



**UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO  
INSTITUTO DE QUÍMICA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA QUÍMICA**

**ESTUDO PARA MINIMIZAÇÃO DO PROCESSO DE FUMIGAÇÃO  
EMPREGADO NA LIMPEZA E DESINFECÇÃO DE SALAS LIMPAS  
EM BIO- MANGUINHOS/ FIOCRUZ**

**STELLA MARTINS PATITUCCI**

Rio de Janeiro

Janeiro 2008

# **Livros Grátis**

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

**UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO**  
**INSTITUTO DE QUÍMICA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA QUÍMICA**

**ESTUDO PARA MINIMIZAÇÃO DO PROCESSO DE FUMIGAÇÃO  
EMPREGADO NA LIMPEZA E DESINFECÇÃO DE SALAS LIMPAS  
EM BIO- MANGUINHOS/ FIOCRUZ**

**STELLA MARTINS PATITUCCI**

Dissertação submetida ao corpo docente do Programa de Pós-Graduação em Engenharia Química da Universidade do Estado do Rio de Janeiro como requisito final para a obtenção do grau de Mestre em Ciências em Engenharia Química

Orientador: Antonio Carlos Augusto da Costa

Rio de Janeiro

Janeiro 2008

## FICHA CATALOGRÁFICA

Patitucci, Stella Martins

Estudo para minimização do processo de fumigação empregado na limpeza e desinfecção de salas limpas em Bio-Manguinhos/ Fiocruz / Stella Martins Patitucci. Rio de Janeiro, 2008.

XViii, 103p.

Orientador: Antonio Carlos Augusto da Costa.

Dissertação (Mestrado) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Instituto de Química, 2008.

1. Desinfecção. 2. Fumigação. 3. Sala limpa.  
4. Monitoramento Microbiológico - Teses. I. Costa, Antonio Carlos Augusto da. II. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. III. Título

**UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO**  
**INSTITUTO DE QUÍMICA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA QUÍMICA**

**ESTUDO PARA MINIMIZAÇÃO DO PROCESSO DE FUMIGAÇÃO  
EMPREGADO NA LIMPEZA E DESINFECÇÃO DE SALAS LIMPAS  
EM BIO- MANGUINHOS/ FIOCRUZ**

**STELLA MARTINS PATITUCCI**

Dissertação submetida ao corpo docente do Programa de Pós-Graduação em Engenharia Química da Universidade do Estado do Rio de Janeiro como requisito final para a obtenção do grau de Mestre em Ciências em Engenharia Química

**BANCA EXAMINADORA** (com as respectivas assinaturas)

---

Antonio Carlos Augusto da Costa, D.Sc., IQ/UERJ – Orientador

---

Márcia Arissawa, D. Sc., Bio-Manguinhos/ Fiocruz

---

Márcia Monteiro Machado Gonçalves, DSc., IQ/UERJ

---

Marta Antunes Pereira Langone, DSc., IQ/UERJ

Rio de Janeiro  
2008

A minha mãe, Rita, e ao meu irmão, Fábio, por estarem ao meu lado e sempre torcendo pelo melhor.

## AGRADECIMENTOS

- ✓ Ao senhor Jesus Cristo pela vida e pela força para concluir este trabalho;
- ✓ A minha mãe Rita que me incentivou a lutar sempre para concretizar os meus objetivos;
- ✓ Ao meu irmão Fábio pela paciência nos piores momentos com o computador;
- ✓ A todos os familiares e amigos e que torceram e que de algum modo tornaram este trabalho possível;
- ✓ Ao Prof<sup>o</sup> Antonio Carlos Augusto da Costa pela ajuda, orientação, compreensão, estímulo fundamentais à realização deste trabalho;
- ✓ Aos professores da Pós-Graduação pelo auxílio no crescimento do meu conhecimento.
- ✓ Aos colegas do mestrado que sempre tentaram me ajudar e que compartilharam horas de intenso estudo;
- ✓ A Fábio Henrique Gonzalez, Cíntia Cardoso da Costa e Alaíde Aline Xavier pelo apoio e contribuições com esclarecimentos e sugestões;
- ✓ A Antônio Lúcio Ventura que executou as medições da concentração de formaldeído;
- ✓ Aos meus colegas da Assessoria de Segurança do Trabalho e Meio Ambiente e em especial a Vinícius da Silva Pires pela compreensão e apoio;
- ✓ A todos os colegas de Bio-Manguinhos que contribuíram de alguma forma para a execução deste trabalho;

## RESUMO

As indústrias farmacêuticas que utilizam salas limpas, em seus processos produtivos, devem controlar ao máximo o nível de contaminantes microbiológicos, baseada na legislação RDC 210 que determina o cumprimento das diretrizes estabelecidas no Regulamento Técnico das Boas Práticas para a Fabricação de Medicamentos.

Diante deste cenário, a proposta deste trabalho é avaliar o processo de fumigação com o reagente formaldeído, para a limpeza e desinfecção de salas limpas do Instituto de Tecnologia de Imunobiológicos Bio-Manguinhos. Então, foram desenvolvidas as seguintes etapas: diagnóstico com as indústrias farmacêuticas para traçar um perfil quanto ao uso da fumigação; quantificação de resíduos gerados; avaliação da exposição dos operadores ao formaldeído que é cancerígeno e acompanhamento dos resultados do monitoramento ambiental do ar e de superfícies, inicialmente na sala limpa do SEFBC, cuja atividade principal é a formulação de vacinas bacterianas e biofármacos, após a implantação do espaçamento da fumigação.

Os resultados discutidos na presente dissertação mostraram, que a maior parte das indústrias farmacêuticas, não realiza a desinfecção por intermédio da fumigação e que o resíduo gerado neste processo é o mais crítico. E, sobretudo, o monitoramento microbiológico do ar e de superfícies da sala limpa do SEFBC, a partir da metodologia adotada de espaçamento da fumigação, comprovou que não é necessário o emprego deste processo de forma rotineira, para garantir os níveis exigidos de limpeza e desinfecção da respectiva área.

Palavras-chave: desinfecção, fumigação, sala limpa, monitoramento microbiológico



## ABSTRACT

Pharmaceutical industries that use clean rooms for their productive processes, must control to a maximum the level of microbiological contaminants, based on RDC 210 legislation that determines the fulfillment of lines in the directions established by the Technical Regulation Program for a Good Medicine Manufacturing.

Ahead to this scene, the purpose of this work was to evaluate the process of fumigation with reacting formaldehyde, for the cleanness and disinfection of clean rooms of the Bio-Manguinhos Institute of Technology of Imunobiológicos. Then, the following stages had been developed: diagnosis with the pharmaceutical industries in order to get a scenario on the use of fumigation; quantification of the residues generated; evaluation of the exposition of operators to formaldehyde, a cancerigenous agent, and screening of the results of the environment monitoring of the air and surfaces, initially in the clean room of the SEFBC, in the areas of biopharmaceuticals formulation, and after a proper implementation of a fumigation process, at pre-defined intervals.

The results thus obtained showed that most of the pharmaceutical industries no longer use disinfection for fumigation and that the residues generated in this process is the most critical problem. The overall microbiological monitoring of the air and surfaces of SEFBC clean room, according to the proposed methodology for fumigation, proved that the use of this process as a routine is not essential to guarantee the demanded levels of cleanness and disinfection of the respective areas.

Key-words: disinfection, fumigation, clean room, microbiological monitoring

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Ilustração 1 - Fluxo de Ar Unidirecional.....	7
Ilustração 2 - Fórmula estrutural do formaldeído.....	20
Ilustração 3 - Esquema da Sala Limpa do SEFBC com identificação dos 05 ambientes selecionados para estudo.....	33
Ilustração 4 - Sala limpa do DEPMI em operação, correspondente ao CT04.....	35
Ilustração 5 - Esquema dos 10 Pontos da Sala Limpa do SEFBC, onde são distribuídos os recipientes de inox com os reagentes para Fumigação.....	37
Ilustração 6 - Placas de Contato RODAC, usadas para o monitoramento microbiológico de superfícies em salas limpas.....	39
Ilustração 7 - Amostrador de Ar, MERCK AIR SAMPLER, usado para o monitoramento microbiológico do ar das salas limpas.....	39
Ilustração 8 - Esquema dos pontos de monitoramento ambiental do SEFBC.....	40
Ilustração 9 - Bomba de sucção e Tubos colorimétricos da Dräger.....	52
Ilustração 10 - Resultado Parcial do Monitoramento Ambiental do Ar em 2006 - SEFBC.....	54
Ilustração 11 - Resultado Final do Monitoramento Ambiental do Ar em 2006 - SEFBC.....	55
Ilustração 12 - Resultado Parcial Monitoramento Ambiental de Superfícies em 2006 - SEFBC.....	55
Ilustração 13 - Resultado Parcial do Monitoramento Ambiental do Ar em 2007 - SEFBC.....	56
Ilustração 14 - Resultado Final do Monitoramento Ambiental do Ar em 2007 - SEFBC.....	56
Ilustração 15 - Resultado Parcial Monitoramento Ambiental de Superfícies em 2007 - SEFBC.....	57
Ilustração 16 - Monitoramento Ambiental no ponto N° 17 do SEFBC.....	60
Ilustração 17 - Monitoramento Ambiental no ponto N° 20 do SEFBC.....	61
Ilustração 18 - Monitoramento Ambiental no ponto N°1 do SEFBC – Amostragem Início.....	63

Ilustração 19 - Monitoramento Ambiental no ponto N°1 do SEFBC - Amostragem Meio.....	<b>63</b>
Ilustração 20 - Monitoramento Ambiental no ponto N°1 do SEFBC – Amostragem Fim .....	<b>64</b>
Ilustração 21 - Monitoramento Ambiental no ponto N°5 ou 6 do SEFBC - Amostragem Início .....	<b>65</b>
Ilustração 22 - Monitoramento Ambiental no ponto N°5 ou 6 do SEFBC Amostragem Meio.....	<b>66</b>
Ilustração 23 - Monitoramento Ambiental no ponto N°5 ou 6 do SEFBC - Amostragem Fim .....	<b>66</b>
Ilustração 24 - Resultado Parcial do Monitoramento Ambiental do Ar em 2007-DEPFI.....	<b>68</b>
Ilustração 25 - Resultado Final do Monitoramento Ambiental do Ar em 2007- DEPFI .....	<b>68</b>
Ilustração 26 - Resultado Parcial do Monitoramento Ambiental de Superfícies em 2007- DEPFI.....	<b>69</b>
Ilustração 27 - Resultado Final do Monitoramento Ambiental de Superfícies em 2007-DEPFI.....	<b>69</b>
Ilustração 28 - Representação do Quantitativo de Resíduos de Bio-Manguinhos.....	<b>71</b>
Ilustração 29 - Custo do Resíduo de Fumigação em Relação ao Resíduo Total (%)	<b>72</b>
Ilustração 30 - Representação da escala do tubo colorimétrico da Dräger .....	<b>77</b>

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Classificação do Ar para a produção de produtos estéreis - RDC 210 .....	<b>8</b>
Tabela 2 - Classificação do Ar para a produção de produtos estéreis - ISO 14644 -1, parte 1 .....	<b>9</b>
Tabela 3 - Classificação do Ar das salas limpas em Bio-Manguinhos .....	<b>10</b>
Tabela 4 - Monitoramento de Ar e de superfície segundo Limites Microbiológicos ...	<b>11</b>
Tabela 5 - Monitoramento dos operadores segundo Limites Microbiológicos .....	<b>12</b>
Tabela 6 - Características dos principais agentes desinfetantes.....	<b>17</b>
Tabela 7 - Propriedades físico-químicas do Formaldeído .....	<b>21</b>
Tabela 8 - Limites de Tolerância de agentes desinfetantes utilizados em sala limpa	<b>28</b>
Tabela 9 - Limites de Exposição Permissível do Formaldeído .....	<b>29</b>
Tabela 10 - Proporção dos reagentes NaOH/ Formaldeído empregada nas salas limpas selecionadas para estudo .....	<b>38</b>
Tabela 11 - Limites de Níveis de Alerta e de Ação para Amostragem do Ar .....	<b>42</b>
Tabela 12 - Limites de Níveis de Alerta e de Ação para Amostragem de Superfícies limpas .....	<b>43</b>
Tabela 13 - Cronograma inicial de Avaliação dos resultados do espaçamento da fumigação.....	<b>44</b>
Tabela 14 - Cronograma final adotado no SEFBC .....	<b>45</b>
Tabela 15 - Indústrias Farmacêuticas consultadas sobre processo de limpeza e desinfecção de salas limpas.....	<b>48</b>
Tabela 16 - Resultados Compilados do Monitoramento Ambiental do Ar e de Superfícies em 2006 e 2007.....	<b>58</b>
Tabela 17 - Nº de Processos Produtivos na sala do SEFBC por nº de semanas de espaçamento da fumigação .....	<b>59</b>
Tabela 18 - Estimativa da redução dos reagentes utilizados no processo de fumigação pelo SEFBC em 2007 .....	<b>73</b>

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABETRE - Associação Brasileira das Empresas de Tratamento, Recuperação e Disposição de Resíduos Especiais

ABIFARMA - Associação Brasileira das Indústrias Farmacêuticas

ABIQUIM - Associação Brasileira das Indústrias Químicas

ABIQUIF - Associação Brasileira das Indústrias FarmoQuímicas

ABNT - Associação Brasileira de Normas Técnicas

ACGIH - “American Conference of Governmental Industrial Hygienists” -

Conferência Americana de Higienistas Industriais Governamentais

ACIJA - Associação Comercial e Industrial de Jacarepaguá

ACS - “American Chemical Society” – Sociedade Química Americana

ALANAC - Associação dos Laboratórios Farmacêuticos Nacionais

ANTT – Agência Nacional de Transportes Terrestres

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

ASPCP (Bio-Manguinhos) - Assessoria de Planejamento e Controle da Produção

BPF - Boas Práticas de Fabricação

CATES – Câmara Técnica de Saneantes

CLT - Consolidação das Leis do Trabalho

CONAMA - Conselho Nacional de Meio Ambiente

CT - Câmara Técnica

CTV (Bio-Manguinhos) - Complexo Tecnológico de Vacinas

CTBio (Fiocruz) - Comissão Técnica de Biossegurança

DEBAC (Bio-Manguinhos) - Departamento de Vacinas Bacterianas

DEGAQ (Bio-Manguinhos) - Departamento da Garantia da Qualidade

DEPFI (Bio-Manguinhos) - Departamento de Processamento Final

DTP – Difteria, Tétano e Pertussis

DOU - Diário Oficial da União

EPA - “Environmental Protection Agency” - Agência de Proteção Ambiental Americana

EPI – Equipamento de Proteção Individual.

FEBRAFARMA - Federação Brasileira da Indústria Farmacêutica

FEEMA - Fundação Estadual do Meio Ambiente

FIOCRUZ - Fundação Oswaldo Cruz

FIRJAN - Federação das Indústrias do Estado do Rio de Janeiro

HIV - Vírus da Imunodeficiência Humana

HEPA - “High Efficiency Particulate Air” – Alta Eficiência para Partículas no Ar

hpa - hectopascal

IARC - “International Agency for Research on Câncer”- Agência Internacional de Pesquisa do Câncer

IBAMA - Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis

IPCS - “International Programme on Chemical Safety” – Programa Internacional de Segurança Química

ISO - International Organization for Standardization

IUPAC – Internacional Union of Pure and Applied Chemistry – União Internacional de Química Pura e Aplicada

IVFRJ - Instituto Virtual de Fármacos do Estado do Rio de Janeiro

HIB - *Haemophilus influenzae* tipo b

LAMEV (Bio-Manguinhos) - Laboratório de Metrologia e Validação

LT - Limite de Tolerância

MS - Ministério da Saúde

MTE - Ministério do Trabalho e Emprego

NBR - Norma Brasileira

NIOSH - “National Institute for Occupational, Safety and Health” - Instituto Nacional de Saúde e Segurança Ocupacional

NR - Norma Regulamentadora

OIT - Organização Internacional do Trabalho

OMS - Organização Mundial da Saúde

ONU - Organização das Nações Unidas

OSHA – “Occupational Safety and Health Administration” - Associação de Saúde e Segurança Ocupacional

pa - pascal

PEAD - Polietileno de Alta Densidade

PGRSS - Plano de Gerenciamento de Resíduos de Serviço de Saúde

PL - Programa de Limpeza

PMA - Programa de Monitoramento ambiental

POP- Procedimento Operacional Padrão

PPRA - Programa de Prevenção de Riscos Ambientais

PCMSO - Programa de Controle Médico de Saúde Ocupacional

ppm - Parte por milhão

RDC - Resolução da Diretoria Colegiada

RODAC - “Replicate Organism Detection and Counting” – Contato direto com o agar para replicação de microrganismos

RSS - Resíduos de Serviço de Saúde

SEFBC (Bio-Manguinhos) - Setor de Formulação de Vacinas Bacterianas

SEPIN (Bio-Manguinhos) - Setor de Processos e Insumos

SINDFAR - Sindicato da Indústria de Produtos Farmacêuticos

TLV - C - “Threshold Limit Value – Ceiling” - Limite de tolerância com valor teto

TLV-STEL - “Threshold Limit Value - Short Term Exposure Limit” - Limite de curta exposição

TLV - TWA “Threshold Limit Value -Time Weighted Average” - Limite de tolerância ponderado no tempo

TSA - Trypcase Soy Agar - Agar Triptona Soja

UFRJ - Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro

UFC - Unidade Formadora de Colônia

ULPA - “Ultra Low Penetration Air ” – Ultra Penetração para Partículas no Ar

USP - “United States Pharmacopeia” – Farmacopeia Americana

VISA-RJ - Vigilância Sanitária do Estado do Rio de Janeiro



## SUMÁRIO

<b>CAPÍTULO I – INTRODUÇÃO E OBJETIVOS .....</b>	<b>1</b>
<b>CAPÍTULO II – FUNDAMENTOS TEÓRICOS.....</b>	<b>4</b>
<b>II.1 Histórico.....</b>	<b>5</b>
<b>II.2 Critérios pré-estabelecidos para fabricação de Produtos Farmacêuticos Estéreis .....</b>	<b>6</b>
<b>II.3 Processo de Limpeza e Desinfecção.....</b>	<b>12</b>
<b>II.4 Formaldeído.....</b>	<b>20</b>
II.4.1 Princípio e o mecanismo de ação da fumigação .....	20
II.4.2 Propriedades físico-químicas e aplicações gerais do Formaldeído..	20
II.4.3 Aplicações do formaldeído em Ambientes de Estabelecimentos de Saúde.....	21
<b>II.5 Geração de resíduos .....</b>	<b>24</b>
<b>II.6 Aspectos relacionados à Saúde Ocupacional .....</b>	<b>26</b>
<b>CAPÍTULO III – MATERIAIS E MÉTODOS .....</b>	<b>31</b>
<b>III.1 Descrição da Sala Limpa .....</b>	<b>32</b>
<b>III.2 Procedimento de Limpeza e Desinfecção .....</b>	<b>35</b>
III.2.1 Limpeza e Desinfecção Inicial .....	35
III.2.2 Desinfecção por fumigação .....	36

<b>III.3 Estudos da Fumigação .....</b>	<b>38</b>
III.3.1 Monitoramento Ambiental.....	38
III.3.2 Acompanhamento Analítico.....	42
<b>III.4 Levantamento da Geração de Resíduos .....</b>	<b>46</b>
<b>III.5 Levantamento da Desinfecção nas Indústrias Farmacêuticas.....</b>	<b>47</b>
<b>III.6 Avaliação da Exposição do Operador .....</b>	<b>51</b>
<b>CAPÍTULO IV – RESULTADOS E DISCUSSÕES .....</b>	<b>53</b>
<b>IV.1 Resultados do Estudo da Fumigação .....</b>	<b>54</b>
IV.1.1 Resultados do Monitoramento Ambiental no SEFBC .....	54
IV.1.2 Resultados do Monitoramento Ambiental no DEPFI.....	67
<b>IV.3 Levantamento da Desinfecção nas Indústrias Farmacêuticas .....</b>	<b>73</b>
<b>IV.4 Avaliação da Exposição do Operador.....</b>	<b>76</b>
<b>CAPÍTULO V – CONCLUSÕES E SUGESTÕES.....</b>	<b>78</b>
<b>V.1 Conclusões.....</b>	<b>79</b>
<b>V.2 Sugestões para Trabalhos Futuros .....</b>	<b>80</b>
<b>CAPÍTULO VI – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>82</b>
<b>CAPÍTULO VII - GLOSSÁRIO .....</b>	<b>92</b>
<b>ANEXO I – PLANTA DO DEPFI .....</b>	<b>102</b>

**ANEXO II – RESPOSTAS DA LISTA DE VERIFICAÇÃO OBTIDAS DAS  
INDÚSTRIAS FARMACÊUTICAS .....103**

# **CAPÍTULO I**

## **INTRODUÇÃO E OBJETIVOS**

A análise da estrutura das indústrias farmacêuticas no mercado atual, altamente competitivo, visando altíssimos lucros, mostra sempre um aumento da preocupação no desenvolvimento de novos produtos, otimização de processos para aumentar o rendimento e o emprego de diversas linhas de fabricação, inclusive em regime de turnos, para aumentar a produtividade.

Neste cenário Bio-Manguinhos está inserido, em função do crescimento da demanda de Imunobiológicos pelo Ministério da Saúde e, portanto do número de processos de formulação e envasamento nas salas limpas da Instituição. Desta forma, os processos de limpeza e desinfecção das salas limpas são cada vez mais críticos uma vez que, com um tempo maior de uso e, conseqüentemente, um intervalo menor entre duas atividades de produção, torna-se mais difícil controlar as suas condições ambientais no que diz respeito a contaminações microbiológicas. Por isso, o emprego da fumigação como método de desinfecção nestas áreas, por intermédio do formaldeído no estado gasoso, também aumentou consideravelmente. Este método que visa uma maior segurança nos processos de produção, além da limpeza e desinfecção das superfícies, passou a ser utilizado pelas indústrias farmacêuticas a partir da década de 70.

Atualmente, as indústrias têm procurado adotar uma postura de redução de desperdícios, de reutilização e reciclagem de materiais e de prevenção dos resíduos gerados, através dos quais é possível abater os custos de fabricação. A possibilidade de reduzir custos através de um gerenciamento mais eficiente tem atraído atenção e esta filosofia mais moderna procura diminuir os impactos ambientais através da minimização dos resíduos, ao invés de despender gastos com o seu tratamento.

É fundamental o uso adequado de métodos destinados à limpeza e desinfecção de superfícies e do ar das salas limpas dos estabelecimentos de saúde e, conseqüentemente a seleção dos agentes químicos de forma eficiente, racionalizando esforços, recursos e tempo.

Além disso, o processo de fumigação, quando realizado de forma rotineira, provoca o desgaste excessivo de diversos equipamentos, inclusive das centrais de tratamento de ar gerando uma quantidade bastante alta de resíduos.

Sobretudo, o monitoramento do formaldeído nas salas limpas, deve ser feito para uma avaliação quantitativa que auxilie em estudos toxicológicos relativos à exposição dos funcionários a este agente, comprovadamente carcinogênico por instituições internacionais de pesquisa.

De acordo com as pesquisas realizadas neste estudo, referentes à utilização da fumigação com o formaldeído, verifica-se que este procedimento foi praticamente abolido das indústrias farmacêuticas, mas ainda é bastante comum em outros segmentos, tais como: avicultura, pecuária, suinocultura ou em casos específicos de suspeita de contaminação com *Mycoplasma*, fungos ou manipulação de agentes patogênicos, como o *Bacillus anthracis* (ROGERS et al, 2007) e o Vírus Influenza Aviária.

Observa-se também que a fumigação é empregada na desinfecção de ambientes de sistema de saúde como hospitais, hemocentros, porém os parâmetros específicos como frequência, concentração de formaldeído apropriada por m<sup>3</sup> de área, forma de vaporização, tempo de ação e tempo de ventilação não são iguais aos utilizados em Bio-Manguinhos.

Assim, o objetivo principal deste estudo foi avaliar se a correta seleção dos agentes de limpeza e desinfecção de superfícies e do ar ambiente, aliado à implementação de um programa de limpeza, pode viabilizar a redução do número de processos de fumigação. Para tal, foram enfocados os seguintes objetivos específicos:

- ✓ Avaliar os desinfetantes de superfície disponíveis em Bio-Manguinhos e verificar a eficiência diante de um maior espaçamento entre as fumigações com o formaldeído;
- ✓ Verificar tendências nos resultados que demonstrem que o processo de limpeza e desinfecção está fora de controle ou que necessite ser aprimorado;
- ✓ Reduzir o número de fumigações e conseqüentemente diminuir os níveis de exposição dos profissionais ao formaldeído ao mínimo compatível de segurança a sua saúde;
- ✓ Minimizar a geração de resíduos, para prevenir a ocorrência de impactos ambientais e dos custos adicionais para a sua destinação final.

# **CAPÍTULO II**

## **FUNDAMENTOS TEÓRICOS**

## **II.1 Histórico**

Em 1900, foi criado por Oswaldo Cruz o Instituto Soroterápico Federal para desenvolver e produzir soros e vacinas necessárias ao combate da peste bubônica, febre amarela e varíola que se alastrava na cidade do Rio de Janeiro, com o trabalho desenvolvido ao longo dos anos, este Instituto transformou-se na Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ). Em 1976 criou-se o Instituto de Tecnologia de Imunobiológicos (Bio-Manguinhos), cuja principal missão era contribuir para a melhoria dos padrões da saúde pública brasileira por intermédio da investigação tecnológica e da produção dos Imunobiológicos necessários para atender a demanda gerada pelo quadro epidemiológico do país, através do Programa Nacional de Imunizações (PNI).

A Unidade Bio-Manguinhos está inserida no contexto da FIOCRUZ como responsável pela produção de vacinas para mercado nacional, tais como: Vacina contra Febre Amarela, Vacina combinada contra DTP e HIB, Vacina contra Poliomielite, Vacina contra Meningite A e C, Vacina combinada contra Rubéola, Sarampo e Caxumba (Tríplice Viral), e seus respectivos diluentes, além dos Biofármacos Alfainterferona 2b Humana Recombinante e Alfaepoetina Humana Recombinante e os kits de reativos para diagnósticos de doenças como a AIDS, Dengue, Leishmaniose, Doença de Chagas e Leptospirose.

Além disso, também foi pré-qualificado pela Organização Mundial de Saúde para fornecer a vacina contra Febre Amarela ao mercado internacional, e atualmente exporta este produto para as Agências das Nações Unidas, totalizando mais de 50 países, incluindo a América Latina e Central, tornando-se um dos maiores produtores em todo o mundo.



## **II.2 Critérios pré-estabelecidos para fabricação de Produtos Farmacêuticos Estéreis**

A partir da última década, o mercado globalizado proporcionou mudanças consideráveis para a manufatura de produtos farmacêuticos estéreis, com desenvolvimento de novas tecnologias, juntamente com a legislação regulatória que inseriu novos controles aplicados à garantia da qualidade. Anteriormente, os testes de esterilidade convencionais eram suficientes para a liberação de um lote. Entretanto, hoje é necessário um conjunto de fatores para garantir um alto grau de confiabilidade de esterilidade.

Atualmente, as Indústrias Farmacêuticas oferecem uma grande diversidade de produtos, dentre eles: os medicamentos alopáticos, fitoterápicos e veterinários de uso tópico, oral e injetável; as vacinas oral e injetável, os soros e os biofármacos.

As empresas fabricantes de produtos farmacêuticos baseiam-se na RDC 210 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), do Ministério da Saúde, que determina o cumprimento das diretrizes estabelecidas no Regulamento Técnico das Boas Práticas para a Fabricação de Medicamentos (BPF) para garantir a sua qualidade em relação à ausência de contaminantes e a manutenção de suas características. Caso o disposto desta resolução não seja cumprido, será configurado em infração de natureza sanitária na forma da Lei n ° 6437, de 20 de agosto de 1977 e, portanto sujeitando o infrator às penalidades previstas.

Em Bio-Manguinhos, o Departamento da Garantia da Qualidade (DEGAQ), atuante desde 1990, é responsável pela implantação das BPF nas áreas de Produção e de Controle de Qualidade.

Normalmente a produção de fármacos e de imunobiológicos, ocorre em áreas onde o nível de contaminantes deve ser o mais controlado possível. Estas áreas são conhecidas como salas ou áreas limpas onde os parâmetros ambientais tais como temperatura, umidade e diferencial de pressão são rigorosamente controlados de acordo com os requisitos específicos para as atividades realizadas.

Além disso, o sistema de ar condicionado central destas áreas são dotados de filtros de ar HEPA ou ULPA (glossário), de forma a garantir neste ambiente um controle em relação ao tamanho e a concentração de partículas em suspensão no ar

e em relação ao nível de contaminantes microbiológicos, que possivelmente são geradas pela movimentação dos operadores ou pela própria atividade de processo.

O ar introduzido visa prevenir a ocorrência de áreas estagnadas, evitando o acúmulo de partículas, promovendo uma diluição das mesmas e um fluxo de ar em vazão e pureza suficientes para manter a classe de limpeza da sala limpa. O ar insuflado arrastará estas partículas através das linhas de fluxo para fora da sala e geralmente o tipo mais comum encontrado nestes ambientes é o fluxo de ar unidirecional (antes conhecido como fluxo laminar), descrito na ilustração 1. Este processo de avaliação de todos estes parâmetros descritos em relação ao requerido pelo tipo de processo a ser realizado neste local é denominado certificação, classificação ou qualificação de áreas limpas.

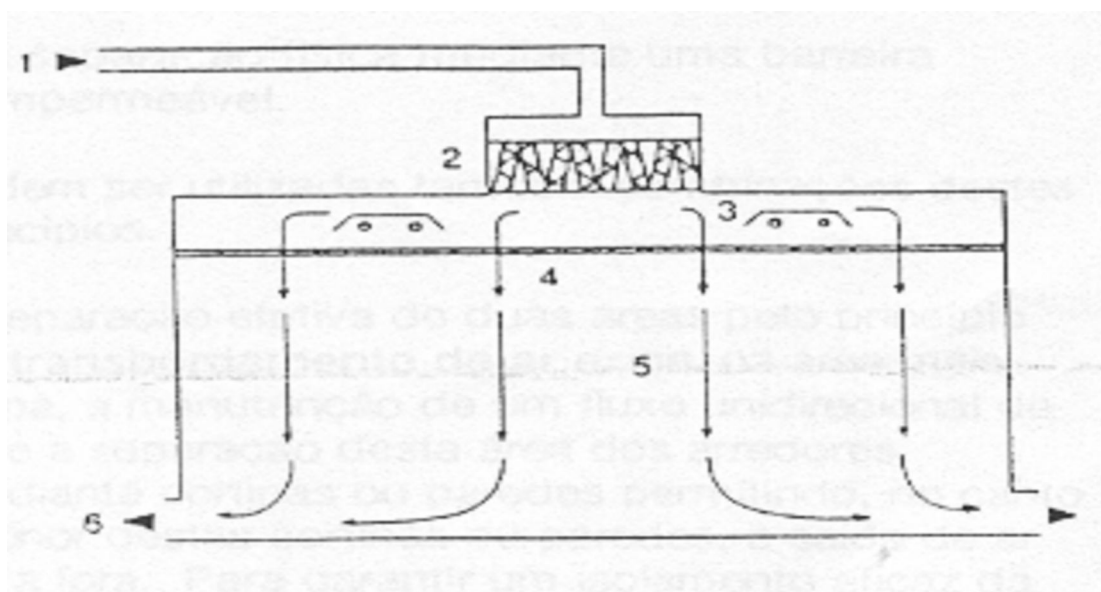


Ilustração 1 - Fluxo de Ar Unidirecional

Onde: 1= ar introduzido; 2= Filtro HEPA; 3= Plenum ou caixa de pressão positiva; 4= sala limpa e 5= ar extraído.

Os produtos biológicos estéreis, fabricados a partir de matérias-primas estéreis, são processados sob condições assépticas em áreas limpas, por um número mínimo de operadores devidamente paramentados, de forma a reduzir o risco de contaminação por partículas viáveis ou não viáveis ou por substâncias pirogênicas e preservar a sua ação, já que não podem passar por esterilização terminal após seu processamento, como por exemplo, filtração esterilizante ou autoclavação.

De acordo com a RDC 210 (ANVISA, 2003), a qualidade do ar das salas limpas para fabricação de produtos estéreis, descrita na Tabela 1, deve seguir a seguinte classificação:

Tabela 1 - Classificação do Ar para a produção de produtos estéreis - RDC 210

Grau	Em descanso		Em operação	
	Numero máximo permitido de partículas/ m <sup>3</sup>		Numero máximo permitido de partículas/ m <sup>3</sup>	
	0,5-5,0 µm	Acima de 5,0 µm	0,5-5,0 µm	Acima de 5,0 µm
A	3 500	0	3 500	0
B	3 500	0	350 000	2 000
C	350 000	2 000	3 500 000	20 000
D	3 500 000	20 000	Não definido	Não definido

Segundo a norma ISO 14644-1, Parte 1 (ABNT, 1999), as classes de limpeza de partículas do ar para as áreas limpas são designados por um número **N**, conforme descrito na Tabela 2.

Tabela 2 - Classificação do Ar para a produção de produtos estéreis - ISO 14644 -1, parte 1

Classificação ISO Número (N)	Limites de concentração máxima (partículas/ m <sup>3</sup> de ar) para partículas iguais e maiores que os tamanhos abaixo					
	0,1 µm	0,2 µm	0,3 µm	0,5 µm	1 µm	5 µm
ISO Classe 1	10	2				
ISO Classe 2	100	24	10	4		
ISO Classe 3	1 000	237	102	35	8	
ISO Classe 4	10 000	2 370	1 020	352	83	
ISO Classe 5	100 000	23 700	10 200	3 520	832	29
ISO Classe 6	1 000 000	237 000	102 000	35 200	8 320	293
ISO Classe 7				352 000	83 200	2 930
ISO Classe 8				3 520 000	832 000	29 300
ISO Classe 9				35 200 000	8 320 000	293 000

Os limites de concentração máxima de partículas, mencionados acima, são calculados conforme a seguinte equação:

$$C_n = 10^N \times \left(\frac{0,1}{D}\right)^{2,08}$$

Onde,

$C_n$  é a concentração máxima permitida (em partículas por metro cúbico do ar) de partículas do ar para as que são maiores ou iguais ao tamanho de partícula considerado.  $C_n$  é arredondado ao mais próximo número inteiro, dentro de não mais que três casas significativas.

$N$  é o número de classificação ISO que não excede o valor 9. Números intermediários de classificação ISO podem ser especificados, com incremento N mínimo permitido de 0,1.

$D$  é o tamanho da partícula considerada, em micrometros.

$0,1$  é uma constante, com dimensão em micrometros.

A qualificação de áreas limpas deve ser feita através de ensaios periódicos anuais, tanto em repouso (at rest) quanto em operação (operacional), para verificar a conformidade com a classificação especificada de limpeza do ar para partículas viáveis e não viáveis em suspensão, sendo que o número de pontos de medição para a contagem destas partículas é definido pela equação:

$$N_L = \sqrt{A}$$

Onde,

$N_L$  é o número mínimo de locais de testes (arredondado para o número inteiro superior mais próximo).

$A$  é a área da sala limpa em metros quadrados.

Os critérios para qualificação do ar de salas limpas adotados em Bio-Manguinhos, descrita na Tabela 3, utiliza o padrão estabelecido pela RDC 210, que corresponde a norma ISO 14644-1 e a Federal Standard 209 E (obsoleta).

Tabela 3 - Classificação do Ar das salas limpas em Bio-Manguinhos

Classificação			Limite (Número máximo de partículas/ m3)		
			Tamanho de Partículas ( $\mu\text{m}$ )		
RDC 210 (Anvisa)	U.S.Fed Std 209e (ANTIGA)	ISO 14644- 1	0,3	0,5	5
<b>A</b>	<b>100</b>	<b>5</b>	<b>10.200</b>	<b>3.520</b>	<b>29</b>
<b>B</b>	<b>1000</b>	<b>6</b>	<b>102.000</b>	<b>35.200</b>	<b>293</b>
<b>C</b>	<b>10.000</b>	<b>7</b>	----	<b>352.000</b>	<b>2.930</b>
<b>D</b>	<b>100.000</b>	<b>8</b>	----	<b>3.520.000</b>	<b>29.300</b>

O cumprimento das BPF visa reduzir os riscos de contaminação microbiológica inerente à produção farmacêutica, para tal, um requisito básico é o controle constante dos processos de limpeza e desinfecção das superfícies das salas limpas (teto, parede e piso) assim como das superfícies dos equipamentos e o monitoramento, demonstrado na Tabela 4, conforme padrões estabelecidos na USP (XXVII, 2004).

Tabela 4 - Monitoramento de Ar e de superfície segundo Limites Microbiológicos

Classificação		Limites Microbiológicos (USP XXVII)	
U.S.Fed Std 209e (ANTIGA)	ISO 14644-1	Ar (UFC/m <sup>3</sup> )	Superfície (UFC/placa RODAC)
100	5	<3	≤ 3 (incluindo piso)
10.000	7	<20	≤ 5 (superfícies em geral)
			≤ 10 (piso)
100.000	8	<100	n/a

A regularidade do monitoramento ambiental do ar e das superfícies das áreas limpas deve ser feito em intervalos pré-estabelecidos (ANVISA, 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.

O monitoramento ambiental é utilizado para verificar e documentar a qualidade da área produtiva, como a eficácia do sistema de ar condicionado, dos diferenciais de pressão, da qualidade das utilidades, dos processos de limpeza e desinfecção e também da qualidade das técnicas assépticas dos operadores (descritas na Tabela 5).

Tabela 5 - Monitoramento dos operadores segundo Limites Microbiológicos

Classificação		Limites Microbiológicos (USP XXVII)	
U. S. Fed. Std 209 E (ANTIGA)	ISO 14644-1	Luvas (UFC/ placa)	Corpo (UFC/ placa)
100	5	≤ 3	≤ 5
10.000	7	≤ 10	≤ 20

Fonte: USP (XXVII, 2004)

### II.3 Processo de Limpeza e Desinfecção

De acordo com PADOVEZE e DELMONTE (1999), limpeza é a remoção mecânica de sujidade. É efetuada pela aplicação de energia mecânica (fricção), química (soluções detergentes, desincrostantes ou enzimáticas) ou térmica, e tem como objetivo reduzir a carga microbiana, remover contaminantes de natureza orgânica ou inorgânica e manter a vida útil do artigo. A limpeza é um pré-requisito indispensável que determina o sucesso da desinfecção e esterilização, pois garante o acesso do agente desinfetante e esterilizante ao microrganismo, e o mais relevante é que promove a eliminação da matéria orgânica, onde os microrganismos se proliferam com maior intensidade.

A desinfecção de superfícies caracteriza-se por representar um conjunto de operações de natureza física e/ou química com o objetivo de reduzir o nível de contaminação por microrganismos, nos itens (artigos e áreas) inanimados. Os procedimentos de desinfecção não asseguram a eliminação total de bactérias na forma de esporos ou de proteínas tóxicas (príons, endotoxinas bacterianas).

Segundo GARNER e FAVERO (1986) a classificação quanto aos níveis de desinfecção, quando são empregados produtos químicos líquidos pode ser:

- ✓ *Desinfecção de Baixo Nível:* onde os agentes utilizados apresentam atividade antibacteriana sobre a maioria das bactérias, alguns vírus e fungos, porém não inativam microrganismos mais resistentes (micobactérias e esporos bacterianos);

- ✓ *Desinfecção de Nível Intermediário*: onde os agentes aplicados são eficientes para destruir as bactérias vegetativas (incluindo micobactérias da tuberculose), a maioria dos vírus e fungos;
- ✓ *Desinfecção de Alto Nível*: onde os agentes aplicados são eficientes na destruição de todos os microorganismos presentes, com exceção de esporos bacterianos;
- ✓ *Desinfecção associada à esterilização*: onde os agentes utilizados são capazes de destruir e/ou eliminar todos os tipos de microorganismos, inclusive de esporos bacterianos ( $> 5\text{-log}_{10}$ ), reduzindo e por vezes inativando substancialmente ( $> 3\text{-log}_{10}$ ) príons e proteínas tóxicas.

A natureza do microorganismo, ou seja, sua estrutura e composição são um dos principais parâmetros a serem levados em consideração antes da escolha do agente desinfetante. Muitas classes de microorganismos são resistentes, limitando o número de ativos disponíveis.

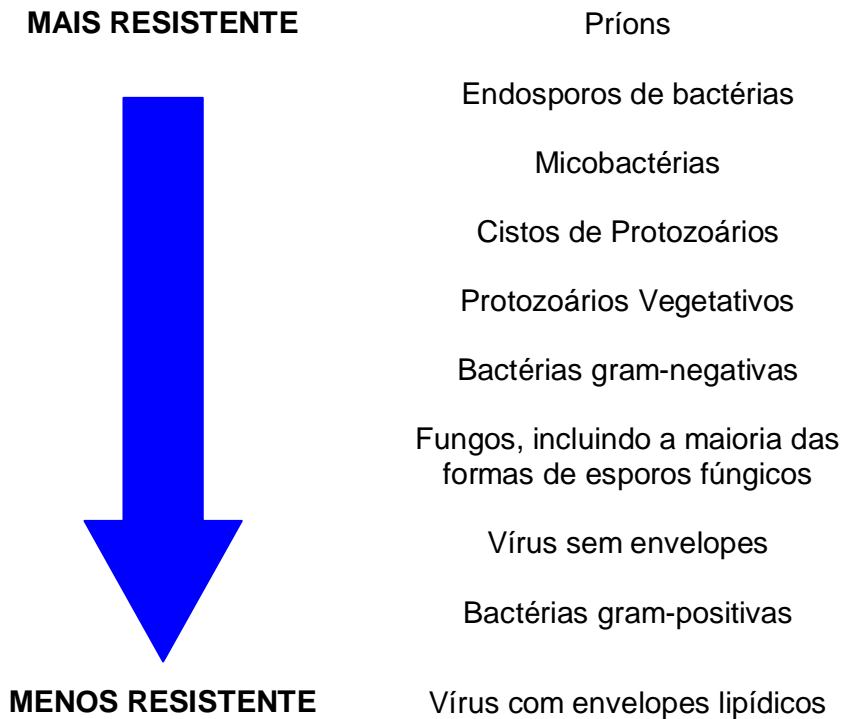
As células de micobactérias apresentam maior resistência em relação às células bacterianas vegetativas, devido às características hidrofóbicas da sua parede celular. Porém, esta ordem de resistência é variável de acordo com o agente químico escolhido e condições de aplicação.

A resistência aos desinfetantes pode ser uma propriedade intrínseca do microorganismo ou pode ser adquirida. Normalmente, as bactérias Gram-negativas são mais resistentes aos biocidas em relação às bactérias Gram-positivas. Um fator fundamental nessa resistência é a composição da parede celular, que apresenta uma estrutura mais complexa formada de lipopolissacarídeos, oferecendo menor permeabilidade à difusão dos agentes desinfetantes.

Os vírus não são notadamente resistentes aos agentes antimicrobianos, entretanto, os vírus envelopados contendo lipídeos, só serão afetados pela ação de biocidas solúveis em lipídeos. Já os vírus não-envelopados, com apenas um revestimento protéico, são mais resistentes e, portanto, o número de biocidas de ação efetiva é menor.



De maneira genérica, a ordem decrescente de resistência de microrganismos a biocidas químicos é:



Fonte: (TORTORA et al, 2005)

Segundo TORTORA et al (2005), a ação antimicrobiana dos compostos fenólicos ocorre principalmente pela ruptura da membrana plasmática lipídica, provocando o vazamento do conteúdo celular e a desnaturação das enzimas. As micobactérias, por exemplo, se tornam mais susceptíveis, já que sua parede celular é rica em lipídeos. Um dos compostos fenólicos mais utilizados são os cresóis que são ótimos desinfetantes de superfície, sendo O-fenilfenol o mais importante. Já para o controle microbiano cirúrgico e hospitalar outro derivado é empregado, os bifenóis, em especial o hexaclorofeno, que é efetivo sobre estafilococos e estreptococos.

A ação antimicrobiana dos álcoois se deve pela desnaturação das proteínas, embora seja capaz de romper membranas e dissolver muitos lipídeos, incluindo o componente lipídico dos vírus envelopados. O etanol e o isopropanol são os mais

usados. Como a desnaturação necessita de água, as soluções aquosas são mais efetivas, por isso a concentração do etanol recomendada é de 70%.

O modo de ação do iodo não é totalmente conhecido, embora o mecanismo proposto ocorra pela combinação com certos aminoácidos de enzimas e outras proteínas celulares, inibindo a função destas.

Também não se sabe exatamente como acontece a ação antimicrobiana dos compostos liberadores de cloro ativo, como gás ou em combinação com outras substâncias químicas, mas provavelmente é causada pelo ácido hipocloroso, que impede o funcionamento de boa parte do sistema enzimático celular, alterando os componentes celulares.

O mecanismo de ação dos compostos quaternários de amônio ainda é desconhecido, porém possivelmente afetam a membrana plasmática, modificando a permeabilidade celular. Os agentes mais utilizados são o cloreto de benzalcônio e o cloreto de cetilpiridínio.

A ação bactericida das biguanidas está relacionada ao dano que provoca à membrana plasmática. Apresenta várias aplicações a clorexidina, que pertence ao grupo das biguanidas, geralmente associada a um álcool ou detergente.

O formaldeído e o glutaraldeído, exemplos de aldeídos, apresentam sua ação antimicrobiana devido à desnaturação das proteínas, formando ligações cruzadas covalentes com vários grupos funcionais orgânicos nas proteínas (-NH<sub>2</sub>, -OH, -SH e -COOH).

O ácido peracético e o peróxido de hidrogênio, exemplos de peroxigênios, ou seja, de agentes oxidantes, exercem sua ação antimicrobiana pela oxidação dos componentes celulares.

De acordo com DATTOLI e WARNER (2007) o peróxido de hidrogênio é excelente escolha para a descontaminação microbiológica de superfícies e do ar de salas limpas. A eficiência da descontaminação pode ser facilmente avaliada através de indicadores biológicos dispostos em pontos estratégicos. Comparando-se com o gás formaldeído, o peróxido de hidrogênio não gera resíduo, apresenta ação mais rápida e o tempo para liberação do ambiente tratado é menor.

TORTORA et al (2005) descrevem a flora normal do organismo humano representativa por diferentes regiões do corpo, por exemplo, as espécies de

microrganismos *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus* presentes na pele, olhos, nariz e garganta e as espécies variadas de *Streptococcus* que se encontram na boca e no sistema urogenital.

Além disso, a resposta dos microrganismos aos desinfetantes em relação a diversos fatores, tais como: pH, temperatura, fase de multiplicação, presença de matéria orgânica e outros agentes químicos.

Um estudo realizado por SAGRIPANTI e BONIFACINO (1996) comparou a eficiência de agentes químicos líquidos como o glutaraldeído, o formaldeído, o peróxido de hidrogênio, ácido peracético, ascobarto cúprico, hipoclorito de sódio e o fenol para inativar os esporos do *Bacillus subtilis* em distintas concentrações e sob condições variadas. Verificaram que a ação de cada agente foi diferentemente afetada pelo pH, tempo de exposição, diluição e temperatura.

A atividade antimicrobiana é diretamente proporcional ao número de microrganismos presentes. Quanto maior a carga microbiana, maior o tempo de exposição necessário para a desinfecção.

Dependendo da natureza do agente desinfetante, quanto mais concentrado o princípio desinfetante, maior é a eficácia da sua ação e menor o tempo de exposição necessário para a destruição da mesma carga microbiana. Contudo, como a maioria das substâncias é tóxica em concentrações elevadas, deve-se usar como base estudos científicos para determinar as concentrações e tempos de exposição ideais.

A escolha do agente desinfetante mais adequado depende das seguintes características:

- ✓ Amplo espectro de ação antimicrobiana;
- ✓ Rápida inativação dos microrganismos;
- ✓ Não ser corrosivo para metais;
- ✓ Não danificar artigos ou acessórios de borracha, plásticos ou equipamentos;
- ✓ Sofrer pouca interferência na sua atividade na presença de matéria orgânica;
- ✓ Não ser irritante para pele e mucosas;
- ✓ Possuir baixa toxicidade;
- ✓ Tolerar pequenas variações de temperatura e pH;
- ✓ Ter ação residual sobre superfícies;
- ✓ Manter sua atividade mesmo sofrendo pequenas diluições;

- ✓ Ser um bom agente umectante;
- ✓ Ser de fácil uso;
- ✓ Ser inodoro ou ter odor agradável;
- ✓ Ter baixo custo;
- ✓ Ser compatível com detergentes.

Não existe um desinfetante químico que apresente todas estas características, portanto, é necessário identificar o mecanismo de ação de cada um para se ter subsídios suficientes para a escolha correta do produto, evitando custos excessivos e uso inadequado.

Para processos de desinfecção química de superfícies, existem diversos desinfetantes adequados para uso em áreas limpas. Os princípios ativos mais comuns, permitidos pelo Ministério da Saúde, através da Portaria nº 15 de 23/08/88 são: aldeídos, fenólicos, quaternários de amônia, compostos orgânicos e inorgânico liberadores de cloro ativo, iodo e derivados, álcoois e glicóis, biguanidas e outros. Estes desinfetantes pertencem à classe de saneantes com ação microbiana e são submetidos ao regime de vigilância sanitária conforme as Leis 6360/76 e 6437/77.

Após pesquisa na literatura científica publicada (OMS, 2004), foi possível a identificação e descrição dos principais tipos de agentes desinfetantes citados acima, o nível de desinfecção e eficiências correspondente, o EPI adequado para sua manipulação e vantagens e desvantagens do uso, conforme a Tabela 6.

Tabela 6 - Características dos principais agentes desinfetantes

Agente Desinfetante	Nível de Desinfecção/ Eficiência	EPI	Vantagens	Desvantagens
ÁCIDO PERACÉTICO	<b>ALTO</b> -fungos, -bactérias, -vírus -esporos (depende da concentração).	Máscara de filtro químico, avental impermeável, óculos, luva de borracha, cano longo e botas.	-Agente oxidante forte, -Efetivo esporicida, -Não gera resíduo tóxico, - Ação rápida	-Odor Irritante. -Pouco afetado pela presença de matéria orgânica.

ÁLCOOL A 70%	<b>BAIXO/ MÉDIO</b> -fungos, -bactérias, -vírus com exceção dos esporos.	Luva de borracha	-Não gera resíduo, -Mais aplicado para assepsia de mãos.	-Não tem ação esporicida.
BIGUANIDAS QUATERNÁRIO DE AMÔNIA	<b>BAIXO</b> -fungos (alguns), -bactérias (Gram positiva), -vírus envelopados com exceção dos esporos.	Luva de borracha	-Pouco tóxico, -Bom para superfícies.	-Não tem ação esporicida.
COMPOSTOS LIBERADORES DE CLORO ATIVO	<b>MÉDIO</b> -fungos, -bactérias, -vírus com exceção dos esporos.	Avental impermeável, luva de borracha cano longo, botas, óculos.	-Agente oxidante forte, - Baixo custo.	- Muito corrosivo, -Inativado na presença de matéria orgânica, - Instável.
FENOL	<b>MÉDIO</b> -bactérias, -vírus com exceção dos esporos.	Máscara de filtro químico, avental impermeável, óculos, luva de borracha cano longo, botas.	-Bom para superfícies. -Ativo em presença de matéria orgânica, -Ação duradoura.	-Tóxico, -Altamente residual, -Inativado pela dureza da água, -Odor Irritante.
FORMALDEÍDO	<b>ALTO</b> -fungos, -bactérias, -esporos (acima de 20°C) e não tem ação contra prions.	Máscara de filtro químico, avental impermeável, óculos, luva de borracha cano longo, botas.	-Muito efetivo.	-Tóxico pela inalação, ingestão e contato com a pele. -Carcinogênico.
GLUTARALDEÍDO	<b>ALTO</b> -fungos, -bactérias -vírus -esporos.	Máscara de filtro químico, avental impermeável, óculos, luva de borracha, cano longo e botas.	-Não é corrosivo, -Menos Irritante e mais efetivo que o formaldeído.	-Levemente inativado pela sujeira, -Ação lenta para esporos bacterianos. -Tóxico (pele).
IODO	<b>BAIXO</b> -fungos, -bactérias, -vírus (alguns).	Luva de borracha	-Mais aplicado para assepsia de mãos.	-Mancham superfícies.

PERÓXIDO DE HIDROGÊNIO	<b>ALTO</b> -fungos, -bactérias, -vírus, -esporos (depende da concentração).	Máscara de filtro químico, avental impermeável, óculos, luva de borracha, cano longo e botas.	-Agente oxidante forte. -Não gera resíduo. - Ação rápida	-Irritante a pele.
------------------------	---	---	--	--------------------

A Sanitização das unidades de produção de produtos estéreis deve seguir um programa de limpeza específico que garanta o controle de contaminação dos ambientes, com emprego de desinfetantes em esquema de rodízio e o monitoramento para verificar alguma resistência dos microrganismos, conforme RDC 210 (ANVISA, 2003):

17.9.1.A sanitização das áreas limpas constitui um aspecto particularmente importante. Essas áreas devem ser limpas e sanitizadas freqüentemente de acordo com um programa específico aprovado pela Garantia da Qualidade. Quando forem utilizados desinfetantes, deve ser empregado mais de um tipo, realizando trocas freqüentes. Periodicamente deve ser feito o monitoramento dos desinfetantes usados, de forma a comprovar que não está havendo desenvolvimento de microrganismos resistentes. Tendo em vista, a limitada eficácia da radiação ultravioleta esta não deve ser utilizada como substituto nas operações de desinfecção químicas.

17.9.2. Os desinfetantes e os detergentes devem ser monitorados para detectar possível contaminação microbiana; as diluições devem ser mantidas em recipientes previamente limpos e não devem ser guardadas por longos períodos de tempo, a menos que sejam esterilizadas. Os recipientes parcialmente esvaziados não devem ser completados.

Outro procedimento importante para controlar a contaminação dos ambientes de produção estéril nas indústrias farmacêuticas é o estudo de validação, em especial os processos de limpeza uma vez que os mesmos são altamente críticos no que diz respeito à manutenção da qualidade dos produtos, conforme RDC 210 (ANVISA, 2003):

5.1.Os estudos de validação constituem parte essencial das BPF e devem, portanto ser conduzidos de acordo com protocolos prédefinidos. Deve ser mantido relatório escrito com o resumo dos resultados obtidos e as conclusões. Os processos e procedimentos devem ser estabelecidos, de acordo com os resultados do estudo de validação e devem sofrer revalidações periódicas, para que seja assegurado que os mesmos permaneçam capazes de atingir os resultados planejados. Atenção especial deve ser dada à validação dos processos, dos ensaios de controle e dos procedimentos de limpeza.

A validação do processo de limpeza e desinfecção de superfícies implica na avaliação dos resíduos dos produtos processados no local e na avaliação da carga microbiológica destas superfícies após o processo de desinfecção. Dependendo das características do resíduo gerado de um processo será utilizado determinado

princípio ativo de desinfetante no ambiente, para reduzir a carga microbiana. Entretanto, a quantificação dos resíduos, gerados na desinfecção, também deve ser considerada para viabilizar a escolha do desinfetante.

## II.4 Formaldeído

### II.4.1 Princípio e o mecanismo de ação da fumigação

O princípio básico da fumigação é o uso de uma substância química ou mistura de substâncias com a capacidade de volatilização e ação de matar microrganismos em ambientes fechados. O processo de fumigação com o formaldeído consiste na vaporização deste agente químico por intermédio de um catalisador como, por exemplo, o hidróxido de sódio ou pelo auxílio de um equipamento que promove o aquecimento e a circulação do formaldeído gasoso. Contudo, a ação do formaldeído é lenta e necessita de um nível de umidade relativa de cerca de 70% e temperatura acima de 20°C para aumentar a sua atividade microbiana.

O formaldeído é um agente desinfetante/ esterilizante de alto nível cuja ação do formaldeído sobre os microrganismos ocorre pela alquilação dos grupamentos amino e sulfidrilas de proteínas e dos anéis de nitrogênio das bases purínicas (MCDONNELL e RUSSELL, 1999).

### II.4.2 Propriedades físico-químicas e aplicações gerais do Formaldeído

O formol ou formaldeído, cujo nome oficial IUPAC é metanal, é o aldeído mais simples e mais abundante representado pela fórmula molecular  $H_2CO$  e fórmula estrutural, demonstrada na ilustração 2.

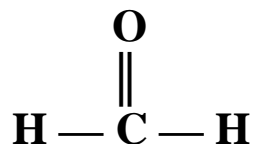


Ilustração 2 - Fórmula estrutural do formaldeído  
Fonte: (Solomons, 1996)

Outros sinônimos como formalina, óxido de metileno, aldeído fórmico, Oxometano (CHEMFINDER, 2007) são encontrados para identificar esta substância que é gasosa e normalmente comercializada na forma de solução aquosa a cerca de 37% em massa, contendo metanol como preservativo contra polimerização ou na forma sólida, polimerizado em paraformaldeído, e suas principais propriedades físico-químicas estão descritas na Tabela 7.

Tabela 7 - Propriedades físico-químicas do Formaldeído

<b>Massa Molar</b>	30,03 g/mol
<b>Estado físico</b>	líquido (solução) ou gás
<b>Cor</b>	incolor
<b>Odor</b>	Forte e irritante
<b>pH</b>	2,8 a 4,0 (solução)
<b>Ponto de fusão</b>	- 92 °C
<b>Ponto de ebulição</b>	- 19,5 °C
<b>Solubilidade</b>	solúvel em água
<b>Incompatibilidades</b>	Oxidantes fortes, álcalis, ácidos, fenóis e uréia.

Fonte: (THE MERCK INDEX, 2001)

O formaldeído apresenta várias aplicações, tais como: agente preservante de produtos cosméticos e de limpeza, agente esterilizante, embalsamar peças anatômicas, produção de seda artificial, celulose, tintas e corantes, soluções de uréia, resinas, vidros, espelhos e explosivos. Também pode ser utilizado para dar firmeza nos tecidos, na confecção de germicidas, fungicidas agrícolas, na confecção de borracha sintética e na coagulação da borracha natural. É empregado no endurecimento de gelatinas, albuminas e caseínas. É também usado na fabricação de drogas e pesticidas.

#### **II.4.3 Aplicações do formaldeído em Ambientes de Estabelecimentos de Saúde**

PENNA et al (2000 e 2003) compararam a eficiência dos diversos princípios ativos que podem ser empregados na área de saúde. Verificaram que diferentes agentes desinfetantes são eficientes e que seu uso deve ser bastante estudado para uma otimização do processo de desinfecção. Desta forma, a correta seleção do desinfetante a ser utilizado pode conseqüentemente, diminuir a quantidade de



resíduos gerados neste processo. De acordo com os autores, algumas aplicações e as concentrações para o uso do formaldeído podem ser consideradas:

Formaldeído é utilizado principalmente para descontaminação, através de fumigação de ambientes fechados (cabines de segurança, salas diversas, salas de envase em indústria de medicamentos estéreis, biotérios, hospitais). Em função da sua toxicidade e caráter irritante, não é recomendado para desinfecção rotineira de superfícies, equipamentos e vidraria, podendo ser utilizado em situações especiais. Na área hospitalar, é considerado desinfetante de alto nível, tem, ainda, aplicação como esterilizante de artigos críticos termossensíveis e na desinfecção de artigos semicríticos, sendo também usado para a desinfecção de capilares dos sistemas dialisadores. No entanto está sendo substituído cada vez mais por Ácido Peracético para esta aplicação.

#### **CONCENTRAÇÕES USUALMENTE RECOMENDADAS/TEMPO DE CONTATO**

a - Para fumigação em ambientes fechados;

Com formalina: 18ml de formalina e 35ml de água por 24 horas

Com paraformaldeído: as indicações variam de 4g/ml a 10,5g/ml por 24 horas.

b - Para desinfecção: 4% (v/v) por 30 minutos.

c - Para desinfecção de capilares de sistemas dialisadores: 4%(v/v) por 4 horas

d - Para esterilização: soluções alcoólicas a 8% e soluções aquosas a 10% ou produtos comerciais aproximadamente 18 horas.

Os laboratórios da FIOCRUZ que manipulam microrganismos patogênicos e/ou recombinantes (CTBio, 2005), realizam descontaminação/ limpeza de bancadas e equipamentos (por exemplo, com o retrovírus HIV e o Vírus da Rubéola) através dos seguintes agentes desinfetantes: cloro ativo 1%, álcool 70%, formol 3,6%, glutaraldeído 1%.

A fumigação com gás formaldeído, por meio do aquecimento de paraformaldeído em uma placa elétrica ou por equipamento que, de forma independente gera, circula e neutraliza o formol, é recomendada para a desinfecção de salas, equipamentos e cabines de segurança biológica de laboratórios, desde que as condições de temperatura de 21°C e a umidade relativa de 70% sejam obedecidas e que também os procedimentos de segurança sejam garantidos. Neste caso, os sistemas e a câmara são desligados por 6 horas e então se utiliza bicarbonato de amônio gasoso para neutralizar o formaldeído residual até atingir a concentração final no ar de 0,8%. (OMS, 2004).

Segundo a UNIVERSITY OF EDINBURGH (2003), a fumigação com formaldeído pode ser empregada, contudo, somente para descontaminação de

cabines de segurança biológica, que manipulam microrganismos potencialmente patogênicos e em circunstâncias específicas e para a descontaminação de salas de laboratório que trabalham com microrganismos de classe de risco 3. Este último procedimento é executado respeitando as normas de segurança necessárias da seguinte maneira: quantidades apropriadas da mistura formaldeído concentrado (100mL) e de água (900mL), por 28,3 m<sup>3</sup> (metros cúbicos) de volume de ar da sala, são aquecidas até evaporação completa. O ambiente é trancado e selado por 12 horas (o procedimento é realizado melhor durante a noite). Então, o sistema de exaustão é acionado até o tempo necessário para reduzir o nível de formaldeído do ar a 2ppm (2,5 mg. m<sup>-3</sup>), calculado pela fórmula:

$$\text{Tempo (minutos)} = \frac{\text{Volume da sala (m}^3\text{)}}{\text{Taxa de extração do ar (m}^3 \cdot \text{min}^{-1}\text{)}} \times 25$$

Para liberação da sala, todos os materiais envolvidos são retirados e é feita a limpeza das superfícies, mas a equipe retorna ao trabalho na sala somente quando os níveis de formaldeído estiverem abaixo de 0,5 ppm. O monitoramento dos níveis é feito com tubos de amostragem de ar específico para detecção de formaldeído.

Os artigos e superfícies em Estabelecimentos de Saúde, tais como: cateteres, drenos, tubos de poliestireno, parte instrumental, labaroscópio..., também são submetidos a soluções alcoólica a 8% ou aquosa a 10% de formaldeído para efetuar a esterilização (BRASIL, 1994).

A descontaminação por fumigação é recomendada para os casos em que há indícios de que o material contaminado por *B. anthracis* foi submetido à suspensão ou dispersão no ambiente (BRASIL, 2005). Para tal, o seguinte procedimento deve ser feito:

Para cada 25-30 m<sup>3</sup>, utilizar uma solução de 4 litros de água contendo 400 ml de formaldeído a 10%, a ser aplicada por equipamento de fumigação. O tempo de fumigação deverá ser realizado de acordo com as especificações estabelecidas pelo fabricante do aparelho fumigador. A descontaminação completa por fumigação do ambiente exposto ao material suspeito, deverá ocorrer, por um período de tempo maior que 12 horas, em temperatura acima de 18°C e com umidade relativa superior a 70%. O ambiente somente poderá ser aberto após 12 horas do início da fumigação, quando deverá ser retirado o material utilizado para a

vedação e submetido complementarmente à limpeza e desinfecção da área. Recomenda-se, como produtos de desinfecção de mobiliários e equipamentos, o álcool a 70%, por 10 minutos (em 3 aplicações) e para teto, piso e paredes o Hipoclorito de Sódio a 1% por 10 minutos ou formulações pertencentes à categoria de desinfetantes hospitalares (devidamente registrados na ANVISA), cuja diluição e tempo de exposição deverão atender às especificações de rotulagem.

Esta pesquisa demonstra que o uso do formaldeído é recomendado como agente desinfetante líquido ou gasoso através da fumigação, porém diferentes concentrações são encontradas para desempenhar a mesma ação. Quanto à fumigação nota-se principalmente que o procedimento para evaporação do formaldeído e a sua concentração é bastante diferente da utilizada em Bio-Manguinhos (reação do formaldeído concentrado 37% catalisada com hidróxido de sódio). Além disso, a fumigação é recomendada para descontaminação de salas e superfícies que trabalham com microrganismos de alta patogenicidade e que para realizar este procedimento as medidas de segurança são adotadas, já que é reconhecido o efeito tóxico deste reagente.

Constata-se na RDC 210 (ANVISA, 2003), que “a fumigação das áreas limpas pode ser útil para reduzir a contaminação microbiana em locais inacessíveis”, entretanto, o seguinte comentário pode ser observado: “[...] permitir limpeza e sanitização rigorosas após a produção, e **quando necessário**, a descontaminação eficaz através de esterilização e/ou fumigação. Todos os processos utilizados devem ser validados”. Deste modo, a fumigação para efetuar a descontaminação, reduzir o nível de contaminantes em áreas limpas é um recurso disponível, mas este fato não condiciona o seu uso de forma rotineira e sim apenas quando for necessário.

## II.5 Geração de resíduos

O problema da geração de resíduos é tratado hoje pelas indústrias através de uma postura de redução, prevenção ou eliminação dos resíduos de processo. A reutilização dos resíduos também faz parte desta postura. A filosofia mais moderna procura reduzir os danos ambientais através da minimização dos resíduos, portanto ao invés de despendar custos para o seu tratamento, procura-se evitar sua geração.

As exigências previstas na legislação ambiental a cada dia são mais rígidas e os prejuízos advindos do seu não cumprimento são elevados, o que contribui para mudanças nos processos produtivos. Existe a necessidade de que os produtos, além de apresentarem boa qualidade, possuam uma linha de produção que não leve a degradação ao meio ambiente. Além disso, como o consumidor está disposto a pagar por produtos que sejam considerados “verdes”, há um incentivo para que a indústria procure sistemas eficazes que garantam a redução de seus impactos ambientais paralelamente com custo compatível.

Os estabelecimentos de saúde são obrigados a elaborar um Plano de Gerenciamento de Resíduos de Saúde (PGRSS), conforme está previsto na RDC 306 (ANVISA, 2004) e na resolução 358 (CONAMA, 2005). As principais etapas do manejo dos resíduos no PGRSS são: Segregação, acondicionamento, identificação, transporte interno e externo e destinação final.

O resíduo de fumigação é classificado como resíduo classe I - perigoso, de acordo com a NBR 10004 (ABNT, 2004) e deve ser destinado através da incineração em fornos adequados a este tipo de operação, equipados com câmaras lavadores de gases efluentes e aprovados pelo órgão ambiental competente. Os frascos vazios de formaldeído devem receber este mesmo tratamento.

Segundo estatísticas da ABETRE (Associação Brasileira das Empresas de Tratamento, Recuperação e Disposição de Resíduos Especiais) a cada ano a indústria nacional é responsável pela geração de 2,9 milhões de toneladas de resíduos, sendo que apenas 28% deste total recebe tratamento adequado.

Companhias brasileiras e multinacionais estão bastante preocupadas com seus resíduos. Companhias multinacionais são requisitadas gradualmente a adotarem os mesmos padrões ambientais usados nas matrizes. A maioria implementou programas de redução de resíduos e de gerenciamento ambiental, obtendo depois a certificação ISO 14001. No entanto, o volume de material perigoso destinado à disposição final, seja em aterros, incineradores ou fornos de cimento (co-processamento) ainda é baixo, o que significa que um grande percentual do resíduo perigoso é armazenado ou disposto ilegalmente.

## II.6 Aspectos relacionados à Saúde Ocupacional

A relação observada entre trabalho e o processo saúde/ doença têm sido objeto de estudo há muito tempo. Inicialmente era percebida de forma direta e imediata: trabalhadores que executavam determinada função deveriam ser protegidos. No entanto, o avanço das pesquisas mostrou que se tratava de uma questão complexa, pois não havia necessariamente uma ligação direta, ou seja, um fator poderia ou não causar diversos agravos à saúde, enquanto uma doença, ser causada por muitos fatores.

A presença de agentes nocivos no ambiente de trabalho oferece um risco à saúde dos trabalhadores. No entanto, o fato de estarem expostos a estes agentes agressivos não significa obrigatoriamente que estes trabalhadores venham a desenvolver alguma doença do trabalho.

O interesse sobre as questões relacionadas à prevenção de acidentes, saúde e segurança do trabalhador é fundamental. Atualmente tem sido dada maior atenção ao local de trabalho e à interação que ocorre entre os fatores físicos, químicos, biológicos e organizacionais. Isto contribuiu para que investigações começassem a serem desenvolvidas a respeito dos efeitos combinados da exposição a produtos químicos, na saúde do trabalhador.

O aumento do risco do trabalhador apresentar algum dano à sua saúde, devido à ação de agentes químicos dependerá das seguintes características de exposição: intensidade, tempo e frequência. Quanto maior a intensidade, tempo e frequência da exposição do trabalhador ao produto, maior será a possibilidade de ocorrência de dano. Para que uma substância química se torne danosa à saúde, deve haver contato com o organismo e as formas de absorção são basicamente três: digestiva, respiratória e cutânea (PORTO e FREITAS, 1997).

A avaliação da exposição aos agentes químicos é um aspecto fundamental, já que poderá prevenir ou minimizar a incidência de mortes ou doenças provenientes da interação destas substâncias com o organismo humano. A detecção precoce de uma exposição prejudicial pode diminuir significativamente os efeitos adversos na saúde.

A exposição do trabalhador aos agentes químicos pode ser avaliada pela

medida da concentração em amostras ambientais do ar, sendo necessário efetuar uma análise quantitativa, considerando-se que para cada caso há um método e aparelho recomendado. A amostragem do ar pode ser realizada passivamente (monitores passivos ou tubos coletores) ou ativamente (tubos colorimétricos ou sensores eletroquímicos).

Diferentes métodos de amostragem podem ser utilizados como referência, para a captura de formaldeído na atmosfera em fase gasosa, e, portanto para a sua quantificação, dentre os quais podemos citar: os métodos do manual analítico da NIOSH números 2541, 3500 e 2016 e a utilização de Fluoral P como reagente e detecção espectrofluorimétrica (PINHEIRO et al, 2004).

Outro parâmetro para medida da exposição dos agentes químicos é o biológico, através de indicadores biológicos ou biomarcadores, no qual é avaliada a concentração da substância ou de seus metabólitos em vários meios como sangue, urina, ar exalado (AMORIM, 2003).

As informações obtidas da monitorização regular da exposição ambiental e ocupacional viabiliza a implantação de medidas de prevenção e controle apropriadas, a partir dos níveis permissíveis estabelecidos pela legislação e classificados como salubre.

No Brasil a partir de 1978, com a portaria nº 3214, foram aprovadas as chamadas Normas Regulamentadoras (NR) do Ministério do Trabalho e Emprego (MTE), com base na CLT, gerando importante crescimento com relação à segurança e à saúde dos trabalhadores. Pode-se destacar com relação ao uso de produtos perigosos as seguintes normas:

NR-06 - Trata dos EPI's (Equipamentos de Proteção Individual) definindo como obrigação da empresa o seu fornecimento gratuito aos seus empregados;

NR-15 - Trata de atividades e operações insalubres, definindo limites de tolerância (o máximo ou mínimo de exposição sem risco à saúde do trabalhador) para a manipulação de produtos químicos e estipulando uma faixa de 10 a 40% do salário mínimo local adicional ao salário;

NR-16 - Trata das atividades e operações perigosas, onde se empregam produtos explosivos sujeitos a degradação química ou autocatalítica e sujeitas à ação de agentes exteriores, estipulando como adicional 30% do salário base.

Os valores dos Limites de Tolerância são valores atribuídos, com base em pesquisas científicas, que estabelecem qual a concentração de uma determinada substância, para que a maioria dos trabalhadores possa estar exposta, repetidamente, sem comprometer a sua saúde. A Tabela 8 descreve os limites de exposição de alguns agentes químicos presentes nos desinfetantes utilizados em salas limpas, segundo a NR-15.

Tabela 8 - Limites de Tolerância de agentes desinfetantes utilizados em sala limpa

Agentes Químicos	Valor Teto	Absorção também p/pele	Até 48 horas/semana		Grau de insalubridade a ser considerado no caso de sua caracterização
			ppm *	mg/m <sup>3</sup> **	
Álcool Etílico	n/a	n/a	780	1480	mínimo
Cloro	n/a	n/a	0,8	2,3	máximo
Fenol	n/a	+	4	15	máximo
Formaldeído	+	n/a	1,6	2,3	máximo

Fonte: (BRASIL, 2007)

\*ppm - partes de vapor ou gás por milhão de partes de ar contaminado.

\*\*mg/m<sup>3</sup> - miligramas por metro cúbico de ar.

O limite de tolerância será considerado excedido quando a média aritmética das concentrações ultrapassar os valores fixados na Tabela 8. Para os agentes químicos que tenham "VALOR TETO" como o formaldeído, deve-se considerar excedido o limite de tolerância, quando qualquer uma das concentrações obtidas nas amostragens ultrapassar os valores fixados.

Como os limites de tolerância estabelecidos na NR-15 foram baseados nos valores da ACGIH), publicados em 1976, válidos para jornadas de trabalho de 8 horas diárias e 40 horas semanais, foi feita uma adequação para a jornada de trabalho do Brasil, que naquela época era de 48 horas semanais. Normalmente os limites de tolerância da NR-15 são menores, entretanto, através do Método de Brief e Scala verificou-se que o valor do limite de tolerância, do formaldeído estabelecido na NR-15, considerando 48 h/semana será igual ao para 40 h/ semana.

Caso o limite de tolerância de alguma substância química, não seja encontrado na NR-15, o procedimento correto é utilizar os valores estabelecidos pela ACGIH e outras Instituições Internacionais, que também apresentam valores fixados de exposição, conforme Tabela 9.

Tabela 9 - Limites de Exposição Permissível do Formaldeído

Instituição Internacional	Limites de exposição Permissível do Formaldeído	Classificação quanto ao Potencial Carcinogênico
IARC (Agência Internacional de Pesquisa em Câncer)	-----	Grupo 1 – Evidência epidemiológica suficiente para carcinogenicidade em humanos. (2004)
ACGIH (Conferência Americana de Higienistas Industriais Governamentais)	0,3 ppm (TLV-C)	A2 – Suspeito de Carcinogênico em humanos segundo evidência a limitada ou animal suficiente. (2005)
OSHA (Associação de Saúde e Segurança Ocupacional)	0.75 ppm (TLV-TWA) 2 ppm (TLV-STEL)	Suspeito de Carcinogênico em humanos
NIOSH (Instituto Nacional de Saúde e Segurança Ocupacional)	0.016 ppm (TLV-TWA) 0,1 ppm (TLV-C)	Grupo Ca – Potencial Ocupacional Carcinogênico (1992)
EPA (Agencia Proteção ao Meio Ambiente)	-----	Grupo B1 – Provavelmente Carcinogênico em humanos (1999)

No ano de 2004, a IARC classificou o formaldeído como sendo carcinogênico em humanos, embora anteriormente a freqüência da exposição de profissionais de diferentes ramos industriais a este agente, sua toxicidade e principalmente sua ação carcinogênica já fosse tema de discussões dos cientistas (WORKSHOP, 1984).

De acordo com o Instituto Nacional do Câncer (INCA), as concentrações de formaldeído no ar em laboratórios de anatomia atingem níveis entre 0,07 e 2,94 (ppm) e uma relação entre a concentração e os sintomas podem ser verificados:

- ✓ 0,1 a 0,3 ppm: menor nível no qual tem sido reportada irritação;
- ✓ 0,8 ppm: limiar para o odor (começa a sentir o cheiro);
- ✓ 1 a 2 ppm: limiar de irritação leve;
- ✓ 2 a 3 ppm: irritação dos olhos, nariz e garganta;



- ✓ 4 a 5 ppm: aumento da irritação de membranas mucosas e lacrimejação significativa;
- ✓ 10 a 20 ppm: lacrimejação abundante, severa sensação de queimação, tosse, podendo ser tolerada por apenas alguns minutos (15 a 16 ppm pode matar camundongos e coelhos após 10 horas de exposição);
- ✓ 50 a 100 ppm: causa danos severos em 5 a 10 minutos (exposição de camundongos a 700 ppm pode ser fatal em duas horas).

Os agentes formaldeído, arsina, cloreto de vinila e níquel carbonila (BRASIL, 2001) são reconhecidamente causadores de neoplasia maligna dos brônquios e do pulmão relacionada ao trabalho.

A substituição de produtos danosos por outros menos agressivos é motivada pela busca de um equilíbrio entre saúde, meio ambiente e eficácia do produto; hoje esta é a tendência mundial. Como exemplo dessa necessidade, pode-se acompanhar os problemas na saúde humana notificados no Brasil em 2001 devido a produtos químicos.

Para a prevenção deste tipo de neoplasia, conforme a Convenção 139 (OIT, 1974), as seguintes providências devem ser tomadas:

- ✓ buscar de todas as formas substituir as substâncias e agentes cancerígenos por outros não-cancerígenos ou menos nocivos;
- ✓ reduzir o número de trabalhadores expostos, o tempo e os níveis de exposição ao mínimo compatível com a segurança;
- ✓ prescrever medidas de proteção;
- ✓ estabelecer registro apropriado
- ✓ informar aos trabalhadores sobre os riscos e medidas a serem aplicadas;
- ✓ garantir a realização dos exames médicos necessários para avaliar os efeitos da exposição.

O empregador deve adotar medidas para a antecipação, reconhecimento, avaliação e conseqüentemente controle dos fatores de riscos ambientais e ocupacionais inerentes ao ambiente de trabalho, para a promoção e preservação da saúde e integridade do trabalhador identificado pelas NR 9 (PPRA) e NR 7 (PCMSO).

**CAPÍTULO III**

**MATERIAIS E MÉTODOS**

### III.1 Descrição da Sala Limpa

A sala limpa empregada como referência neste estudo foi a do Setor de Formulação de Vacinas Bacterianas (SEFBC), que faz parte do Departamento de Vacinas Bacterianas (DEBAC), localizada no Complexo Tecnológico de Vacinas (CTV). Nesta área, os processos executados são referentes a atividades de formulação e fracionamento, fator determinante para sua escolha, já que são avaliados como menos críticos diante de outras áreas que realizam processos de envasamento e liofilização.

As atividades em questão constituem basicamente as seguintes fases do processo produtivo: formulação de Vacinas Bacterianas (HIB – *Haemophilus influenzae* B e Meningocócica A e C), formulação do Biofármaco Alfainterferona 2b Humana Recombinante e de soluções de processo, sem mencionar o fracionamento do produto intermediário da Vacina HIB.

Em geral, as atividades de formulação e fracionamento não demandam um tempo considerável para o seu término. Além disso, a circulação exigida de seus operadores é menor, se compararmos, por exemplo, ao envasamento de produto a granel, que despense algumas horas de processo, onde são manipulados milhares de frascos ou ampolas de vidro e rolhas de borracha necessárias à fabricação de um lote. Neste caso, os operadores circulam em movimentos pausados, sendo que constantes, o processo torna-se “menos limpo” e o ambiente estará mais sujeito à formação de material particulado, aerossóis.

Portanto, para iniciar o presente estudo, a área do SEFBC, proporcionará condições mais favoráveis devido às peculiaridades das suas atividades de processo.

A sala limpa do SEFBC, correspondente à área do CT01 (ANEXO I), e apresenta um volume total de 256 m<sup>3</sup>, divididos em cinco ambientes classificados, descrita na ilustração 3.

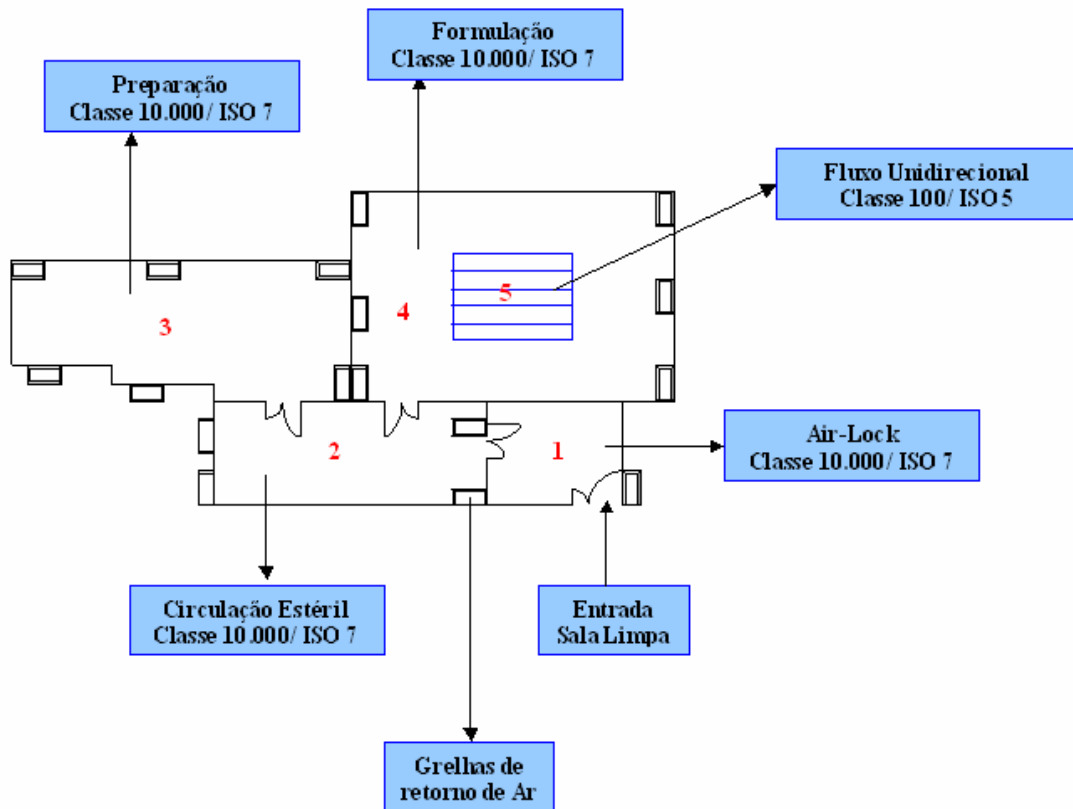


Ilustração 3 - Esquema da Sala Limpa do SEFBC com identificação dos 05 ambientes selecionados para estudo

- ✓ Ambiente nº1: Antecâmara, classificação 10.000 ou ISO 7 (Tabela 2, pág. 9). É um espaço fechado que possui duas ou mais portas, normalmente interposto entre duas ou mais áreas de classe de limpeza distintas, projetada para entrada de pessoas e materiais.
- ✓ Ambiente nº2: Circulação estétil, classificação 10.000 ou ISO 7. É o espaço após a antecâmara.
- ✓ Ambiente nº3: Preparação, classificação 10.000 ou ISO 7. É o espaço onde é executada a atividade de preparo e filtração de soluções.
- ✓ Ambiente nº4: Formulação, classificação 10.000 ou ISO 7. É o espaço onde ocorre a atividade de formulação e fracionamento dos produtos.

- ✓ Ambiente nº5: Equipamento de Fluxo Unidirecional, classificação 100 ou ISO 5 (Tabela 2, pág. 9). É um módulo fixado no teto, localizado dentro do ambiente nº 4, com fluxo de ar paralelo, velocidade uniforme, filtro absoluto HEPA e ventilador, para insuflar ar limpo. É uma área de trabalho onde é executada a atividade propriamente dita de formulação e fracionamento dos produtos.

Após 6 meses do início do presente estudo no SEFBC, a avaliação dos resultados parciais obtidos permitiu que fosse conseguida autorização para implantar um novo programa de trabalho em outras salas limpas que fazem parte do Departamento de Processamento Final (DEPFI), localizadas no CTV.

Então, também fez parte deste estudo o acompanhamento do programa em outras 6 salas limpas do CTV (ANEXO I), descritas abaixo:

- ✓ **CT03, CT05 e CT14**, com volume total de ar (em m<sup>3</sup>) de 380, 79 e 57 respectivamente, que corresponde à área onde a atividade executada é a de envasamento da Vacina Líquida contra DTP e da Vacina Liofilizada contra HIB, dos Biofármacos Alfainterferona 2b Humana Recombinante e Alfaeopetina Humana Recombinante e dos Diluentes referentes.
- ✓ **CT04** (ilustração 4), com volume total de ar (em m<sup>3</sup>) de 527, que corresponde à área onde são envasadas as Vacinas Liofilizadas contra: Febre Amarela, Meningite A e C e a Tríplice Viral Sarampo, Caxumba e Rubéola.
- ✓ **CT015A e CT015B**, com volume total de ar (em m<sup>3</sup>) de 104 e 110 respectivamente, que corresponde à área dos liofilizadores.

Os detalhamentos dos pontos de fumigação e dos pontos de monitoramento ambiental das salas limpas dos CT do DEPFI serão suprimidos.



Ilustração 4 - Sala limpa do DEPFI em operação, correspondente ao CT04

## III.2 Procedimento de Limpeza e Desinfecção

### III.2.1 Limpeza e Desinfecção Inicial

O tipo de processo a ser realizado nas salas limpas, determinou os pontos de amostragem de validação e de monitoramento de rotina e suas respectivas frequências. É fundamental a certificação da sala em repouso e em operação, a qualificação dos operadores, a validação do processo de limpeza e desinfecção e a qualificação dos desinfetantes. Em Bio-Manguinhos, todas estas atividades são executadas pelo Laboratório de Metrologia e Validação (LAMEV). O procedimento de limpeza e desinfecção dos equipamentos e das salas limpas estudadas segue o Programa de Limpeza (PL) e o Programa de Monitoramento Ambiental (PMA) interno e um Procedimento Operacional Padrão (POP) específico elaborado por cada laboratório, ou seja, estes são utilizados como referência e descrevem todas as técnicas a serem adotadas. Estes documentos internos basearam-se principalmente

na RDC 210 (ANVISA, 2003), USP (XXVII, 2004), NBR 13413 (ABNT, 1995), ISO 14644-1 (ABNT, 1999) e ISO 14644-2 (ABNT, 2000).

O processo de limpeza e desinfecção é efetuado pelos operadores qualificados, devidamente paramentados, sob condições assépticas, obedecendo à seguinte ordem: teto, equipamentos, paredes, portas, janelas, vidros, prateleiras, armários, bancos, e piso. Deve ser feita através do interior para o exterior, do ambiente de produção para a antecâmara, de cima para baixo, com movimentos retilíneos, sem esfregar.

A limpeza de superfícies e equipamentos é realizada com solução do detergente neutro Extran a 2% e a desinfecção é realizada com solução de Hipoclorito de Sódio 0,5% e solução de Álcool Etílico 70%, seguida do processo de fumigação.

A freqüência da limpeza no SEFBC é semestral, e nas outras 6 salas limpas do DEPMI, onde são desempenhadas atividades mais críticas, é normalmente semanal ou sempre que ocorrer alguma intervenção ou ocorrer mudança de produto, ou, ainda, em casos de parada na rotina superior a 30 dias.

A desinfecção é normalmente feita após a utilização da sala, preparando a mesma para a próxima atividade, ou seja, sempre ocorrerá na véspera de uma nova atividade. Caso não haja nenhuma programação na sala, esta deve ser desinfetada pelo menos uma vez por semana.

### **III.2.2 Desinfecção por fumigação**

O Processo de Fumigação nas salas somente ocorre após a conclusão da limpeza e desinfecção iniciais, por intermédio do agente desinfetante gasoso formaldeído. Atualmente, a freqüência da fumigação é determinada pela utilização da sala, isto é, na prática realiza-se sempre na véspera (à noite) de cada processo produtivo, preparando a mesma para a próxima atividade.

O sistema de renovação do ar das salas é fechado durante a fumigação de forma a garantir somente a circulação do ar interno, sem captação de ar externo e sem liberação (exaustão) de ar interno. O sistema de pressão positiva das salas em relação às áreas controladas também é desativado.

Para a manipulação segura do operador durante a fumigação, é imprescindível o uso de EPI, pois o operador deverá distribuir nas salas os recipientes de inox, forrados com saco plástico, contendo um volume específico de solução de formaldeído 37%, correspondente aos pontos de fumigação validados pelo LAMEV (ilustração 5), e, em seguida, uma quantidade específica hidróxido de sódio (NaOH) que provocará uma reação exotérmica imediata, liberando o formaldeído na forma gasosa para o ambiente.

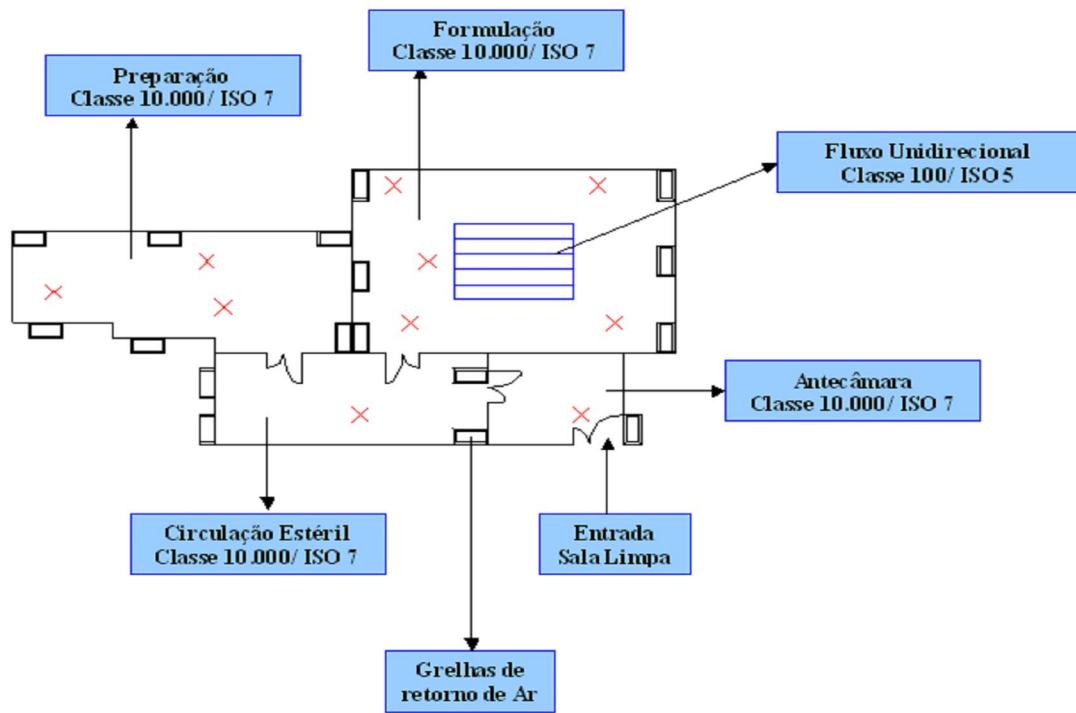


Ilustração 5 - Esquema dos 10 Pontos da Sala Limpa do SEFBC, onde são distribuídos os recipientes de inox com os reagentes para Fumigação

As quantidades de reagentes utilizados na fumigação também são validadas pelo LAMEV, porém não foi estabelecido um padrão interno. Cada sala limpa de Bio-Manguinhos adota uma determinada proporção destes reagentes (Tabela 10).



Tabela 10 - Proporção dos reagentes NaOH/ Formaldeído empregada nas salas limpas selecionadas para estudo

Salas Limpas	NaOH (g)	Formaldeído (mL)
	Quantidade	
SEFBC (CT01)	50	200
DEPFI (CT03, CT04, CT05, CT14, CT15A e CT15B)	30	180

O ar do ambiente é mantido em recirculação por pelo menos 7 (sete) horas e então o sistema automaticamente retorna à renovação parcial de ar, liberando para o exterior o resíduo gasoso, sendo o sistema de pressão positiva é novamente acionado. Após o tempo de aeração de no mínimo 2 (duas) horas, a sala limpa encontra-se, então, liberada para a entrada dos operadores.

### III.3 Estudos da Fumigação

#### III.3.1 Monitoramento Ambiental

A proposta de metodologia para este estudo é o espaçamento, ou seja, estabelecer o maior intervalo possível entre as fumigações nas salas limpas com monitoramento microbiológico das superfícies limpas, utilizando placas de contato RODAC (ilustração 6), e monitoramento microbiológico do ar, utilizando o amostrador de ar MERCK AIR SAMPLER (ilustração 7), que é um instrumento que aspira ar por uma placa perfurada, com fluxo constante de 100L/ min (litros/ minutos) e velocidade horizontal de 0,45 m/s (metros/ segundo), em atendimento com a ISO 14698-1 e os regulamentos de BPF.

As placas de contato RODAC, para o monitoramento microbiológico de superfícies, contém meio de cultura TSA modificado, isto é, com neutralizantes. Este meio é produzido com hidrolisado enzimático de caseína e peptona de soja e apresenta pH de  $7,3 \pm 0,2$ , para favorecer o crescimento dos microrganismos. Além

disso, sua formulação contém polissorbato 80 (neutraliza hexaclorofenol), tiosulfato de sódio (neutraliza compostos halogenados), lecitina de soja (neutraliza clorexidina) e a histidina associada ao polissorbato 80 e a lecitina (neutraliza os aldeídos e os fenóis).



Ilustração 6 - Placas de Contato RODAC, usadas para o monitoramento microbiológico de superfícies em salas limpas

O monitoramento microbiológico ou ambiental do ar das salas limpas, portanto, é realizado por intermédio do amostrador de ar MERCK, que impacta 1000L de ar, por ponto de amostragem, durante 10 minutos, direcionando-o em uma placa de Petri contendo o meio de cultura TSA, produzido principalmente com hidrolisado enzimático de caseína e peptona de soja e apresenta pH de  $7,3 \pm 0,2$  para promover o crescimento dos microrganismos.

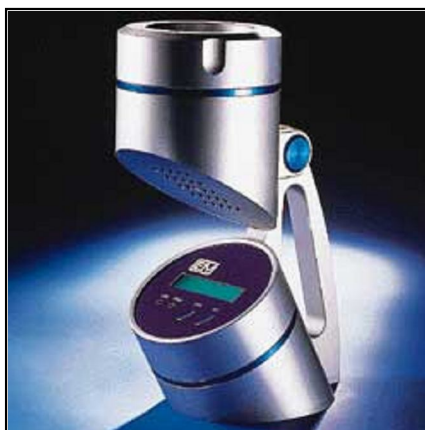


Ilustração 7 - Amostrador de Ar, MERCK AIR SAMPLER, usado para o monitoramento microbiológico do ar das salas limpas

No PMA das salas limpas de Bio-Manguinhos estão identificados todos os pontos de amostragem de ar definidos durante a certificação em repouso e em operação pelo LAMEV, inclusive a descrição de que nas classes 100 (ISO 5) e 10.000 (ISO 7) este monitoramento deve ser realizado no início, meio e fim de cada processo produtivo, de acordo com a sua particularidade, a fim de verificar se determinada sala limpa está em conformidade com a sua classificação de limpeza.

No SEFBC, para certificação em repouso, o monitoramento microbiológico do ar é feito em todos os pontos da sala (nº1 ao nº21), e para certificação em operação somente em 04 (quatro) pontos (ilustração 8):

- ✓ Ponto nº 1 e nº 5 (processo de formulação) ou nº 6 (processo de fracionamento e preparo de soluções) no início, meio e fim da atividade,
- ✓ Ponto nº 17 (circulação estéril) e nº 20 (antecâmara) apenas no fim da atividade.

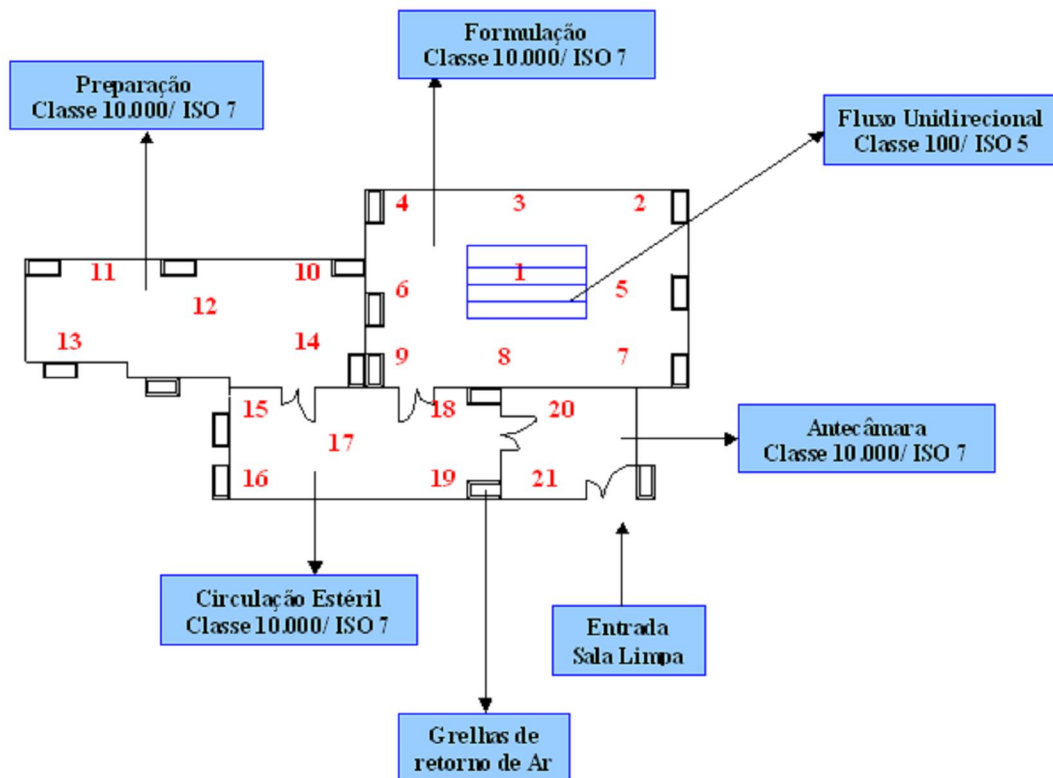


Ilustração 8 - Esquema dos pontos de monitoramento ambiental do SEFBC

Portanto, para avaliação dos resultados deste estudo no SEFBC, somente o monitoramento microbiológico do ar dos pontos mais críticos 1, 5 ou 6, 17 e 20 foram acompanhados e analisados, mediante os laudos de análise fornecidos pelo Setor de Processos e Insumos (SEPIN).

Cabe ressaltar que o monitoramento ambiental de superfícies limpas e dos operadores verifica a qualidade da limpeza e desinfecção das superfícies e a técnica asséptica dos operadores durante o trabalho realizado na sala limpa. A amostragem de rotina de superfícies limpas ocorre durante o processo e do operador é feita normalmente na hora da saída do mesmo da área. Um operador é responsável por executar a atividade de plaqueamento da seguinte maneira: a tampa da placa de contato (RODAC), proveniente de dois fabricantes, é removida lentamente e o meio de cultura é pressionado durante 3 segundos na superfície ou no ponto do operador a ser amostrado, e em seguida a placa é cuidadosamente fechada. O procedimento de amostragem é feito nos seguintes pontos:

- ✓ Dedos das luvas esquerda e direita dos operadores,
- ✓ Vestimenta dos operadores (capacete na direção da testa),
- ✓ Superfície fixa (fluxo unidirecional) de acordo com o número de operadores e o mais próximo da área de manipulação,
- ✓ Objeto móvel (amostrador de ar), equipamento mais manipulado no fluxo unidirecional.

As atividades na sala limpa são executadas por um número mínimo de pessoal, com a finalidade de reduzir a contaminação, apenas dois geralmente. Deste modo, cada ponto de monitoramento das superfícies limpas apresenta duas amostras, representadas pela coleta feita por cada operador.

Cabe ressaltar também que é feito o monitoramento de sanitização semanal após a limpeza e desinfecção da área e dos equipamentos, por intermédio de placas de contato RODAC.

O acondicionamento e o transporte adequado das placas de meio de cultura, do monitoramento ambiental de ar e de superfícies limpas, é fundamental para garantir a confiabilidade dos resultados. Portanto, devem ser embaladas de forma evitar a exposição à luz solar ou qualquer abertura acidental, acondicionadas em

caixa de isopor ou similar com suas tampas voltadas para baixo e encaminhadas ao SEPIN.

### III.3.2 Acompanhamento Analítico

O SEPIN executa a incubação (totalizando 05 dias), a leitura (contagem) e a interpretação dos resultados fornecidos pelas placas de amostragem ativa do ar e pelas placas RODAC de amostragem das superfícies limpas e dos operadores; para quantificar as partículas viáveis, ou seja, realizar a contagem de bactérias e de fungos expressa pela unidade UFC/ m<sup>3</sup> (Unidades Formadoras de Colônia por metro cúbico) e caso os níveis de alerta ou de ação (Tabelas 11 e 12) sejam atingidos também se faz à identificação do contaminante. No caso de resultado insatisfatório, ou seja, acima do limite recomendado ou resultado invalidado, este último, devido à presença de microrganismo no controle negativo, o microrganismo também é identificado. A placa do controle negativo acompanha a placa utilizada para amostragem de ar ou de superfície durante todo o processo, porém deve ser mantida intacta.

Cabe ressaltar que o Departamento de Garantia da Qualidade (DEGAQ) e o LAMEV definiram os níveis de alerta e de ação, estatisticamente pelo histórico de rotina das salas em questão, sendo parâmetros internos de Bio-Manguinhos, descritos no PMA.

Tabela 11 - Limites de Níveis de Alerta e de Ação para Amostragem do Ar

Critérios de Aceitação	Número de microrganismos (UFC/ m <sup>3</sup> )		
	Classe 100/ ISO 5	Classe 10.000/ ISO7	Classe 100.000/ ISO 8
Nível de Alerta	1	≥ 8	≥ 40
Nível de Ação	2	≥ 16	≥ 80
Limite Recomendado	< 3	< 20	< 100

Tabela 12 - Limites de Níveis de Alerta e de Ação para Amostragem de Superfícies limpas

Critérios de Aceitação	Número de microrganismos (UFC/ placa)		
	Superfície (OM e SF) - Classe 100	Luvas (dedos) - Classe 100	Vestimenta (testa) - Classe 10.000
Nível de Alerta	1	1	> 10
Nível de Ação	2	2	≥ 16
Limite Recomendado	≤ 3	≤ 3	≤ 20

### III.3.3 Proposta de Espaçamento nos Procedimentos de Fumigação

Utilizando os desinfetantes de superfície já disponíveis em Bio-Manguinhos, o espaçamento da fumigação na sala limpa do SEFBC foi iniciado em março de 2007, com a finalidade de verificar se não há comprometimento da desinfecção ou algum desvio no nível de contaminantes microbiológicos permitidos segundo a sua classificação, até que seja atingido o limite máximo de 03 meses (12 semanas). Neste estudo será avaliado se existe alguma tendência nos resultados que demonstre que o processo de desinfecção das superfícies está fora de controle ou que necessite ser aprimorado.

O cronograma inicial proposto encontra-se na Tabela 13, que demonstra os intervalos de uma semana, depois 15 dias e então 01 mês sem fumigação. Além disso, são descritos os testes de monitoramentos microbiológicos usados para controle da sala limpa do SEFBC, que era fumigada sempre na véspera de alguma atividade ou processo produtivo.

Tabela 13 - Cronograma inicial de Avaliação dos resultados do espaçamento da fumigação

Espaçamento da Fumigação	Dia da Semana	Processo	Resultado do Monitoramento Microbiológico	
			Monitoramento do Ar (UFC/m <sup>3</sup> )	Monitoramento de Superfícies (UFC/placa)
Semanal	segunda-feira			
	terça-feira			
	quarta-feira			
	quinta-feira			
	sexta-feira			
Quinzenal	segunda-feira			
	terça-feira			
	quarta-feira			
	quinta-feira			
	sexta-feira			
	segunda-feira			
	terça-feira			
	quarta-feira			
	quinta-feira			
	sexta-feira			
Mensal	segunda-feira			
	terça-feira			
	quarta-feira			
	quinta-feira			
	sexta-feira			
	segunda-feira			
	terça-feira			
	quarta-feira			
	quinta-feira			
	sexta-feira			
	segunda-feira			
	terça-feira			
	quarta-feira			
	quinta-feira			
	sexta-feira			
	segunda-feira			
	terça-feira			
	quarta-feira			
	quinta-feira			
	sexta-feira			

Contudo, por uma questão de segurança, o espaçamento adotado no SEFBC, ocorreu de acordo com o cronograma da Tabela 14, a partir da primeira fumigação do estudo, o espaçamento foi aumentando gradativamente de 1 semana para 2 semanas, 3 semanas até completar 6 semanas. Então o cronograma foi alterado e o espaçamento passou diretamente a 8 semanas (2 meses) e depois a 12 semanas (3 meses), completados em dezembro de 2007.

Como se trata de um estudo piloto em Bio-Manguinhos, através do cronograma descrito na Tabela 14, o acompanhamento dos resultados gradativamente, facilitaria a identificação de qualquer alteração nas condições da sala limpa do SEFBC, logo viabilizaria qualquer ação corretiva ou mudança no estudo proposto, caso fosse necessário.

Tabela 14 - Cronograma final adotado no SEFBC

Espaçamento da Fumigação (Nº de Semanas)	Meses de Estudo de 2007									
	Mar	Abr	Mai	Jun	Jul	Ago	Set	Out	Nov	Dez
01	■									
02	■	■								
03		■								
04		■	■							
05			■	■						
06				■	■	■				
08						■	■	■		
12								■	■	■

Nas salas limpas do DEPFI, o programa de espaçamento da fumigação foi diferente: teve início em setembro de 2007 e o aumento gradativo ocorreu de 1 dia para 2 dias, 3 dias até completar 10 dias sem fumigação, em dezembro de 2007. O espaçamento limitado a 10 dias foi determinado pelo fato das atividades executadas



nestas salas serem mais críticas, a manipulação exigida nestes processos ser maior e o risco de contaminação do produto final também ser grande.

Caso não seja observada nenhuma tendência, o intervalo de espaçamento da fumigação será ampliado novamente em paralelo com a avaliação dos resultados dos monitoramentos microbiológicos. Comprovando-se que o formaldeído não é necessário e, que as condições da sala são mantidas apenas com o uso dos desinfetantes, o uso rotineiro do formaldeído pode ser abolido e este será recomendado somente em situações extremas como, por exemplo, intervenções críticas nas salas limpas como obras e trocas de filtros; ou durante os intervalos entre estes diferentes produtos processados no mesmo ambiente.

#### **III.4 Levantamento da Geração de Resíduos**

O conjunto de procedimentos para o gerenciamento dos resíduos gerados nos serviços de saúde - RSS constitui-se a partir de bases científicas e técnicas, normativas e legais, estabelecidos pelas resoluções RDC 306 da Anvisa e Conama 358, que torna obrigatória à implementação do Plano de Gerenciamento de Resíduos de Serviços de Saúde (PGRSS), permitindo reduzir o volume de resíduos perigosos e proporcionando a estes um encaminhamento seguro, de forma eficiente, visando à minimização dos riscos aos trabalhadores e a preservação da saúde pública e do meio ambiente.

O gerenciamento dos resíduos químicos perigosos da Instituição é realizado por empresa contratada, devidamente licenciada pelo órgão ambiental competente, atualmente mediante coletas mensais, já que a sua geração é bastante diversificada. Podemos citar algumas condições necessárias ao manejo, que no Instituto ainda encontram-se em fase de implementação: a obra de construção do abrigo para o armazenamento temporário em fase final de acabamento, não há disponibilidade de profissional habilitado para a coleta, manuseio e transporte adequado, e não há um veículo apropriado destinado exclusivamente para o transporte terrestre de resíduos químicos perigosos, conforme Resolução ANTT n° 420.

Embora este serviço seja terceirizado, Bio-Manguinhos continua sendo responsável pelo correto gerenciamento de todos os seus RSS, desde o momento de sua geração até a sua destinação final, respondendo portanto a eventuais danos ambientais ocorridos em função de um manejo inadequado. O responsável será enquadrado na Lei de Crimes Ambientais, gerando uma série de problemas, incluindo multas e sanções civis e penais.

O levantamento dos resíduos gerados foi realizado para a identificação do mais crítico, e por intermédio das notas fiscais, certificados de destinação final e das quantidades (em kg) de resíduos, fornecidos pela empresa contratada, que presta serviços a Bio-Manguinhos desde o ano de 2003. Neste estudo, para estabelecer dados de comparação somente foram considerados os anos de 2005, 2006 e 2007. Cabe ressaltar, que os resíduos são acondicionados em bombonas de Polietileno de Alta Densidade (PEAD) e que os pesos destes recipientes são agregados ao do resíduo, sendo o preço cobrado para efetuar sua destinação final adequada corresponde ao valor de R\$3,00/Kg, somados ao valor do transporte referente à coleta do material.

Visando obter uma estimativa da redução dos reagentes utilizados no processo de fumigação do SEFBC, e conseqüentemente da redução dos resíduos gerados, foram considerados os custos e a quantidade necessária destes reagentes, durante o período do estudo de 2007, sem o programa proposto, ou seja, anterior e posterior a sua implantação.

### **III.5 Levantamento da Desinfecção nas Indústrias Farmacêuticas**


Objetivando traçar um perfil das indústrias farmacêuticas instaladas no Brasil, em relação ao uso de formaldeído para desinfecção de salas limpas, principalmente nos processos de fabricação de produtos injetáveis, foi utilizado um contato prévio com os profissionais destas indústrias. No entanto, grande parte das informações foi obtida a partir de consultas, sem contato prévio, aos Setores de Validação ou da Garantia da Qualidade, por intermédio dos meios de comunicação mais comuns: telefone, e-mail, visitas.

Com os dados obtidos dessas consultas, procurou-se avaliar se as indústrias farmacêuticas ainda realizam o processo de fumigação com o formaldeído, que é um reagente bastante tóxico. Em caso negativo, então, verificou-se como as empresas conseguem a eficiência nos seus procedimentos de limpeza e desinfecção de salas limpas. Em caso positivo, qual a sua frequência e se é executada da forma rotineira como em Bio-Manguinhos.




Visando reunir mais detalhes, do processo de limpeza e desinfecção destas empresas, foi elaborada uma lista de verificação, que foi enviada por e-mail, e as respostas fornecidas registradas neste estudo. Em alguns casos, foi necessária uma solicitação formal das informações, através da apresentação de um ofício encaminhado pela direção de Bio-Manguinhos.

As empresas consultadas neste estudo estão relacionadas na Tabela 15:

Tabela 15 - Indústrias Farmacêuticas consultadas sobre processo de limpeza e desinfecção de salas limpas

<b>INDÚSTRIAS FARMACÊUTICAS</b>	
	MANTECORP INDÚSTRIA QUÍMICA E FARMACÊUTICA LTDA.
	FUNDAÇÃO ATAULFO DE PAIVA.
	PRODUTOS ROCHE QUÍMICOS E FARMACÊUTICOS S/A.
	ACHÉ LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS S/A.
	MERCK S/A.

	GLAXOSMITHKLINE BRASIL LTDA.
	FUNDAÇÃO PARA O REMÉDIO POPULAR.
	SANOFI SYNTHÉLABO LTDA.
	LABORATÓRIOS PFIZER LTDA
	INSTITUTO BUTANTAN
	LABORATÓRIO TEUTO BRASILEIRO S/A
	EUROFARMA LABORATÓRIOS LTDA
	LABORATÓRIOS B. BRAUN S/A.
 marjan farma	MARJAN FARMA
	BRISTOL MYERS SQUIBB FARMACÊUTICA LTDA
	NOVARTIS BIOCIÊNCIAS S/A

	BOEHRINGER INGELHEIM BRAS.QUIM.FARM LTDA
	ABBOTT BRASIL
	SANOFI AVENTIS LTDA

As seguintes instituições/ órgãos oficiais também foram consultadas a respeito de informações complementares sobre o tema ou requisitos de apoio para este estudo:

- ✓ ABIFARMA
- ✓ ABIQUIM
- ✓ ABIQUIF
- ✓ ACIJA
- ✓ ALANAC
- ✓ FEBRAFARMA
- ✓ FEEMA
- ✓ FIRJAN
- ✓ IVFRJ
- ✓ SINDFAR
- ✓ UFRJ

### III.6 Avaliação da Exposição do Operador

Para determinar a concentração do agente químico formaldeído, ao qual o operador está exposto, deve ser feita uma análise quantitativa do mesmo. Para isso há critérios e procedimentos que devem ser seguidos rigorosamente.

Existem vários métodos e aparelhos específicos recomendados para realizar uma análise quantitativa, devendo ser observadas em cada caso as condições do ambiente de trabalho e o tipo de agente. A garantia da fidelidade da análise é fundamental e deve ser feita por funcionário tecnicamente qualificado. Além disso, a análise deverá ser realizada por laboratório devidamente credenciado para esta atividade.

Deste modo, foi pesquisada no mercado a disponibilidade destes métodos e as empresas especializadas na tentativa de providenciar a contratação do serviço de coleta e análise de formaldeído no ambiente das salas limpas de Bio-Manguinhos, para verificar se o nível de exposição dos funcionários está de acordo com a NR 15 do Ministério de Trabalho e Emprego (MTE).

Atualmente, em Bio-Manguinhos, somente é feita a avaliação do formaldeído, após o término da exaustão da fumigação, mediante a amostragem ativa com o uso de tubos colorimétricos específicos para detecção deste reagente (tubos de reação instantânea) da empresa Dräger, cuja faixa de medição é de 0,2 a 5 ppm e o erro de leitura na faixa de 20 a 30%. Estes tubos colorimétricos passam por uma reação química, e a amostragem é feita com uma bomba que faz a sucção manual do ar do ambiente próximo da zona respiratória do operador (ilustração 9). Ao se estabilizar a medição, a leitura é imediata e pontual, mas é necessário multiplicar o valor encontrado pelo fator F de correção da pressão do ar na sala limpa, por intermédio da equação:

$$F = 1013 / \text{pressão atmosférica real em hPa}$$

Onde: hPa = Pa x 100 e refere-se a pressão do CT-02 no momento da leitura.

Fez-se o acompanhamento de uma medição com tubos colorimétricos da Dräger, no CT-02 do DEPMI, sala limpa que não está participando do estudo de

espaçamento da fumigação, visando observar como funciona este método para detecção de formaldeído. A leitura foi efetuada em duas regiões da sala: primeiro a bomba de sucção amostrou o ar em 20 pontos, na altura da zona respiratória do operador e, então repetiu-se este procedimento próximo à região do recipiente contendo o resíduo de fumigação.

O valor encontrado da medição deve ser multiplicado pelo fator F de correção, igual a 0,34 ppm, calculado considerando a pressão de 30 Pa do CT-02 no momento da leitura.



Ilustração 9 - Bomba de sucção e Tubos colorimétricos da Dräger

# **CAPÍTULO IV**

## **RESULTADOS E DISCUSSÕES**



## IV.1 Resultados do Estudo da Fumigação

### IV.1.1 Resultados do Monitoramento Ambiental no SEFBC

Para a avaliação da sala limpa do SEFBC, após o início do espaçamento da fumigação, comparou-se o resultado obtido através dos laudos de análise de monitoramento ambiental do ar e de superfícies, referentes aos processos produtivos realizados nesta sala, no período de 15 de março a 31 de dezembro de 2006, comparando-se com o mesmo período do ano de 2007.

Verificou-se, no período de 2006, que 53 processos produtivos foram efetuados nesta área, e que de acordo com o monitoramento ambiental do ar, demonstrado nas ilustrações 10 e 11, o número de resultados satisfatórios correspondeu a 92%, ou seja, este é o indicativo do nível de eficiência da limpeza e desinfecção, exigida pela classificação do ar das áreas do SEFBC ISO 5 e ISO 7. Este valor percentual é, considerando a soma dos resultados satisfatórios, igual a 84% (contagem de partículas do ar abaixo do nível de alerta); com os resultados do nível de alerta (6 %); resultados que requerem nível de ação (2%). Portanto, quando o número de partículas atinge o nível de alerta e o de ação, embora o laudo de análise apresente uma recomendação para tomar providências conforme o PMA de Bio-Manguinhos, o resultado final deste é liberado como satisfatório. Já os resultados insatisfatórios representaram 8%.

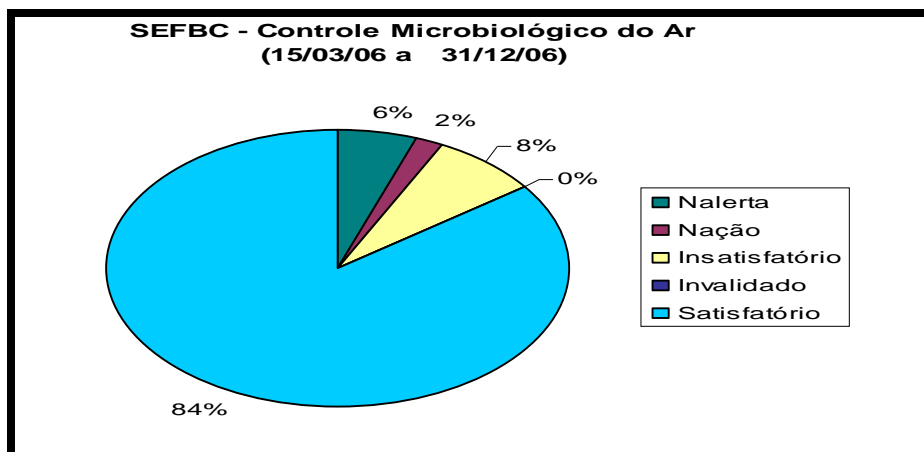


Ilustração 10 - Resultado Parcial do Monitoramento Ambiental do Ar em 2006 - SEFBC

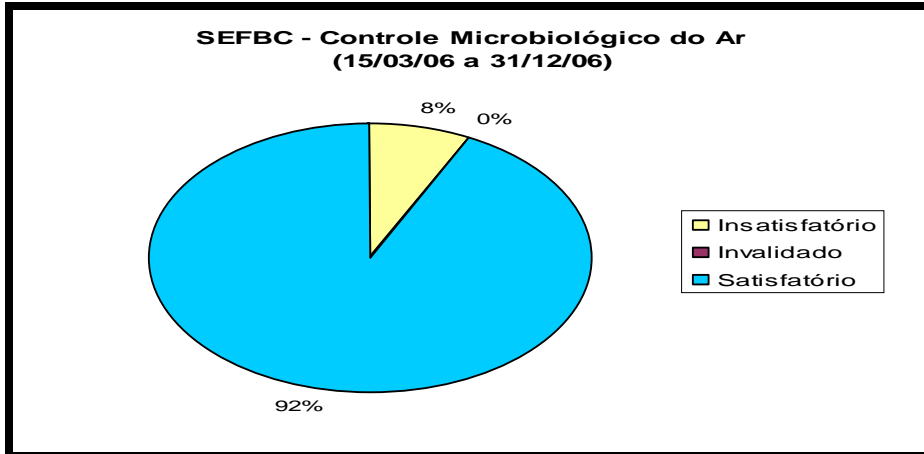


Ilustração 11 - Resultado Final do Monitoramento Ambiental do Ar em 2006 - SEFBC

Segundo o monitoramento ambiental das superfícies em 2006 (ilustração 12), o número de resultados satisfatórios correspondeu a 100%, ou seja, este é o indicativo da técnica asséptica dos operadores da sala limpa, exigida pela classificação das áreas do SEFBC ISO 5 e ISO 7. Este valor percentual é dado, considerando-se a soma dos resultados satisfatórios de 90% (contagem de partículas das superfícies abaixo do nível de alerta), com os resultados do nível de alerta (10%).

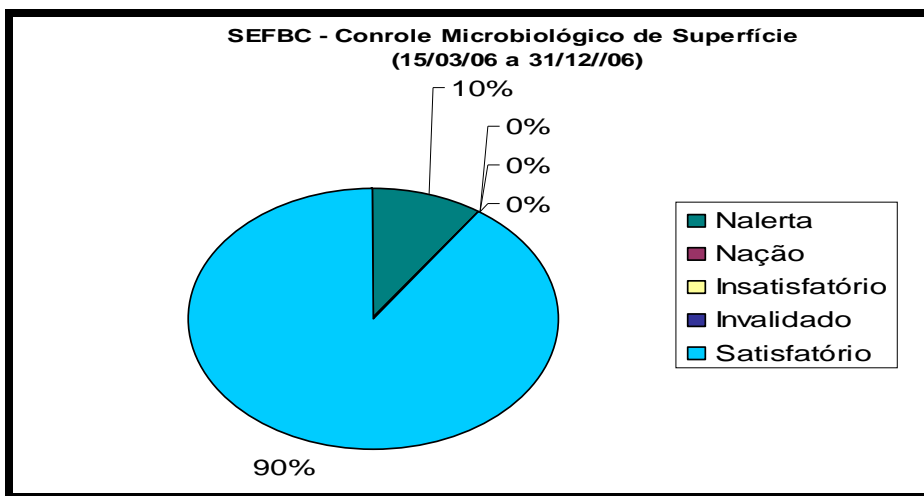


Ilustração 12 - Resultado Parcial Monitoramento Ambiental de Superfícies em 2006 - SEFBC

Entretanto, após o início do estudo de espaçamento da fumigação em 2007, verificou-se que 96 processos produtivos foram executados na sala do SEFBC, e de acordo com o monitoramento ambiental do ar (ilustrações 13 e 14), o número de resultados satisfatórios também correspondeu a 92%, considerando-se a soma dos resultados satisfatórios de 67% (contagem de partículas do ar abaixo do nível de alerta), com os resultados do nível de alerta (17%) e os resultados do nível de ação (8%). Já os resultados insatisfatórios representaram 7% e os resultados invalidados (1%).

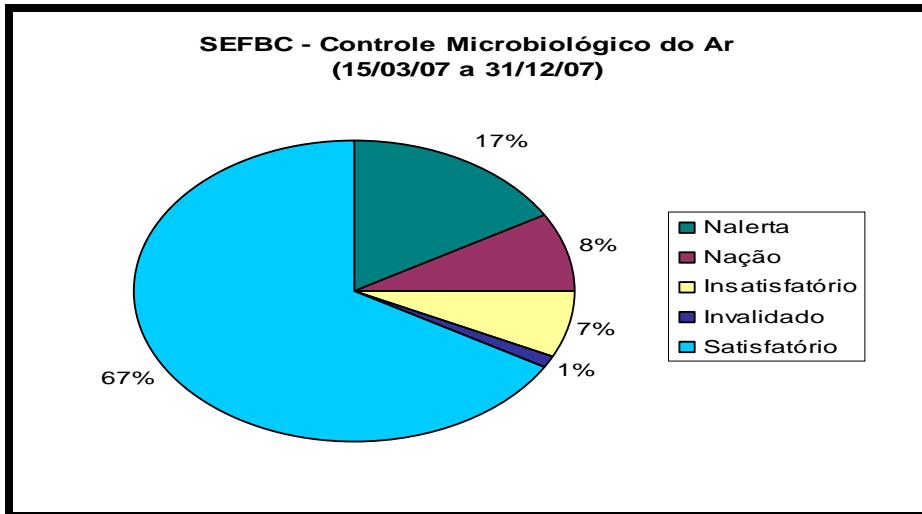


Ilustração 13 - Resultado Parcial do Monitoramento Ambiental do Ar em 2007 - SEFBC

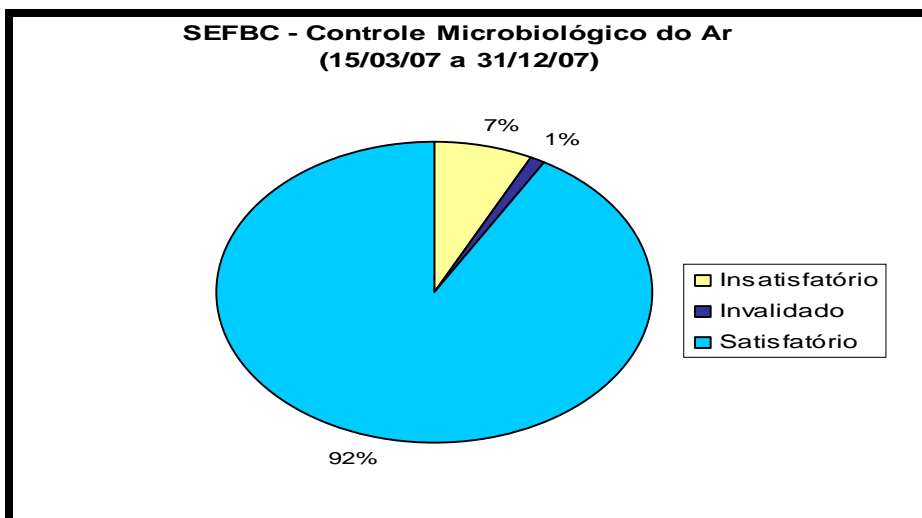


Ilustração 14 - Resultado Final do Monitoramento Ambiental do Ar em 2007 - SEFBC

De acordo com o monitoramento ambiental das superfícies em 2007 (ilustração 15), o número de resultados satisfatórios correspondeu a 100%, considerando-se a soma dos resultados satisfatórios de 93% (contagem de partículas de superfícies abaixo do nível de alerta), com os resultados do nível de alerta (6%) e de ação (1%).

Nenhum resultado insatisfatório foi observado no monitoramento ambiental de superfícies nos anos de 2006 e 2007.

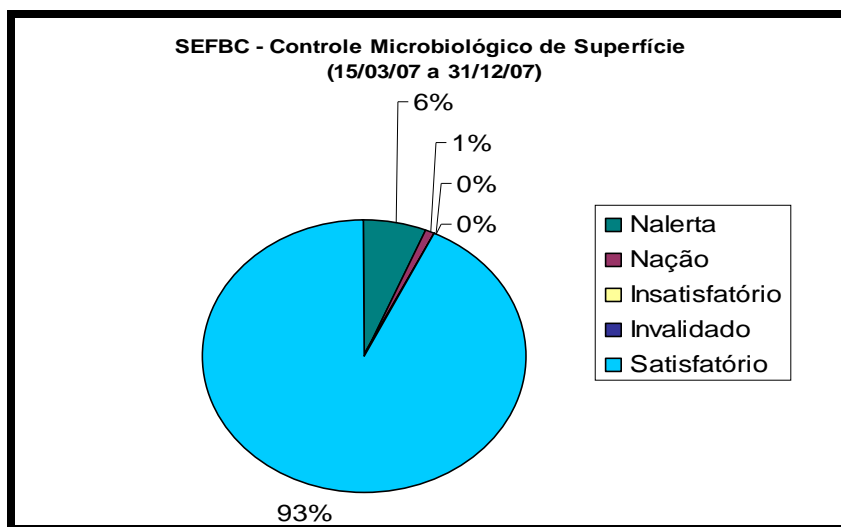


Ilustração 15 - Resultado Parcial Monitoramento Ambiental de Superfícies em 2007 - SEFBC

Todos os dados mencionados acima foram compilados na Tabela 16, visando uma melhor interpretação e comparação dos resultados obtidos do monitoramento ambiental de ar e de superfícies da sala limpa do SEFBC no ano de 2006, com os resultados obtidos no ano de 2007.

Em 2006, a fumigação era realizada sempre na véspera de cada processo produtivo, e como neste ano foram executados 53 processos produtivos, a sala limpa foi fumigada 53 vezes. Porém, em 2007, com o início do espaçamento da fumigação proposto neste estudo, um total de 96 processos produtivos aconteceram nesta sala que foi fumigada apenas 8 vezes.

Observa-se a mesma eficiência da limpeza e desinfecção na sala limpa do SEFBC (92%), quanto à classificação de partículas do ar, nos anos de 2006 e 2007,

apesar do resultado encontrado dos níveis de alerta e de ação no ano de 2007 ser maior que no ano de 2006, o que é coerente, uma vez que a utilização da sala em 2007 foi consideravelmente maior. Mesmo assim, o percentual do resultado insatisfatório se apresentou menor, demonstrada na Tabela 16.

Em relação ao monitoramento ambiental de superfícies, a técnica asséptica dos operadores durante o processo produtivo não apontou nenhuma variação significativa.

Tabela 16 - Resultados Compilados do Monitoramento Ambiental do Ar e de Superfícies em 2006 e 2007

Sala Limpa do SEFBC	Ano 2006	Ano 2007
	Sem espaçamento	Com espaçamento
Processos Produtivos	53	96
Nº de Fumigações	53	8
<b>Resultados Monitoramento Ambiental do Ar (%)</b>		
Satisfatório	92	92
Insatisfatório	8	7
Nível de Alerta	6	17
Nível de Ação	2	8
Invalidado	0	1
<b>Resultados Monitoramento Ambiental de Superfícies (%)</b>		
Satisfatório	100	100
Insatisfatório	0	0
Nível de Alerta	10	6
Nível de Ação	0	1
Invalidado	0	0

Analisando os resultados insatisfatórios do monitoramento de ar, em 2006 e 2007, verificou-se que a contaminação encontrada foi ocasionada pela presença dos seguintes microrganismos:

- ✓ *Staphylococcus* sp,
- ✓ *Micrococcus* sp,
- ✓ Fungos filamentosos,
- ✓ Bastonetes Gram-positivos.

De acordo com a literatura científica (Tortora et al, 2005), algumas espécies de *Staphylococcus* e *Micrococcus*, são representativos da flora normal do organismo

humano. Deste modo, os resultados insatisfatórios de monitoramento ambiental encontrados devido à presença destes microrganismos podem indicar um desvio na técnica asséptica do operador durante o processo produtivo.

Em 2007, na sala limpa do SEFBC, 96 processos produtivos foram efetuados, no período referente ao presente estudo. Entretanto, verificou-se números distintos de processos nesta área, a cada semana de espaçamento da fumigação, o que pode ser demonstrado na Tabela 17, visando atender ao cronograma da ASPCP (Assessoria de Planejamento e Controle da Produção).

Tabela 17 - Nº de Processos Produtivos na sala do SEFBC por nº de semanas de espaçamento da fumigação

<b>Espaçamento da Fumigação (nº de semanas)</b>	<b>Nº de Processos Produtivos</b>
1	4
2	10
3	15
4	8
5	6
6	11
8	16
12	26

O acompanhamento dos resultados do monitoramento ambiental de ar, ou seja, do monitoramento microbiológico do ar, no ponto nº17 (Ilustração 8, pág. 40), correspondente à área de circulação estéril (classificação 10.000 ou ISO 7) do SEFBC, amostrado somente no final de cada processo, indicaram os seguintes limites de níveis para amostragem do ar a cada semana de espaçamento da fumigação, demonstrado na ilustração 16:

- ✓ 1 semana: 4 processos, 4 resultados satisfatórios;
- ✓ 2 semanas: 10 processos, 10 resultados satisfatórios;
- ✓ 3 semanas: 15 processos, 15 resultados satisfatórios;
- ✓ 4 semanas: 8 processos, 8 resultados satisfatórios;
- ✓ 5 semanas: 6 processos, 6 resultados satisfatórios;
- ✓ 6 semanas: 11 processos, 11 resultados satisfatórios;
- ✓ 8 semanas: 16 processos, 16 resultados satisfatórios;
- ✓ 12 semanas: 26 processos, 23 resultados satisfatórios e 3 resultados insatisfatórios.

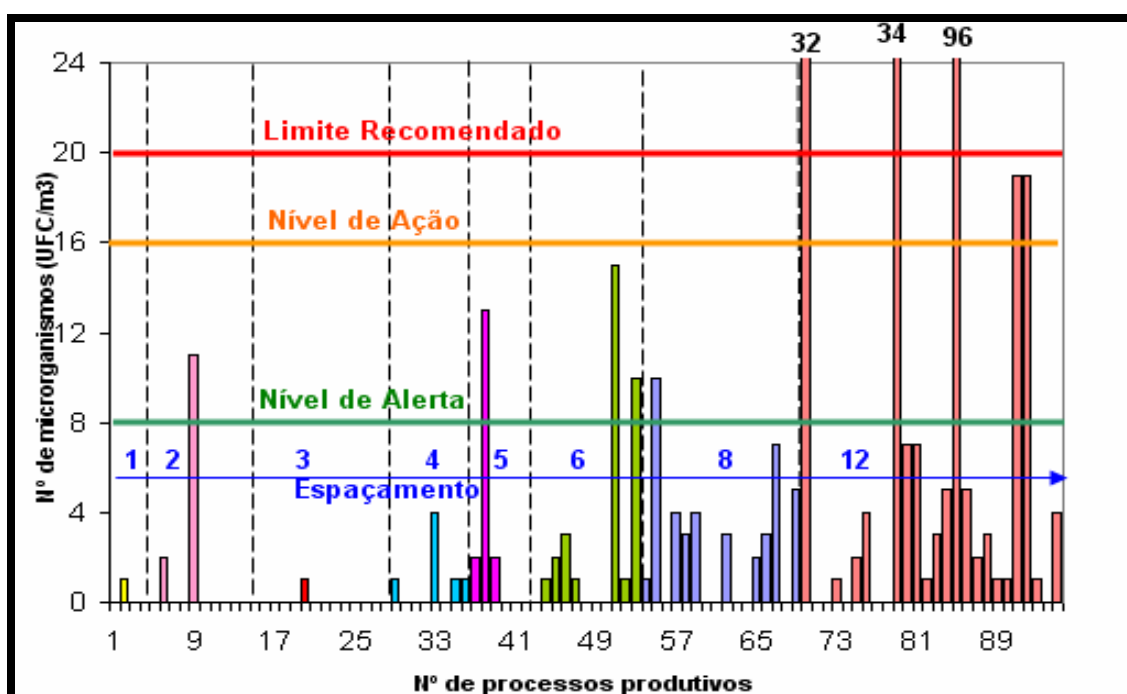


Ilustração 16 - Monitoramento Ambiental no ponto N° 17 do SEFBC

Conforme a ilustração 16 observa-se no ponto nº17, apenas durante o espaçamento de 12 semanas sem fumigação, período onde a sala limpa do SEFBC foi mais utilizada, que foram obtidos três resultados insatisfatórios, entretanto, não consecutivos, demonstrando que o procedimento de limpeza e desinfecção está sob controle.

Verificou-se também no acompanhamento do monitoramento ambiental no ponto nº17, que o nível de contaminação microbiológica do ar é decorrente da presença de bactérias (95,3%) e de fungos (4,7%).

O acompanhamento dos resultados do monitoramento ambiental de ar, no ponto nº20 (Ilustração 8, pág. 40), correspondente à área da antecâmara (classificação 10.000 ou ISO 7) do SEFBC, amostrado somente no final de cada processo, indicaram os seguintes níveis para amostragem do ar a cada semana de espaçamento da fumigação, demonstrado na ilustração 17:

- ✓ 1 semana: 4 processos, 4 resultados satisfatórios;
- ✓ 2 semanas: 10 processos, 8 resultados satisfatórios e 2 resultados insatisfatórios;
- ✓ 3 semanas: 15 processos, 15 resultados satisfatórios;
- ✓ 4 semanas: 8 processos, 8 resultados satisfatórios;
- ✓ 5 semanas: 6 processos, 6 resultados satisfatórios;
- ✓ 6 semanas: 11 processos, 11 resultados satisfatórios;
- ✓ 8 semanas: 16 processos, 16 resultados satisfatórios;
- ✓ 12 semanas: 26 processos, 24 resultados satisfatórios e 2 resultados insatisfatórios.

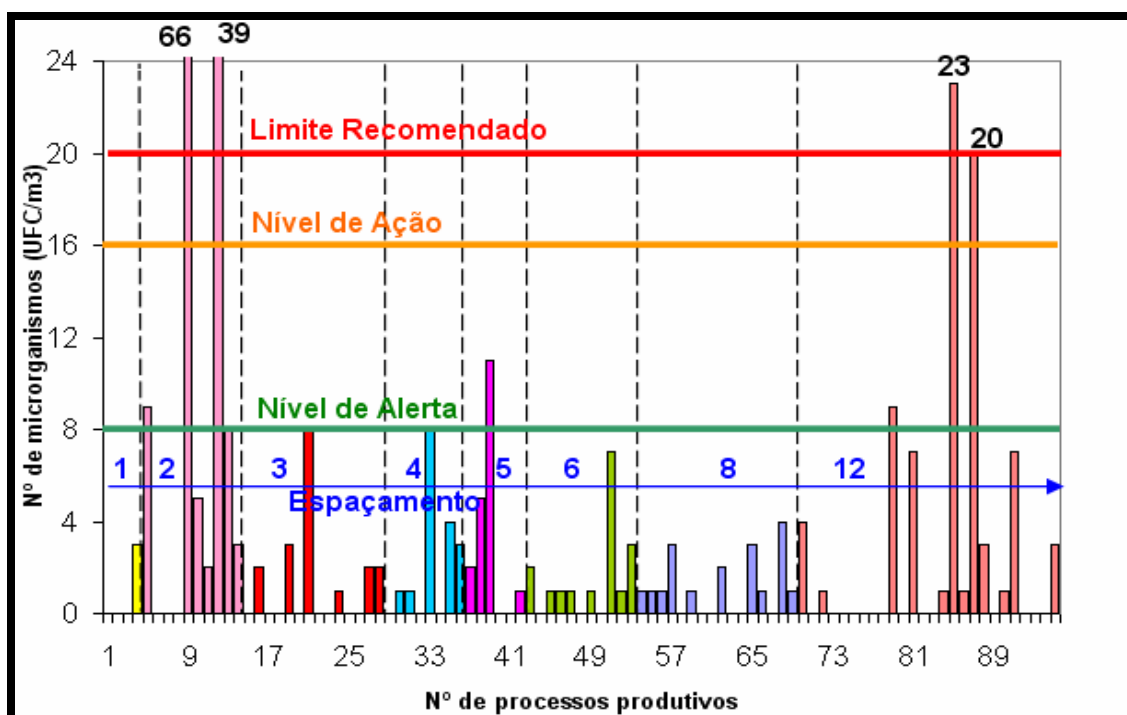


Ilustração 17 - Monitoramento Ambiental no ponto Nº 20 do SEFBC



Segundo a ilustração 17, observa-se no ponto nº20, que no período de 2 semanas de espaçamento, foram obtidos dois resultados insatisfatórios, porém não consecutivos. Ao longo do presente estudo, os resultados mantiveram-se dentro dos limites satisfatórios e, finalmente no espaçamento de 12 semanas apresentou mais dois resultados insatisfatórios, o que não comprometeu os níveis de classificação do ar exigidos, garantindo que o procedimento de limpeza e desinfecção está sob controle.

Verificou-se também, no acompanhamento do monitoramento ambiental no ponto nº20, que o nível de contaminação microbiológica do ar é decorrente da presença de bactérias (86,2%) e de fungos (13,8%).

O acompanhamento dos resultados do monitoramento ambiental de ar, no ponto nº1 (Ilustração 8, pág. 40), correspondente à área do fluxo unidirecional (classificação 100 ou ISO 5) do SEFBC, amostrado no início, meio e final de cada processo, indicaram os seguintes limites de níveis para amostragem do ar a cada semana de espaçamento da fumigação, demonstrado nas ilustrações 18, 19 e 20:

- ✓ 1 semana: 4 processos, 4 resultados satisfatórios (início, meio e fim);
- ✓ 2 semanas: 10 processos, 10 resultados satisfatórios (início, meio e fim);
- ✓ 3 semanas: 15 processos, 15 resultados satisfatórios (início, meio e fim);
- ✓ 4 semanas: 8 processos, 7 resultados satisfatórios e 01 resultado insatisfatório (início);
- ✓ 5 semanas: 6 processos, 6 resultados satisfatórios (início, meio e fim);
- ✓ 6 semanas: 11 processos, 11 resultados satisfatórios (início, meio e fim);
- ✓ 8 semanas: 16 processos, 16 resultados satisfatórios (início, meio e fim);
- ✓ 12 semanas: 26 processos, 26 resultados satisfatórios (início, meio e fim);

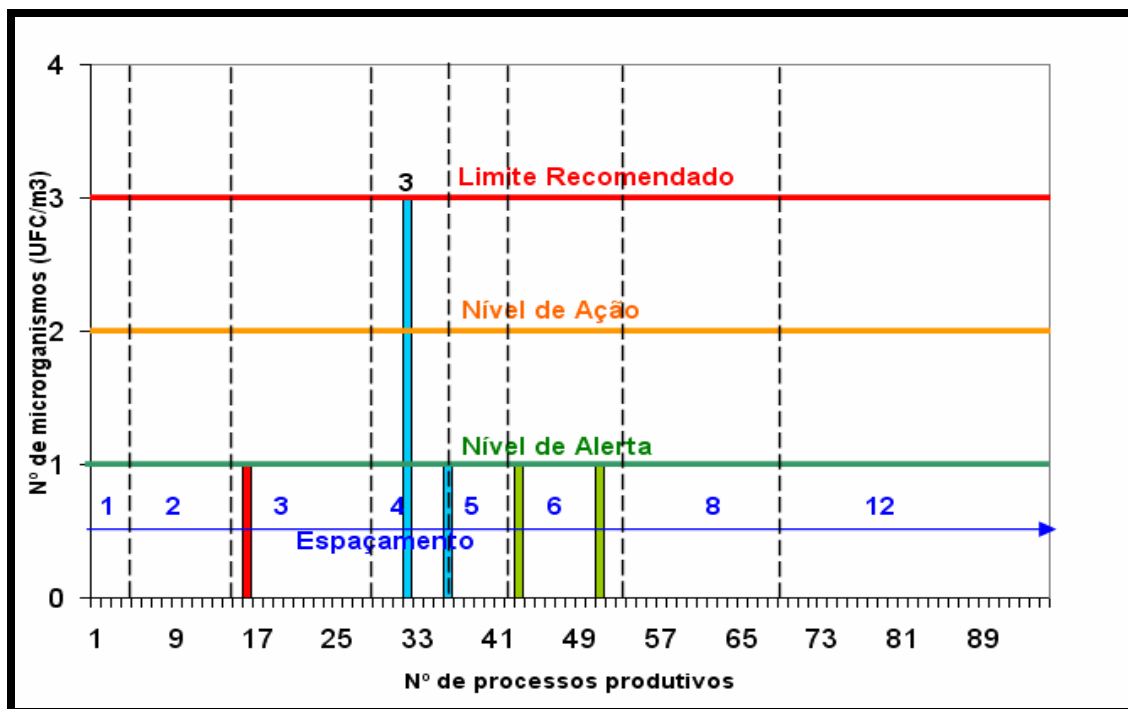


Ilustração 18 - Monitoramento Ambiental no ponto N°1 do SEFBC – Amostragem Início

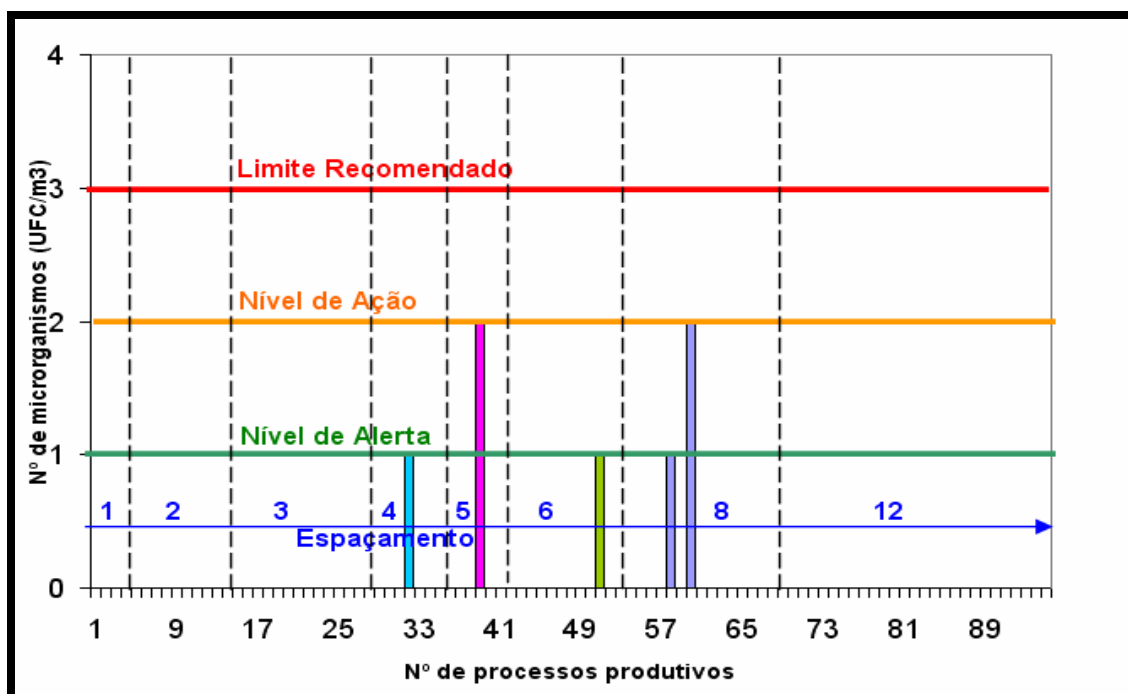


Ilustração 19 - Monitoramento Ambiental no ponto N°1 do SEFBC - Amostragem Meio

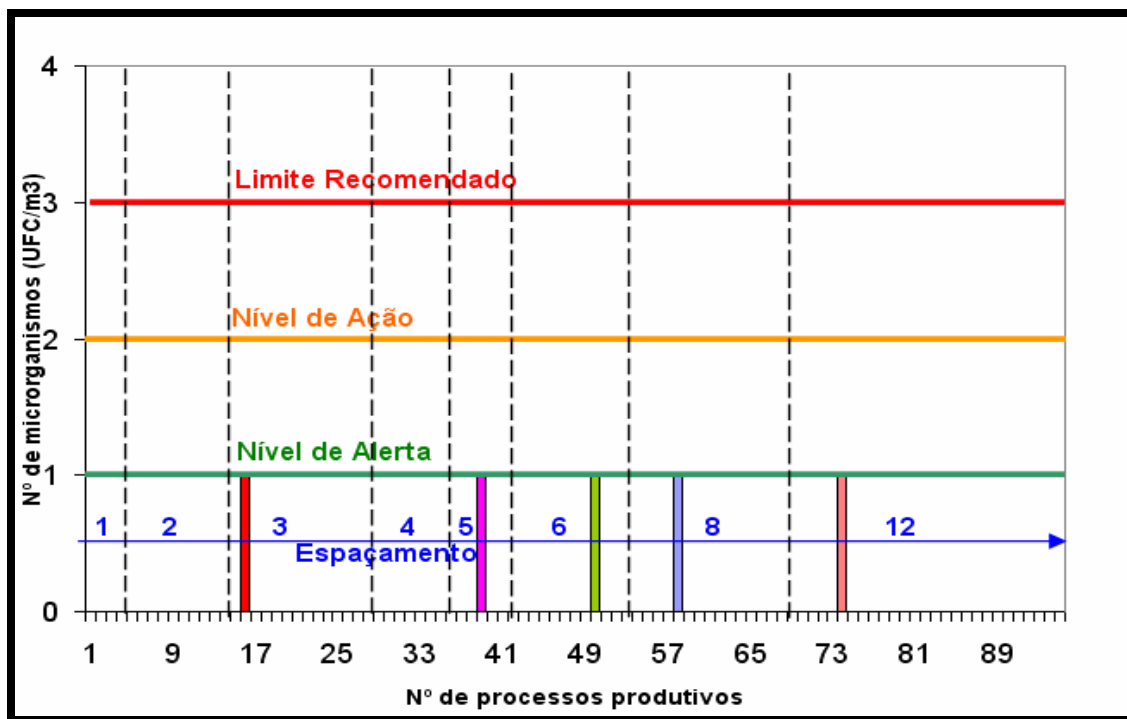


Ilustração 20 - Monitoramento Ambiental no ponto N°1 do SEFBC – Amostragem Fim

Segundo as ilustrações 18,19 e 20 observa-se no ponto n°1, em todo o período de monitoramento, apenas um resultado insatisfatório durante o espaçamento de 4 semanas. Os resultados encontrados dentro dos limites satisfatórios de nível de alerta e de ação não se reproduziram no início, meio e fim, sucessivamente, de cada processo produtivo. Dessa forma, considera-se que as condições da sala foram mantidas, e que o procedimento de limpeza e desinfecção está sob controle.

O acompanhamento dos resultados do monitoramento ambiental de ar, no ponto n°5 ou 6 (Ilustração 8, pág. 40), correspondente à área de formulação ou fracionamento (classificação 10.000 ou ISO 7) do SEFBC, amostrado no início, meio e final de cada processo, indicaram os seguintes limites de níveis para amostragem do ar a cada semana de espaçamento da fumigação, demonstrado nas ilustrações 21, 22 e 23:

- ✓ 1 semana: 4 processos, 4 resultados satisfatórios (início, meio e fim);
- ✓ 2 semanas: 10 processos, 8 resultados satisfatórios e 2 resultados insatisfatórios (01 meio e 01 fim);
- ✓ 3 semanas: 15 processos, 15 resultados satisfatórios (início, meio e fim);
- ✓ 4 semanas: 8 processos, 8 resultados satisfatórios (início, meio e fim);
- ✓ 5 semanas: 6 processos, 6 resultados satisfatórios (início, meio e fim);
- ✓ 6 semanas: 11 processos, 11 resultados satisfatórios (início, meio e fim);
- ✓ 8 semanas: 16 processos, 16 resultados satisfatórios (início, meio e fim);
- ✓ 12 semanas: 26 processos, 22 resultados satisfatórios e 4 resultados insatisfatórios (02 meio e 02 fim).

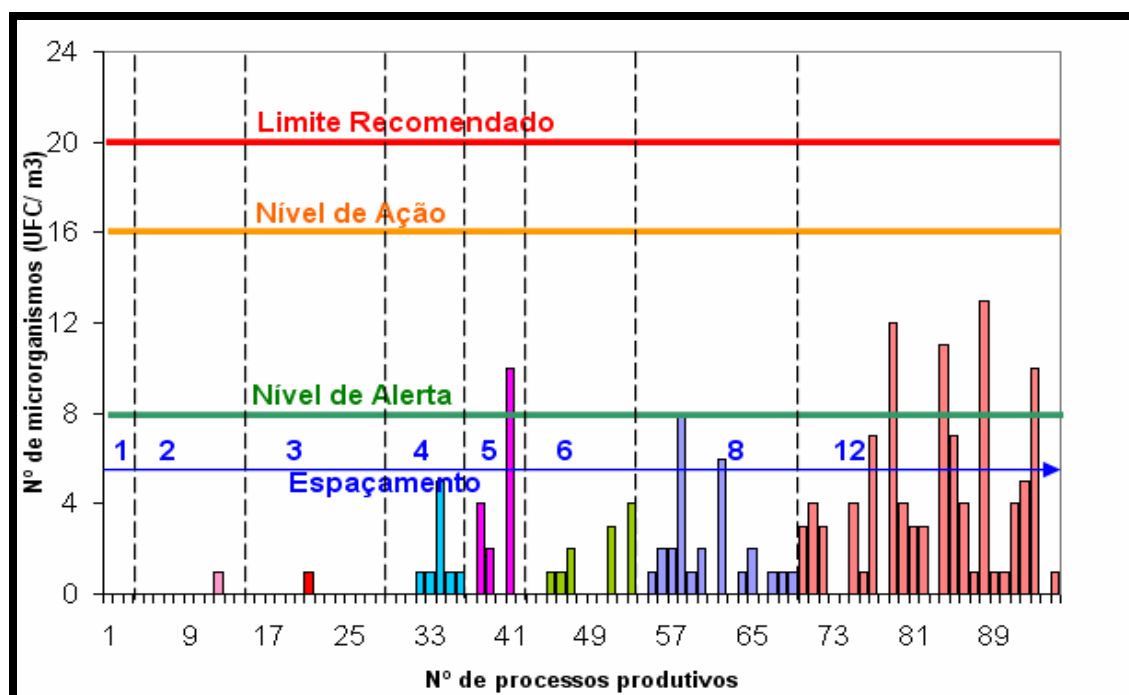


Ilustração 21 - Monitoramento Ambiental no ponto N°5 ou 6 do SEFBC - Amostragem Início

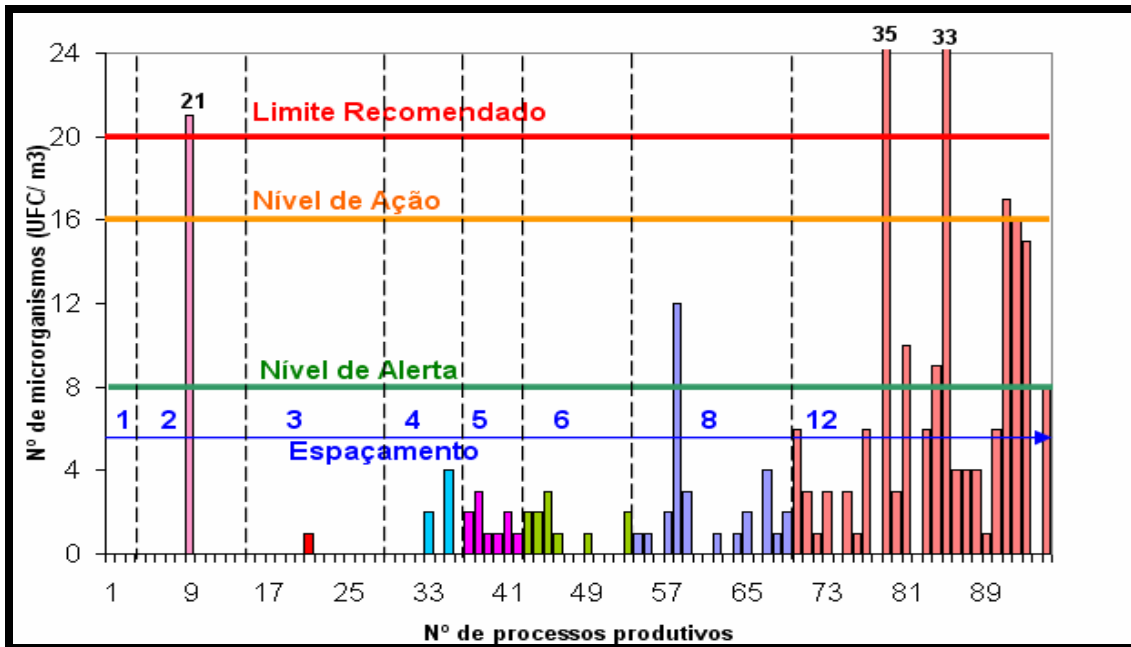


Ilustração 22 - Monitoramento Ambiental no ponto N°5 ou 6 do SEFBC Amostragem Meio

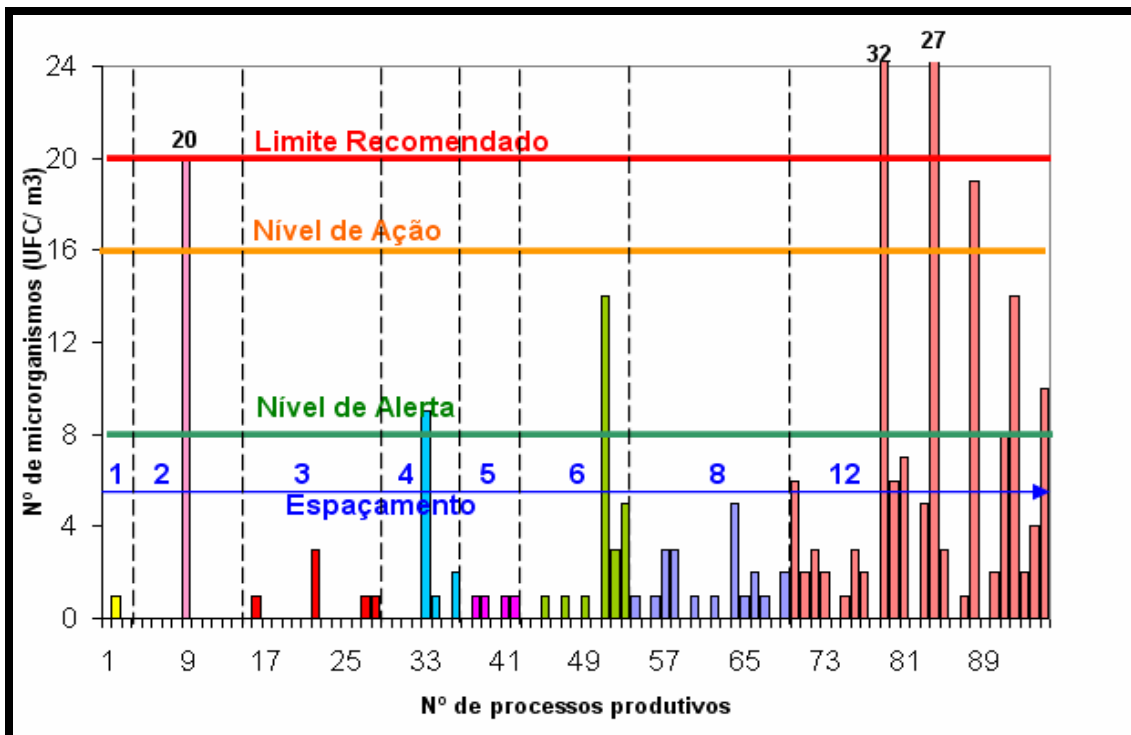


Ilustração 23 - Monitoramento Ambiental no ponto N°5 ou 6 do SEFBC - Amostragem Fim

De acordo com as ilustrações 21, 22 e 23, observa-se no ponto nº5 ou 6, que no período de 2 semanas de espaçamento, foram obtidos dois resultados insatisfatórios, sendo evidenciado no meio e no fim do mesmo processo. Entretanto, ao longo do presente estudo, manteve-se dentro dos limites satisfatórios e, finalmente no espaçamento de 12 semanas foram verificados mais quatro resultados insatisfatórios, dois no início e dois no fim de processo.

Os resultados encontrados dentro dos limites satisfatórios de nível de alerta e de ação não se reproduziram no início, meio e fim, sucessivamente, de cada processo produtivo. Assim, as condições da sala foram mantidas, comprovando que o procedimento de limpeza e desinfecção está sob controle.

Após o término do estudo, com até 12 semanas (três meses) sem fumigação rotineira, constatou-se pelos resultados obtidos do monitoramento ambiental de ar e de superfícies, que a desinfecção da área do SEFBC somente com o uso de desinfetantes, não sofreu alterações significativas na manutenção das condições microbiológicas ideais do ambiente de salas limpas para a produção de imunobiológicos e biofármacos.

#### **IV.1.2 Resultados do Monitoramento Ambiental no DEPFI**

Para a avaliação das salas limpas do DEPFI, após o início do espaçamento da fumigação, fez-se o acompanhamento dos resultados obtidos através dos laudos de análise de monitoramento ambiental do ar e de superfícies, referentes aos processos produtivos realizados nas áreas do CT03, CT04, CT14, CT05, CT15A e CT15B, no período de 30 de setembro a 31 de dezembro de 2007.

Verificou-se, nas salas limpas do DEPFI, que 111 processos produtivos foram efetuados, no período referente ao presente estudo. Observou-se números distintos de processos nestas áreas, a cada dia de espaçamento da fumigação, distribuídos nos CT, de acordo com o tipo de produto requerido para atender a demanda da ASPCP.

De acordo com o monitoramento ambiental do ar, demonstrado nas ilustrações 24 e 25, o número de resultados satisfatórios correspondeu a 97%, ou seja, este é o indicativo do nível de eficiência da limpeza e desinfecção, exigida pela

classificação do ar das áreas do DEPMI ISO 5 e ISO 7. Este valor percentual é, considerando-se a soma dos resultados satisfatórios, igual a 81% (contagem de partículas do ar abaixo do nível de alerta); com os resultados do nível de alerta (11%) e com os resultados que requerem nível de ação (5%). Portanto, quando o número de partículas atinge o nível de alerta e o de ação, embora o laudo de análise apresente uma recomendação para tomar providências conforme o PMA de Bio-Manguinhos, o resultado final deste é liberado como satisfatório. Já os resultados insatisfatórios representaram 3%.

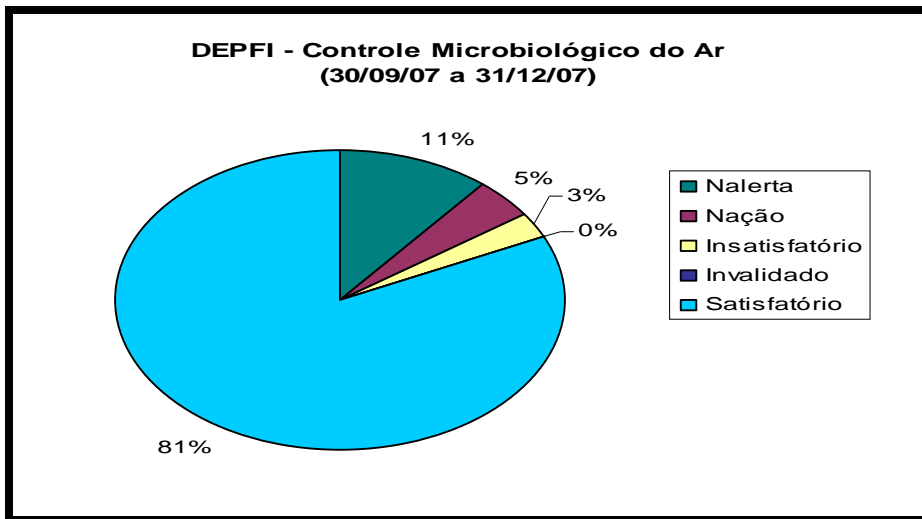


Ilustração 24 - Resultado Parcial do Monitoramento Ambiental do Ar em 2007-DEPMI

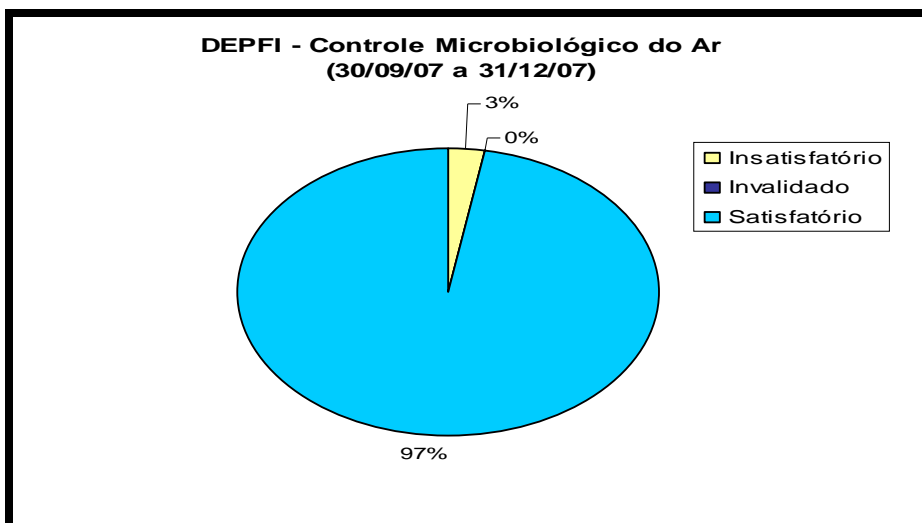


Ilustração 25 - Resultado Final do Monitoramento Ambiental do Ar em 2007- DEPMI

No caso do monitoramento ambiental das superfícies do DEPMI (ilustrações 26 e 27), a técnica asséptica dos operadores durante o processo produtivo não apontou uma variação significativa, de acordo com o número de resultados satisfatórios que também correspondeu a 97%, considerando-se a soma dos resultados satisfatórios igual a 77% (contagem de partículas de superfícies abaixo do nível de alerta), com os resultados do nível de alerta (15%) e de ação (5%) encontrados. Já os resultados insatisfatórios representaram 3%.

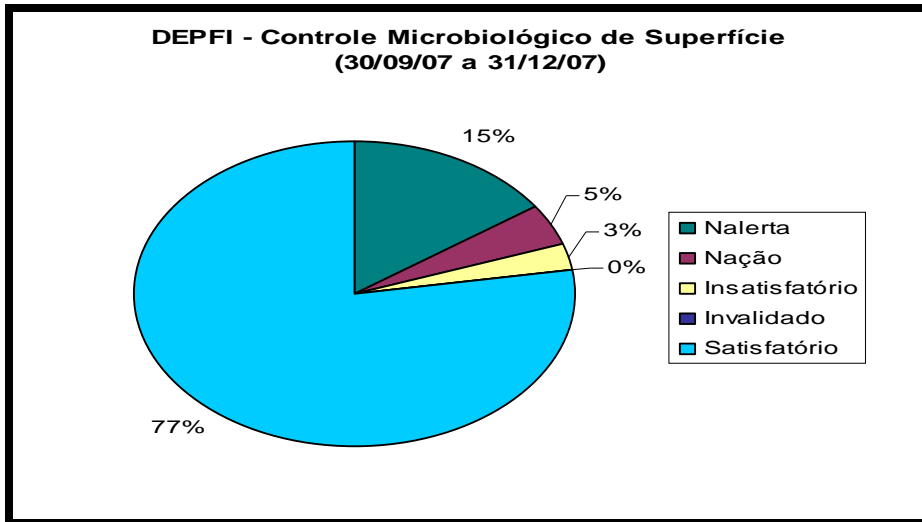


Ilustração 26 - Resultado Parcial do Monitoramento Ambiental de Superfícies em 2007- DEPMI

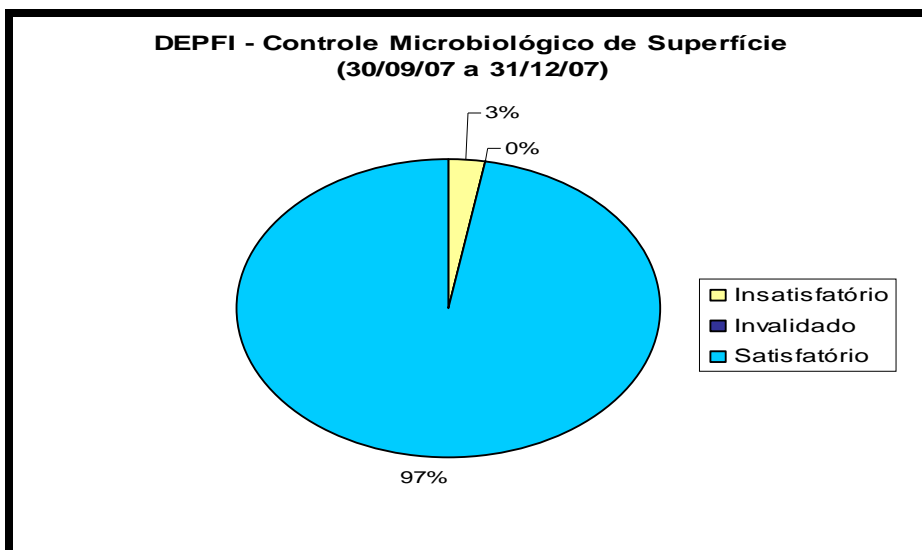


Ilustração 27 - Resultado Final do Monitoramento Ambiental de Superfícies em 2007- DEPMI



O monitoramento ambiental do ar, do DEPMI, apresentou dois resultados insatisfatórios durante processo produtivo no CT03 e um no CT04, sendo os microrganismos identificados pertencentes ao gênero:

- ✓ *Staphylococcus*,
- ✓ *Micrococcus*.

O monitoramento ambiental de superfície do DEPMI apresentou um resultado insatisfatório durante processo produtivo no CT04 e dois no CT03, também devido à presença dos gêneros *Staphylococcus* e *Micrococcus*.

Os resultados insatisfatórios de monitoramento ambiental onde são identificados estes microrganismos representam uma indicação de desvios na técnica asséptica do operador durante o processo produtivo, já que algumas destas espécies fazem parte da flora normal do organismo humano.

Após 10 dias sem fumigação permanente as salas limpas do DEPMI, somente com o uso de desinfetantes, não sofreram alterações significativas na manutenção das condições microbiológicas ideais do ambiente de salas limpas para a produção de imunobiológicos e biofármacos.

## IV.2 Levantamento da Geração de Resíduos

Inicialmente, para caracterizar e determinar qual o mais crítico dos resíduos industriais, gerados em Bio-Manguinhos, nos processos produtivos de imunobiológicos, biofármacos, diluentes e kits de reativos para diagnóstico foi realizado um levantamento de todos os resíduos a partir do período de julho de 2005 até outubro de 2007.

Em função do crescimento da produção de Bio-Manguinhos nos últimos três anos e, portanto, do número de processos de formulação e envasamento nas salas limpas, a utilização da fumigação como método de desinfecção nestas áreas, através do formaldeído no estado gasoso, também aumentou consideravelmente, e este fato pode ser comprovado na ilustração 28, que demonstra um aumento da quantidade de resíduos gerados neste processo.

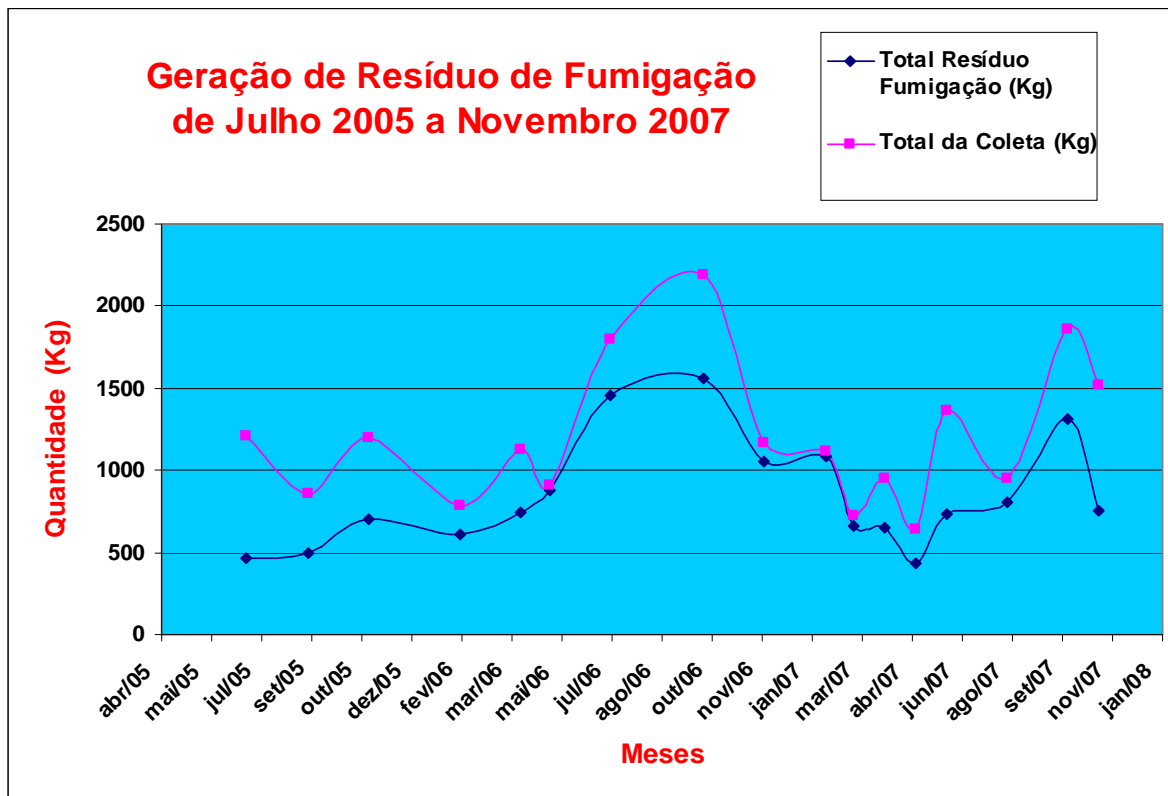


Ilustração 28 - Representação do Quantitativo de Resíduos de Bio-Manguinhos

Deste modo, o resíduo de fumigação é o mais crítico, pois a quantidade gerada e coletada em muitos meses aproxima-se do total equivalente a todos os outros resíduos produzidos por Bio-Manguinhos. Esta informação foi fundamental para propor alternativas para a sua redução.

A minimização dos resíduos na fonte, não deve ser considerada apenas mais uma etapa do manejo, e sim deve ser o primeiro passo para a prevenção da ocorrência de impactos ambientais, além de representar benefícios econômicos. Esta possibilidade de reduzir custos através de um gerenciamento mais eficiente desperta a atenção das empresas. Sem mencionar que em determinados casos, evitará também elevados custos decorrentes das multas e da obrigação de recuperar o dano causado ou a imagem da instituição.

Além disso, observa-se também na ilustração 29 que, em julho de 2005 o custo do resíduo de fumigação representava cerca de 40%, enquanto que em julho de 2006 passou a representar cerca de 80% do custo total dos resíduos de Bio-

Manguinhos, chegando a atingir quase 100% nos meses de maio de 2006, fevereiro e março de 2007.

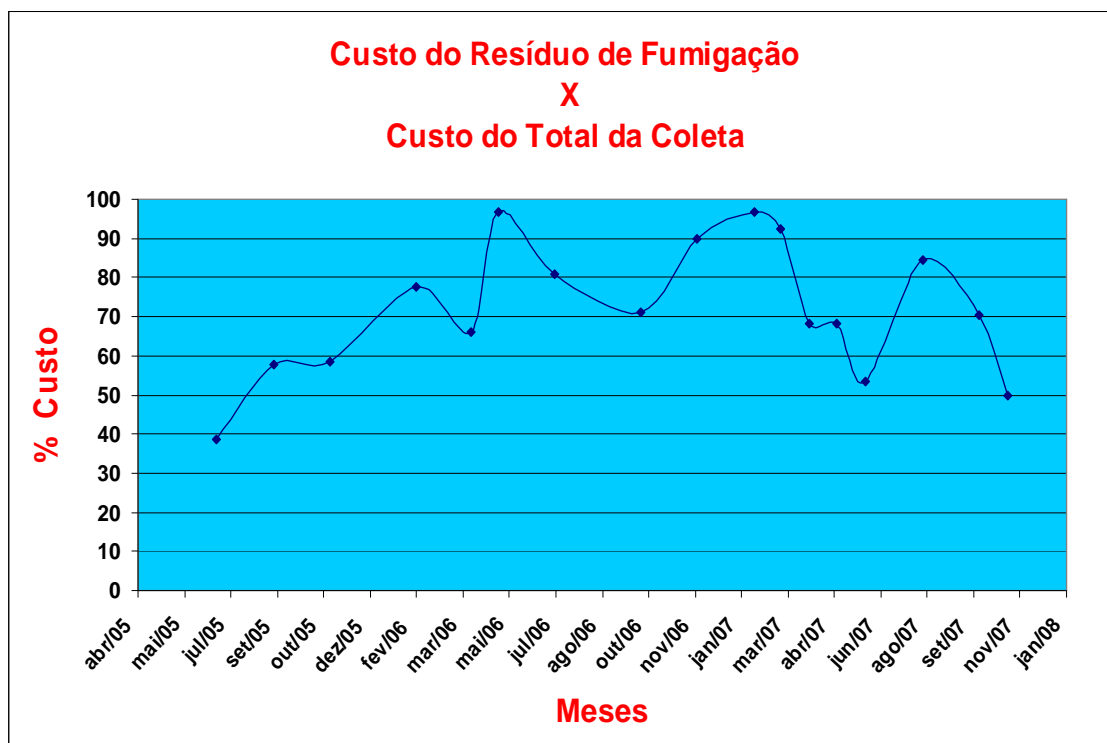


Ilustração 29 - Custo do Resíduo de Fumigação em Relação ao Resíduo Total (%)

Observa-se nos meses de abril e maio de 2007 uma redução do percentual dos resíduos de fumigação, visto que a produção em dois laboratórios cuja atividade principal é o envasamento de vacinas foi paralisada durante este período. Já em junho e novembro de 2007, esta redução foi verificada, pois neste período a quantidade de resíduos coletados de reagentes com a data de validade do fabricante vencida foi elevada.

Posteriormente, como não foi viável determinar a redução dos resíduos de fumigação do SEFBC, pela quantidade gerada (em Kg) a ser descartada, foi realizada uma estimativa da redução dos reagentes e dos custos para a aquisição destes, comparando o período de estudo de 2007 com o espaçamento da fumigação e sem este procedimento, demonstrado na Tabela 18.

Tabela 18 - Estimativa da redução dos reagentes utilizados no processo de fumigação pelo SEFBC em 2007

<b>Desinfecção no SEFBC (2007)</b>	<b>Com Espaçamento da Fumigação</b>	<b>Sem Espaçamento da Fumigação</b>
Total do Nº de Fumigações	8	96
Quantidade Total de NaOH - Hidróxido de Sódio (Kg)	4	48
Quantidade Total de Formaldeído (L)	16	192
Custo de NaOH (R\$)	$0,96 \times 4 = 3,84$	$0,96 \times 48 = 46,08$
Custo de Formaldeído (R\$)	$6,88 \times 16 = 110,08$	$6,88 \times 192 = 1320,96$
Custo Total da Desinfecção (R\$)	113,92	1.367,04

Os cálculos estimados, na Tabela 18, demonstram um percentual de redução de **92 %** da quantidade dos reagentes e, conseqüentemente do respectivo custo de aquisição destes, para o processo de desinfecção por fumigação no SEFBC.

Assim sendo, a redução da quantidade destes reagentes promoverá diretamente e significativamente a redução da geração do resíduo de fumigação e dos custos relacionados a sua coleta e destinação final, já que a quantidade (em Kg) da “borra de fumigação”, dos frascos vazios dos reagentes utilizados e ainda do peso da bombona de acondicionamento deve diminuir significativamente.

Além desse custo, a redução do número de fumigações, na sala do SEFBC, pode contribuir para a minimização do consumo de energia elétrica, uma vez que não será necessário acionar o sistema de exaustão do ar para expulsar o resíduo de formaldeído gasoso neste ambiente.

### **IV.3 Levantamento da Desinfecção nas Indústrias Farmacêuticas**

As indústrias farmacêuticas citadas no presente estudo, referente à limpeza e desinfecção de salas limpas para produção de produtos estéreis e não estéreis, principalmente quanto à utilização do processo de fumigação, foram divididas em 2 grupos, de acordo com as suas respectivas respostas a lista de verificação:

- ✓ empresas que forneceram todas as informações através da lista de verificação (53%),
- ✓ empresas que responderam por e-mail ou contato telefônico apenas se utilizam ou não a fumigação (47%).

Contudo, a identificação das respostas obtidas na lista de verificação (Anexo II) de cada indústria participante será suprimida.

Cabe ressaltar que outras indústrias foram contatadas, porém, devido a regulamentos internos, seus profissionais não receberam autorização para fornecer os dados solicitados e, portanto, estas empresas não fizeram parte deste estudo.

Com relação à desinfecção das salas limpas, a maioria das indústrias consultadas (84%), informou que **não** utiliza a fumigação com formaldeído, justamente por se tratar de um reagente reconhecidamente carcinogênico de acordo com a atual classificação toxicológica (IARC, 2004). A partir da resolução RDC nº 184 (ANVISA, 2001), que proíbe o uso de substâncias carcinogênicas nas formulações de produtos saneantes, outras determinações foram publicadas com o objetivo de eliminar o uso do formaldeído ou estimular a sua substituição gradativa: CATES (ANVISA, 2005), RDC nº 13 e 14 (ANVISA, 2007) e Consulta Pública nº 5 (ANVISA, 2007). Nas indústrias que realizam a fumigação (16%), este processo não é empregado rotineiramente, sendo aplicando principalmente nas seguintes situações:

- ✓ em casos de abertura da área para reforma e/ou entrada de equipamentos e caso necessário, devido à contaminação,
- ✓ em situações críticas e após testes de validação com meio de cultura.

O processo de fumigação nestas empresas é feito através de um equipamento para nebulização do formaldeído, e o tempo mínimo de aeração da sala pode chegar até 8 horas. Já em Bio-Manguinhos o reagente hidróxido de sódio é utilizado para promover a sua liberação e o tempo de aeração é de 2 horas.

A eficiência da limpeza e desinfecção das salas limpas, nas indústrias que não realizam fumigação é atingida mediante um esquema de rodízio de desinfetantes cujos princípios ativos, e seus respectivos nomes comerciais foram:

- ✓ Quaternário de amônio ( Divosan Divoquart forte),
- ✓ Fenol (Movadol, Germopol Plus),
- ✓ Biguanidina (Clorexidina),
- ✓ Glutaraldeído (Glutacid),
- ✓ Cloreto benzalcônio (Duo Cide Plus),
- ✓ Álcool Etilíco 70%,
- ✓ Composto a base de cloro ativo (Solução de Hipoclorito de Sódio, Virex),
- ✓ Ácido Peracético (Divosan),
- ✓ Clorocresol.

No caso de uma situação extrema na sala limpa, como intervenções críticas de obras, troca de filtros, de produto ou campanha; os procedimentos específicos de desinfecção adotados por estas empresas são:

- ✓ No caso de algum problema no sistema de insuflamento de ar, a limpeza é reforçada, porém se ocorrer a quebra de esterilidade, verificada pela perda do diferencial de pressão entre as áreas, o processo será novamente validado com meio de cultura.
- ✓ Limpeza e Desinfecção mais intensificada da área com o agente normalmente utilizado (solução de ácido peracético a 2%) ou com solução de peróxido de hidrogênio a 10 %, agente este não empregado normalmente.
- ✓ Limpeza seguida de desinfecção por 3 dias consecutivos, com o agente normalmente utilizado.

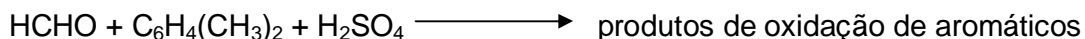
Os resultados do monitoramento ambiental realizado pelas indústrias farmacêuticas pesquisadas são confidenciais, não sendo possível determinar o percentual de desvios encontrados nas condições de suas salas limpas. Entretanto, o diagnóstico demonstrou que a maioria destas empresas garante o nível de

eficiência de limpeza e desinfecção, exigido pela classificação do ar e de superfícies, através do uso de desinfetantes validados com ou sem esquema de rodízio e, especialmente, que o processo da fumigação com o formaldeído não é utilizado rotineiramente.

#### IV.4 Avaliação da Exposição do Operador

A amostragem ativa com os tubos colorimétricos, para medição do nível de formaldeído nas salas limpas de Bio-Manguinhos, não é realizada de forma rotineira, não sendo um procedimento exigido e registrado em POP para a liberação das áreas aos operadores, conforme verificado em outras instituições pesquisadas no presente estudo. Normalmente, as medições são feitas pelo LAMEV em caso de testes de validação ou pela própria produção, aleatoriamente. Entretanto, estas avaliações efetuadas do ar ambiente, próximo da zona respiratória do operador, não detectaram nenhuma concentração de formaldeído presente.

De acordo com o manual do fabricante deste instrumento, a coloração de identificação do reagente é rosa e o princípio da reação química para detecção do formaldeído é a seguinte:



O resultado da medição com os tubos colorimétricos, no CT-02 do DEPMI, na altura da zona respiratória do operador, não detectou a presença de formaldeído. No entanto, próximo à região do recipiente contendo o resíduo de fumigação, foi detectada a concentração de 1 ppm, numa escala de 0,2 a 2,5 ppm, verificada no instrumento (ilustração 30). Esta concentração foi determinada pelo número de vezes em que a bomba de sucção aspirou manualmente o ar ambiente (20 vezes). Porém, o valor real da leitura corresponde a um resultado final de 0,34 ppm de concentração de formaldeído, já que deve ser multiplicado pelo fator de correção de 0,34, calculado a partir da equação :  $F = 1013 / 3000$ , conforme descrito na página 50.

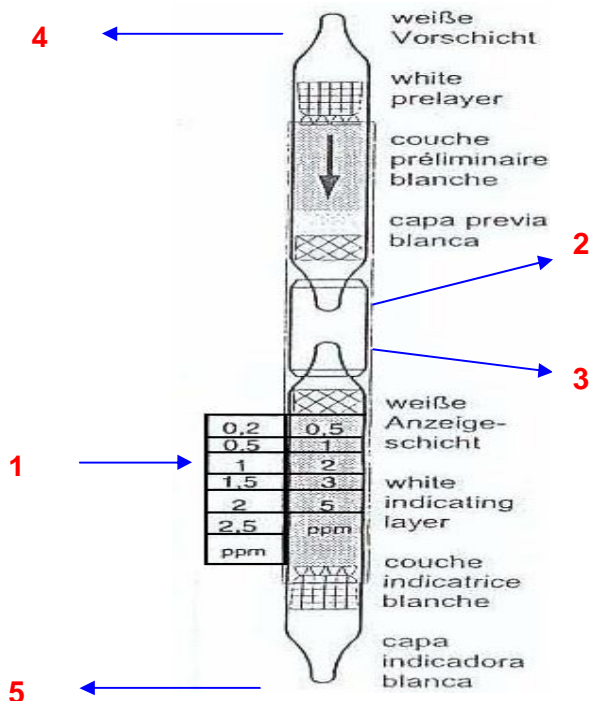


Ilustração 30 - Representação da escala do tubo colorimétrico da Dräger

Onde: 1 = escala utilizada na leitura, 2 e 3 = regiões flexíveis que devem ser rompidas, 4 = região rompida para entrada do ar e 5 = região rompida conectada na bomba de sucção

Com isso, demonstra-se que no tempo estabelecido para o término do processo de fumigação, a reação do formaldeído com o hidróxido de sódio não é totalmente completa.

Este fato comprova e explica o odor muito forte, que é sentido quando uma bombona de descarte do resíduo de fumigação é aberta. Isto ocorre, provavelmente, porque ainda há formaldeído na “borra de fumigação”. Apesar do procedimento de descarte, do acondicionamento adequado deste resíduo, esta é uma etapa crítica, onde o operador fica exposto a concentrações elevadas deste reagente, sem mencionar a etapa de preparo da fumigação.



**CAPÍTULO V**  
**CONCLUSÕES E SUGESTÕES**

## V.1 Conclusões

Os controles aplicados ao monitoramento ambiental de salas limpas, devem atender à legislação regulatória, como também garantir a confiabilidade da esterilidade do produto fabricado. Deste modo, visando impedir a contaminação microbiológica é fundamental que os parâmetros temperatura, umidade, trocas de ar, diferenciais de pressão, a eficácia dos processos de limpeza e desinfecção e a qualidade da técnica asséptica dos operadores sejam avaliados.

Os resultados do monitoramento ambiental do ar e de superfícies, obtidos na sala limpa do SEFBC mostraram, de forma geral, um número pequeno de níveis de alerta, de ação e insatisfatório, evidenciando, portanto, que a correta seleção dos agentes de limpeza e desinfecção aliada à implantação de um programa de limpeza adequado pode viabilizar a redução no número de processos de fumigação realizados em Bio-Manguinhos.

O levantamento feito com as empresas do ramo farmacêutico mostrou que a maioria delas não emprega o processo rotineiro de fumigação com formaldeído para desinfecção de salas limpas, constatou-se uma preocupação com os riscos associados à manipulação deste reagente e mesmo as indústrias que o utilizam pretendem substituí-lo por outro menos tóxico, através do desenvolvimento de novas tecnologias e de mudanças nas práticas adotadas.

Segundo o levantamento bibliográfico, contendo um estudo comparativo da eficiência dos diversos desinfetantes, concluiu-se que outros princípios ativos apresentam eficiência comparável ao formaldeído, por exemplo, a vaporização de peróxido de hidrogênio, cuja ação é mais rápida e não há geração de resíduos. Cabe ressaltar, que o tempo necessário para liberação do ambiente tratado com o peróxido é menor, favorecendo uma maior disponibilidade de utilização das salas limpas e conseqüentemente, um aumento da produtividade. Os custos referentes à implantação do tratamento com o peróxido de hidrogênio refletem na diminuição substancial do tempo necessário para a sua execução. Outro desinfetante mais efetivo que o formaldeído é o glutaraldeído, porém se apresenta menos irritante e é mais indicado para desinfecção de equipamentos e de superfícies. O ácido peracético também é um desinfetante de alto nível, considerado um dos mais

efetivos esporicidas líquidos, o tempo necessário a sua desinfecção é curto e não gera resíduos tóxicos.

Verificou-se que é possível minimizar a geração dos resíduos atrelados à prática da fumigação e os custos relacionados ao seu descarte e a aquisição dos reagentes necessários e, principalmente que há possibilidade de diminuir a exposição dos profissionais ao formaldeído comprovadamente carcinogênico. Além disso, a economia de tempo, de energia e a melhor conservação dos equipamentos e centrais de tratamento de ar devem ser consideradas.

Finalmente, o presente estudo atende satisfatoriamente aos objetivos propostos na medida em que demonstra, com os resultados obtidos, que a utilização rotineira da fumigação, não é necessária para garantir a classificação de limpeza de salas limpas pesquisadas, indicando que o uso rotineiro do formaldeído pode ser abolido. Entretanto, a fumigação pode ser indicada apenas em situações extremas como, por exemplo, intervenções críticas nas salas como obras e trocas de filtros; ou durante os intervalos entre estes diferentes produtos processados no mesmo ambiente.

## **V.2 Sugestões para Trabalhos Futuros**

Como continuidade deste estudo foi definido que em janeiro de 2008 será iniciado o espaçamento da fumigação no SEFBC, substituindo o desinfetante hipoclorito de sódio e o álcool etílico pelo desinfetante Germopol Plus (princípio ativo fenólico) até, se possível, igualmente completar o período de 12 semanas (03 meses). Com base nestes resultados, espera-se demonstrar qual dos desinfetantes é mais eficiente e que suporta um espaçamento maior entre as fumigações com formaldeído. Assim, a sugestão para a rotina de trabalho, será utilizar somente os desinfetantes selecionados em sistema de rodízio quinzenal, de forma a minimizar ainda mais o uso do processo de fumigação e conseqüentemente a geração dos seus resíduos.

Após o acompanhamento dos resultados nos CT do DEPFI, um novo período de espaçamento será proposto e posteriormente também uma análise, como será

efetuada no SEFBC, da eficiência de outro desinfetante para estabelecer um sistema de rodízio.

Com isso, recomenda-se aos demais laboratórios de produção de Bio-Manguinhos, que apresentam salas limpas em seus processos, a participação neste estudo de espaçamento da fumigação, para que futuramente seja possível quase abolir esta prática.

**CAPÍTULO VI**  
**REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

- ✓ ACGIH -American Conference of Governmental Industrial Hygienists, “Threshold Limit Values (TLV) for Chemical Substances and Physical Agents and Biological Exposure Indices”, Cincinnati, 2002.
- ✓ AGÊNCIA NACIONAL DE TRANSPORTES TERRESTRES, Ministério dos Transportes. Resolução ANTT nº 420, Brasília, DF, 2004.
- ✓ AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, Ministério da Saúde, Portaria nº 15, Brasília, DF, 1988.
- ✓ AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, Ministério da Saúde, Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº 184, Brasília, DF, 2001.
- ✓ AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, Ministério da Saúde, Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº 210, Brasília, DF, 2003.
- ✓ AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, Ministério da Saúde, Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº 306, Brasília, DF, 2004.
- ✓ AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, Ministério da Saúde, CATES, Parecer sobre uso de formaldeído como substância ativa em formulações produtos saneantes, Brasília, DF, 2005.
- ✓ AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, Ministério da Saúde, Consulta Pública nº 5, Brasília, DF, 2007.
- ✓ AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, Ministério da Saúde, Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº 13, Brasília, DF, 2007.
- ✓ AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, Ministério da Saúde, Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº 14, Brasília, DF, 2007.

- ✓ AMORIM, L.C. A. Os biomarcadores e sua aplicação na avaliação da exposição aos agentes químicos ambientais, Revista Brasileira de Epidemiologia, v.6, supl.1, p. 1-13, 2003.
- ✓ ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. NBR 12235: Armazenamento de Resíduos Químicos. Rio de Janeiro, 14 p, 1992.
- ✓ ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. NBR 12810: Coleta de resíduos de serviços de saúde – Procedimento. Rio de Janeiro, 3 p, 1993.
- ✓ ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. NBR 12809: Manuseio de resíduos de serviços de saúde – Procedimento. Rio de Janeiro, 4 p, 1993.
- ✓ ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. NBR 12807: Resíduos de serviços de saúde – Terminologia. Rio de Janeiro, 3 p, 1993.
- ✓ ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. NBR 13413: Controle de Contaminação em áreas limpas. Rio de Janeiro, 16 p, 1995.
- ✓ ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. NBR ISO 14644-1: Salas Limpas e Ambientes Controlados - Parte 1: Classificação de Limpeza do Ar. Rio de Janeiro, 19 p, 1999.
- ✓ ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. NBR ISO 14644-2: Salas Limpas e Ambientes Controlados - Parte 2: Especificações para testes e monitoramento para comprovar continuidade na conformidade. Rio de Janeiro, 7 p, 2000.
- ✓ ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. NBR 14725: Ficha de Informações de Segurança de Produtos Químicos – FISPQ. Rio de Janeiro, 17 p, 2001.

- ✓ ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. NBR 10004: Resíduos Sólidos – Classificação. Rio de Janeiro, 71 p, 2004.
- ✓ ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. NBR ISO 14001: Sistemas da gestão ambiental - requisitos com orientações para uso. Rio de Janeiro, 27 p, 2004.
- ✓ ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. NBR 9735: Conjunto de Equipamentos para Emergências no Transporte de Produtos Perigosos. Rio de Janeiro, 30 p, 2005.
- ✓ ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. NBR 7500: Símbolos de risco e manuseio para o transporte e armazenamento de materiais. Rio de Janeiro, 57 p, 2006.
- ✓ BRASIL. Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976. Dispõe sobre a vigilância sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos, saneantes e outros produtos. DOU, Brasília, DF, de 24 de setembro de 1976.
- ✓ BRASIL. Lei nº 6.437, de 20 de agosto de 1977. Configura as infrações à legislação sanitária federal, estabelece as sanções respectivas, e dá outras providências. DOU, Brasília, DF, de 24 de agosto de 1977.
- ✓ BRASIL. Ministério da Saúde, Secretaria de Assistência à Saúde. Processamento de Artigos e Superfícies em Estabelecimentos de Saúde, 2 ed. Brasília, DF, 50 p, 1994.
- ✓ BRASIL. Ministério da Saúde. Série A. Normas e Manuais Técnicos. Manual de procedimentos para Serviços de Saúde - Doenças relacionadas ao trabalho. Brasília, DF, p. 114, 2001.



- ✓ BRASIL. Ministério da Saúde. Série A. Normas e Manuais Técnicos. Guia de Vigilância Epidemiológica. 6. ed. Brasília, DF, p. 153-169, 2005.
- ✓ BRASIL. Ministério do Trabalho. Lei nº 6514 de 22 de dezembro de 1997, Normas Regulamentadoras (NR), aprovada pela Portaria nº 3214, de 8 de junho de 1978. 61 ed., 2ª reimpressão. São Paulo: Atlas; 764p, 2007.
- ✓ CHENEY, J. E.; COLLINS, C. H. Formaldehyde disinfection in laboratories: limitations and hazards. British Journal. Biomedical Science, v. 52, n.3, p. 195-201, 1995.
- ✓ CONAMA, CONSELHO NACIONAL DE MEIO AMBIENTE, Ministério do Meio Ambiente, Resolução nº 358, Brasília, DF, 2005.
- ✓ CTBIO/ FIOCRUZ, Ministério da Saúde, Procedimentos para a manipulação de microrganismos patogênicos e/ou recombinantes na Fiocruz, p. 96-99, 2005.
- ✓ DATTOLI, R. WARNER, A. Use of Peroxide Vapor (HPV) for Decontamination of Virally Infected Areas, Newsletter ISPE Boston Area Chapter. V. XVII, n.3, p. 10-13, 2007.
- ✓ EPA - U.S. Environmental Protection Agency, Glossary of terms related to health exposure, and risk assessment, 1989.
- ✓ FIOCRUZ, FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ, FIOCRUZ, Ministério da Saúde, Programa de Limpeza de Bio-Manguinhos, 2004.
- ✓ FIOCRUZ, FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ, FIOCRUZ, Ministério da Saúde, Programa de Monitoramento Ambiental das Salas Limpas de Bio-Manguinhos, 2006.

- ✓ FS 209 E, Federal Standard, Airborne particulate cleanliness classes in clean rooms and clean zones, 1992.
- ✓ GARNER, J.S.; FAVERO, M.S. CDC (Centers for Diseases Control and Prevention) Guideline for hand washing and hospital environmental control, *Inf. Control* 7, p. 231-235, 1986.
- ✓ Internacional Standards Organization, ISO 14698-1, Cleanrooms and associated controlled environments - Biocontamination control - Part 1: General principles and methods, 2003.
- ✓ JÖNCK, R. H. Validação de processo de limpeza na Indústria Farmacêutica, *Revista Controle de Contaminação (SBCC)*, n. 37, p. 14-24, 2002.
- ✓ KLAPES, N.A.; VESLEY, D. Vapor-phase hydrogen peroxide as a surface decontaminant and sterilant. *Applied and Environmental Microbiology*, v. 56, n. 2, p. 503-506, 1990.
- ✓ LACH, V.H. A study of conventional formaldehyde fumigation methods, *Journal of Applied Bacteriology*, v. 68, n. 5, p. 471-477, 1990.
- ✓ MCDONNELL, G.; RUSSELL A.D. Antiseptics and disinfectants: activity, action, and resistance, *Clin Microbiology Reviews*, v. 12, n.1, p. 147-179, 1999.
- ✓ MONOSSON, E. Chemical Mixtures: Considering the Evolution of Toxicology and Chemical Assessment, *Environmental Health Perspectives*, v. 113, n. 4, p. 383-390, 2005.
- ✓ OLIVEIRA, N. C. P. Desinfecção e Anti-sepsia na Indústria Farmacêutica – Uma Abordagem Prática, *Revista Controle de Contaminação (SBCC)*, n. 18, p. 18-21, 2005.

- ✓ OMS, Organização Mundial de Saúde, Manual de Segurança Biológica em Laboratório, 3. ed., Genebra, p. 89-94, 2004.
- ✓ OIT, Organização Internacional do Trabalho, Convenção nº 139, Genebra, 1974.
- ✓ PADOVEZE, M. C.; DEL MONTE, M. C. C. Limpeza e desinfecção de artigos. Associação Paulista de Estudos e Controle de Infecção Hospitalar, p. 4-26, 1999.
- ✓ PENNA, T. C. V.; MAZZOLA, P.; MARTINS, A. M. S. Eficiência dos Agentes Químicos no Programa de Limpeza, Desinfecção e Esterilização. Laes & Haes, v. 127, n. 5, p.100-126, 2000.
- ✓ PENNA, T. C. V.; MAZZOLA, P.; MARTINS, A. M. S. Determination of decimal reduction time (D value) of chemical agents used in hospitals disinfection. BMC Infectious Diseases, v. 3, n. 24, p. 1-10, 2003.
- ✓ PINHEIRO, H.L.C; JESUS, D. S.; CRUZ, F. Importância do monitoramento de formaldeído em ambientes hospitalares utilizando o reagente fluoral “P” e detecção espectrofluorimétrica, I Congresso Nacional da ABDEH, 2004.
- ✓ PORTO, M. F. S.; FREITAS, C. M. Análise de riscos tecnológicos ambientais: perspectivas para o campo da saúde do trabalhador, Caderno de Saúde Pública, Rio de Janeiro, v.13, suppl.2, p. 59-72, 1997.
- ✓ ROGERS, J.V.; CHOI, Y. W.; RICHTER, W. R.; RUDNICKI, D. C.; JOSEPH, D.W.; SABOURIN, C. L. K.; et al. Formaldehyde gas inactivation of *Bacillus anthracis*, *Bacillus subtilis*, and *Geobacillus stearothermophilus* spores on indoor surface materials, Journal Applied of Microbiology, v. 103, n. 4, p. 1104-1112, 2007.

- ✓ RUTALA, W.A. APIC guidelines for selection and use of disinfectants. *Am. J. Infect. Control*, v. 23, p. 313-342, 1995.
- ✓ SAGRIPANTI, J.L.; BONIFACINO, A. Comparative Sporicidal Effects of Liquid Chemical Agents, *Applied and Environmental Microbiology*, v. 62, n. 2, p. 545-551, 1996.
- ✓ SBCC, Sociedade Brasileira de Controle de Contaminação, Recomendação Normativa RN nº 006, Parte 1 – Amostragem, Metodologias e Limites Microbiológicos em Área Limpas, 2002.
- ✓ SOLOMONS, T.W.G. Química Orgânica, trad. Horácio Macedo, LTC - Livros Técnicos Científicos Editora S.A., 6.ed., Rio de Janeiro, v. 2, p.1-4, 1996.
- ✓ THE MERCK INDEX, An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals. O'Neil, M.J, 13 ed, Whitehouse Station, NJ: Merck and Co., Inc., p. 751, 2001.
- ✓ TORTORA, G. J.; FUNKE, B. R.; CASE, C. L. Microbiologia, trad. Atual. Roberta Marchiori Martins, 8. ed., Porto Alegre, p.194-204 e p.411, 2005.
- ✓ UNIVERSITY OF EDINBURGH, Unit Biosafety, Health and Safety Department. Fumigation of Microbiological Safety Cabinets and Laboratories/Rooms. agost, 2003.
- ✓ USP, United States Pharmacopéia, XXVII, Microbiological Evaluation of Clean Rooms and Controlled Environments, cap.1116, 2004.
- ✓ WORKSHOP, Report on the Consensus Formaldehyde, Environmental Health Perspectives. n. 58, p. 323-381, 1984.

✓ Web

ANVISA, Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br/>> Acesso em: 10/2007.

CONAMA, Disponível em: <<http://www.mma.gov.br/conama/>>. Acesso em: 10/2007.

Chemfinder, Chemical Database and Internet Searching.

Disponível em: <<http://chemfinder.cambridgesoft.com>>. Acesso em: 10/2007.

IARC, International Agency for Research on Cancer, World Health Organization. Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans. Geneva, 2006; 88.

Disponível em: <<http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol88/volume88.pdf>>. Acesso em 10/2007.

IARC, International Agency for Research on Cancer, World Health Organization. Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans. Press Release. 2004; 153.

Disponível em:

[http://209.85.135.104/translate\\_c?hl=pt-BR&u=http://www.iarc.fr/ENG/Press\\_Releases/archives/pr153a.html&prev=/search%3Fq%3Diarc%26hl%3Dpt-BR](http://209.85.135.104/translate_c?hl=pt-BR&u=http://www.iarc.fr/ENG/Press_Releases/archives/pr153a.html&prev=/search%3Fq%3Diarc%26hl%3Dpt-BR)

Acesso em: 10/2007.

INCA, Ministério da Saúde,

Disponível em: <<http://www.inca.gov.br>>.

Acesso em: 10/2007.

NIOSH, National Institute for Occupational, Safety and Health, Manual of Analytical Métods, USA, Method number 2541, 1994.

Disponível em: <<http://www.cdc.gov/niosh/nmam/pdfs/2541.pdf>>.

Acesso em: 10/2007.

NIOSH, National Institute for Occupational, Safety and Health, Manual of Analytical Métods, USA, Method number 3500, 1994.

Disponível em: <<http://www.cdc.gov/niosh/nmam/pdfs/3500.pdf>>.

Acesso em: 10/2007.

NIOSH, National Institute for Occupational, Safety and Health, Manual of Analytical Métods, USA, Method number 2016, 2003.

Disponível em: <<http://www.cdc.gov/niosh/nmam/pdfs/2016.pdf>>.

Acesso em: 10/2007.

OSHA, Occupational Safety and Health Administration, U. S. Departament of Labor,

Disponível em: <[http://www.osha.gov/dts/chemicalsampling/data/CH\\_242600.html](http://www.osha.gov/dts/chemicalsampling/data/CH_242600.html)>.

Acesso em: 10/2007.

WHO, World Health Organization – IPCS International Programme on Chemical Safety - Formaldehyde - **Environmental Health Criteria N° 89**, 1989.

Disponível em: <<Http://www.inchem.org>>.

Acesso em: 05/2007.

WHO, World Health Organization – IPCS International Programme on Chemical Safety - Formaldehyde - **Health and Safety guide N° 57**, 1991.

Disponível em: <<Http://www.inchem.org>>.

Acesso em: 05/2007.

## **CAPÍTULO VII**

## **GLOSSÁRIO**

---

<b>Acondicionamento</b>	Ato de embalar os resíduos segregados, em recipientes que evitem vazamentos e resistam às ações de punctura e ruptura. Devem ser observadas também as compatibilidades químicas dos resíduos entre si, a de cada resíduo com os materiais de embalagem e obedecer a sua capacidade.
<b>Área Limpa</b>	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.
<b>At rest (em repouso)</b>	É o estado de ocupação para qualificação de áreas limpas na condição onde a instalação está completa, com equipamentos de produção instalados e operando, da forma acordada entre o cliente e o fornecedor, mas sem a presença dos operadores.
<b>Assepsia</b>	Conjunto de ações usadas para impedir a penetração de microrganismos em local que não os contenha.
<b>Borra de fumigação</b>	Resíduo de coloração marrom resultante da reação de formaldeído e hidróxido de sódio, cujo aspecto pode ser mais líquido ou mais pastoso, de acordo com a proporção dos dois reagentes.
<b>Carga microbiana</b>	População inicial de microrganismos residentes na superfície ou no interior de produtos e materiais.



---

<b>Certificação</b>	Procedimento pelo qual é dada garantia escrita de que um produto, processo ou serviço atende aos requisitos especificados.
<b>Classificação de limpeza do ar</b>	Níveis de classes de limpeza de particulado no ar aplicável para uma sala limpa ou área limpa ou zona limpa, que representa as concentrações máximas permissíveis (em partículas por metro cúbico de ar) para tamanhos de partículas considerados.
<b>Descontaminação</b>	Remoção dos contaminantes do ar, gases, líquidos e superfícies.
<b>Desinfecção</b>	Redução do número de microrganismos pela ação de agentes químicos ou físicos. Este processo não inclui a destruição ou remoção de esporos.
<b>Destinação final</b>	Inclui as etapas de tratamento (químico, incineração etc.) e disposição final (estação de tratamento de esgoto, aterro sanitário etc.).
<b>Esporicida</b>	Substância química ou mistura de substâncias químicas utilizadas para matar microrganismos e esporos.
<b>Esterilização</b>	Processo físico ou químico que garante uma redução de 6 logs de uma carga microbiana inicialmente presente.
<b>Fumigação</b>	Processo de descontaminação em que o agente desinfetante é liberado na sua forma gasosa, sob pressão atmosférica.

---

<b>Filtros HEPA</b>	Filtro descartável de meio filtrante estendido do tipo seco, com moldura rígida, contando com uma eficiência mínima de 99,97% para partícula de 0,3 µm de diâmetro.
<b>Filtros ULPA</b>	Filtro descartável de meio filtrante estendido do tipo seco, com moldura rígida, contando com uma eficiência mínima de 99,999% para partículas de diâmetro maior ou igual a 0,12 µm.
<b>Fluxo Unidirecional</b>	É o fluxo de ar com baixa turbulência que, dentro de uma área confinada, move-se essencialmente em velocidade uniforme e onde as linhas de fluxo são essencialmente paralelas umas às outras.
<b>Identificação</b>	Conjunto de medidas que permite o reconhecimento dos resíduos, utilizando-se símbolos, cores e frases, atendendo aos parâmetros referenciados na norma NBR 7.500 da ABNT, além de outras exigências relacionadas à identificação de conteúdo e ao risco específico de cada grupo de resíduo.
<b>Insalubridade</b>	Serão consideradas atividades ou operações insalubres aquelas que, por sua natureza, condições ou métodos de trabalho, exponham os empregados a agentes nocivos à saúde, acima dos limites de tolerância fixados em razão da natureza e da intensidade do agente e do tempo de exposição aos seus efeitos.
<b>Legislação Regulatória</b>	Conjunto de leis e normas vigentes num determinado país.

---

<b>Limite de exposição</b>	Valor genérico que engloba limites de curta exposição, limite de tolerância, valor teto...
<b>Limite de Tolerância (LT)</b>	Valor limite da concentração do agente, estabelecido pela legislação brasileira, dentro do qual a maioria dos trabalhadores poderia permanecer exposta 8 horas diárias e 48 horas semanais durante toda a vida laboral, sem apresentar nenhum sintoma de doenças.
<b>Limpeza</b>	Ação de remover e dissolver ou dispersar sujidades de uma superfície através de métodos físico-químicos, químicos, bioquímicos e/ ou físicos.
<b>Liofilização</b>	É um processo de desidratação usado tipicamente para preservar um material perecível ou torná-lo mais conveniente para o transporte. A liofilização trabalha congelando o material e então reduzindo a pressão circunvizinha permitindo que a água congelada no material sublime diretamente da fase sólida ao gás.
<b>Manejo</b>	O manejo dos RSS é entendido como a ação de gerenciar os resíduos em seus aspectos intra e extra estabelecimento, incluindo todas as etapas, desde a geração até a disposição final.
<b>Matéria-prima</b>	Qualquer substância ou inativa, com especificação definida, utilizada na produção de medicamentos.
<b>Microrganismo</b>	Organismo de dimensões não visíveis a olho nu. Entre os microrganismos encontram-se: vírus, bactérias, algas, protozoários, vermes e fungos.

---

<b>Microrganismo classe de risco 3</b>	São aqueles que podem causar doenças graves no homem e apresentam risco elevado para os laboratoristas. Eles podem apresentar riscos de serem disseminados para a população, mas para as doenças causadas existem medidas profiláticas e terapêuticas eficazes.
<b>Monitoramento</b>	Avaliação contínua ou periódica da qualidade de um meio, ou das suas características.
<b>Nível de Ação</b>	Ocorre quando a concentração de particulado viável e não viável em um ambiente controlado é excedida, sinalizando um desvio potencial das condições normais de operação e requer uma investigação e ação corretiva.
<b>Nível de Alerta</b>	Ocorre quando a concentração de particulado viável e não viável em um ambiente controlado é excedida, sinalizando um desvio potencial das condições normais de operação.
<b>Operacional (em operação)</b>	É o estado de ocupação para qualificação de áreas limpas na condição onde a instalação está funcionando da forma especificada, com o número especificado de operadores presentes e trabalhando da forma acordada.
<b>Partícula</b>	Objeto sólido ou líquido que, para o 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.
<b>Partícula Viável</b>	Quando possui microrganismos associados.

---

<b>Partícula Não-Viável</b>	Quando não possui microrganismos associados.
<b>Procedimento Operacional Padrão</b>	Procedimentos escritos e autorizados que dão instruções detalhadas para a realização de operações específicas na produção de produto farmacêutico e outras atividades de natureza geral.
<b>Processo</b>	Conjunto de procedimentos para realização de determinada operação, obedecendo a técnicas, normas e especificações.
<b>Processos Assépticos</b>	Processos nos quais o produto passa por esterilização inicial e mantém esta propriedade durante o enchimento sob condições controladas.
<b>Produção</b>	Todas as operações envolvidas no preparo de determinado produto farmacêutico, desde o recebimento dos materiais do almoxarifado, passando pelo processamento e embalagem, até a obtenção de produto terminado.
<b>Produto a granel</b>	Qualquer produto que tenha passado por todas as etapas de produção, sem incluir o processo de embalagem.
<b>Produto Intermediário</b>	Produto parcialmente processado, que deve sofrer subseqüentes etapas de produção.
<b>Produto Terminado (acabado)</b>	Produto que tenha passado por todas as etapas de produção, incluindo rotulagem e embalagem final.

---

<b>Qualificação</b>	Operações documentadas de acordo com um plano de testes pré-determinados e critérios de aceitação definidos, garantindo que componentes equipamentos e instalações estejam adequados ao uso pretendido.
<b>Sala Limpa</b>	Sala na qual a concentração de partículas no ar é controlada. É construída de forma a minimizar a introdução, geração e retenção de partículas dentro da sala, na qual outros parâmetros pertinentes, por exemplo, temperatura, umidade, e pressão são controladas, se necessário.
<b>Sanitização</b>	Ação de reduzir a carga microbiana a um nível seguro definido pelo usuário através de métodos químicos.
<b>Segregação</b>	Separação dos resíduos no momento e local de sua geração, de acordo com as características físicas, químicas, biológicas, o seu estado físico e os riscos envolvidos.
<b>Substâncias Pirogênicas</b>	Endotoxinas bacterianas (bioprodutos causadores de febre proveniente de bactérias gram-negativas).
<b>Técnica Asséptica</b>	Método pelo qual a contaminação por microrganismo é preventiva.
<b>TLV- C</b>	É o termo americano que tem o mesmo significado que o nosso “limite de tolerância com valor teto”, com exceção de que o TLV é para 8 h/dia, 40 h/semana e o “LT” brasileiro é para 8 h/dia e 48 h/semana.

---

<b>TLV-STEL</b>	É um limite de curta exposição, valor estabelecido na legislação americana que indica o limite máximo a que um trabalhador pode ficar exposto durante o período 15 minutos a intervalos superiores a 60 minutos e não podendo ultrapassar 4 exposições numa jornada diária.
<b>TLV - TWA</b>	É o termo americano que expressa o limite de tolerância ponderado no tempo, que é a média ponderada de todas as exposições durante a jornada, calculada em função do tempo de exposição a cada nível.
<b>Transporte Externo</b>	Consiste na retirada dos resíduos do local de armazenamento externo (abrigo) até a destinação final.
<b>Transporte Interno</b>	Consiste no traslado dos resíduos dos pontos de geração até local destinado ao armazenamento temporário ou armazenamento externo com a finalidade de apresentação para a coleta.
<b>Validação</b>	Estabelecimento de evidência documentada de que o sistema faz aquilo a que se propôs.
<b>Valor Teto</b>	Valor estabelecido na legislação brasileira que não pode ser ultrapassado em nenhum momento da jornada de trabalho. Igual ao limite de tolerância.

**Zona Limpa**

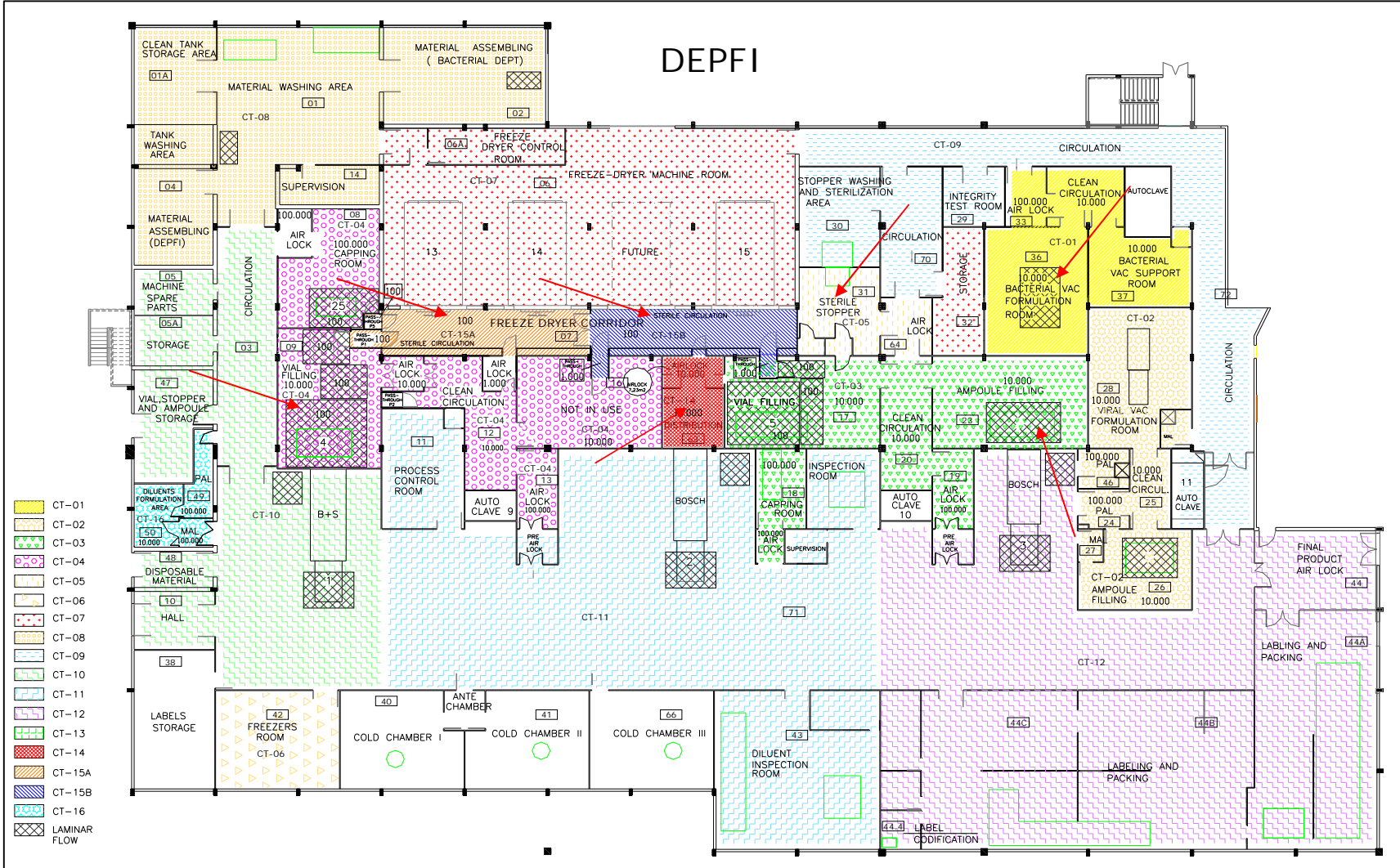
Espaço dedicado no qual a concentração de partículas no ar é controlada. É construída de forma a minimizar a introdução, geração e retenção de partículas dentro da sala, na qual outros parâmetros pertinentes, por exemplo, temperatura, umidade, e pressão são controladas, se necessário. Nota: Esta zona pode ser aberta ou fechada e pode ou não ser localizada dentro de uma sala limpa.



**ANEXO I**

**PLANTA DO DEPTO**

# DEPFI



## **ANEXO II**

# **RESPOSTAS DA LISTA DE VERIFICAÇÃO OBTIDAS DAS INDÚSTRIAS FARMACÊUTICAS**

## Lista de Verificação Indústrias Farmacêuticas Número 1

Itens	Verificação	Respostas	
		Sim	Não
1	<p><b>O processo produtivo é realizado área classificada?</b>  <b>Em caso afirmativo, qual a classe ISO 5, 7 ou 8 ( antiga classe 100, 10.000, 100.000)?</b>  <b>Em caso negativo, o processo produtivo é feito apenas em área controlada?Explique.</b></p> <p>O envasamento, enchimento dos produtos é realizado em salas classe 10.000 (B), mas sob fluxo laminar, classe 100 (A). As salas de fabricação, formulação, incluindo corredores são classificadas como 10.000 (B). Apenas os vestiários são classe 100.000 (C).  OBS.: As salas são intertravadas.</p>	( X )	( )
2	<p><b>A área limpa apresenta diferencial de pressão?Qual (positiva ou negativa)?</b>  O controle de pressão das salas é automático, embora seja verificada a leitura manualmente duas vezes ao dia. Há um diferencial de pressão que funciona em “cascata” entre as salas de envasamento, as de formulação e as de recebimento de materiais, sempre garantindo que estas tenham pressão positiva em relação às áreas mais externas.</p>	( X )	( )
3	<p><b>São controlados outros fatores, tais como: temperatura, umidade?</b>  Os controles de temperatura e umidade são automáticos e estão em processo de validação, então a leitura manual também é verificada duas vezes ao dia.  O controle do ar é realizado através dos processos Long-count e Short-count.  O long-count é semestral e ocorre na área sem processo, monitora-se um nº maior de pontos para definir melhor quais os mais críticos que deverão ser controlados no short-count.  O short-count é mensal e ocorre na área durante o processo de produção.</p>	( X )	( )
4	<p><b>O formaldeído (fumigação) é utilizado no processo de limpeza e desinfecção da área limpa?</b>  <b>Em caso afirmativo, como é feito?</b></p> <p><b>Qual o tempo mínimo em que o sistema de renovação de ar é mantido fechado para que ocorra a recirculação do ar?</b></p> <p><b>Qual o tempo mínimo de aeração?</b></p>	( )	( X )
5	<p><b>Há um Programa de Limpeza e Desinfecção de área limpa?</b>  <b>Em caso afirmativo, como é feito? Quais os agentes de limpeza e suas concentrações?</b>  Não são utilizados detergentes como agente de limpeza.  As soluções de desinfetantes são preparadas com água WFI e filtradas (filtro absoluto).</p>	( X )	( )

6	<p><b>O processo de desinfecção é feito através de desinfetantes? Em caso afirmativo, quais são eles e seus princípios ativos? Como é feito e qual a sua periodicidade?</b></p> <p>A técnica da fumigação não é usada para desinfecção de área limpa, são empregados quatro desinfetantes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Movadol (quaternário de amônio),</li> <li>- LPH Fenol (Fenol),</li> <li>- Clorexidina,</li> <li>- Glutacid (Glutaraldeído).</li> </ul>	( X )	( )
7	<p><b>Há um rodízio de desinfetantes? Em caso afirmativo, explique.</b></p> <p>Há um sistema de rodízio semanal entre os desinfetantes Movadol, LPH Fenol e Clorexidina. O desinfetante Glutacid, considerado mais "irritante", é aplicado somente no final de cada processo, para que a exposição dos operadores seja menor, pois iniciarão os trabalhos na área no dia seguinte.</p> <p>As soluções desinfetantes são aplicadas, com um pulverizador portátil, três vezes ao dia: antes de iniciar o processo, durante o horário de almoço e na saída ou término.</p> <p>A solução de Álcool Etilico a 70% é utilizada somente para borrifar as mãos dos operadores.</p>	( X )	( )
8	<p><b>Há um procedimento específico de desinfecção no caso de uma situação extrema, por exemplo: intervenções críticas como obras, troca de filtros, de produto, campanha? Em caso afirmativo, como é feito?</b></p> <p>No caso de algum problema no sistema de insuflamento de ar, a limpeza é reforçada, porém se ocorrer à quebra de esterilidade, verificada pela perda do diferencial de pressão entre as áreas, o processo será novamente validado com meio de cultura.</p>	( X )	( )
9	<p><b>O processo de limpeza e desinfecção é validado e os operadores de área limpa são qualificados? Em caso afirmativo, como ocorre?</b></p> <p>Todo material utilizado na limpeza como: mop, balde de inox... são autoclavados e a aplicação obedece a seguinte ordem: teto, superfícies, paredes e piso.</p> <p>O processo é validado através de meio de cultura a cada semestre, ou no caso de uma intervenção crítica como a instalação de um novo equipamento, obra, troca de filtro...</p> <p>Os operadores de área limpa são treinados e após 01 ano deverão ser qualificados novamente.</p>	( X )	( )
10	<p><b>Há um PMA (Programa de Monitoramento Ambiental)? Em caso afirmativo, como é feito o monitoramento microbiológico de superfícies, equipamentos e do ar ambiente?</b></p> <p>O monitoramento microbiológico de superfícies é mensal e ocorre da seguinte forma:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Operadores, com auxílio de placas de contato Rodac,</li> <li>- Equipamentos, paredes, pisos, com auxílio de placas de contato Rodac e Swab.</li> </ul> <p>O monitoramento microbiológico do ar é feito uma vez por semana com auxílio do amostrador de ar.</p> <p>Ocorre também diariamente, durante quatro horas independente de ocorrer processo ou não, um plaqueamento de toda área.</p>	( X )	( )
11	<p><b>O procedimento referente à limpeza e desinfecção de área limpa e ao PMA está documentado na forma de POP, protocolos etc.? Em caso negativo, como ocorre?</b></p> <p>Há um procedimento (SOP, POP) de limpeza e desinfecção e um de monitoramento ambiental.</p>	( X )	( )

## Lista de Verificação Indústrias Farmacêuticas Número 2

Itens	Verificação	Respostas	
		Sim	Não
1	<p>O processo produtivo é realizado área classificada? Em caso afirmativo, qual a classe ISO 5, 7 ou 8 ( antiga classe 100, 10.000, 100.000)? Em caso negativo, o processo produtivo é feito apenas em área controlada?Explique.</p> <p>Classe ISO 5 e 7</p>	( X )	( )
2	<p>A área limpa apresenta diferencial de pressão?Qual (positiva ou negativa)?</p> <p>Positiva</p>	( X )	( )
3	<p>São controlados outros fatores, tais como: temperatura, umidade?</p>	( X )	( )
4	<p>O formaldeído (fumigação) é utilizado no processo de limpeza e desinfecção da área limpa? Em caso afirmativo, como é feito?</p> <p>Qual o tempo mínimo em que o sistema de renovação de ar é mantido fechado para que ocorra a recirculação do ar?</p> <p>Qual o tempo mínimo de aeração?</p>	( )	( X )
5	<p>Há um Programa de Limpeza e Desinfecção de área limpa? Em caso afirmativo, como é feito? Quais os agentes de limpeza e suas concentrações?</p> <p>Limpeza após atividade: equipamentos, bancadas e chão são limpos utilizando-se solução de álcool 70°GL e solução de desinfetante (concentração determinada de acordo com o teste de eficácia). Limpeza semanal: equipamentos, paredes, bancadas e chão, realizada toda 6ªfeira utilizando-se solução de álcool 70°GL e solução de desinfetante. Limpeza mensal: equipamentos, teto, paredes, bancadas e chão, utilizando-se solução de detergente neutro a 2%, água esterilizada, solução de álcool 70°GL e solução de desinfetante.</p>	( X )	( )
6	<p>O processo de desinfecção é feito através de desinfetantes? Em caso afirmativo, quais são eles e seus princípios ativos?</p> <p>Utilização de desinfetantes a base de fenóis sintéticos com tensoativo biodegradável (Germopol Plus) ou cloreto de benzalcônio (Duo Cide Plus)</p> <p>Como é feito e qual a sua periodicidade?</p> <p>Ver item 5</p>	( X )	( )
7	<p>Há um rodízio de desinfetantes? Em caso afirmativo, explique.</p>	( )	( X )

8	<p><b>Há um procedimento específico de desinfecção no caso de uma situação extrema, por exemplo: intervenções críticas como obras, troca de filtros, de produto, campanha?</b>  <b>Em caso afirmativo, como é feito?</b></p> <p>Nestes casos, após uma limpeza de área comum com aspirador de pó e panos úmidos, é feita a limpeza com as mesmas etapas da limpeza mensal.</p>	( X )	( )
9	<p><b>O processo de limpeza e desinfecção é validado e os operadores de área limpa são qualificados?</b>  <b>Em caso afirmativo, como ocorre?</b></p> <p>O processo de limpeza ainda não está validado e os operadores de área limpa são qualificados.</p>	( X )	( )
10	<p><b>Há um PMA (Programa de Monitoramento Ambiental)?</b>  <b>Em caso afirmativo, como é feito o monitoramento microbiológico de superfícies, equipamentos e do ar ambiente?</b></p> <p>Na bancada, onde são realizadas as operações críticas (classe ISO 5), os monitoramentos microbiológicos são feitos através de placa Rodac com TSA. O ar ambiente, tanto da classe ISO 5 como da classe ISO 7, é amostrado (1.000L/ponto) através de um equipamento acoplado a uma placa de TSA.  Semestralmente é realizada o monitoramento de superfície de teto, paredes, bancadas e chão com placas Rodac com TSA.</p>	( X )	( )
11	<p><b>O procedimento referente à limpeza e desinfecção de área limpa e ao PMA está documentado na forma de POP, protocolos etc.?</b>  <b>Em caso negativo, como ocorre?</b></p>	( X )	( )

### Lista de Verificação Indústrias Farmacêuticas Número 3

Itens	Verificação	Respostas	
		Sim	Não
1	<p>O processo produtivo é realizado área classificada? Em caso afirmativo, qual a classe ISO 5, 7 ou 8 ( antiga classe 100, 10.000, 100.000)?</p> <p>Em caso negativo, o processo produtivo é feito apenas em área controlada? Explique. ISO classe 7</p>	( x )	( )
2	<p>A área limpa apresenta diferencial de pressão? Qual (positiva ou negativa)? positiva</p>	( x )	( )
3	<p>São controlados outros fatores, tais como: temperatura, umidade? Sim, somente temperatura.</p>	( x )	( )
4	<p>O formaldeído (fumigação) é utilizado no processo de limpeza e desinfecção da área limpa? Em caso afirmativo, como é feito?</p> <p>Qual o tempo mínimo em que o sistema de renovação de ar é mantido fechado para que ocorra a recirculação do ar?</p> <p>Qual o tempo mínimo de aeração?</p>	( )	( x )
5	<p>Há um Programa de Limpeza e Desinfecção de área limpa? Em caso afirmativo, como é feito? Quais os agentes de limpeza e suas concentrações?</p> <p>A limpeza e desinfecção da área limpa são realizadas com as soluções de germopol a 1% e solução de álcool a 70%, do seguinte modo: Diariamente: limpar com solução de germopol a 1% parede, piso, bancada e equipamentos. Retirar o resíduo do desinfetante no dia seguinte com solução de álcool a 70%. Semanalmente: limpar o teto e luminárias de acordo com o procedimento descrito acima. Mensalmente: limpar o retorno do ar condicionado com solução de álcool a 70%.</p>	( x )	( )
6	<p>O processo de desinfecção é feito através de desinfetantes? Em caso afirmativo, quais são eles e seus princípios ativos? Como é feito e qual a sua periodicidade?</p> <p>Germopol: compostos fenólicos Álcool a 70%: etanol</p>	( x )	( )
7	<p>Há um rodízio de desinfetantes? Em caso afirmativo, explique.</p>	( )	( x )



8	<p>Há um procedimento específico de desinfecção no caso de uma situação extrema, por exemplo: intervenções críticas como obras, troca de filtros, de produto, campanha?  Em caso afirmativo, como é feito?  Realizar a limpeza com solução de peróxido de hidrogênio a 10 %.</p>	( x )	( )
9	<p>O processo de limpeza e desinfecção é validado e os operadores de área limpa são qualificados?  Em caso afirmativo, como ocorre?  É realizada a certificação de limpeza com placas de contato (antes e após a limpeza) – plaqueamento de superfície. Os operadores são qualificados também com plaqueamento de superfície (roupas e luvas).</p>	( x )	( )
10	<p>Há um PMA (Programa de Monitoramento Ambiental)?  Em caso afirmativo, como é feito o monitoramento microbiológico de superfícies, equipamentos e do ar ambiente?  Com placas de contato e amostragem de ar</p>	( x )	( )
11	<p>O procedimento referente à limpeza e desinfecção de área limpa e ao PMA está documentado na forma de POP, protocolos etc.?  Em caso negativo, como ocorre?</p>	( x )	( )

## Lista de Verificação Indústrias Farmacêuticas Número 4

Itens	Verificação	Respostas	
		Sim	Não
1	<p>O processo produtivo é realizado área classificada? Em caso afirmativo, qual a classe ISO 5, 7 ou 8 ( antiga classe 100, 10.000, 100.000)? Em caso negativo, o processo produtivo é feito apenas em área controlada?Explique. <u>Classe ISO 5, 7 e 8</u></p>	( X )	( )
2	<p>A área limpa apresenta diferencial de pressão?Qual (positiva ou negativa)? <u>Positiva</u></p>	( X )	( )
3	<p>São controlados outros fatores, tais como: temperatura, umidade?</p>	( X )	( )
4	<p>O formaldeído (fumigação) é utilizado no processo de limpeza e desinfecção da área limpa? Em caso afirmativo, como é feito?  Qual o tempo mínimo em que o sistema de renovação de ar é mantido fechado para que ocorra a recirculação do ar?  Qual o tempo mínimo de aeração?</p>	( )	( X )
5	<p>Há um Programa de Limpeza e Desinfecção de área limpa? Em caso afirmativo, como é feito? Quais os agentes de limpeza e suas concentrações? <u>1º) Durante campanha: Alterna-se diariamente, limpeza com desinfecção.</u> <u>2º) Troca de produto: Realiza-se limpeza e desinfecção.</u> <u>Agentes de Limpeza</u> <u>- Limpeza: Detergente alcalino 0,5%</u> <u>- Desinfecção: Derivados fenólicos e quaternários de amônio à 2%</u></p>	( X )	( )
6	<p>O processo de desinfecção é feito através de desinfetantes? Em caso afirmativo, quais são eles e seus princípios ativos? <u>- Divosan Divoquart forte : Derivado de quaternários de amônio</u> <u>- Germol Plus : Derivado fenólico</u>  Como é feito e qual a sua periodicidade? <u>- Através de aplicação mecânica</u> <u>- Espera-se 30 minutos de ação</u> <u>- Remoção</u> <u>Periodicidade: 3 vezes / semana</u></p>	( X )	( )
7	<p>Há um rodízio de desinfetantes? Em caso afirmativo, explique. <u>Sim. Quinzenalmente alterna-se o derivado fenólico com o derivado quaternário de amônio.</u></p>	( X )	( )
8	<p>Há um procedimento específico de desinfecção no caso de uma situação extrema, por exemplo: intervenções críticas como obras, troca de filtros, de produto, campanha? Em caso afirmativo, como é feito? <u>Limpeza + desinfecção por 3 dias consecutivos.</u></p>	( X )	( )

9	<p><b>O processo de limpeza e desinfecção é validado e os operadores de área limpa são qualificados?</b>  <b>Em caso afirmativo, como ocorre?</b></p> <p>1) Processo de limpeza e desinfecção:  - Realiza-se o processo de amostragem da superfície (para análise de ativo e microbiológico)  - 3 vezes consecutivos.  Operadores Qualificados:  - Realiza-se amostragem (por meio de placas Rodac) após entrada da área e permanência por 2 horas na área e após a entrada e permanência por 4 horas na área (tempo máximo de trabalho dentro da área sem interrupção).  - 3 entradas distintas e consecutivas.</p>	( X )	( )
10	<p><b>Há um PMA (Programa de Monitoramento Ambiental)?</b>  <b>Em caso afirmativo, como é feito o monitoramento microbiológico de superfícies, equipamentos e do ar ambiente?</b></p> <p>- Superfícies e equipamentos : Através de placas Rodac (contato). Semanalmente.  - Ar ambiente: Através de placas de Petri com amostrador de ar. Em dias de produção.</p>	( X )	( )
11	<p><b>O procedimento referente à limpeza e desinfecção de área limpa e ao PMA está documentado na forma de POP, protocolos etc.?</b>  <b>Em caso negativo, como ocorre?</b></p>	( X )	( )

## Lista de Verificação Indústrias Farmacêuticas Número 5

Itens	Verificação	Respostas	
		Sim	Não
1	<p><b>O processo produtivo é realizado área classificada?</b>  <b>Em caso afirmativo, qual a classe ISO 5, 7 ou 8 ( antiga classe 100, 10.000, 100.000)?</b>  <b>Em caso negativo, o processo produtivo é feito apenas em área controlada?Explique.</b></p> <p>ISO 5, 7 e 8</p>	( X )	( )
2	<p><b>A área limpa apresenta diferencial de pressão?Qual (positiva ou negativa)?</b>  <b>Exceto para envases de pós antibióticos, que apresentam pressão negativa, todas as áreas limpas apresentam pressão positiva.</b></p>	( X )	( )
3	<p><b>São controlados outros fatores, tais como: temperatura, umidade?</b></p>	( X )	( )
4	<p><b>O formaldeído (fumigação) é utilizado no processo de limpeza e desinfecção da área limpa?</b>  <b>Em caso afirmativo, como é feito?</b></p> <p><b>Qual o tempo mínimo em que o sistema de renovação de ar é mantido fechado para que ocorra a recirculação do ar?</b></p> <p><b>Qual o tempo mínimo de aeração?</b></p>	( )	( X )
5	<p><b>Há um Programa de Limpeza e Desinfecção de área limpa?</b>  <b>Em caso afirmativo, como é feito? Quais os agentes de limpeza e suas concentrações?</b>  <b>Existem POPs que preconizam todas as informações de limpeza e sanitização, tais como: frequência, operações, detergentes e sanitizantes utilizados, etc. Os agentes de limpeza utilizados hoje em nossa Empresa são: Biguanida a 6%, Quaternário de Amônio a 4%, Detergentes Alcalinos e Neutros.</b></p>	( X )	( )
6	<p><b>O processo de desinfecção é feito através de desinfetantes?</b>  <b>Em caso afirmativo, quais são eles e seus princípios ativos?</b>  <b>Biguanida, Quaternário de Amônio, Ácido Peracético, Biguanida + Álcool 70%</b></p> <p><b>Como é feito e qual a sua periodicidade?</b>  <b>Também através de POPs que determinam a preparação, acondicionamento, locais de utilização e armazenamento dos desinfetantes, bem como a periodicidade que é seguida conforme o rodízio.</b></p>	( X )	( )
7	<p><b>Há um rodízio de desinfetantes?</b>  <b>Em caso afirmativo, explique.</b>  <b>Utilizamos para o rodízio de desinfetantes os seguintes desinfetantes: Biguanida a 6% na primeira quinzena do mês e o Quaternário de Amônio a 4% na segunda.</b></p>	( X )	( )

8	<p>Há um procedimento específico de desinfecção no caso de uma situação extrema, por exemplo: intervenções críticas como obras, troca de filtros, de produto, campanha?  <b>Em caso afirmativo, como é feito?</b>  Através da utilização de ácido peracético a 2% em uma limpeza e desinfecção mais fina da área, também preconizada em POP.</p>	( X )	( )
9	<p>O processo de limpeza e desinfecção é validado e os operadores de área limpa são qualificados?  <b>Em caso afirmativo, como ocorre?</b>  Todo o processo de limpeza foi validado pelo Setor de Validação, motivo este que não consigo passar todos os detalhes, mas afirmo que o processo está validado e com todos os envolvidos treinados.</p>	( X )	( )
10	<p>Há um PMA (Programa de Monitoramento Ambiental)?  <b>Em caso afirmativo, como é feito o monitoramento microbiológico de superfícies, equipamentos e do ar ambiente?</b>  O monitoramento de superfícies e equipamentos é realizado com a utilização de Placas de Contato e SWABS. Já o monitoramento do ar ambiente é realizado através de exposição de placas e com equipamento(monitor de ar).</p>	( X )	( )
11	<p>O procedimento referente à limpeza e desinfecção de área limpa e ao PMA está documentado na forma de POP, protocolos etc.?  <b>Em caso negativo, como ocorre?</b></p>	( X )	( )

## Lista de Verificação Indústrias Farmacêuticas Número 6

Itens	Verificação	Respostas	
		Sim	Não
1	<p>O processo produtivo é realizado área classificada? Em caso afirmativo, qual a classe ISO 5, 7 ou 8 ( antiga classe 100, 10.000, 100.000)? <i>todas</i> <i>100 - fluxo laminar</i> <i>10.000 - envase e manipulação</i> <i>100.000 - preparação</i> Em caso negativo, o processo produtivo é feito apenas em área controlada? Explique.</p>	( X )	( )
2	<p>A área limpa apresenta diferencial de pressão? Qual (positiva ou negativa)? <i>Negativa</i></p>	( X )	( )
3	<p>São controlados outros fatores, tais como: temperatura, umidade?</p>	( X )	( )
4	<p>O formaldeído (fumigação) é utilizado no processo de limpeza e desinfecção da área limpa? Em caso afirmativo, como é feito?  Qual o tempo mínimo em que o sistema de renovação de ar é mantido fechado para que ocorra a recirculação do ar?  Qual o tempo mínimo de aeração?</p>	( )	( X )
5	<p>Há um Programa de Limpeza e Desinfecção de área limpa? Em caso afirmativo, como é feito? Quais os agentes de limpeza e suas concentrações? <i>antes fabricação e após o término da fabricação</i></p>	( X )	( )
6	<p>O processo de desinfecção é feito através de desinfetantes? Em caso afirmativo, quais são eles e seus princípios ativos? <i>Cloreto de benzalcônio, biguanida, gluconato de clorhexidina 20%, álcool etílico 70%, glutaraldeído 2% e sporicidin.</i></p>	( X )	( )
7	<p>Há um rodízio de desinfetantes? Em caso afirmativo, explique. <i>Semanalmente</i></p>	( X )	( )
8	<p>Há um procedimento específico de desinfecção no caso de uma situação extrema, por exemplo: intervenções críticas como obras, troca de filtros, de produto, campanha? Em caso afirmativo, como é feito? <i>Intensificação da limpeza e desinfecção e liberação da área após análise ambiental</i></p>	( X )	( )
9	<p>O processo de limpeza e desinfecção é validado e os operadores de área limpa são qualificados? Em caso afirmativo, como ocorre?</p>	( X )	( )
10	<p>Há um PMA (Programa de Monitoramento Ambiental)? Em caso afirmativo, como é feito o monitoramento microbiológico de superfícies, equipamentos e do ar ambiente? <i>placas rodac, exposição de placas e contador de partículas</i></p>	( X )	( )
11	<p>O procedimento referente à limpeza e desinfecção de área limpa e ao PMA está documentado na forma de POP, protocolos etc.? Em caso negativo, como ocorre?</p>	( X )	( )

## Lista de Verificação Indústrias Farmacêuticas Número 7

Itens	Verificação	Respostas	
		Sim	Não
1	<p>O processo produtivo é realizado área classificada? Em caso afirmativo, qual a classe ISO 5, 7 ou 8 ( antiga classe 100, 10.000, 100.000)? ISO 5 e/ou ISO 7 dependendo do tipo de processo.</p>	( X )	( )
2	<p>A área limpa apresenta diferencial de pressão? Qual (positiva ou negativa)? Positiva</p>	( X )	( )
3	<p>São controlados outros fatores, tais como: temperatura, umidade? Temperatura e umidade</p>	( X )	( )
4	<p>O formaldeído (fumigação) é utilizado no processo de limpeza e desinfecção da área limpa?  Em caso afirmativo, como é feito? Em casos de abertura da área para reforma e/ou entrada de equipamentos e caso necessário devido à contaminação da área.  Qual o tempo mínimo em que o sistema de renovação de ar é mantido fechado para que ocorra a recirculação do ar? Uma hora</p>	( X )	( )
5	<p>Há um Programa de Limpeza e Desinfecção de área limpa? Em caso afirmativo, como é feito? Quais os agentes de limpeza e suas concentrações? É feito rodízio entre os sanitizantes Divosan Divoquat 2% (teto/parede/piso) e Divosan Divosept 1% (teto/parede) e Hipoclorito de sódio 0,25% (piso) A aplicação é feita por pulverização. Nas salas de envase e salas de acesso a essa área a aplicação é feita diariamente. No caso das salas ISO 7 que ficam em volta das áreas acima a aplicação é feita semanalmente.</p>	( X )	( )
6	<p>O processo de desinfecção é feito através de desinfetantes? Em caso afirmativo, quais são eles e seus princípios ativos? Vide item 5.  Como é feito e qual a sua periodicidade? Vide itens 5 e 7.</p>	( X )	( )
7	<p>Há um rodízio de desinfetantes? Em caso afirmativo, explique. É utilizado por 3 semanas o sanitizante Divosan Divoquat e por 1 semana o segundo conjunto de sanitizantes formado por Divosan Divosept e Hipoclorito.</p>	( X )	( )

8	<p>Há um procedimento específico de desinfecção no caso de uma situação extrema, por exemplo: intervenções críticas como obras, troca de filtros, de produto, campanha?  <b>Em caso afirmativo, como é feito?</b>  Sanitização completa da área e fumigação com formaldeído.</p>	( X )	( )
9	<p>O processo de limpeza e desinfecção é validado e os operadores de área limpa são qualificados?  <b>Em caso afirmativo, como ocorre?</b>  A qualificação dos operadores e mecânicos ocorre no Media Fill. Somente operadores e mecânicos que participaram do Media Fill e que apresentaram resultados satisfatórios no plaqueamento tem autorização para entrar nas salas de envase.  A área é nova e o processo de limpeza e sanitização será validado com base no acompanhamento dos resultados de monitoramento ambiental.</p>	( X )	( )
10	<p>Há um PMA (Programa de Monitoramento Ambiental)?  <b>Em caso afirmativo, como é feito o monitoramento microbiológico de superfícies, equipamentos e do ar ambiente?</b>  É realizado plaqueamento de superfícies ao final de cada processo produtivo. É realizado em operadores / equipamentos e sala em uso.  É realizada amostragem dinâmica de ar e monitoramento passivo de ar.  A frequência é realizada de acordo com a classificação de limpeza da sala da seguinte forma:  Amostragem Dinâmica de ar  Iso 5 – Diariamente  Iso 7 (acesso a área Iso 5) – Semanalmente  Iso 7 ( área externa) – Mensalmente   Exposição de placas  Iso 7 (acesso a área Iso 5) – Diariamente  Iso 7 ( área externa) – Semanalmente  No caso das salas de envase em uso, a amostragem de ar é realizada por turno trabalhado.</p>	( X )	( )
11	<p>O procedimento referente à limpeza e desinfecção de área limpa e ao PMA está documentado na forma de POP, protocolos etc.?  <b>Em caso negativo, como ocorre?</b>  Na forma de procedimentos e registros de execução.</p>	( X )	( )



## Lista de Verificação Indústrias Farmacêuticas Número 8

Itens	Verificação	Respostas	
		Sim	Não
1	<p><b>O processo produtivo é realizado área classificada?</b>  <b>Em caso afirmativo, qual a classe ISO 5, 7 ou 8 ( antiga classe 100, 10.000, 100.000)?</b>  <b>Em caso negativo, o processo produtivo é feito apenas em área controlada?Explique.</b>                      Dependo do produto e da fase do processo. Temos processo em classes 100, 10.000, e 100.000</p>	(X)	( )
2	<p><b>A área limpa apresenta diferencial de pressão?Qual (positiva ou negativa)?</b>                      Positiva</p>	(X)	( )
3	<p><b>São controlados outros fatores, tais como: temperatura, umidade?</b></p>	(X)	( )
4	<p><b>O formaldeído (fumigação) é utilizado no processo de limpeza e desinfecção da área limpa?</b>  <b>Em caso afirmativo, como é feito?</b>                      Sim. A solução de formaldeído é evaporada por 3 horas, o ambiente fica submetido aos vapores por mais 3 horas. Ao final deste período é realizada a descontaminação da área num período mínimo de 5 horas.</p> <p><b>Qual o tempo mínimo em que o sistema de renovação de ar é mantido fechado para que ocorra a recirculação do ar?</b>                      6 horas</p> <p><b>Qual o tempo mínimo de aeração?</b>                      No mínimo 5 horas</p> <p>A fumigação hoje é utilizada em situações críticas e após testes com meio de cultura.                      É uma atividade crítica e estamos estudando alternativas para eliminá-la, ou pelo menos diminuir a utilização.</p>	(X)	( )
5	<p><b>Há um Programa de Limpeza e Desinfecção de área limpa?</b>  <b>Em caso afirmativo, como é feito? Quais os agentes de limpeza e suas concentrações?</b>                      Sim. A limpeza é realizada com pano especificado e esterilizado, seguindo o fluxo teto → parede → chão → fundo da sala → porta de saída. Os agentes de limpeza utilizados são movadol, Virex e Divosan forte</p>	(X)	( )

6	<p><b>O processo de desinfecção é feito através de desinfetantes? Em caso afirmativo, quais são eles e seus princípios ativos?</b> Sim. Álcool 70%, álcool 70 % + Clorocresol, Movadol, Virex 10 %, Divosan forte 0.1 %.</p> <p><b>Como é feito e qual a sua periodicidade?</b> A periodicidade de desinfecção pode ser diária, semanal ou mensal, de acordo com o equipamento ou área que se aplica.</p>	(X)	( )
7	<p><b>Há um rodízio de desinfetantes? Em caso afirmativo, explique.</b></p>	( )	(X)
8	<p><b>Há um procedimento específico de desinfecção no caso de uma situação extrema, por exemplo: intervenções críticas como obras, troca de filtros, de produto, campanha? Em caso afirmativo, como é feito?</b> Limpeza mais crítica (descrita em procedimento específico) e fumigação</p>	(X)	( )
9	<p><b>O processo de limpeza e desinfecção é validado e os operadores de área limpa são qualificados? Em caso afirmativo, como ocorre?</b> É feita a validação de limpeza e desinfecção para cada equipamento ou linha de processo. Os operadores são qualificados através de treinamentos.</p>	(X)	( )
10	<p><b>Há um PMA (Programa de Monitoramento Ambiental)? Em caso afirmativo, como é feito o monitoramento microbiológico de superfícies, equipamentos e do ar ambiente?</b> Através de coletor de ar, sedimentação, placas de RodaK, e é feito no início e final de cada operação.</p>	(X)	( )
11	<p><b>O procedimento referente à limpeza e desinfecção de área limpa e ao PMA está documentado na forma de POP, protocolos etc.? Em caso negativo, como ocorre?</b></p>	(X)	( )

## Lista de Verificação Indústrias Farmacêuticas Número 9

Itens	Verificação	Respostas	
		Sim	Não
1	<p>O processo produtivo é realizado área classificada? Em caso afirmativo, qual a classe ISO 5, 7 ou 8 ( antiga classe 100, 10.000, 100.000)? Em caso negativo, o processo produtivo é feito apenas em área controlada?Explique.</p> <p>Resposta: Cada etapa do processo tem classificações adequadas, A, B e C.</p>	( X )	( )
2	<p>A área limpa apresenta diferencial de pressão?Qual (positiva ou negativa)?</p> <p>Resposta: Sim, do positivo, área "limpa" para a área "suja"</p>	( X )	( )
3	<p>São controlados outros fatores, tais como: temperatura, umidade?</p>	( X )	( )
4	<p>O formaldeído (fumigação) é utilizado no processo de limpeza e desinfecção da área limpa? Em caso afirmativo, como é feito?</p> <p>Resposta: Este processo está em modificação para substituição do uso de formaldeído. O processo de fumigação (independente do tipo de agente) é por nebulização.</p> <p>Qual o tempo mínimo em que o sistema de renovação de ar é mantido fechado para que ocorra a recirculação do ar? Resposta: 2 horas</p> <p>Qual o tempo mínimo de aeração? Resposta: mínimo de 8 horas com autorização de liberação pelo departamento de EHS.</p>	( X )	( )
5	<p>Há um Programa de Limpeza e Desinfecção de área limpa? Em caso afirmativo, como é feito? Quais os agentes de limpeza e suas concentrações?</p> <p>Resposta: Sim, a limpeza é feito seguindo um procedimento onde é definido a freqüência, os locais de limpeza, seus agentes validados e suas preparações em casos necessários.</p>	( X )	( )
6	<p>O processo de desinfecção é feito através de desinfetantes? Em caso afirmativo, quais são eles e seus princípios ativos?</p> <p>Resposta: Fazemos classe A, B, uso de esporicidas validados.</p> <p>Como é feito e qual a sua periodicidade? Resposta: Segue procedimento interno.</p>	( X )	( )

7	<p>Há um rodízio de desinfetantes? Em caso afirmativo, explique.</p> <p>Resposta: Segue procedimento interno.</p>	( X )	( )
8	<p>Há um procedimento específico de desinfecção no caso de uma situação extrema, por exemplo: intervenções críticas como obras, troca de filtros, de produto, campanha? Em caso afirmativo, como é feito?</p> <p>Resposta: Existem procedimentos que dependem de cada caso.</p>	( X )	( )
9	<p>O processo de limpeza e desinfecção é validado e os operadores de área limpa são qualificados? Em caso afirmativo, como ocorre?</p> <p>Resposta: Através de procedimentos aprovados.</p>	( X )	( )
10	<p>Há um PMA (Programa de Monitoramento Ambiental)? Em caso afirmativo, como é feito o monitoramento microbiológico de superfícies, equipamentos e do ar ambiente?</p> <p>Resposta: São usadas técnicas como swabs, rodac, ar ativo, ar passivo, etc...</p>	( X )	( )
11	<p>O procedimento referente à limpeza e desinfecção de área limpa e ao PMA está documentado na forma de POP, protocolos etc.? Em caso negativo, como ocorre?</p>	( X )	( )

## Lista de Verificação Indústrias Farmacêuticas Número 10

Itens	Verificação	Respostas	
		Sim	Não
1	<p>O processo produtivo é realizado área classificada? Em caso afirmativo, qual a classe ISO 5, 7 ou 8 ( antiga classe 100, 10.000, 100.000)?</p> <p>Para pesagem, manipulação (de sólidos e injetáveis) e envase de produtos injetáveis.</p> <p>Em caso negativo, o processo produtivo é feito apenas em área controlada? Explique.</p> <p>A embalagem dos produtos é realizada em área não classificada, apenas com “ar de conforto”.</p>	( X )	( )
2	<p>A área limpa apresenta diferencial de pressão?Qual (positiva ou negativa)?</p> <p>Positiva para produtos injetáveis gerais e oncológicos e negativa para produtos hormonais.</p>	( X )	( )
3	<p>São controlados outros fatores, tais como: temperatura, umidade?</p> <p>São apenas monitorados, sendo o registro pelo menos diário.</p>	( X )	( )
4	<p>O formaldeído (fumigação) é utilizado no processo de limpeza e desinfecção da área limpa? Em caso afirmativo, como é feito?</p> <p>A fumigação é realizada através de sistema de mantas de aquecimento (1 vez/semana em cada área).</p> <p>Qual o tempo mínimo em que o sistema de renovação de ar é mantido fechado para que ocorra a recirculação do ar? 2hs</p> <p>Qual o tempo mínimo de aeração? 2hs</p>	( X )	( )
5	<p>Há um Programa de Limpeza e Desinfecção de área limpa? Em caso afirmativo, como é feito? Quais os agentes de limpeza e suas concentrações?</p> <p>Temos três tipos de sanitizantes: glutaraldeído, biguanida e amônio quaternário. (concentração recomendada pelo fabricante)</p>	( X )	( )
6	<p>O processo de desinfecção é feito através de desinfetantes? Em caso afirmativo, quais são eles e seus princípios ativos? Vide item 5</p> <p>Como é feito e qual a sua periodicidade? Rodízio semanal.</p>	( X )	( )

7	<p>Há um rodízio de desinfetantes? Em caso afirmativo, explique.</p> <p>A cada semana é alterado o sanitizante entre: glutaldeído, biguanida e amônio quaternário.</p>	( X )	( )
8	<p>Há um procedimento específico de desinfecção no caso de uma situação extrema, por exemplo: intervenções críticas como obras, troca de filtros, de produto, campanha? Em caso afirmativo, como é feito?</p> <p>Com aspersão com ácido peracético.</p>	( X )	( )
9	<p>O processo de limpeza e desinfecção é validado e os operadores de área limpa são qualificados? Em caso afirmativo, como ocorre?</p> <p>Através de swab e de qualificação por placas de contato (três testes/pessoa).</p>	( X )	( )
10	<p>Há um PMA (Programa de Monitoramento Ambiental)? Em caso afirmativo, como é feito o monitoramento microbiológico de superfícies, equipamentos e do ar ambiente?</p> <p>Através exposição de placas, rodac, swab e toque de luvas.</p>	( X )	( )
11	<p>O procedimento referente à limpeza e desinfecção de área limpa e ao PMA está documentado na forma de POP, protocolos etc.? Em caso negativo, como ocorre?</p>	( X )	( )

# Livros Grátis

( <http://www.livrosgratis.com.br> )

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)  
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)  
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)  
[Baixar livros de Matemática](#)  
[Baixar livros de Medicina](#)  
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)  
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)  
[Baixar livros de Meteorologia](#)  
[Baixar Monografias e TCC](#)  
[Baixar livros Multidisciplinar](#)  
[Baixar livros de Música](#)  
[Baixar livros de Psicologia](#)  
[Baixar livros de Química](#)  
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)  
[Baixar livros de Serviço Social](#)  
[Baixar livros de Sociologia](#)  
[Baixar livros de Teologia](#)  
[Baixar livros de Trabalho](#)  
[Baixar livros de Turismo](#)