entre DIBOP, LAMEV, UO produtora, SEMEC e SEPIN é fundamental para o sucesso do PMA (Ver anexo D).

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1. Entrevistas com os ocupantes de cargos chaves

As entrevistas tiveram por objetivo identificar a percepção com relação ao PMA de Bio-Manguinhos e a forma de condução da construção do mesmo e, por isso, não possuíram maior rigor metodológico na análise dos resultados.

Foi assegurada total confidencialidade das respostas a fim de garantir que as mesmas correspondessem à verdadeira percepção dos entrevistados acerca do programa.

Durante a realização das entrevistas, as respostas dadas pelos entrevistados foram registradas de maneira transcrita, isto é, reproduzindo as exatas palavras dos entrevistados, mas houve alguns registros mais sintetizados.

Estas entrevistas eram compostas de 6 perguntas fechadas e 4 abertas (conforme roteiro no anexo A). Além das respostas às perguntas, foram registrados também todos os comentários expostos pelos entrevistados. A análise baseou-se nas respostas e nos comentários sobre a situação atual do PMA de Bio-Manguinhos.

A entrevista foi dividida em 2 partes, de forma a captar adequadamente as percepções dos entrevistados. A Parte I consistiu na percepção do entrevistado sobre a situação atual do programa e a Parte II consistiu na percepção do entrevistado sobre a execução do PMA.

As entrevistas foram realizadas com profissionais que pertencem a duas vice-diretorias que estão diretamente relacionadas com responsabilidades no PMA, a seguir:

- Vice-Diretoria de Qualidade (VQUAL) – Inclui quatro UO's: Divisão de Boas Práticas (DIBOP), Laboratório de Metrologia e Validação (LAMEV), Seção de Esterilidade, Processos e Insumos (SEPIN) e Seção de Meio de Cultura (SEMEC).
- Vice-Diretoria de Produção (VPROD) – Inclui três UO's: Divisão de Controle de Processos (DICPR), Divisão de Formulação (DIFOR) e Divisão de Envase-Pavilhão Rockefeller (DIEVA-PRF).

Foram realizadas 07 entrevistas, que duraram em média 30 minutos cada uma.

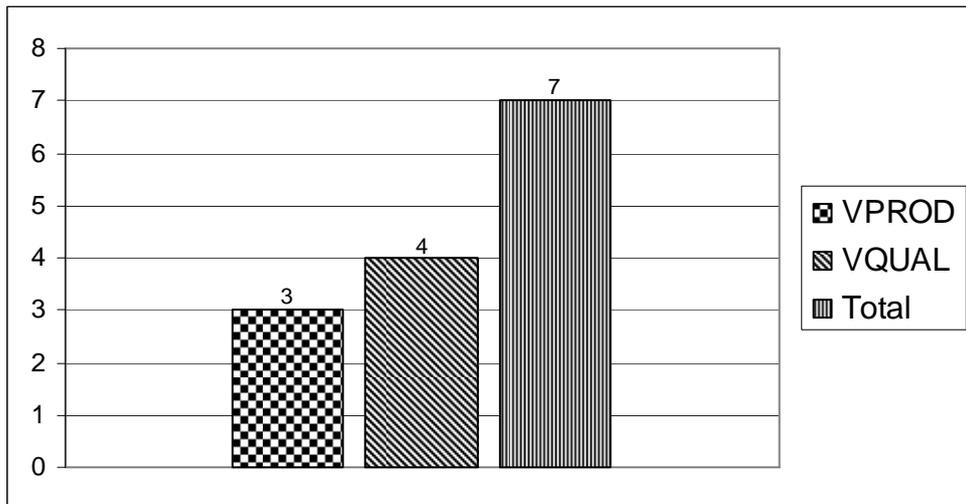


Figura 6 – Distribuição dos entrevistados por vice-diretoria

A maioria dos entrevistados possui cargo de chefia, conforme gráfico abaixo:

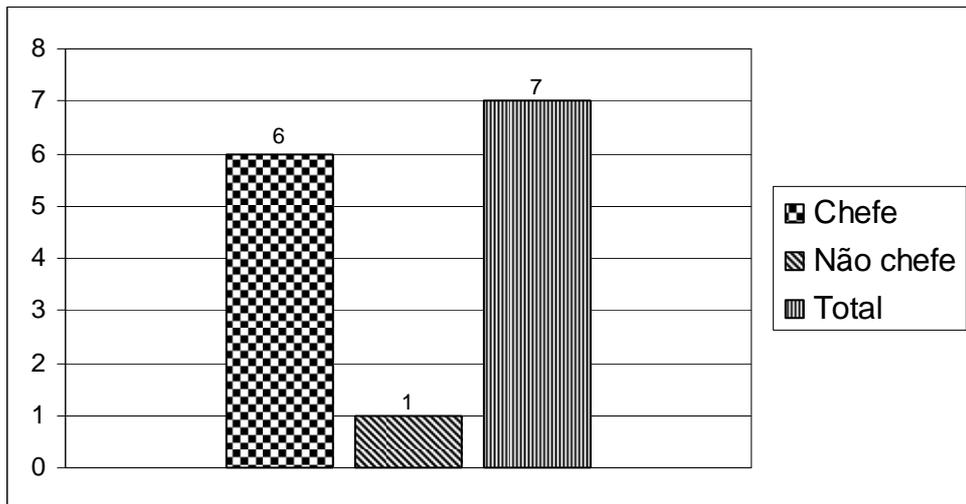


Figura 7 - Caracterização dos entrevistados por chefia

Todos os entrevistados estão a mais de 5 anos de serviço em Bio-Manguinhos

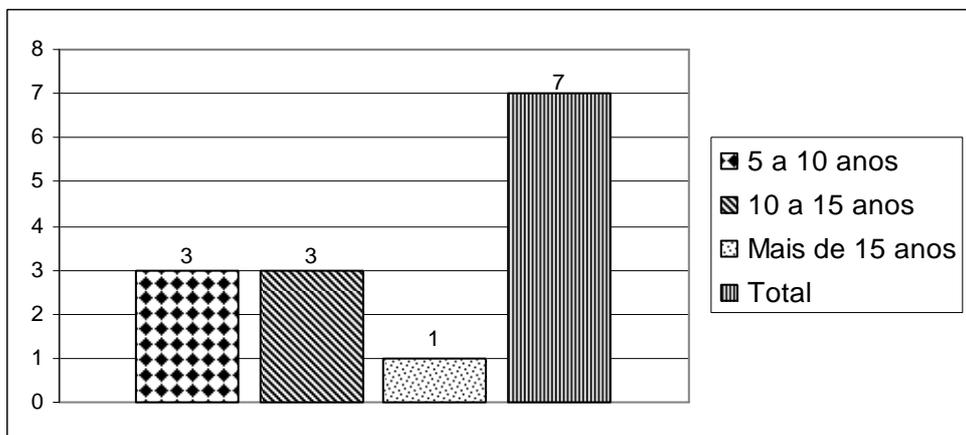


Figura 8 - Tempo de serviço em Bio-Manguinhos

A maioria dos entrevistados considera o PMA como ferramenta eficaz no controle da contaminação do produto final.

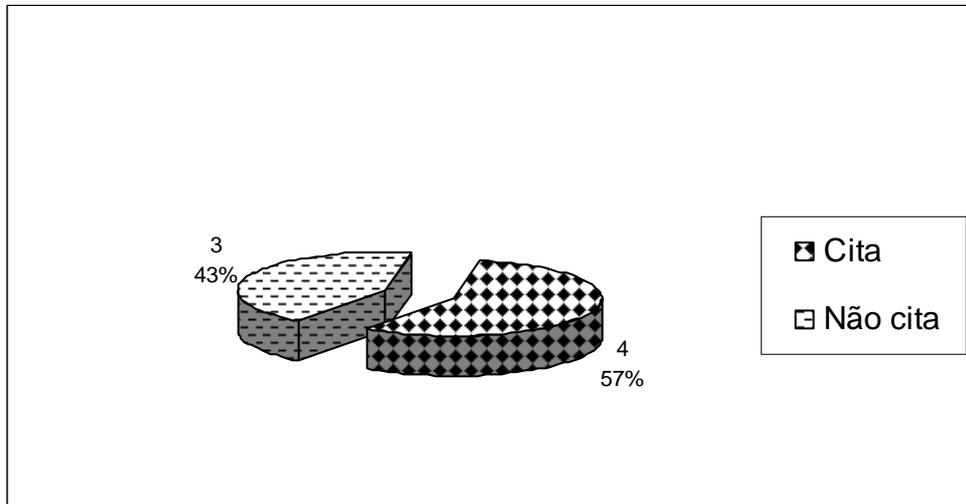


Figura 9 - O PMA como ferramenta eficaz no controle da Contaminação

Todos os entrevistados entendem que as atividades contidas no PMA de alguma forma é um controle em processo.

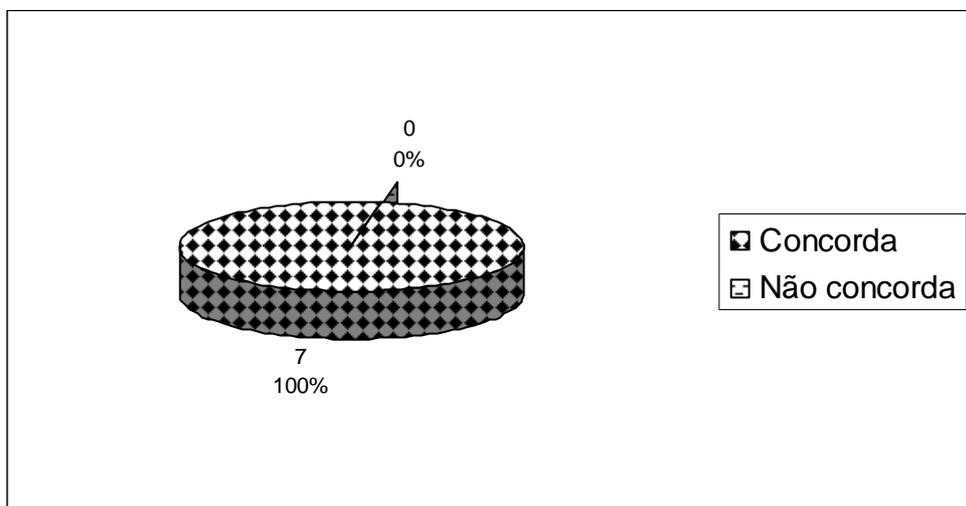


Figura 10 - O PMA de alguma forma é um controle em processo

A maioria dos entrevistados concorda que o monitoramento ambiental de partículas viáveis seja uma atribuição do DEQUA.

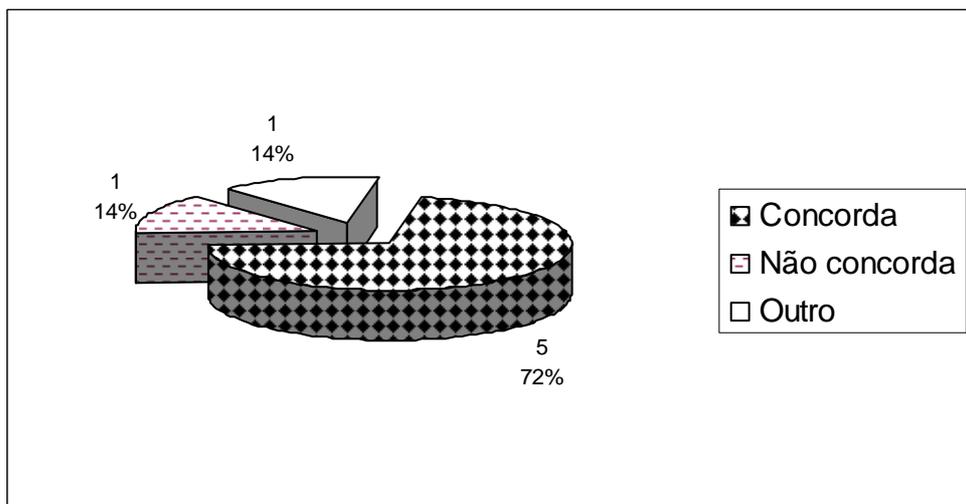


Figura 11 - O monitoramento ambiental deve ser atribuição do DEQUA

Como **vantagens** foram evidenciadas:

- Foco no teste – melhor desempenho;
- Imparcialidade - não há conflito de interesse;
- Competência em microbiologia;
- Conhecimento do todo.

Como **desvantagens** foram evidenciadas:

- Mais um operador como fonte de contaminação;
- Incompatibilidade de horários.

Todos os entrevistados conhecem outros controles em processos realizados junto à produção, tais como:

- Carga microbiana das soluções do processo Hib;
- Avaliação de pHmetros;
- Avaliação de contaminantes no processo de fermentação da Hib;
- Controle de volume;
- Controle de filtros, pH, osmolaridade.

Todos os entrevistados consideram como fundamental que os resultados dos testes de controle em processo sejam liberados em menor tempo possível. Sendo assim de grande importância que estes sejam realizados junto à área de produção.

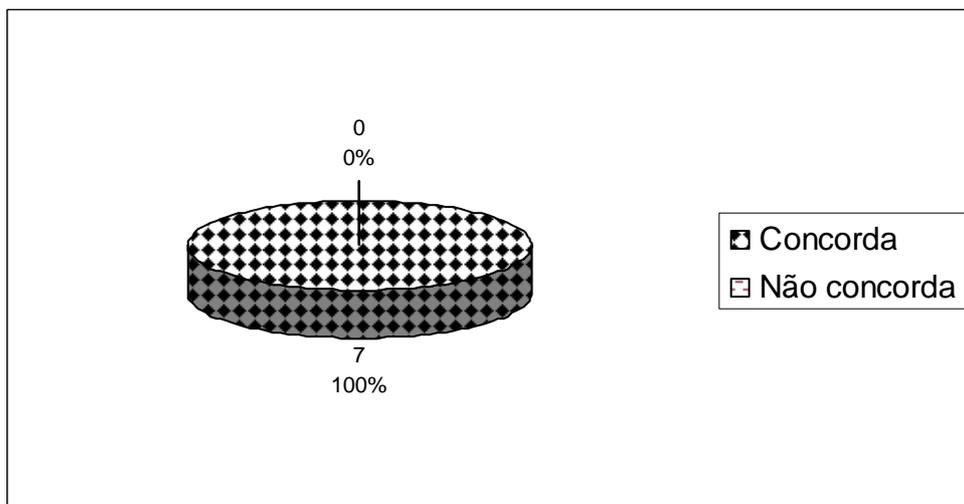


Figura 12 – O monitoramento ambiental seja realizado junto à área de produção

5.2. Reuniões e levantamento documental junto a DIBOP

Com o objetivo de identificar os gargalos na execução do PMA, foram realizadas reuniões com 2 membros da DIBOP além de análise de relatórios produzidos para os órgãos reguladores. Os dados levantados foram analisados através da metodologia de “brainstorming” e os problemas identificados foram estruturados usando o diagrama de causa-efeito como segue:

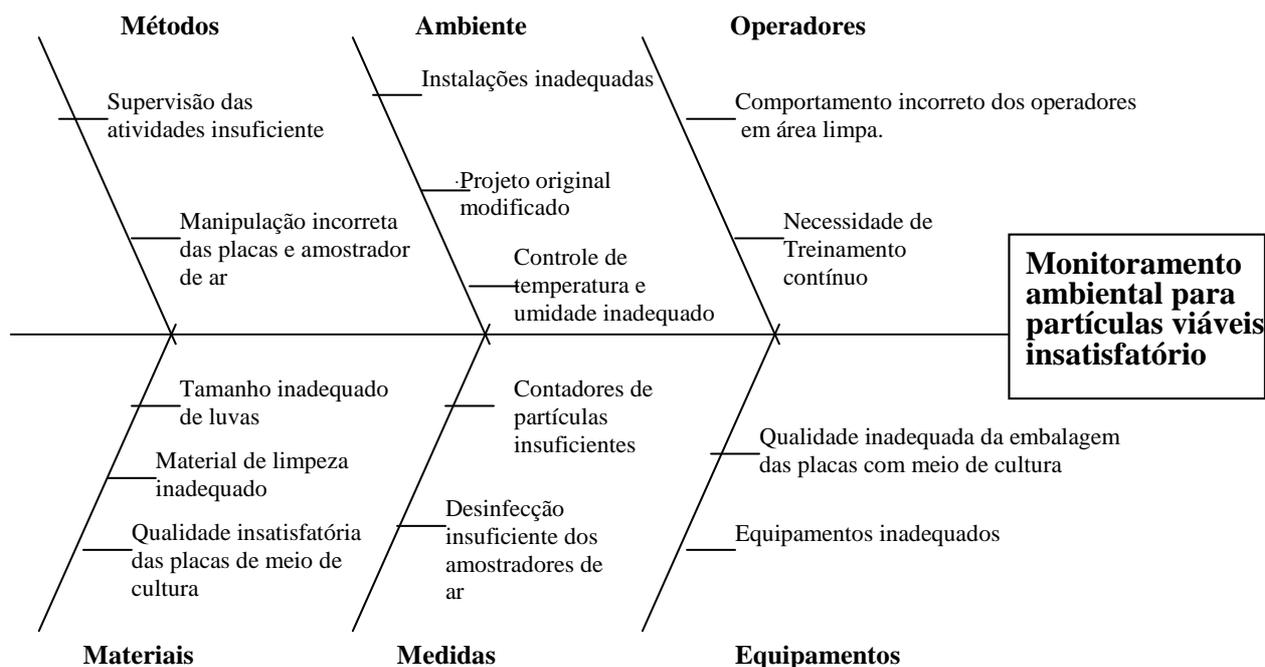


Figura 13 – Diagrama de causa – efeito de acordo com o “brainstorming”

5.3. Proposições de melhorias

5.3.1 Análise dos dados obtidos das entrevistas

O processo de monitoramento ambiental (MA) traz características de controle em processo, e sua realização é de responsabilidade das áreas produtivas, cabendo a SEPIN apenas a incubação e a leitura das placas, e liberação dos resultados em forma de laudos.

O MA tem apresentado alguns desvios desde a solicitação de análise até a entrega das placas. Trazendo assim o aumento de laudos insatisfatórios de MA. Impactando na liberação do produto final. Sendo assim, de acordo com os dados levantados através da análise das entrevistas semi-estruturadas, sugerem-se como proposições de melhorias:

A criação de um posto avançado de monitoramento ambiental (MA), junto à produção, com supervisão da SEPIN. Esta proposta pode ser concretizada através da parceria com os recém criados PINTES (Postos de integração avançada para a excelência) pela VQUAL. Para viabilizar esta proposta necessitaria de um espaço físico em cada UO produtiva para alocar dois equipamentos estufas para atendimento as normas vigentes.

Esta co-localização da SEPIN nas áreas produtivas permitirá:

- 1- Melhorar a execução dos testes de MA, pois eliminaria entre outros: fator transporte das placas da UO produtiva para a SEPIN, além de qualquer conflito de interesse entre o amostrador do teste e o leitor do teste.
- 2- Respostas mais rápidas e precisas no controle do processo produtivo;

- 3- Menor impacto nos processos de contaminação microbiana do ar, superfície e operadores;
- 4- Descentralização decisória com atribuição de mais conteúdo e autonomia aos níveis mais próximos das operações ou dos problemas a serem solucionados;
- 5- Fortalecimento da comunicação e da integração horizontal e vertical;
- 6- Necessidade de trabalho em equipe e colaboradores polivalentes.

5.3.2 Análise dos dados obtidos das reuniões com a DIBOP

Em relação aos problemas identificados em **métodos**, propõe-se como ação corretiva:

- Treinar todos os operadores de sala limpa, supervisores e chefias ministrado pela DIBOP e LAMEV.
- Conscientizar a alta direção e todos envolvidos com o PMA das atuais exigências regulatórias que colocam no mesmo patamar de importância o processo e o produto.
- Acompanhamento por parte dos supervisores das atividades desde o início (momento mais crítico) tendo inclusive um horário compatível com as operações, incluindo plantões de finais de semana.
- Acompanhamento por parte dos supervisores da limpeza e desinfecção das salas limpas e sempre enfatizando a importância da limpeza correta, pois é um momento em que os operadores estão cansados e suscetíveis a falhas.
- Qualificação pelo LAMEV de todos os supervisores para entrarem nas áreas limpas.
- Revisão do Programa de Monitoramento Ambiental.

Resultados esperados:

- Padronização dos procedimentos por todos envolvidos na execução e supervisão do PMA;
- Maior conscientização e motivação dos operadores e supervisores com os treinamentos;

Em relação aos problemas identificados em **materiais**, propõe-se como ação corretiva:

- Fazer “Benchmarking” junto a outras indústrias e fornecedores de luvas estéreis, materiais de limpeza para área limpa e placas com meio de cultura.
- Revisar as especificações cadastradas no sistema de compra de Bio-Manguinhos de luvas estéreis, material de limpeza para área limpa e placas com meio de cultura;
- Planejar junto ao PCP (Programação e Controle da Produção) e fornecedor a entrega correta de luvas estéreis, material de limpeza para área limpa e placas com meio de cultura.

Resultados esperados:

- Conhecimento de especificações mais adequadas, na visita a outras indústrias e fornecedores, de materiais utilizados em áreas limpas, assim como placas com meio de cultura utilizado na amostragem do ar e superfícies;
- Garantia de entrega e recebimento de materiais utilizados em áreas limpas, assim como placas com meio de cultura utilizado na amostragem do ar e superfícies, evitando sua falta;

Em relação aos problemas identificados em **ambiente**, propõe-se como ação corretiva:

- Treinar os envolvidos em engenharia, obras e manutenção nas Boas Práticas de Engenharia com foco em área limpa.
- Melhor controle de umidade e temperatura das áreas.
- Projetos de adequação e melhorias das instalações das áreas limpas.

Resultados esperados:

- Maior conformidade da área construída com os requisitos de normas, usuário e processo produtivo a que se destina.

Em relação aos problemas identificados em **medidas**, propõe-se como ação corretiva:

- Padronizar para todas as áreas limpas da assepsia do amostrador de ar por meio de instrução de trabalho.
- Adquirir contadores de partículas para todas as áreas limpas.

Resultados esperados:

- Padronização de uso e limpeza dos amostradores de ar;
- Contagem de partículas totais em todo o processo produtivo crítico realizado nas diferentes UO de Bio-Manguinhos.

Em relação aos problemas identificados em **operadores**, propõe-se como ação corretiva:

- Treinamento contínuo de operadores pelos supervisores em procedimentos em sala limpa;

- Maior supervisão se a vestimenta dos operadores está condizente com cada etapa do processo;
- Implementar o rodízio de operadores.

Resultados esperados:

- Sensibilização e conscientização dos operadores sobre a importância do comportamento em área limpa (por exemplo: evitar movimentos bruscos e conversas durante a atividade).
- Correção de vícios comportamentais pelos operadores.

Em relação aos problemas identificados em **equipamentos**, propõe-se como ação corretiva:

- Qualificar fornecedor de placas com meio de cultura a fim de atender a qualidade de embalagem indicada para uso em área limpa.
- Substituir equipamentos inadequados por equipamentos qualificados.

Resultados esperados:

- Diminuição ou eliminação da entrada de contaminação devido a embalagem inadequada das placas de meio de cultura;
- Diminuição ou eliminação de desvios relacionados a equipamentos e intervenção mecânica durante o processo produtivo.

6. CONCLUSÃO

Este trabalho propõe como carro chefe um repensar na organização de trabalho do PMA, com a criação de um PINTE de monitoramento ambiental nas áreas produtivas com subordinação ao DEQUA. Necessitando para isso o envolvimento e aprovação da alta direção após avaliação dos resultados obtidos.

Além do exposto acima, verifica-se que muitas são as variáveis e as precauções a serem tomadas durante a operacionalização do processo do PMA. Valem a pena destacar algumas delas: o **projeto das instalações**; o **dimensionamento do sistema de ar**; os **procedimentos de limpeza e desinfecção**; a **preparação dos materiais e utensílios** e, sobretudo, o **treinamento do pessoal** envolvido. Além disso, é imprescindível que se crie um ambiente no qual o **aspecto motivacional** seja cultivado. Deve-se oferecer ao operador a identificação com a atividade, de forma a obter seu comprometimento e orgulho pelas realizações bem sucedidas. Fatores ergonômicos também influenciam na motivação dos operadores. O isolamento e confinamento, intrínsecos à tarefa, contribuem para a insegurança. Sendo assim, independentemente do grau de modernidade das instalações, é vital que seja dada ênfase à **interação** e à **valorização humana**.

O PMA hoje em dia, quando realizado de uma forma planejada e estudada, é uma das melhores ferramentas para avaliar as condições de produção e, portanto a garantia de esterilidade de um produto estéril. Ele vai muito além da pequena amostragem estatística dos testes de esterilidade. Porém, como toda ferramenta, seu valor está no uso que se é dado. A coleta de dados sem uma análise detalhada dos mesmos, não tem nenhum sentido. Não é suficiente ver se os resultados estão dentro ou fora dos limites. A investigação de desvios é um dos processos mais educativos para uma área, pois levanta problemas e inconsistências que passarão despercebidas,



dando a oportunidade de uma melhoria contínua do processo produtivo. Igualmente, a análise de tendências permite enxergar o que está apenas começando a acontecer e tomar medidas preventivas, antes que o processo chegue a uma situação fora do controle. A coleta de dados é uma tarefa simples, a arte desta ciência está em saber quais dados devem ser coletados e como utilizá-los.

Como resultado imediato espera-se maior integração com as áreas de produção, agilizar as ações na liberação dos resultados e diminuição das não-conformidades verificadas nos processos de produção na realização do monitoramento ambiental das áreas limpas de Bio-Manguinhos.



7. BIBLIOGRAFIA

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Resolução – RDC nº. 210, de 4 de agosto de 2003**. Brasil.

AKERS, J. E. (1997). **Environmental monitoring and control proposed standards, current practices, and future directions**. *J. Parenter. Sci. Technol.*, Philadelphia, v.51, n.1, p.36-47.

ALMEIDA, C. F. W. **Estudo de um Laboratório Analítico Destinado ao Controle em Processo do Biofármaco Interferon alfa 2b humano recombinante**. [dissertação]. Rio de Janeiro: Fiocruz; 2009.

ASHRAE HANDBOOK, 1999. **“Heating, ventilation and air-conditioning applications”**, ASHRAE publications, USA.

AZEVEDO, N. *et al. (orgs)*. **Inovação em Saúde: dilemas e desafios de uma instituição pública**. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 2007.

BENEDETTI, R.C.E. **Contribuição dos Sistemas da qualidade: proposta de modelo de gestão da qualidade para Bio-Manguinhos/Fiocruz**. [dissertação]. Rio de Janeiro: Fiocruz; 2008.

BENNEYAN, J. C. (1997). **Measuring quality improvement in healthcare: A guide to statistical process control applications** - Carey,RG, Lloyd,RC. *International Journal for Quality in Health Care* 9(5): 387-388.

CAMPOS, VF. **TQC: Controle da Qualidade Total (no estilo japonês)**. Belo Horizonte: Bloch; 1992.

CRESPO, I. C. S. **Proposta de Bsc e Indicadores de Desempenho para a Área da Vice-Diretoria de Qualidade de Bio-Manguinhos/Fiocruz**. [monografia]. Rio de Janeiro: UFRJ; 2007.



- DIAS, E. S.; ENDLICH. A. M. (2004). **O papel da logística no processo de globalização e de integração territorial brasileira.** Acta Scientiarum. Human and Social Sciences, Maringá, v. 26, no. 1, p. 135-144, 2004.
- HOKAMA, D.A. **Avaliação das melhorias no sistema de Controle de Qualidade de vacinas em Bio-Manguinhos. Período 1999-2004.** [dissertação]. Rio de Janeiro: Instituto Oswaldo Cruz, Biologia Celular e Molecular; 2004.
- HOUAISS, A.; VILLAR, M.S.. **Dicionário Houaiss da Língua Portuguesa.** Rio de Janeiro: Editora Objetiva. 2001.
- INTERNATIONAL ORGANIZATION FOR STANDARDIZATION. (1999). **Cleanrooms and Associated Controlled Environments – Part 1 and 2.** ISO 14644-1/2. Genebra, Switzerland.
- MARCONI, M. A., LAKATOS, E. M. **Metodologia do trabalho científico: procedimentos básicos, pesquisa bibliográfica, projeto e relatório, publicações e trabalhos científicos.** São Paulo: Atlas. 2002.
- PINTO, J.E., FERNANDES, A.I. **Teoria e Prática na Indústria Farmacêutica.** Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian. 2001
- PROGRAMA DE MONITORAMENTO AMBIENTAL. BIO-MANGUINHOS. Fiocruz/RJ, 2007.
- SILVA, E. L., MENEZES, E. M. **Metodologia da pesquisa e elaboração de dissertação.** Florianópolis, Laboratório de ensino a distância da UFSC. 2001.
- SLACK, N., STUART, C, JOHNSTON, R, AUTORES. **Administração da Produção.** 2ª. ed. tradução por Maria Teresa Corrêa de Oliveira e Fábio Alher. São Paulo: Atlas; 2002. Tradução de Operations Management.
- UNITED STATES PHARMACOPEIA. XXX. Rockville: United States Pharmacopeial Convention, 2007.

VERGARA, S. C. **Projetos e Relatórios de Pesquisa em Administração**. 3ª edição.
São Paulo: Atlas. 2000.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. TECHNICAL REPORT SERIES n. 823. **Good Manufacturing Practices**. Geneva, 2003.

YIN RK. **Estudo de caso: planejamento e métodos**. 2 ed. Porto Alegre: Bookman. 2001.

Consulta na rede mundial de computadores (internet) na data de 06/04/2009
<http://www2.desenvolvimento.gov.br/arquivo/sdp/proAcao/forCompetitividade/impZonLivComercio/52saude.pdf>.

Consulta na rede mundial de computadores (internet) na data de 06/04/2009
<http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/folder/10006001178.pdf>

Consulta na rede mundial de computadores (internet) na data de 06/04/2009
<http://www.ufmg.br/congrent/Desen/Desen7.pdf>

Consulta na rede mundial de computadores (internet) na data de 06/04/2009
http://143.54.70.111/diplomacao/2002_gustavo_aidos.pdf

Consulta na rede mundial de computadores (internet) na data de 06/04/2009
http://www.sbcc.com.br/revistas_pdfs/ed%2025/25Vestimentas_NormaABNT.pdf

Consulta na rede mundial de computadores (internet) na data de 06/04/2009
http://www.pucminas.br/imagedb/documento/DOC_DSC_NOME_ARQUI20070528113341.pdf?PHPSESSID=62932af0da6abc93199b2574b76c805a

Consulta na rede mundial de computadores (internet) na data de 06/04/2009
<http://www.fiocruz.br/bio> (intranet)

Anexo B - O Programa de Monitoramento Ambiental de Bio-Manguinhos

1- ALTERAÇÕES

2- OBJETIVOS

O Programa de Monitoramento Ambiental de Bio-Manguinhos foi elaborado com a finalidade de:

- Estabelecer a sistemática das operações de monitoramento ambiental das áreas limpas, superfícies limpas e operadores onde são realizadas atividades de controle e produção de produtos estéreis;
- Definir os níveis de alerta e ação, além das ações e investigações a serem tomadas, caso estes níveis sejam atingidos;
- Determinar os critérios para liberação dos produtos, no que diz respeito à condição ambiental durante o processamento;
- Atender às exigências de ANVISA e OMS quanto à produção e controle de produtos estéreis.

3- CAMPO DE APLICAÇÃO

Aplica-se a todas as UO de Bio-Manguinhos que produzem e controlam produtos estéreis em áreas limpas e, portanto, são submetidas a operações de monitoramento ambiental.

4- REFERÊNCIAS

DI 0002 - Abertura de relatório de melhorias e não-conformidades, investigação e tomada de ações preventivas e corretivas
DI 0167 - Limpeza e desinfecção de estufa e fornos utilizados para incubação microbiológica
DI 0182 - Identificação de contaminantes
DI 0237 - Solicitação de meios de cultura
DI 0249 - Operação do contador de partículas met one modelo 237b
DI 0327 - Amostragem microbiológica do ar
DI 0335 - Qualificação / requalificação de pessoal para entrada na sala limpa
DI 0385 - Contador de partículas metone 3313
DI 0416 - Transporte e armazenagem de meios de cultura
DI 0434 - Validação do processo de fumigação
DI 0436 - Contagem de unidades formadoras de colônias em placas
DI 0723 - Análise de placas de meios de cultura
DI 0949 - Limpeza, conservação e operação do amostrador de ar (air sampler)
DI1105 - Realização do monitoramento ambiental de partículas viáveis e totais das áreas limpas de biomanguinhos
DI 1185 - Qualificação de salas limpas
DI 1303 - Validação de limpeza e desinfecção de superfícies de áreas limpas
DI 1377 - Leitura do monitoramento ambiental e limpeza
DI 1752 - Contador de partículas modelo 3413 - metone 3400
DI 1897 - Gerenciamento de RMNC
DI 2081 - Contador de partículas a 2400
DI 3527 - Validação de limpeza
DI 3844 - Inserção dos resultados conferidos do protocolo de contagem de partículas totais na planilha de análise de tendência dos parâmetros ambientais e partículas totais
IES-RP-CC023.1- “Microorganisms in Cleanrooms” - Microorganismos em Salas Limpas



Journal of Parenteral Science and Technology; Parenteral Drug Association, INC;
Technical Report nº 13; volume 44; number S10; 1990
NBR 13413/95 - Controle de Contaminação em Áreas Limpas
Resolução da Diretoria Colegiada - RDC 210 de 04 de agosto de 2003
USP XXX<1116> - Microbiological Evaluation on Clean Rooms and Other Controlled
Environments

5- DEFINIÇÕES E SIGLAS

5.1- Definições

AMOSTRADOR DE AR - instrumento usado para amostrar uma determinada quantidade de ar em um tempo especificado a fim de quantificar o nível particulado ou microbiológico do ar em ambiente controlado.

AMOSTRAGEM - atividade que consiste em retirar uma fração representativa de um dado sistema, para fins de análise ou medição.

AMOSTRAGEM ATIVA - amostragem realizada com amostrador de ar com a finalidade de impactar um volume conhecido de ar do ambiente por um determinado período na placa com meio de cultura.

AMOSTRAGEM DE CONTATO - amostragem realizada em superfícies regulares ou planas através do plaqueamento do ponto com placas com meio de cultura tipo RODAC.

AMOSTRAGEM PASSIVA - amostragem de ar do ambiente através da sedimentação do ar na placa com meio de cultura que permanece exposta por um período máximo de 4 horas.

ANTECÂMARA - espaço fechado com duas ou mais portas, interposto entre duas ou mais áreas de classes de limpeza distintas, com o objetivo de controlar o fluxo de ar entre ambas, quando precisarem ser adentradas. A antecâmara é projetada de forma a ser utilizada por pessoas, materiais ou equipamentos.

ÁREA CONTROLADA - área adjacente à área limpa, na qual devem ser seguidos padrões de higiene, limpeza e conduta para o seu acesso (uso de roupas apropriadas e limpas, sapatos ou protetores, touca, etc).

ÁREA LIMPA - área com controle ambiental definido em termos de contaminação por partículas viáveis e não viáveis, projetada, construída e utilizada de forma a reduzir a introdução, geração e retenção de contaminantes em seu interior.

CALIBRAÇÃO - procedimento metrológico que estabelece, em condições específicas, a correspondência entre o estímulo e a resposta de um instrumento ou sistema de medição.

CONTADOR DE PARTÍCULAS - instrumento de contagem contínua de partículas em suspensão, maiores do que um dado tamanho limite.

EQUIPAMENTO DE FLUXO UNIDIRECIONAL - cabina ou estação de trabalho com ar limpo, ou módulo fixado na parede ou no teto, ou qualquer outro equipamento, incorporando pelo menos um filtro tipo HEPA e um ventilador, com a finalidade de insuflar ar limpo em fluxo unidirecional (laminar) em um espaço de trabalho controlado.

FLUXO UNIDIRECIONAL - fluxo de ar controlado através de toda seção transversal de uma área limpa, com uma velocidade constante e linhas de fluxo aproximadamente paralelas. Este tipo de fluxo de ar resulta no transporte direto das partículas da área limpa para fora.

FUMIGAÇÃO DE ÁREAS LIMPAS - processo de descontaminação em que o agente é liberado na sua forma gasosa, sob pressão atmosférica.

MICROORGANISMO - organismo de dimensões não-visíveis a olho nu. Entre os microrganismos encontram-se: vírus, bactérias, algas, protozoários, vermes e fungos.

MONITORAMENTO - observações feitas através de medições efetuadas conforme planejamento e método definidos, de forma a fornecer provas do desempenho.



MONITORAMENTO AMBIENTAL - monitoramento com o objetivo de fornecer provas do desempenho da instalação no estado em operação de um determinado ambiente no decorrer de um processo.

NÍVEL DE ALERTA - são faixas de particulado viável e não viável em um ambiente controlado abaixo do limite especificado, que, quando excedida, sinalizam um desvio potencial das condições normais de operação.

NÍVEL DE AÇÃO - são faixas de particulado viável e não viável em um ambiente controlado, acima do nível de alerta e abaixo do limite especificado, que, quando excedida, sinalizam um desvio potencial das condições normais de operação.

PARTÍCULAS NÃO VIÁVEIS - porção de matéria sólida ou líquida que, para propósito de classificação da limpeza do ar, enquadra-se em uma distribuição cumulativa baseada em um tamanho limiar (limite inferior) no intervalo de 0,1µm a 5µm.

PARTÍCULAS VIÁVEIS - porção de matéria sólida ou líquida associada a microrganismo que, para propósito de classificação da limpeza do ar, enquadra-se em uma distribuição cumulativa baseada em um tamanho limiar (limite inferior) no intervalo de 0,1µm a 5µm. Estas partículas, uma vez em contato com meio de cultura apropriado e incubadas em condições favoráveis, levam à replicação do microrganismo.

PARTÍCULAS TOTAIS - somatório de partículas viáveis e não viáveis detectadas pelo contador de partículas eletrônico de ar.

QUALIFICAÇÃO - conjunto de ações realizadas para atestar e documentar que quaisquer instalações, sistemas e equipamentos estão propriamente instalados, e/ou funcionam corretamente e levam aos resultados esperados. A qualificação é freqüentemente uma parte da validação (o estágio inicial), mas as etapas individuais de qualificação não constituem, sozinhas, uma validação de processo.

REQUALIFICAÇÃO DE PESSOAL - procedimento escrito aprovado, usado para verificar se a pessoa executa o procedimento de vestimenta de acordo com DI específico.

RODAC - placas de contato com 6 centímetros de diâmetro, concebidas de modo que a camada de agar forme um alto menisco convexo para amostragem de superfícies regulares ou planas.

UNIDADE FORMADORA DE COLÔNIA - célula ou agregado de células microbiológicas que, quando cultivado em meio sólido, vai gerar uma colônia visível.

VALIDAÇÃO - ato documentado que atesta que qualquer procedimento, processo, equipamento, material, atividade ou sistema realmente e consistentemente leva aos resultados esperados.

WIPER - termo da língua inglesa correspondente a pano de limpeza (toalhinha), em tecido, papel ou outro material apropriado para utilização em áreas limpas.

5.2- Siglas

µm - Unidade de medida que corresponde à milésima parte de um milímetro

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

BPF - Boas Práticas de Fabricação

DI - Documento Interno

DIBOP - Divisão de Boas Práticas

DIMAN - Divisão de Manutenção

GSK - GlaxoSmithKline

HEPA - “High efficiency particulate air” - Filtro Absoluto

ISO - International Organization for Standardization

LAMEV - Laboratório de Metrologia e Validação

m³ - Unidade correspondente a metro cúbico

NA - Não aplicável

NBR - Norma Brasileira

OMS - Organização Mundial da Saúde



p/p - Unidade correspondente a peso por peso
PMA - Programa de Monitoramento Ambiental
RDC - Resolução da Diretoria Colegiada
RMNC - Relatório de Melhorias e Não Conformidades
RODAC - Replicate Organism Detection and Counting
SEAMO - Seção de Amostragem
SEMEC - Seção de Meio de Cultura
SEPIN - Seção de Esterilidade, Processos e Insumos
SEVAC - Seção de Validação de Ambientes Controlados
SEVAP - Seção de Validação de Processos
UFC - Unidade Formadora de Colônia
UO - Unidade Organizacional
USP - “United States Pharmacopeia” - Farmacopéia Americana
WFI - “Water for injection” - Água para injetáveis

6- RESPONSABILIDADES

6.1- Da UO que executa os testes de monitoramento ambiental

6.1.1- Do operador responsável pelo monitoramento ambiental

- Retirar as placas com meio de cultura na SEMEC, acondicionando e transportando conforme DI 0416.
- Providenciar todo material necessário para a realização das amostragens.
- Realizar a análise visual das placas de meio de cultura conforme DI 0723.
- Identificar as amostras conforme DI 1105.
- Realizar as amostragens necessárias conforme DI 1105 e DI específico da área.
- Preencher corretamente os protocolos e descrever todos os eventos anormais ocorridos durante o processo.
- Preencher a Solicitação de Análise conforme DI 1105, e a Avaliação de Meio de Cultura conforme DI 0723, e
- entregar a SEAMO, juntamente com as placas utilizadas nos testes.

6.1.2- Do supervisor da UO

- Supervisionar o processo desde o início para garantir a correta execução dos procedimentos de amostragem durante a atividade.
- Garantir o acesso aos documentos, protocolos e laudos pertinentes ao PMA aos operadores.
- Conferir o preenchimento correto dos protocolos e a descrição de todos os eventos anormais ocorridos durante o processo.
- Imprimir os laudos do monitoramento ambiental da Intranet, avaliá-los e anexá-los ao dossiê de produção ou controle de qualidade.
- Comunicar aos operadores caso os níveis de alerta e ação sejam alcançados ou em caso de limite ultrapassado nos monitoramentos realizados.
- Cumprir as diretrizes do PMA quando forem atingidos os níveis de alerta, ação e limite ultrapassado e elaborar o protocolo de ação.

6.2- Da SEPIN

- Efetuar limpeza e plaqueamento da estufa de incubação de acordo com o DI 0167.
- Receber e incubar as amostras enviadas pela produção.
- Realizar a leitura das placas conforme DI 1377.
- Disponibilizar prontamente os resultados do monitoramento ambiental na Intranet.



- Abrir RMNC na Intranet, assim que houver constatação de limite ultrapassado, conforme DI 0002.
- Comunicar ao SEAMO a ocorrência de limite ultrapassado, para realização de amostragem adicional para o teste de esterilidade.
- Identificar os contaminantes em caso de limite ultrapassado.
- Participar das investigações de RMNC.

6.3- Da SEMEC

- Disponibilizar placas com meios de cultura microbiana produzidos internamente ou adquiridos de outros
- laboratórios após aprovação quanto à fertilidade e esterilidade para a contagem de partículas viáveis.
- Ministrando treinamento teórico e prático quanto a solicitação de meio de cultura conforme DI 0237, transporte e acondicionamento das placas conforme DI 0416 e avaliação de meio de cultura de acordo com o DI 0723.

6.4- Da SEAMO

- Receber a Solicitação de Análise e a Avaliação de Meio de Cultura, juntamente com as placas com meio de cultura utilizadas nos testes.
- Encaminhar a Solicitação de Análise e as placas com meio de cultura para SEPIN e a Avaliação de Meio de Cultura para SEMEC.
- Realizar amostragem adicional para o teste de esterilidade, assim que notificado pela SEPIN.

6.5- Do LAMEV

- Determinar os pontos de amostragem da validação.
- Executar as qualificações das áreas limpas e qualificação de operadores.
- Executar treinamento em Introdução em Microbiologia e Conduta de acordo com o DI 0429.
- Ministrando treinamento teórico e prático em conservação e operação do amostrador de ar DI 0949.
- Ministrando treinamento quanto à operação dos contadores de partículas de ar segundo DI específico.
- Participar das investigações de RMNC.
- Informar prontamente a DIBOP os dados das qualificações em repouso e operação sempre que as mesmas forem realizadas.

6.6- Da DIBOP

- Determinar os pontos de amostragem do monitoramento de rotina de acordo com os resultados das qualificações / validações e com o processo.
- Determinar a frequência de amostragem de acordo com os resultados das qualificações/validações e com o processo.
- Treinar os operadores e os supervisores das UO neste Programa e nos DI específicos referentes ao monitoramento ambiental.
- Avaliar periodicamente os processos produtivos quanto à realização do monitoramento ambiental, de forma a garantir que ocorram conforme as validações e diretrizes deste programa.
- Exigir das UO o cumprimento das ações preventivas e corretivas estabelecidas neste programa, caso os resultados do monitoramento atinjam os níveis de alerta, ação ou se ultrapassarem o limite.
- Estabelecer os níveis de alerta e ação de acordo com os resultados do monitoramento, em conjunto com o LAMEV.



- Acompanhar e avaliar de forma permanente os resultados analisando os dados encontrados e a tendência dos mesmos.
- No momento da reconciliação do lote produzido, o responsável BPF pelo processo deve verificar a impressão do contador de partículas com relação aos valores obtidos durante a amostragem e inserir os dados pertinentes na planilha de parâmetros ambientais e partículas totais do diretório R conforme DI 3844.
- Intervir no cronograma de produção para que ações corretivas sejam realizadas com base na análise de tendência dos resultados.

7- PRÉ-REQUISITOS

Manter permanentemente condições ideais de higiene pessoal e coletiva, tais como especificadas abaixo:

- Realização de exames de saúde admissionais e exames periódicos de acordo com as atividades desempenhadas;
- Receberem treinamentos periódicos em higiene pessoal e segurança do trabalho;
- Não executar operações em áreas limpas quando constatado que este funcionário tem uma doença infecciosa e/ou lesões expostas;
- Quaisquer condições anormais de saúde e limpeza que interfiram na adequada execução dos procedimentos, devem ser relatados aos supervisores imediatamente;
- Os uniformes devem ser adequados a cada área de produção, estar limpos e estéreis;
- Equipamentos de proteção coletiva e equipamentos de proteção individual devem ser utilizados de acordo com a atividade realizada;
- Visitantes e pessoas não treinadas quando desacompanhados de técnicos treinados, não devem entrar nas áreas controladas;
- Dentro das áreas limpas é proibido: fumar, comer, beber e mascar; usar maquiagem, esmalte e bijuterias; manter plantas, alimentos, bebidas, cigarro e medicamentos pessoais.

7.1- Materiais necessários

Os materiais utilizados nos monitoramentos microbiológicos devem ser previamente esterilizados quando apropriado. Estes devem ser acondicionados em embalagens duplas (papel grau cirúrgico estéril ou papel cristal estéril), de forma que na antecâmara a embalagem mais externa seja retirada e a outra somente dentro da sala. Quando pertinente, os equipamentos que não puderem passar pelo processo de esterilização deverão sofrer limpeza prévia, com desinfetante apropriado, sob equipamento de fluxo unidirecional. Estes devem ser acondicionados em embalagens duplas (papel grau cirúrgico estéril ou papel cristal estéril), de forma que na antecâmara a embalagem mais externa seja retirada e a outra somente dentro da sala.

Os materiais e equipamentos necessários para cumprimento deste programa são:

- Acessórios do contador (sensor isocinético + mangueira + suporte);
- Álcool 70% p/p estéril;
- Amostrador de ar, calibrado;
- Cabeça e tampa do amostrador de ar estéreis;
- Contador de colônias;
- Contador eletrônico de partículas de ar, calibrado;
- Incubadoras qualificadas, dedicadas para incubação de placas;
- Papel grau cirúrgico estéril ou papel cristal estéril;
- Papel térmico para impressão para contador de partículas;



- Placas de contato descartáveis contendo meio de cultura apropriado para o crescimento de bactérias e fungos com agentes neutralizantes;
- Placas de Petri descartáveis contendo meio de cultura apropriado para o crescimento de bactérias e fungos;
- Seladora de embalagem grau cirúrgico;
- Suporte de aço inox;
- Vestimentas estéreis para sala limpa e acessórios;
- Wiper (toalhinha) estéril;
- Fita indicadora de esterilização por autoclavação.

7.2- Pré-requisitos para a realização do monitoramento ambiental

- As áreas limpas devem estar qualificadas;
- Os equipamentos de fluxo unidirecional devem estar qualificados;
- O processo de fumigação das salas limpas deve estar validado;
- O procedimento de limpeza e desinfecção das áreas limpas deve estar validado;
- Os técnicos envolvidos na execução do monitoramento ambiental devem estar treinados para sua realização, para operação dos equipamentos e qualificados para entrar na sala limpa.

8- METODOLOGIA

8.1- Procedimento

8.1.1- Qualificações e validações das áreas limpas

Para a realização das qualificações e validações das áreas limpas, é necessário o funcionário do LAMEV:

- Estar apto para operar o amostrador de ar conforme DI 0949;
- Estar apto para operar o contador de partículas de ar, conforme DI 0249, 0385, 1752 e 2081;
- Realizar as qualificações das áreas, conforme DI 1185;
- Realizar o monitoramento microbiológico da área, conforme o DI 0327;
- Realizar as validações de limpeza e fumigação tendo conhecimento dos pontos e superfícies que serão plaqueados, conforme os DI 0434, 1303 e 3527 descritos no item “Referências” deste programa.

8.1.2- Qualificação de operadores

Para a realização deste procedimento é necessário o funcionário da SEVAP estar qualificado e realizar a qualificação conforme DI 0335.

8.1.3- Monitoramento ambiental de partículas viáveis do ar da área limpa

Para a realização do monitoramento ambiental de partículas viáveis do ar da área, durante o processo, é necessário o operador:

- Solicitar placas com meio de cultura à SEMEC conforme DI 0237;
- Ligar o equipamento de fluxo unidirecional 20 minutos antes de começar o processo;
- Estar apto para operar o amostrador de ar, conforme o DI 0949;
- Realizar o monitoramento microbiológico do ar da área, conforme DI 1105, 0327 e o DI específico da área.

8.1.4- Monitoramento ambiental de partículas totais do ar da área limpa

Para a realização do monitoramento ambiental de partículas totais do ar da área, durante o processo, é necessário o operador:



- Ligar o equipamento de fluxo unidirecional 20 minutos antes de começar o processo;
- Colocar o sensor isocinético do contador de partículas no ponto pré-determinado de acordo com o DI específico da área;
- Estar apto para operar o contador de partículas totais, conforme DI 0249, 0385, 1752 e 2081;
- Realizar o monitoramento de partículas totais do ar da área, conforme DI 1105 e o DI específico da área.

Observação: O monitoramento ambiental de partículas totais do ar da área limpa não é aplicável aos produtos que passam pelo processo de esterilização final.

8.1.5- Monitoramento das superfícies e operadores

Para a realização do monitoramento das superfícies e operadores, no final de cada processo, é necessário ao operador:

- Solicitar placas com meio de cultura à SEMEC conforme DI 0237;
- Estar apto para realizar o monitoramento microbiológico das superfícies e operadores e conhecer os pontos e superfícies que serão amostrados, conforme o DI específico da área.

Observação: Se durante o processo produtivo, for necessária a entrada de técnico(s) na sala limpa para a execução de qualquer atividade, provenientes de outra UO (por exemplo, DIMAN ou DIBOP), é de responsabilidade da Seção em que ocorrer esta intervenção a realização do monitoramento de contato deste técnico no momento da entrada do mesmo na sala limpa de acordo com DI 1105. Será necessária uma outra solicitação de análise para o monitoramento destes técnicos.

8.1.6- Contagem de unidades formadoras de colônia e identificação de microrganismos isolados no Programa de Monitoramento Ambiental

Para a contagem de UFC e identificação dos microrganismos provenientes das amostras do monitoramento ambiental, é necessário o técnico da SEPIN:

- Estar apto conforme DI 1377 e DI 0182.

Para a contagem de UFC e identificação dos microrganismos isolados no programa, é necessário o funcionário da SEVAP (amostras da validação):

- Estar apto conforme DI 0436.

8.1.7- Amostragem nas áreas

As amostragens de monitoramento ambiental das partículas viáveis e totais são realizadas de acordo com a área limpa, o quantitativo de operadores nesta área e as demais particularidades de cada processo. A planta com os pontos amostrados nas qualificações em repouso e operação, a identificação dos pontos amostrados nos testes de monitoramento ambiental, o tempo e o momento de amostragem de cada ponto/amostragem estão detalhados no DI específico de cada área.

8.2- Avaliação dos resultados

8.2.1- Limites segundo RDC 210 e USP XXX

A) Amostragem de operadores

Classificação operação	em	Luvas e tórax - UFC/placa
Classe A		≤ 3
Classe B		≤ 20
Classe C		NA

B) Amostragem ativa do ar de partículas viáveis

Classificação operação	em	UFC/m ³
Classe A		< 3
Classe B		< 20
Classe C		< 100

C) Amostragem passiva do ar de partículas viáveis

Classificação operação	em	UFC/m ³
Classe A		*
Classe B		≤ 50
Classe C		≤ 100

D) Amostragem de partículas totais do ar

Classificação operação	em	Limite de partículas máximo / m ³	
		De 0,5 μm até 5,0 μm	Acima de 5,0 μm
Classe A		3.520	20
Classe B		352.000	2.900
Classe C		3.520.000	29.000

8.2.2- Níveis de alerta e ação

A) Amostragem de operadores

Classificação operação	em	Nível de alerta - UFC/placa	Nível de ação - UFC/placa
Classe A		1	2
Classe B		≥ 8	≥ 16
Classe C		NA	NA

B) Amostragem ativa do ar de partículas viáveis

Classificação operação	em	Nível de alerta - UFC/m ³	Nível de ação - UFC/m ³
Classe A		1	2
Classe B		≥ 8	≥ 16
Classe C		≥ 40	≥ 80

C) Amostragem passiva do ar de partículas viáveis

Classificação operação	em	Nível de alerta - UFC/m ³	Nível de ação - UFC/m ³
Classe A		NA	NA
Classe B		≥ 20	≥ 40
Classe C		≥ 40	≥ 80

D) Amostragem de partículas totais do ar

Classificação operação	em	Limite de partículas máximo / m ³ - De 0,5 µm até 5,0 µm	
		Nível de alerta	Nível de ação
Classe A		1.408	2.816
Classe B		140.800	281.600
Classe C		1.480.000	2.816.000

Classificação operação	em	Limite de partículas máximo / m ³ - Acima de 5,0 µm	
		Nível de alerta	Nível de ação
Classe A		8	16
Classe B		1.160	2.320
Classe C		11.600	23.200

Observação: Para especificações de UFC/placa onde o limite é <1 qualquer valor diferente de zero deverá ser tratado com insatisfatório (item 8.8 deste Programa).

8.3- Amostras e resultados das qualificações e monitoramentos

8.3.1- Na validação - Qualificação da área em repouso e em operação e qualificação de operadores

- Os resultados das qualificações devem ser anotados em protocolos específicos e avaliados pelo LAMEV.
- As placas com meio de cultura utilizadas durante as qualificações devem ser incubadas e avaliadas pela SEVAP.
- Os relatórios são aprovados/reprovados pelo LAMEV.

8.3.2- No monitoramento - Amostragem ativa e passiva do ar de partículas viáveis, das superfícies e operadores da área

- As placas com o meio de cultura utilizadas durante os testes de monitoramento ambiental devem ser incubadas e avaliadas pela SEPIN.
- Os resultados do monitoramento do ar (amostragem ativa e passiva) e das superfícies e operadores serão disponibilizados na INTRANET pela SEPIN.

8.3.3- No monitoramento - amostragem de partículas totais do ar

A amostragem de partículas totais do ar deve ser avaliada pelo operador responsável pelo teste e o registro deve ser anexado ao protocolo de produção correspondente.

8.4- Tratamento dos resultados quando os níveis de alerta ou de ação são atingidos

8.4.1- Na qualificação

Os níveis de alerta e de ação não são utilizados como critérios para as qualificações, exceto na qualificação de operadores. As amostras de interesse para investigação são encaminhadas à SEPIN que as identifica.

8.4.2- No monitoramento

8.4.2.1- Nível de alerta atingido

- A SEPIN analisa os resultados dos monitoramentos e compara com os critérios estabelecidos na tabela de níveis de alerta.
- A SEPIN emite o laudo onde recomenda as ações descritas no item 8.6 deste Programa.

8.4.2.2- Nível de ação atingido

- A SEPIN analisa os resultados dos monitoramentos e compara com os critérios estabelecidos na tabela de níveis de ação.
- A SEPIN emite o laudo onde recomenda as ações descritas no item 8.7 deste Programa.

8.5- Ações quando o nível de alerta for atingido

A UO deve realizar ações para restabelecer uma condição ambiental abaixo dos níveis de alerta, devendo proceder de acordo com as determinações listadas abaixo. Estas atividades devem ser supervisionadas.

8.5.1- Ações na área limpa

- Instituir a desinfecção da área e/ou equipamentos - com o desinfetante utilizado na rotina, seguindo os procedimentos aprovados para tais atividades.
- Registrar as ações no protocolo de ação.



8.5.2- Ações no operador da área

- Orientar o operador no que diz respeito à conduta - na entrada, paramentação, comportamento na área limpa e a correta realização dos monitoramentos. Esta orientação deve ser realizada pelos supervisores dos processos.
- Registrar as ações no protocolo de ação.
Conforme DI 0335 a SEVAP ministrará:
- Treinamento prático de procedimento em vestimenta a cada vez que o operador atingir um nível de alerta e; treinamentos teórico e prático quanto ao procedimento de vestimenta e conduta em áreas limpas quando o mesmo operador atingir três níveis de alerta consecutivos.

8.6- Ações quando o nível de ação for atingido

A UO deve realizar ações mais criteriosas para restabelecer uma condição ambiental abaixo do nível de ação, devendo proceder de acordo com as recomendações listadas abaixo. Estas atividades devem ser supervisionadas.

8.6.1- Ações na área limpa

- Instituir uma limpeza e desinfecção da área e/ou equipamentos - com um detergente e/ou WFI quente.
- O detergente deve ser removido com WFI. Após enxágüe, deve-se utilizar um desinfetante utilizado durante a rotina, seguindo os procedimentos aprovados para tais atividades.
- Registrar as ações no protocolo de ação.

8.6.2- Ações no operador da área

- Intensificar a orientação ao operador - na entrada, paramentação, comportamento na área limpa e a correta realização dos monitoramentos. Esta orientação deve ser realizada pelos supervisores dos processos.
- Registrar as ações no protocolo de ação
- Conforme DI 0335 a SEVAP ministrará:
- Treinamentos teórico e prático de procedimento em vestimenta e conduta em áreas limpas a cada vez que o operador atingir um nível de ação e;
- Treinamentos teórico e prático e nova qualificação quanto ao procedimento de vestimenta quando o mesmo operador atingir três níveis de ação consecutivos.

8.7- Ações e investigações caso os resultados dos monitoramentos ultrapassem os limites estabelecidos

- As amostras devem ser identificadas pela SEPIN que abre RMNC na Intranet, para que as investigações iniciem e informa imediatamente o resultado ao supervisor da UO e aos técnicos da DIBOP.
- O membro da DIBOP responsável pelo PMA convoca uma reunião para definir as causas e ações a serem tomadas no RMNC, com os representantes das UO envolvidas na investigação, procedendo de acordo com o DI 0002, e deve comparar os resultados com os critérios estabelecidos na tabela de limites microbiológicos do respectivo monitoramento.
- Coordenado pela DIBOP e dependendo da(s) causa(s) identificada(s) durante a reunião do RMNC, as seguintes ações poderão ser tomadas:
- Verificação a uniformidade de insuflamento do ar do módulo e/ou da sala limpa pela SEVAC;
- Intervenções por parte da engenharia/manutenção;
- Avaliar a pertinência de interrupção da Produção;
- Realização do monitoramento do ar: partículas totais pela SEVAC e partículas viáveis pela SEVAP;



- Monitoramentos extras nas superfícies da área pela SEVAP;
- Aumento dos pontos de fumigação em parceria com LAMEV e Produção;
- O membro da DIBOP responsável pelo PMA deve verificar o cumprimento das ações relatadas no RMNC;
- A UO deve realizar ações abaixo relacionadas para restabelecer uma condição ambiental dentro do limite. Estas atividades devem ser supervisionadas.

8.7.1- Ações na área limpa

- Instituir uma limpeza e desinfecção da área e/ou equipamentos - com um detergente e/ou WFI quente.
- O detergente deve ser removido com WFI. Após enxágüe, deve-se utilizar um desinfetante diferente do utilizado durante a rotina e fumigar a área, seguindo os procedimentos aprovados para tais atividades.
- Registrar as ações no protocolo de ação.

8.7.2- Ações no operador da área

- Intensificar a orientação ao operador - no que diz respeito à conduta na entrada, paramentação e comportamento adequado na área limpa. Esta orientação deve ser realizada pelos supervisores dos processos.
- Registrar as ações no protocolo de ação.
- Conforme DI 0335 a SEVAP ministrará treinamentos teórico e prático e nova qualificação quanto ao procedimento de vestimenta a cada vez que o operador ultrapassar o limite estabelecido.
- Caso o operador ultrapasse os limites estabelecidos três vezes consecutivos, a SEVAP e a DIBOP agendarão uma reunião com o responsável pela UO na qual estudarão outro tipo de atividade para o profissional.
- Quando uma UO apresentar 3 desvios consecutivos cujo limite esteja ultrapassado nos testes de monitoramento ambiental da amostragem ativa do ar, deve proceder a fumigação desta área por três dias consecutivos (por exemplo: sexta-feira, sábado e domingo), sem processo, conforme o DI específico de cada área.

8.7.3- No caso de resultados de monitoramento que ultrapassem o limite em áreas de classe A

Além das ações descritas no item 8.7.1, deve-se realizar teste de esterilidade adicional do lote, com o dobro da amostra, pela SEPIN.

Observação: Havendo interrupção da produção, as atividades só poderão ser reiniciadas após liberação da DIBOP.

8.8- Critérios para liberação dos produtos quando os limites ultrapassem

Avalia-se previamente se o produto passa por esterilização final. Se o produto é esterilizado após envase, deve-se verificar se os protocolos de qualificação de instalação e operação da autoclave e a validação deste processo estão aprovados e se contemplam os ciclos utilizados. Em caso afirmativo, aprova-se o lote.

Para os outros produtos, avalia-se da seguinte forma:

CASO 1- Quando o monitoramento apresentar resultado insatisfatório em classe A, mas o teste de esterilidade do produto for satisfatório, requer teste adicional de esterilidade. De acordo com o resultado do teste de esterilidade adicional, os critérios para liberação do produto estão listados abaixo:

- a) teste adicional de esterilidade satisfatório: lote APROVADO;
- b) teste adicional de esterilidade insatisfatório: lote REPROVADO.



Nota: Também na liberação do lote será avaliado o resultado da investigação.

CASO 2- Quando o monitoramento em classe A e o teste de esterilidade do produto apresentarem resultados insatisfatórios: lote REPROVADO.

Nota: Também na liberação do lote será avaliado o resultado da investigação. O status final do lote será atribuído de acordo com as conclusões da investigação e serão descritas no RMNC. Para a investigação dos produtos fora da especificação, é necessário o DIBOP seguir o DI 1897.

8.9- Identificação dos microrganismos isolados no teste de monitoramento ambiental

A microbiota das áreas limpas de Bio-Manguinhos esta descrita nos DI respectivos de cada área. A identificação de microrganismos que não fazem parte da microbiota de Bio-Manguinhos observados no monitoramento ambiental das áreas limpas e de superfícies e operadores requer investigação para determinar sua origem e notificação documentada aos supervisores da Produção para posterior ação.

9- RELAÇÃO DE CÓPIAS DISTRIBUÍDAS

Observação: Acesso para consulta (Intranet/Qualidade/Garantia da Qualidade/Programas/ Consulta DI 3970).
DIBOP.

9.1- UO incluídas nesta revisão

Não aplicável.

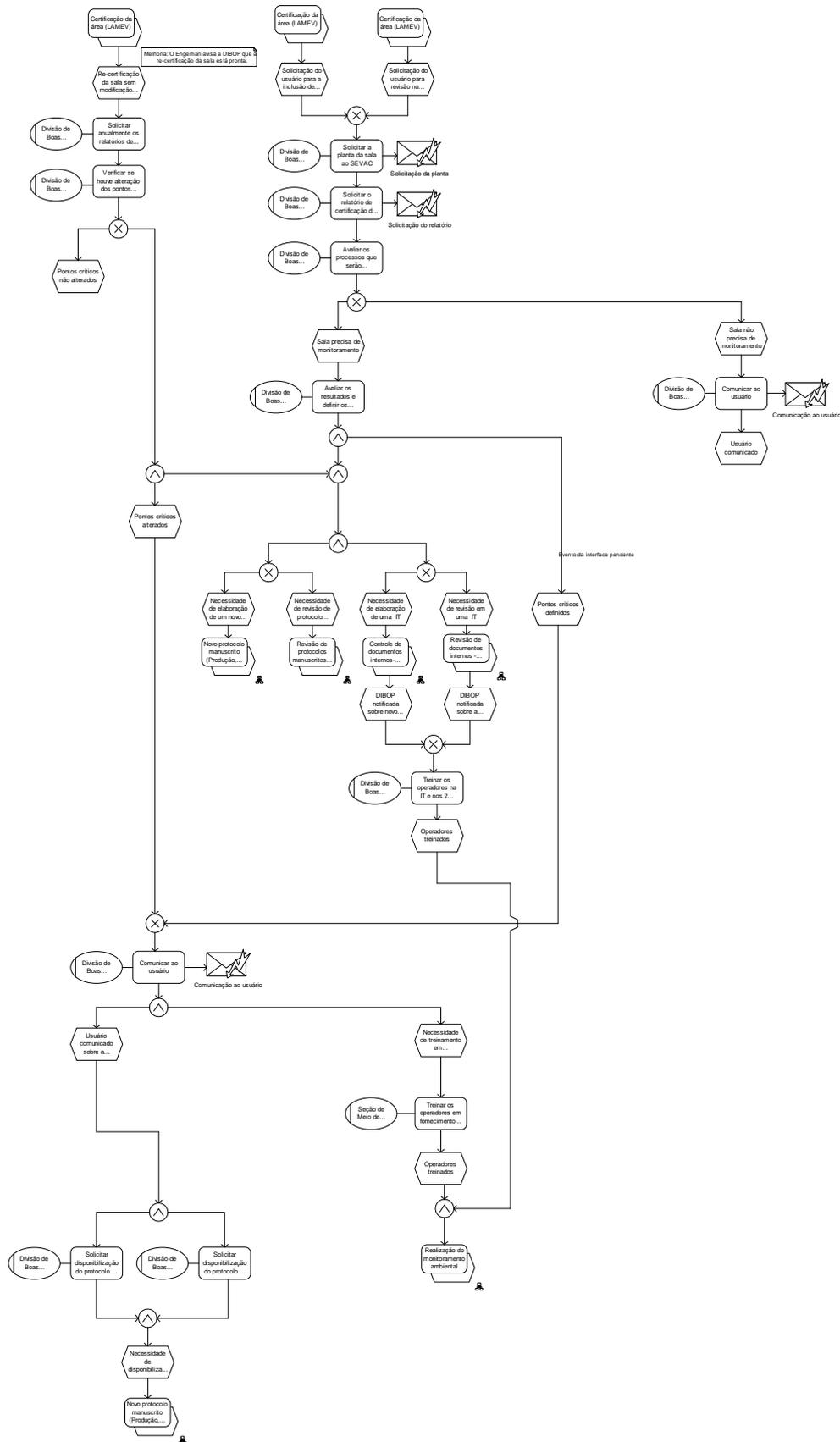
9.2- UO excluídas nesta revisão

Não aplicável.



Anexo C - Mapeamento de Processo do PMA

Elaborado(s) Bio-Manguinhos: Josiane Mattoso, Mariana Vaz, Belar,
 Bárbara de Andrade, Crista Cardoso, Aladei Alina Leal,
 Maria Teresa Dias e Jonas Borges da Silva
 Escritório de Processos: Diogo Rodrigues e Ricardo Cantuária
 Data da Última Atualização: 10/09/2009
 Status: desenhado



Anexo D - Atividades e descrições para iniciar o monitoramento ambiental de áreas limpas

Solicitar anualmente os relatórios de certificação do período	Esta atividade consiste na DIBOP solicitar ao SEVAC os relatórios de certificação para verificar possíveis alterações nos pontos críticos.
Solicitar a planta da sala ao SEVAC	Esta atividade consiste em solicitar a planta da sala à SEVAC. A planta vem com a localização dos pontos monitorados (contagem de partículas, totais e viáveis (microrganismos))
Verificar se houve alteração dos pontos críticos	Esta atividade consiste em fazer a verificação da ocorrência de alteração dos pontos críticos.
Solicitar o relatório de certificação da sala limpa ao SEVAC	Esta atividade consiste na DIBOP solicitar o relatório de certificação da sala limpa à SEVAC. O relatório tem os resultados por ponto monitorado com relação a partículas viáveis e totais
Avaliar os processos que serão executados na sala	Esta atividade consiste na DIBOP avaliar os processos que serão executados na sala. Trata-se da natureza dos processos, disposição de operadores, objetos e os fluxos que ocorrerão durante a execução das atividades na sala.
Comunicar ao usuário	Esta atividade consiste na DIBOP comunicar ao usuário que a sala não precisa de monitoramento
Avaliar os resultados e definir os pontos críticos da sala para monitoramento ambiental	Esta atividade consiste em avaliar os resultados dos pontos monitorados pelo LAMEV e definir os pontos críticos da sala para monitoramento ambiental, com base nos piores resultados na contagem de partículas totais e viáveis. Os pontos críticos constarão na IT a ser elaborada pela DIBOP
Treinar os operadores na IT e nos 2 protocolos	Esta atividade consiste na DIBOP treinar os operadores na IT e nos 2 protocolos.
Comunicar ao usuário	Esta atividade consiste na DIBOP comunicar ao usuário sua inclusão no programa de monitoramento ambiental (PMA) e a sua necessidade de treinamento em Fornecimento de Meio de Cultura (SEMEC).
Treinar os operadores em fornecimento de meios de cultura	Esta atividade consiste na SEMEC treinar os operadores em fornecimento de meios de cultura.
Solicitar disponibilização do protocolo de ação à DIDOC	Esta atividade consiste na solicitar a disponibilização do protocolo de ação à DIDOC.
Solicitar disponibilização do protocolo de solicitação de meio de cultura à DIDOC	Esta atividade consiste em solicitar a disponibilização do protocolo de solicitação de meio de cultura à DIDOC