

**CONTRIBUIÇÕES DO SISTEMA DE CONTROLE DE DADOS
RELACIONADOS À BIOCARGA PARA A MELHORIA DA
SEGURANÇA EM PRODUTOS DA INDÚSTRIA
(BIO)FARMACÊUTICA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

**CONTRIBUCIONES DEL SISTEMA DE CONTROL DE DATOS
RELACIONADOS CON LA CARGA BIOLÓGICA PARA MEJORAR LA
SEGURIDAD DE LOS PRODUCTOS EN LA INDUSTRIA
(BIO)FARMACÉUTICA: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA**

**CONTRIBUTIONS OF THE BIOBURDEN-RELATED DATA CONTROL
SYSTEM TO IMPROVE THE SAFETY OF PRODUCTS IN
(BIO)PHARMACEUTICAL INDUSTRY: A SYSTEMATIC REVIEW**

Josiane Machado Vieira Mattoso
Mestre em ciência e tecnologia de alimentos,
Tecnologista em saúde pública, Instituto de Tecnologia
em Imunobiológicos - Bio-Manguinhos/FIOCRUZ,
Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
<https://orcid.org/0000-0003-1692-0955>
josiane@bio.fiocruz.br

Jeancarlo Pereira dos Anjos
Doutor em química, Professor adjunto do
Centro Universitário SENAI/CIMATEC,
Salvador, BA, Brasil.
<https://orcid.org/0000-0001-8353-1066>
jeancarlo.anjos@fieb.org.br

Letícia de Alencar Pereira Rodrigues
Doutora em química analítica, Professor
adjunto do Centro Universitário SENAI/CIMATEC,
Salvador, BA, Brasil.
<https://orcid.org/0000-0003-2605-7956>
leticiap@fieb.org.br

Marcelo Luiz Lima Brandão
Doutor em Vigilância Sanitária, Pesquisador em Saúde
Pública, Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos -
Bio-Manguinhos/FIOCRUZ,
Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
<https://orcid.org/0000-0003-1121-7312>
marcelo.brandao@fiocruz.br

Cíntia Cardoso da Costa
Mestre em gestão, pesquisa e desenvolvimento na
indústria farmacêutica, Pesquisadora em saúde pública,
Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos - Bio-
Manguinhos/FIOCRUZ,
Rio de Janeiro - RJ - Brasil.
<https://orcid.org/0000-0001-9513-8827>
cintia@bio.fiocruz.br

Ingrid Winkler
Doutora em Administração, Professora adjunta
do Centro Universitário SENAI/CIMATEC,
Salvador, BA, Brasil.
<https://orcid.org/0000-0001-6505-6636>
ingrid.winkler@fieb.org.br

ARTIGO CIENTÍFICO
Submetido em: 21/11/2022
Aprovado em: 04/12/2022

RESUMO

O objetivo deste estudo foi analisar a produção científica sobre integração do gerenciamento de dados dos processos de controle da biocarga em indústrias farmacêuticas e verificar a contribuição dessa integração para a melhoria do controle de qualidade. Foi realizada uma revisão sistemática da literatura em bases de dados científicos, considerando os trabalhos publicados entre 2016 e 2021. Foram identificados 302 trabalhos, mas após aplicação dos critérios de exclusão, foram selecionados 10 trabalhos de seis países. Conclui-se que, para implementar um sistema integrado de controle de dados relacionados à biocarga em uma indústria farmacêutica, devem ser considerados os sistemas de gestão da qualidade e a necessidade de integração entre os diversos sistemas de controle, permitindo acesso conveniente a dados operacionais brutos para ajudar a rastrear a conduta e o desempenho do processo.

Palavras-Chave: Gestão da qualidade. Indústria biofarmacêutica. Sistema de gestão integrado. Monitoramento. Biocarga.

RESUMEN

Este estudio tuvo como objetivo analizar la producción científica sobre la integración de la gestión de datos de los procesos de control de la carga biológica en las industrias farmacéuticas y verificar la contribución de esta integración a la mejora del control de calidad. Se realizó una revisión sistemática de literatura en bases de datos científicas, considerando los trabajos publicados entre 2016 y 2021. Se identificaron un total de 302 trabajos, pero luego de aplicar los criterios de exclusión, se seleccionaron 10 trabajos de seis países. Se concluye que para implementar un sistema de control integrado para datos relacionados con la carga biológica en una industria farmacéutica, se deben considerar los sistemas de gestión de calidad y la necesidad de integración entre los diversos sistemas de control, lo que permite un acceso conveniente a los datos operativos sin procesar para ayudar a rastrear la conducta del proceso y rendimiento.

Palavras Clave: Gestión de la calidad. Industria biofarmacêutica. Sistemas integrados de Gestión. Monitoreo. Carga biológica.

ABSTRACT

This study aimed to analyze the scientific production on the integration of data management of bioburden control processes in pharmaceutical industries and to verify the contribution of this integration to the improvement of the quality control. A systematic literature review was carried out in scientific databases, considering the works published between 2016 and 2021. A total of 302 works were identified, but after applying the exclusion criteria, 10 works from six countries were selected. It is concluded that to implement an integrated control system for data related to bioburden in a pharmaceutical industry, the quality management systems must be considered and the need for integration between the various control systems, allowing convenient access to raw operational data to help track process conduct and performance.

Keywords: Quality management. Biopharmaceutical industry. Integrated management systems. Monitoring. Bioburden.

1 INTRODUÇÃO

O conceito de biotecnologia aplicado à indústria farmacêutica refere-se ao uso de organismos vivos para obtenção de biofármacos. As exigências regulatórias para a produção de produtos biológicos são muito semelhantes às aquelas recomendadas aos produtos de mesma categoria, obtidos por métodos tradicionais, acrescidas de requerimentos específicos próprios¹.

A indústria farmacêutica está sob intensa pressão para melhorar a eficiência de seus processos de fabricação. Nesse segmento, a produção por processo contínuo oferece soluções amplamente consolidadas. Entre seus muitos benefícios, citam-se: (i) redução do desperdício, consumo de energia e uso de matéria-prima; (ii) a introdução acelerada de novos medicamentos; (iii) o uso de instalações de produção menores com custos de construção e capital mais baixos; (iv) a capacidade de monitorar a qualidade do medicamento em uma base contínua; e (v) maior confiabilidade e flexibilidade do processo².

Para realizar os benefícios potenciais de operações contínuas, o gerenciamento eficaz de materiais, equipamentos, indicadores e dados é de extrema importância para o controle de todo o processo produtivo³. Durante a produção de produtos estéreis, as amostras coletadas para o ensaio de esterilidade devem ser representativas da totalidade do lote e/ou sub-lote, devendo ser dada atenção especial às partes do lote que representem maior risco de contaminação⁴. Contudo, por mais que se utilize uma ferramenta estatística de amostragem representativa do lote, sempre existirá um risco no produto inerente ao processo, uma vez que ele não é testado na sua totalidade⁵. Por isso, diversos ensaios de controle são realizados ao longo do processo. Dentre estes, o teste de esterilidade é realizado no produto final e deve ser considerado apenas como uma das últimas medidas de controle utilizadas para assegurar a esterilidade do produto⁴.

A gestão da qualidade é um segmento de negócio muito importante na indústria (bio)farmacêutica, uma vez que essa indústria tem como principal objetivo proporcionar ao usuário um produto de qualidade a fim de preservar a saúde humana². Dessa forma, melhorar os sistemas de gestão integrados e os sistemas da qualidade têm se tornado um procedimento imperativo para o desenvolvimento e sobrevivência das empresas³. Ao integrar os diferentes sistemas de gestão de controle de processos e dados, as empresas tornam-se mais ágeis, rentáveis e competitivas, sendo está uma condição de sobrevivência no mercado competitivo global. Os sistemas de gestão integrados agregam todos os componentes dos sistemas de gestão da empresa, permitindo o cumprimento de suas políticas e metas⁵.

A produção de biofármacos teve grande visibilidade ao ser desafiada no desenvolvimento, em tempo recorde, de vacinas e tratamentos para a doença causada pelo vírus SARS-Cov2. Com a corrida sanitária mundial, em janeiro de 2021 seis vacinas já se encontravam em fornecimento no mundo: (i) da Pfizer/Biotech; (ii) da Moderna; (iii) Coronavac/Sinovac; (iv) da Sinopharm; (v) Oxford/AstraZeneca; e (vi) Sputnik/Gamaleya. No Brasil, a vacinação começou em 17/01/2021, dia em que a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) autorizou o uso emergencial das vacinas Coronavac e Oxford/AstraZeneca⁶.

Assim como as vacinas, os medicamentos para tratamento da Covid-19 também podem ser aprovados por meio do uso emergencial, além do registro sanitário. Como exemplo, os medicamentos Rendesivir, Sotrovimabe, Baricitinibe, Evusheld (cilgavimabe + tixagevimabe), Paxlovid (nirmatrelvir + ritonavir) e Molnupiravir, são aprovados pela ANVISA⁷.

O Ministério da Saúde (MS), por meio da Coordenação-Geral do Programa Nacional de Imunizações (PNI), iniciou a campanha nacional de vacinação contra a Covid-19, com a introdução das vacinas provenientes das Farmacêuticas Sinovac/Butantan e AstraZeneca/Universidade de Oxford/Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz)/Serum Índia - COVID-19 (recombinante)^{8,9}. Até 29/12/2021, a Fiocruz entregou cerca de 780 mil vacinas Covid-19 ao MS¹⁰.

Em 14/02/2022, a Fiocruz liberou o primeiro lote de vacina nacional, produzido com ingrediente farmacêutico ativo (IFA) totalmente nacionalizada, sendo um marco brasileiro para o fortalecimento do Complexo Econômico-Industrial da Saúde. O MS contratou 105 milhões de doses da vacina da instituição para 2022, sendo 45 milhões de doses da vacina nacional. A produção 100% nacional traz benefícios econômicos, contribuindo para a balança comercial em saúde, ao reduzir a necessidade de importações, e trazendo garantia de oferta do imunizante pelo PNI. Ao mesmo tempo, trata-se de uma das vacinas de mais baixo custo, com o valor de US\$ 5,27 por dose, o que contribui para a sustentabilidade econômica do Sistema Único de Saúde¹¹.

Nesse contexto, este estudo teve como objetivo analisar a produção científica a respeito da integração do gerenciamento de dados dos processos de controle da biocarga da indústria (bio)farmacêutica, além de verificar a contribuição desta integração para a melhoria do controle de qualidade dos produtos e processos relacionados a este segmento industrial.

2 MÉTODO

2.1 PROTOCOLO DE REVISÃO SISTEMÁTICA

As diretrizes e procedimentos dos Principais Itens para Relatar Revisões Sistemáticas e Meta-análises (PRISMA) foram seguidas no presente estudo¹². Não foi utilizado nenhum protocolo para avaliar a qualidade das publicações incluídas no estudo.

2.2 ESTRATÉGIA DE BUSCA E CRITÉRIO DE ELEGIBILIDADE

Foram realizadas pesquisas em bancos de dados de diferentes plataformas de buscas de artigos científicos a fim de realizar um levantamento sobre o estado da arte do tema proposto. Foram os seguintes bancos de dados: ScienceDirect (<https://www.sciencedirect.com>), Google Scholar (<https://scholar.google.com>) e PubMed (Saúde) (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>). Nessas bases, foram pesquisados trabalhos do tipo Review, Article Research e Conference Abstracts, publicados no período de 2016 a 2021. Os guias e normas regulatórias relacionados ao tema atual da indústria farmacêutica, no Brasil (Anvisa) e agências regulatórias da Europa (European Medicines Agency - EMA), dos Estados Unidos da América (U.S. Food & Drugs Administration - FDA) e vigentes. Para as buscas, foram utilizados os seguintes termos e conectores em inglês: (“quality management systems”) AND (“pharmaceutical industry” OR “biopharmaceutical”) AND (“integrated management systems”) AND (“monitoring control” OR “bioburden”) e em português: (“sistema gestão qualidade”) E (“indústria farmacêutica” OU “biofarmacêutica”) E (“sistema gestão integrado”) E (“controle monitoramento” OU “biocarga”).

Foram selecionados os documentos mais relevantes, a partir dos Critérios de Exclusão (CE) aplicados aos resumos dos trabalhos. Nos trabalhos identificados após a busca, foram aplicados CE para priorizar a pesquisa com trabalhos de maior foco no tema deste estudo, conforme descrito abaixo:

CE-1: Estudos sem relação direta com sistema integrado de gerenciamento de dados e controle de processo;

CE-2: Estudos sem relação direta com indústria farmacêutica ou controle do monitoramento.

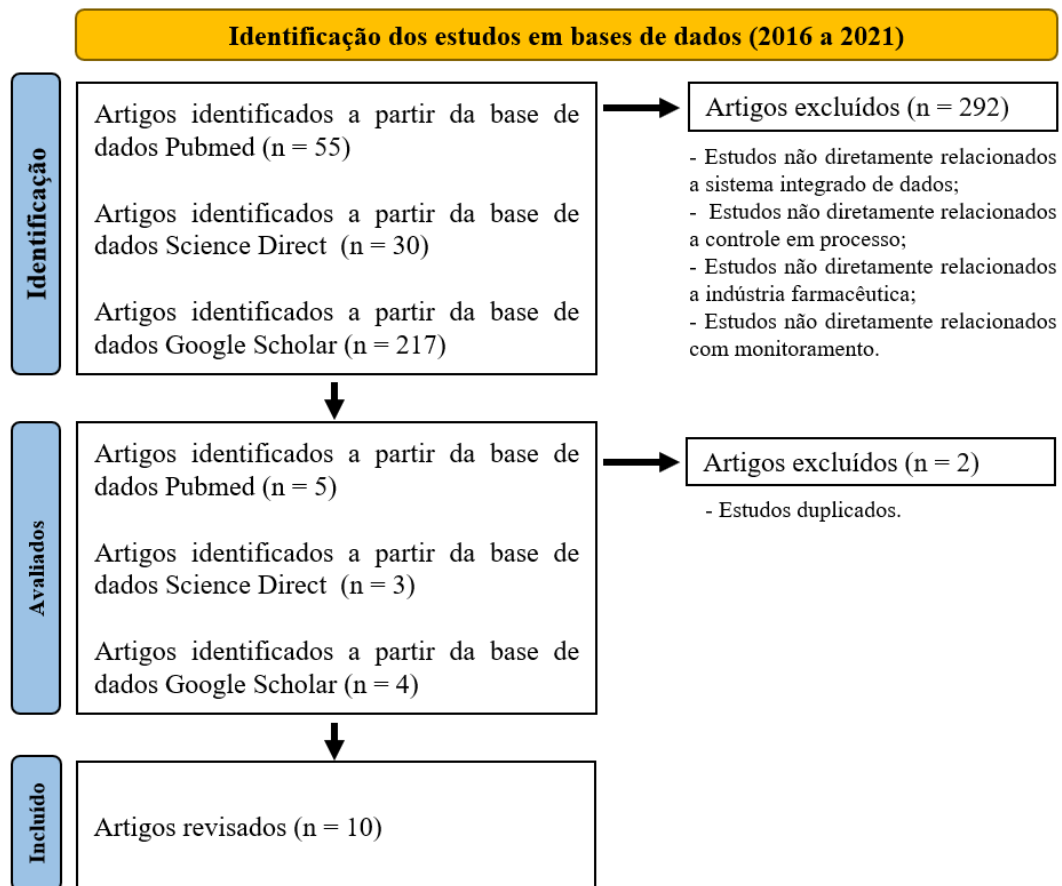
Ao final desse processo, os trabalhos selecionados, guias e legislações vigentes foram analisados de forma mais detalhada e crítica. A leitura completa dos trabalhos selecionados, buscou compreender as relações entre os resultados apresentados e identificar padrões, divergências e oportunidades de pesquisa.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 ESTADO DA ARTE SOBRE SISTEMA DE INTEGRAÇÃO DE DADOS NA INDÚSTRIA (BIO)FARMACÊUTICA

Foram identificados 302 trabalhos. Após a aplicação dos CE para priorizar a pesquisa com trabalhos de maior foco no tema deste estudo, foram selecionados 10 trabalhos que, por sua vez, foram lidos e analisados. Desses trabalhos, foram identificadas as relações, padrões, divergências e oportunidades de pesquisa, tendo como parâmetro as questões norteadoras propostas, tal como, apresentadas na Figura 1.

Figura 1. Diagrama da revisão sistemática realizada neste estudo, conforme PRISMA, adaptado de Page et al.¹².



Fonte: Adaptado de Page et al.

Os artigos analisados estão sumarizados na Tabela 1.

Tabela 1 - Trabalhos identificados e selecionados após revisão sistemática.

Título	Periódico	Referência	Base	País	Principais considerações
Distribution of bacterial contamination in non-sterile pharmaceutical materials and assessment of its risk to the health of the final consumers qualitatively	Beni-Suef University Journal of basic and applied sciences	Eissa ¹³	Science Direct	Egito	O controle da contaminação bacteriana em produtos farmacêuticos é um aspecto crítico na indústria farmacêutica devido ao risco para a saúde do paciente. A aplicação do sistema de identificação bacteriana comercial é fundamental para identificar o tipo de contaminação e sua origem, o impacto da biocarga nos produtos e estabelecer ações corretivas e preventivas.
Bioburden control in the biopharmaceutical industry. In: Protecting against microbiological contamination over the whole manufacturing process grows increasingly	BioPharm International	Eissa ¹⁴	Google Scholar	Egito	A determinação e identificação da natureza e carga microbiana por meio de análise de tendências são essenciais para estudos de avaliação de risco para os processos. O controle da carga biológica em toda a planta de fabricação deve ser mantido de forma eficaz para minimizar o risco de contaminação dos medicamentos.
Quantitative microbial risk assessment of pharmaceutical products	PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology	Eissa ¹⁵	Pubmed	Egito	O monitoramento da qualidade na indústria farmacêutica é um importante critério de avaliação para liberação segura do produto.
A dimensional warehouse for integrated data from clinical trials	The journal of biological databases and curation	Farnum et al. ¹⁶	Pubmed/ google Scholar	Estados Unidos da América	Relata a necessidade de as indústrias farmacêuticas acessarem seus dados analíticos de forma consistente e integrada.
The Current Scientific and Regulatory Landscape in Advancing Integrated Continuous Biopharmaceutical Manufacturing	Trends in Biotechnology	Fisher et al. ¹	Science Direct/ Google Scholar	Estados Unidos da América	A biomanufatura contínua integrada requer a conexão ininterrupta de operações unitárias contínuas (upstream e downstream) sem que ocorram etapas intermediárias ou de espera isoladas entre elas.
Defining pharmaceutical systems strengthening: concepts to enable measurement	Health Policy and Planning	Hafner et al. ¹⁷	Pubmed	Estados Unidos da América	Proposta de um sistema farmacêutico capaz de identificar e implementar estratégias e ações que alcancem melhorias coordenadas e sustentáveis nos componentes críticos para torná-lo mais responsivo e resiliente, aperfeiçoar seu desempenho e alcançar melhores resultados de saúde
Microbial Monitoring in the International Space Station and Its Application on Earth.	Biological and Pharmaceutical Bulletin	Ichijo et al. ¹⁸	Pubmed	Japão	O monitoramento microbiano e contínuo do ambiente fornecerá informações sobre mudanças na carga microbiana e no sistema.
Risk-Based Bioengineering Strategies for Reliable Bacterial	Trends in Biotechnology	Kamminga et al. ¹⁹	Science Direct	Holanda	A aplicação de métodos sistemáticos aumentam a compreensão de como as propriedades da rede metabólica

Vaccine Production					influenciam a potência do antígeno, mas também permite a identificação de novos parâmetros críticos do processo que precisam ser controlados para alcançar alta confiabilidade do processo
The Importance of Integrated Management Systems	Tehnika	Korcov et al. ²	Google Scholar	Sérvia	A integração de diferentes sistemas de gestão torna as empresas mais ágeis, rentáveis e competitivas, o que é condição para sua sobrevivência no mercado global. Os sistemas integrados de gestão combinam todos os componentes dos sistemas de gestão em um sistema coerente, permitindo assim o alcance da política e dos objetivos da empresa.
Utilizing Advanced Technologies to Augment Pharmacovigilance Systems: Challenges and Opportunities	Therapeutic Innovation & Regulatory Science	Lewis e McCallum ²⁰	Pubmed	Alemanha	Desafios e oportunidades na implantação e utilização de tecnologia de informação em sistemas de farmacovigilâncias e em toda a indústria farmacêutica.

3.2 CONTROLE DE QUALIDADE NA INDÚSTRIA (BIO)FARMACÊUTICA

O Controle de Qualidade em uma indústria farmacêutica é a parte das Boas Práticas de Fabricação (BPF) que engloba a coleta de amostras, especificações e execução de testes, bem como a organização, a documentação e os procedimentos de liberação de produtos que asseguram que os testes relevantes e necessários tenham sido executados, e que os materiais não sejam liberados para uso, ou que produtos não sejam liberados para comercialização ou distribuição, até que a sua qualidade tenha sido comprovada e considerada satisfatória²¹.

Dessa forma, para evitar a contaminação externa dos produtos da indústria farmacêutica, as instalações de fabricação e armazenamento, processos e classificações ambientais devem ser rigorosamente projetados conforme a Instrução Normativa (IN) n.º 35/2019⁴. Na indústria (bio)farmacêutica, embora a contaminação possa ocorrer durante processos como a fermentação e a cultura celular, a prevenção da contaminação é mais apropriada do que a sua detecção e remoção, uma vez que pode reduzir desperdícios⁴.

Programas validados de sanitização e desinfecção adequados ao tipo de atividades e carga de trabalho devem ser executados com frequência e rotineiramente em uma indústria (bio)farmacêutica^{22,23,24}. As operações apropriadas de limpeza no local (*cleaning in place*, CIP) e esterilização no local (*sterilization in place*, SIP) devem ser realizadas estritamente para todas as linhas dentro das condições especificadas¹. Filtros de esterilização, com pré-filtros associados, devem ser monitorados de forma adequada e contínua, para que eles sejam mantidos

em condições eficientes de uso. Também, dutos de ar com filtros de ar particulado de alta eficiência associados, além de sistemas de aquecimento, ventilação e ar-condicionado, devem ser monitorados regularmente para fornecer às áreas dedicadas a qualidade de ar com a purificação esperada¹.

Na indústria biofarmacêutica, os programas de monitoramento ambiental e testes de biocarga de material se destinam a verificar um estado de controle^{25,26}. Uma vez que as condições de cultivo, meios e reagentes são projetados para promover o crescimento de células ou microrganismos, deve estar estabelecida uma estratégia de monitoramento que assegure que etapas robustas previnam ou minimizem a ocorrência indesejada de biocarga, endotoxina e metabólitos²⁷. Assim, deve ser estabelecida uma estratégia para minimizar a contaminação do produto, baseando-se nos princípios e orientações contidos nas seções apropriadas das diretrizes complementares de BPF de medicamentos estéreis²⁸.

Para determinados produtos não é possível a realização da esterilização final, e a capacidade de remover subprodutos microbianos pode ser limitada. Nesses casos, os controles requeridos para a qualidade das matérias-primas, insumos e processos de fabricação assumem grande importância. Quando o registro do produto ou autorização para uso experimental determinar um tipo e/ou nível de biocarga admissíveis, a estratégia de controle deve abordar os meios pelos quais essa biocarga seja mantida dentro dos limites especificados pelos órgãos reguladores^{25,28}.

3.3 BIOCARGA

De acordo com a IN n.º 127/2022²⁸, que dispõe sobre as BPF complementares a Insumos e Medicamentos Biológicos, os medicamentos biológicos são aqueles obtidos por meio das seguintes condições: (i) crescimento de cepas de microrganismos e de células eucarióticas; (ii) extração de substâncias a partir de tecidos ou fluidos biológicos de origem humana, animal ou vegetal (alergênicos); (iii) técnica de ácido desoxirribonucleico (DNA) recombinante; (iv) técnica de hibridoma; e (v) multiplicação de microrganismos em embriões ou em animais. Os produtos biológicos fabricados com essas tecnologias incluem alergênicos, antígenos, vacinas, hormônios, citocinas, enzimas, derivados de plasma humano, soros, imunoglobulinas e produtos de fermentação. Os processos de produção de biológicos têm uma variabilidade intrínseca e, portanto, a natureza dos subprodutos não é constante. Por essa razão, na fabricação de produtos biológicos é ainda mais crítico o cumprimento das recomendações estabelecidas pelas BPF.

No controle do risco de contaminação microbiológica, existem duas grandes categorias de medicamentos: (a) produtos estéreis, em que a carga biológica é essencialmente eliminada usando metodologias validadas, e (b) produtos não estéreis para os quais a carga biológica do produto é controlada em níveis apropriados com base nos atributos do produto, via de administração e paciente/população alvo²⁹.

Define-se biocarga como a contagem e tipos de microrganismos presentes em matérias-primas, meios de cultura, soluções ou produtos²⁸. A presença de certos microrganismos em preparações não estéreis pode ter o potencial de reduzir ou mesmo inativar a atividade terapêutica do produto e tem potencial para afetar adversamente a saúde do paciente³⁰.

A significância de microrganismos recuperados como, por exemplo *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, e *Candida albicans*, deve ser avaliada em termos de uso e natureza do produto, método de aplicação, destinatário pretendido, uso de agentes imunossupressores, presença de doenças, feridas, danos a órgãos, entre outros fatores³⁰. As especificações relacionadas ao produto definirão se, e em que estágio, substâncias e materiais podem ter um nível definido de biocarga²⁸.

O conteúdo microbiano em produtos não estéreis é controlado a um nível consistente com a segurança do paciente. Uso de controles excessivos que adicionaria complexidade ou custo sem um benefício de segurança proporcional não é vantajoso³⁰. Assim, os fabricantes devem ter uma compreensão clara das situações que podem favorecer o crescimento microbiano dentro de suas instalações e materiais e devem implementar contramedidas práticas¹⁵.

Não é possível fornecer uma lista abrangente de microrganismos questionáveis produto por produto. Qualquer organismo pode ser questionável depende dos atributos do produto, da via de administração e do paciente. Logo, os fabricantes são responsáveis por determinar se os microrganismos recuperados de medicamentos são questionáveis.

Em geral, microrganismos questionáveis são aqueles que são conhecidos por serem verdadeiramente patogênicos e/ou produzirem toxinas que podem representar risco ao paciente^{27,30}. Assim, um plano de monitoramento microbiológico contínuo deve ser utilizado para avaliar o estado atual de redução e controle da biocarga e para determinar as melhorias que são necessárias para a liberação da comercialização de um produto seguro²⁷.

Em agosto de 2022, a Agência Europeia de Medicamentos (EMA) publicou uma atualização do Anexo 1 - Fabricação de Produtos Medicinais Estéreis - das BPF³¹. Essa versão propõe que as empresas estabeleçam uma Estratégia de Controle de Contaminação: um documento contendo um conjunto planejado de ações para o controle de contaminação. Os controles em questão, não se limitam a contaminação microbiana e de partículas, mas englobam

também controles de contaminação das substâncias ativas, condições operacionais de instalações e equipamentos, especificações de produtos acabados, bem como, quaisquer outros com impactos diretos ou indiretos a contaminação³¹.

A linha de produção (bio)farmacêutica está sujeita à contaminação de duas fontes principais: (i) organismos endógenos operacionais, que são específicos do produto/processo; e (ii) microrganismos endêmicos para a instalação. Dessa forma, várias medidas devem ser tomadas para garantir que a carga biológica seja reduzida dentro de níveis seguros e controláveis².

Adicionalmente, os operadores e funcionários da fábrica são um fator importante porque podem, facilmente, afetar outros parâmetros passíveis de contaminação microbiana de forma direta ou indireta. Fisher et al.¹ relataram que os operadores foram identificados como a fonte de 75-80% da contaminação microbiana em salas limpas.

A fabricação de medicamentos estéreis deve ser realizada em áreas limpas onde a entrada seja efetuada por antecâmaras para pessoal e/ou equipamentos e materiais⁴. As áreas limpas para a fabricação de medicamentos estéreis são classificadas de acordo com as características exigidas do ambiente. Cada operação de fabricação requer um nível de limpeza ambiental adequado, a fim de minimizar os riscos de contaminação^{4,26}.

Os artigos apontados da IN n.º 35/2019 estabelecem que a biocarga deve ser monitorada antes da esterilização. A legislação estabelece limites de biocarga imediatamente antes da esterilização, os quais devem estar relacionados à eficiência do método de esterilização utilizado⁴. A determinação da biocarga deve ser realizada em cada lote, tanto para aqueles envasados assepticamente quanto para aqueles esterilizados terminalmente, sendo que quaisquer diferenças significativas que aconteçam durante a fabricação de rotina devem ser registradas e investigadas⁴.

A indústria (bio)farmacêutica testemunhou grandes avanços nos últimos anos. No entanto, esse avanço é acompanhado por uma população crescente com problemas de saúde e doenças. Além disso, a lista crescente de “super microrganismos” que apresentam resistência de amplo espectro a diferentes classes de antimicrobianos, está se tornando mais comum¹. A determinação e identificação da natureza e das densidades relativas das populações microbianas por meio da análise de tendências são essenciais para a seleção de medidas de prevenção à contaminação de microrganismos e estudos de avaliação de risco. Portanto, as instalações para fabricação, processamento e embalagem de produtos (bio)farmacêuticos devem cumprir requisitos rigorosos (estabelecidos por órgão reguladores) para garantir que os critérios de segurança sejam atendidos de forma consistente. Assim, a segurança da preparação biológica é

uma consideração importante, e a garantia de que o produto acabado estará protegido contra contaminação microbiana é parte integrante dos objetivos de segurança do produto³².

Os testes de controle microbiológico são desenvolvidos principalmente para determinar se uma substância ou preparação está em conformidade com uma especificação estabelecida para qualidade microbiológica. As análises devem ser realizadas sob condições adequadas para evitar contaminação microbiana extrínseca do produto ao ser examinado. As precauções e/ou barreiras tomadas para evitar a contaminação devem ser tais que não mascarem a presença dos microrganismos que possam estar presentes na amostra. A escolha de um método é baseada em fatores como a natureza do produto, o limite máximo de microrganismos, além de permitir um tamanho de amostra suficiente para avaliar a conformidade de acordo com a especificação³².

Depender apenas de testes de controle de qualidade para julgar a liberação segura do produto final no mercado pode ser enganosa devido à baixa sensibilidade do teste, quando se trata de baixa carga microbiana. O monitoramento de controle em processo da carga biológica, durante o processamento de produto a granel não estéril é crucial, especialmente durante os estágios de controle de uma operação complexa de várias etapas. Assim, uma alternativa pode ser a inclusão de uma etapa de pré-filtração para redução de microrganismos, no início do processo de produção, a fim de evitar uma carga microbiana excessiva nas etapas subsequentes e saturar os filtros esterilizantes¹.

Novos métodos microbiológicos estão sendo aplicados para o controle de qualidade microbiológico e monitoramento ambiental da indústria (bio)farmacêutica, em que a maioria dos microrganismos contaminantes de ambientes dificilmente são cultivados em condições de cultura³⁴. O uso de sequenciadores de DNA tem sido cada vez mais considerado para as identificações microbiológicas^{34,35,36}. Além disso, a padronização de protocolos, validações de métodos microbiológicos desenvolvidos ou compendiais, a definição dos limites máximos e níveis de alerta e ação para controle de qualidade do ar, água e superfícies, são informações importantes para avaliação e monitoramento da qualidade microbiológica até o produto final¹⁸.

Para minimizar as limitações do gerenciamento de condições anormais dos processos da indústria (bio)farmacêutica, o Sistema de Garantia da Qualidade deve assegurar que sejam realizados todos os controles necessários nas matérias-primas, produtos intermediários e produtos a granel, produtos terminados, bem como outros controles em processo, como a análise de água, monitoramento do ambiente de produção e biocarga, sendo que quaisquer desvios relacionado a algum destes parâmetros devem ser investigados e registrados^{21,37}.

3.4 INTEGRAÇÃO DE DADOS NA INDÚSTRIA (BIO)FARMACÊUTICA

Atualmente, a indústria (bio)farmacêutica enfrenta algumas dificuldades na fabricação tradicional de seus produtos, o que pode impactar na qualidade do produto final. Os processos produtivos operam no modo de lote, o qual consiste no processamento de uma quantidade definida de insumos, por meio de várias operações unitárias, tais como reação, cristalização, filtração, secagem, mistura, liofilização, dentre outros, até a obtenção do produto final. Então, os atributos de qualidade do processamento ou produto final são testados ao final de cada processo. Portanto, a perda de um lote inteiro é possível após teste, uma vez que ações de controle corretivas só podem ser implementadas para os lotes subsequentes. Como resultado, há um grande atraso na liberação dos lotes subsequentes, antes que as melhorias na qualidade do produto sejam realizadas³.

Eissa¹³ cita que podem também ocorrer perdas anuais por meio de mau funcionamento de equipamentos, paradas de produção, contaminação cruzada, investigações e problemas no fornecimento de energia. Vale ressaltar que produtos que estão contaminados com microrganismos são retirados do mercado. Um produto também pode ser retirado se houver evidência de que ocorreu um desvio durante a fabricação ou distribuição, e há um risco possível para saúde pública.

Existem desafios e oportunidades relevantes na implantação e utilização de tecnologia de informação dentro de Sistemas de Farmacovigilância (SF) e em toda a indústria farmacêutica. Vários aspectos do SF se beneficiam da automação como, por exemplo, a melhoria da padronização ou qualidade dos dados³⁸. Logo, pode-se garantir que o sistema vai melhorar as evidências disponíveis para avaliação científica e ajuda na sinalização e agilidade na tomada de decisões sobre a minimização dos riscos associados aos medicamentos. Em comparação com outros setores de negócios, a indústria farmacêutica tem sido relativamente lenta em adotar inteligência artificial e automação, principalmente na gestão de dados de controle de qualidade²⁰.

Um sistema informatizado, segundo a Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) n.º 658/2022, é um sistema que inclui a entrada de dados, o processamento eletrônico e a saída de informações a serem utilizadas para relatórios ou controle automático dos dados²¹. Com enfoque no Sistema de Qualidade Farmacêutica (SQF), as BPF direcionam de forma a não colocar os pacientes em risco devido à segurança, qualidade ou eficácia inadequada. Para alcançar esse objetivo de qualidade, deve haver um SQF abrangente e corretamente implementado, incorporando as BPF e Gerenciamento dos Riscos à Qualidade.

O SQF deve ser totalmente documentado e ter sua efetividade monitorada, por meio de revisão gerencial, de forma a promover a melhoria contínua da qualidade, e fortalecer o vínculo entre o desenvolvimento farmacêutico e as atividades de fabricação²¹.

O projeto do SQF deve incorporar princípios apropriados do gerenciamento de risco, incluindo o uso de ferramentas apropriadas; um estado de controle que seja estabelecido e mantido por meio de sistemas eficazes de monitoramento e controle para o desempenho do processo e para a qualidade do produto. Os resultados oriundos do monitoramento de produtos e processos devem ser levados em consideração na liberação de lotes, investigação de desvios e tomada de ações preventivas²¹.

Korcok et al.² e Farmun et al.¹⁶ concordam que a indústria farmacêutica tem lutado com a implementação da integração de dados há muitos anos e, apesar de terem sido realizados investimentos significativos, ainda não apresentou soluções eficazes. Embora esforços valiosos tenham sido relatados ao longo dos anos, a diversidade inerente de dados de ensaios clínicos, a variedade ou falta de padrões na captura desses dados nos sistemas e a cultura insular da indústria, têm sido um impedimento para a disseminação e aproveitando das melhores práticas.

Farmun et al.¹⁶ complementam a respeito da dificuldade de integrar dados operacionais de muitas fontes e adaptá-los a um modelo de dados canônico tornando-os acessíveis às equipes de estudo de maneira oportuna, segura e contextualizada, para apoiar a supervisão operacional, gerenciamento proativo de risco e outras necessidades analíticas. A integração desses dados de controle de qualidade pode facilitar a configuração, gerenciamento e administração da indústria farmacêutica. Nesse sentido, é necessário levar em consideração um conjunto de processos de extração, transformação, mapeamento de dados, cálculo de métricas operacionais e indicadores de desempenho, de qualidade e risco para sua integração e implementação na indústria farmacêutica.

Como exemplo da importância do sistema integrado de dados na indústria farmacêutica, Kamminga et al.¹⁹ e Fisher et al.¹ relataram formas do uso da integração dos sistemas. Kamminga et al.¹⁹ apresentam uma estratégia do uso de sistemas integrados numa produção de vacina bacteriana onde o projeto mostra que a confiabilidade para o processo de produção de antígenos bacterianos requer compreensão e controle dos parâmetros críticos do processo. Os autores sinalizam que métodos atuais de projeto de processo usam experimentos de triagem extensivos para determinar faixas de parâmetros de processos críticos, mas falham em fornecer uma visão clara de como eles influenciam na potência do antígeno.

A aplicação de métodos sistemáticos não só aumentou a compreensão de como as propriedades da rede metabólica influenciam na potência do antígeno, mas também permitiu a

identificação de novos parâmetros críticos de processo que precisavam ser controlados para melhorar a confiabilidade do processo. A alimentação dessas informações em um modelo de controle pode permitir intervenções em tempo real no processo.

A análise de dados multivariados, juntamente com dados sobre a qualidade dos componentes médios e condições do processo, pôde ser utilizada para correlacionar os dados do processo com rendimentos de biomassa ou potência do antígeno. Além disso, os métodos sistemáticos utilizados para seleção de cepas e otimização do desempenho podem possibilitar a execução de menos experimentos para projetar o processo de produção final.

Fisher et al.¹ descreveram que uma etapa do processo produtivo da produção de cultura celular pode ser totalmente contínua e melhorias e/ou inovações podem ser realizadas. Há uma tendência para a integração de dados na produção de biotecnológicos. Para esses produtos, a tecnologia de fabricação dos processos *upstream* e *downstream* tem o potencial de reduzir as perdas e a variabilidade do produto, permitindo flexibilidade na produção, simplificação dos procedimentos de larga escala, melhorando a qualidade do produto, reduzindo as instalações, aumentando a produtividade e reduzindo os custos.

Diante do exposto, a biofabricação integrada, continuamente, requer a conexão ininterrupta de operações sem intermediário ou retenção de etapas ocorrendo entre eles. O processamento totalmente contínuo pode diminuir tempos e eliminar etapas intermediárias, minimizando o impacto em moléculas sensíveis, ao mesmo tempo que minimiza as operações manuais e a tomada de decisão humana.

As tecnologias analíticas facilitam a geração consistente de produtos com atributos de qualidade predeterminados via monitoramento em tempo real. Contra os princípios do processamento contínuo, certos procedimentos de teste exigem longos protocolos *off-line* como, por exemplo, o monitoramento da biocarga, aumentando os tempos de ciclo, atrasando decisões e impossibilitando a liberação de lotes de produtos em tempo real.

A etapa de identificação de microrganismos também pode aumentar o tempo de liberação, pois muitas vezes não é possível se identificar os microrganismos até o nível de espécie com o uso de técnicas convencionais, o que demanda o uso de técnicas mais sofisticadas como, por exemplo, o sequenciamento de DNA, o que demanda maior tempo de análise^{33,34,36,39,40}. Sendo assim, os dados analíticos de monitoramento podem informar modelos de correlação que fornecem informações preditivas sobre a qualidade em tempo real, podendo causar menos interrupções no processo produtivo¹.

O desafio é desenvolver uma estratégia de monitoramento e controle para toda cadeia produtiva. O monitoramento e controle implicariam em medições contínuas em todos os fluxos

de entradas e saídas de dados para as operações da unidade, possibilitando a adoção de estratégias de controle para garantir que o produto esteja dentro das especificações de qualidade¹.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A integração de dados de monitoramento da qualidade em diferentes setores da indústria (bio)farmacêutica pode possibilitar grandes avanços no que diz respeito à competitividade do setor e à entrega de produtos finais mais seguros. Um sistema integrado será imprescindível para o crescimento, sobrevivência e competitividade na indústria (bio)farmacêutica.

Essa integração pode contribuir de forma significativa no controle da biocarga dos processos e produtos da indústria (bio)farmacêutica, promovendo uma avaliação mais eficiente da possibilidade de contaminação de insumos e produtos finais, além de possibilitar uma maior agilidade de tomadas de decisões preventivas, a fim de reduzir e controlar a biocarga nos produtos, sem a necessidade de interrupções frequentes dos processos produtivos.

Dessa forma, deve haver um sistema integrado de dados abrangente e corretamente implementado, incorporando as BPF e o gerenciamento dos riscos de qualidade, de forma que os resultados do monitoramento de produtos e processos sejam levados em consideração na liberação dos lotes, na investigação de desvios, com o objetivo de tomar ações preventivas para evitar desvios potenciais que possam ocorrer no futuro.

REFERÊNCIAS

1. Fisher AC, Kamga MH, Agarabi C, Brorson K, Lee SL, Yoon S. **The Current Scientific and Regulatory Landscape in Advancing Integrated Continuous Biopharmaceutical Manufacturing**. Trends Biotechnol. 2019;37(3):253-267. doi: 10.1016/j.tibtech.2018.08.008.
2. Korcok DJ, Trsic-Milanovic NA, Mitic BS, Karadzic NM. **The Importance of Integrated Management Systems in Pharmacy**. Tehnika. 2020;75(1):120-124. doi: 10.5937/tehnika2001120K.
3. Su Q, Ganesh S, Moreno M, Bommireddy Y, Gonzalez M, Reklaitis GV, et al. **A Perspective on quality-by-Control (QbC) in Pharmaceutical Continuous Manufacturing**. Computer and Chemical Engineering. 2019;125:216-231. doi: 10.1016/j.compchemeng.2019.03.001
4. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução. Instrução Normativa nº 35, de 21 de agosto de 2019. **Dispõe sobre as Boas Práticas de**

Fabricação complementares a Medicamentos Estéreis. Diário Oficial da União. 22 ago 2019.

5. Ganesh S, Su Q, Vo LBD, Pepka N, Rentz B, Vann L, et al. **Design of condition-based maintenance framework for process operations management in pharmaceutical continuous manufacturing.** Int J Pharm. 2020;587:119621. doi: 10.1016/j.ijpharm.2020.119621.

6. Reis C, Pieroni JP. **Perspectivas para o desenvolvimento da cadeia farmacêutica brasileira diante do enfrentamento da Covid-19.** BNDES 2021;27(53):83-130.

7. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Medicamentos aprovados para tratamento da Covid-19.** Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/paf/coronavirus/medicamentos>. Acesso em: 8 dez 2022.

8. Fundação Oswaldo Cruz. **Balço da Gestão de Bio-Manguinhos de 2017 a 2021.** Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos - Bio-Manguinhos/Fiocruz. Rio de Janeiro, 2021. 32 p.

9. World Health Organization. **COVID-19 Vaccine Explainer. COVID-19 Vaccine ChAdOx1-S [recombinant] - Developed by Oxford University and AstraZeneca.** Disponível em: <https://www.who.int/publications/m/item/chadox1-s-recombinant-covid-19-vaccine>. Acesso em: 8 jul 2022.

10. Fundação Oswaldo Cruz. **Vacina Covid-19: Fiocruz entrega mais 780 mil doses ao MS.** 2021. Disponível em: <https://portal.fiocruz.br/noticia/vacina-covid-19-fiocruz-entrega-mais-780-mil-doses-ao-ms>. Acesso em: 8 jul 2022.

11. Fundação Oswaldo Cruz. **Fiocruz libera primeira vacina Covid-19.** 2022. Disponível em: <https://portal.fiocruz.br/noticia/fiocruz-libera-primeira-vacina-covid-19-nacional>. Acesso em: 8 jul 2022.

12. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. **The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews.** BMJ. 2021;372(71). doi: 10.1136/bmj.n71.

13. Eissa ME. **Distribution of bacterial contamination in non-sterile pharmaceutical materials and assessment of its risk to the health of the final consumers qualitatively.** Beni-Suef University J Basic Appl. Scienc. 2016;5(3):217-230. doi: 10.1016/j.bjbas.2016.08.005.

14. Eissa ME. **Bioburden control in the biopharmaceutical industry.** BioPharm Internat. 2017;30(9):24-27.

15. Eissa ME. **Quantitative Microbial Risk Assessment of Pharmaceutical Products.** PDA J Pharm Sci Technol. 2017;71(3):245-251. doi: 10.5731/pdajpst.2016.007047.

16. Farnum MA, Mohanty L, Ashok M, Konstant P, Ciervo J, Lobanov VS, et al. **A dimensional warehouse for integrating operational data from clinical trials.** Database (Oxford). 2019;2019:baz039. doi: 10.1093/database/baz039.

17. Hafner T, Walkowiak H, Lee D, Aboagye-Nyame F. **Defining pharmaceutical systems strengthening: concepts to enable measurement.** Health Policy Plan. 2017;32(4):572-584. doi: 10.1093/heapol/czw153.
18. Ichijo T, Shimazu T, Nasu M. **Microbial Monitoring in the International Space Station and Its Application on Earth.** Biol Pharm Bull. 2020;43(2):254-257. doi: 10.1248/bpb.b19-00912.
19. Kamminga T, Slagman SJ, Martins Dos Santos VAP, Bijlsma JJE, Schaap PJ. **Risk-Based Bioengineering Strategies for Reliable Bacterial Vaccine Production.** Trends Biotechnol. 2019;37(8):805-816. doi: 10.1016/j.tibtech.2019.03.005.
20. Lewis DJ, McCallum JF. **Utilizing Advanced Technologies to Augment Pharmacovigilance Systems: Challenges and Opportunities.** Ther Innov Regul Sci. 2020;54(4):888-899. doi: 10.1007/s43441-019-00023-3.
21. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução - RDC nº 658, de 30 de março de 2022. **Dispõe sobre as Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos.** Diário Oficial da União. 31 mar. 2022.
22. Ajorio ACFB, Rhodes VP, Rodrigues AP, Moreira FM, Diniz VA, Mattoso JMV, et al. **Evaluation of hydrogen peroxide virucidal efficacy against yellow fever virus 17DD vaccine strain for application in a vaccine manufacturing industry.** J Pharm Biomed Anal. 2021;204:114264. doi: 10.1016/j.jpba.2021.114264.
23. Ajorio ACFB, Rhodes VP, Rodrigues AP, Diniz VA, Mattoso JMV, da Silva IB, et al. **Evaluation of hydrogen peroxide efficacy against AZD1222 chimpanzee adenovirus strain in the recombinant COVID-19 vaccine for application in cleaning validation in a pharmaceutical manufacturing industry.** Lett Appl Microbiol. 2022;74(4):536-542. doi: 10.1111/lam.13635.
24. Lage RVS, Costa LV, Reis CMF, Braga LMPS, Mattoso JMV, Silva IB, et al. **Avaliação da atividade bactericida e esporocida em superfícies de inox e polietileno de baixa densidade de um produto desinfetante à base de peróxido de hidrogênio presente em lenços embebidos.** In: Caderno de resumos do VIII Simpósio de Microbiologia da UFMG; 2021; Belo Horizonte: UFMG. p.139.
25. European Medicines Agency - Science Medicines Health. **Guideline on the sterilisation of the medicinal product, active substance, excipient and primary container.** EMA/CHMP/CVMP/QWP/850374/2015, 2019.
26. World Health Organization. **Environmental Monitoring of Clean Rooms in Vaccine Manufacturing Facilities. Points to consider for manufacturers of human vaccines.** November 2012. Vaccine Quality and Regulations (VQR), Quality, Safety, and Standards (QSS), Essential Medicines and Health Products (EMP) Department World Health Organization (WHO), Geneva, Switzerland. 37 p.
27. Costa LV, Vale BA, Reis CF, Andrade JM, Mattoso JMV, Silva IB, et al. **Microbial profile of intermediate process solutions identified by bioburden test in a**

MATTOSO, J. M. V.; ANJOS, J. P.; RODRIGUES, L. A. P.; BRANDÃO, M. L. L.; COSTA, C. C.; WINKLER, I. Contribuições do sistema de controle de dados relacionados à biocarga para a melhoria da segurança em produtos da indústria (bio)farmacêutica: uma revisão sistemática. R. Científica UBM - Barra Mansa (RJ), ano XXVIII, v. 24, n. 48, 1. Sem. 2023. P. 139-158. ISSN 2764-5185

pharmaceutical industry. In: Annals of V International Symposium on Immunobiological; 2021; Rio de Janeiro. p. 45.

28. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução - Instrução Normativa nº 127, de 30 de março de 2022. **Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação complementares a Insumos e Medicamentos Biológicos.** Diário Oficial da União. 31 mar. 2022.

29. United States Pharmacopoeia. USP43-NF38, Chapter <1115> **Bioburden Control Of Nonsterile Drug Substances And Products.** United States Pharmacopoeia 43/National Formulary 38, USA, 2020.

30. United States Pharmacopoeia. USP43-NF38, Chapter <1111> **Microbiological Examination Of Nonsterile Products: Acceptance Criteria For Pharmaceutical Preparations And Substances For Pharmaceutical Use.** United States Pharmacopoeia 43/National Formulary 38, USA, 2020.

31. European Medicines Agency. **The Rules Governing Medicinal Products in the European Union.** Volume 4: European Union Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use. Annex 1: Manufacture of Sterile Medicinal Products. Bruxelles. 2022.

32. United States Pharmacopoeia. USP43-NF38, Chapter <61> **Microbiological Examination of Non sterile Products: Microbial Enumeration Tests.** United States Pharmacopoeia 43/National Formulary 38, USA. 2020.

33. Costa LV, Lage RVS, Brandao MLL, Ramos JN, Vieira VV. **Expansion of MALDI-TOF MS database for identification of *Bacillus* and related genera from microbiota of pharmaceutical clean rooms.** In: Anais do II Congresso Online Nacional de Ciências Farmacêuticas; 2021.

34. Costa LVD, Miranda RVDSL, Fonseca ELD, Gonçalves NP, Reis CMFD, Frazão AM, et al. **Assessment of VITEK® 2, MALDI-TOF MS and full gene 16S rRNA sequencing for aerobic endospore-forming bacteria isolated from a pharmaceutical facility.** J Microbiol Methods. 2022;194:106419. doi: 10.1016/j.mimet.2022.106419.

35. Braga LMP, Reis CMF, Andrade JM, Miranda RVL, Costa LV, Moreira FM, et al. **Misidentification of *Curtobacterium*, *Leifsonia*, *Microbacterium*, *Pseudarthrobacter* and *Paenibacillus* as *Cronobacter* spp. isolated from a pharmaceutical industry.** In: Annals of VI International Symposium on Immunobiological; 2022; Rio de Janeiro, p. 95. doi: 10.35259/isi.2022_52187.

36. Silva SV, Costa VL, Miranda RVL, Reis CF, Braga LMPS, Mattoso JMV, et al. **Identification of *Acinetobacter* species isolated in a pharmaceutical industry by phenotypical characterization and 16S rRNA sequencing.** In: Annals of VI International Symposium on Immunobiological; 2022; Rio de Janeiro, p. 99. doi: 10.35259/isi.2022_52196.

37. Food and Drug Administration. **Guidance for Industry Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing - Current Good Manufacturing Practice.** U.S. Food and Drug Administration, Bethesda, MD, USA, 2004.

MATTOSO, J. M. V.; ANJOS, J. P.; RODRIGUES, L. A. P.; BRANDÃO, M. L. L.; COSTA, C. C.; WINKLER, I. Contribuições do sistema de controle de dados relacionados à biocarga para a melhoria da segurança em produtos da indústria (bio)farmacêutica: uma revisão sistemática. R. Científica UBM - Barra Mansa (RJ), ano XXVIII, v. 24, n. 48, 1. Sem. 2023. P. 139-158. ISSN 2764-5185

38. Ghosh R, Kempf D, Pufko A, Barrios Martinez LF, Davis CM, Sethi S. **Automation Opportunities in Pharmacovigilance: An Industry Survey**. Pharmaceut Med. 2020;34(1):7-18. doi: 10.1007/s40290-019-00320-0.

39. Moreira FM, Lage RVS, Costa LV, Brandao MLL. **Identificação de Fungos Filamentosos em Indústrias Farmacêuticas: Uma revisão integrativa da literatura**. Rev Cient UBM 2022;24(46):124-144. doi: 10.52397/rcubm.v0in.46.1246.

40. Moreira FM, Pereira PA, Lage RVS, Mattoso JMV, Silva IB, Costa LV, et al. **Molecular identification of filamentous fungi in a pharmaceutical industry by sequencing the D2 domain from ribosomal DNA**. In: Annals of VI International Symposium on Immunobiological; 2022; Rio de Janeiro, p. 106. doi: 10.35259/isi.2022_52224.