

CAROLINA MENDES SCATENA DE SENA

**ESTUDO DO PERFIL MICROBIOLÓGICO DA SEÇÃO DE
ENVASAMENTO E ACONDICIONAMENTO DE SOROS E VACINAS
DESENVOLVIDOS NO INSTITUTO BUTANTAN**

SÃO PAULO

2014

SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE - SES - SP
COORDENADORIA DE RECURSOS HUMANOS - CRH
GRUPO DE DESENVOLVIMENTO DE RECURSOS HUMANOS - GDRH
CENTRO DE FORMAÇÃO DE RECURSOS HUMANOS PARA O SUS
“Dr. Antonio Guilherme de Souza”
SECRETARIA DE ESTADO DA GESTÃO PÚBLICA
FUNDAÇÃO DO DESENVOLVIMENTO ADMINISTRATIVO – FUNDAP

PROGRAMA DE APRIMORAMENTO PROFISSIONAL - PAP

CAROLINA MENDES SCATENA DE SENA

**ESTUDO DO PERFIL MICROBIOLÓGICO DA SEÇÃO DE ENVASAMENTO E
ACONDICIONAMENTO DE SOROS E VACINAS DESENVOLVIDOS NO
INSTITUTO BUTANTAN**

Monografia apresentada ao Programa de
Aprimoramento Profissional - SES-SP,
elaborada no **Instituto Butantan**.
Área: Garantia da Qualidade

São Paulo
2014

Resumo

Sena, C. M. S., “ESTUDO DO PERFIL MICROBIOLÓGICO DA SEÇÃO DE ENVASAMENTO E ACONDICIONAMENTO DE SOROS E VACINAS DESENVOLVIDOS NO INSTITUTO BUTANTAN”, 2014. 68 páginas. Programa de Aprimoramento Profissional (PAP) – Instituto Butantan, São Paulo.

Diversos são os controles que devem ser realizados pela indústria farmacêutica para garantir a qualidade do ambiente onde são fabricados os medicamentos. Este trabalho contemplou alguns pontos do controle ambiental da Seção de Envasamento e Acondicionamento de soros e vacinas desenvolvidos no Instituto Butantan, como os pontos críticos de amostragem, isolamento dos microrganismos presentes nesses pontos, a identificação microbiológica por métodos macro e microscópicos e técnicas de biologia molecular e as possíveis fontes contaminação, de acordo com as características do microrganismo. Os gêneros de bactérias mais frequentes associados à amostragem das áreas de produção foram *Staphylococcus spp.*, *Micrococcus luteus* e *Bacillus spp.* Os pontos de amostragem com maior frequência de microrganismos isolados foram nos monitoramentos de operadores e de partículas viáveis em operação. A sanitização das áreas limpas é um aspecto importante na fabricação de produtos estéreis. Assim, a implantação de um rodízio de sanitizantes pode ser mais efetiva por ampliar o espectro de ação destes em diferentes espécies de microrganismos

PALAVRAS CHAVE: áreas classificadas, identificação microbiológica, monitoramento ambiental.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Microrganismos identificados nos monitoramentos ambientais da Seção de Envasamento e Acondicionamento.....	13
Tabela 2: Limites recomendados para monitoramento microbiológico de áreas limpas durante operação.....	23
Tabela 3 – Monitoramento e identificação microbiológica de operadores na Seção de Envasamento e Acondicionamento, na linha Bosch.....	29
Tabela 4 – Monitoramento e identificação microbiológica de superfícies pelo método de placas de contato (Rodac®) na Seção de Envasamento e Acondicionamento, na linha Bosch.....	32
Tabela 5 – Monitoramento e identificação microbiológica de partículas viáveis em operação pelo método volumétrico (impactação direta) e de sedimentação na Seção de Envasamento e Acondicionamento, na linha Bosch.....	32
Tabela 6 – Monitoramento e identificação microbiológica de partículas viáveis em repouso pelo método volumétrico (impactação direta) na Seção de Envasamento e Acondicionamento, na linha Bosch.....	33
Tabela 7 – Monitoramento e identificação microbiológica de operadores na Seção de Envasamento e Acondicionamento, na linha Bausch.....	34
Tabela 8 – Monitoramento e identificação microbiológica de superfícies pelo método de placas de contato (Rodac®) na Seção de Envasamento e Acondicionamento, na linha Bausch.....	36
Tabela 9 – Monitoramento e identificação microbiológica de partículas viáveis em operação pelo método volumétrico (impactação direta) e de sedimentação na Seção de Envasamento e Acondicionamento, na linha Bausch.....	36
Tabela 10 – Monitoramento e identificação microbiológica de partículas viáveis em repouso pelo método volumétrico (impactação direta) e de sedimentação na Seção de Envasamento e Acondicionamento, na linha Bausch.....	39
Tabela 11 – Monitoramento ambiental da Seção de Envasamento e Acondicionamento, linha Bosch.....	40
Tabela 12 – Monitoramento ambiental da Seção de Envasamento e Acondicionamento, linha Bosch.....	40
Tabela 13 – Monitoramento ambiental da Seção de Envasamento e Acondicionamento, linha Bausch.....	41

Tabela 14 – Monitoramento ambiental da Seção de Envasamento e Acondicionamento, linha Bausch.....	42
Tabela 15 – Total de microrganismos encontrados na Seção de Envasamento e Acondicionamento.....	42
Tabela 16 – Microrganismos com maior incidência nas áreas monitoradas.....	56

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Frequência microbiológica no monitoramento de operadores na Seção de Envasamento e Acondicionamento, linha Bosch.....	44
Figura 2 – Percentual de microrganismos identificados no monitoramento de operadores na Seção de Envasamento e Acondicionamento, linha Bosch.....	45
Figura 3 – Frequência microbiológica no monitoramento de superfícies pelo método de placas de contato (Rodac®) na Seção de Envasamento e Acondicionamento, linha Bosch.....	46
Figura 4 – Percentual de microrganismos identificados no monitoramento de superfícies pelo método de placas de contato (Rodac®) na Seção de Envasamento e Acondicionamento, linha Bosch.....	46
Figura 5 – Frequência microbiológica no monitoramento de partículas viáveis em operação pelo método volumétrico (impactação direta) e de sedimentação na Seção de Envasamento e Acondicionamento, linha Bosch.....	47
Figura 6 – Percentual de microrganismos identificados no monitoramento de partículas viáveis em operação pelo método volumétrico (impactação direta) e de sedimentação na Seção de Envasamento e Acondicionamento, linha Bosch.....	48
Figura 7 – Frequência microbiológica no monitoramento de partículas viáveis em repouso pelo método volumétrico (impactação direta) na Seção de Envasamento e Acondicionamento, linha Bosch.....	49
Figura 8 – Percentual de microrganismos identificados no monitoramento de partículas viáveis em repouso pelo método volumétrico (impactação direta) na Seção de Envasamento e Acondicionamento, linha Bosch.....	49
Figura 9 – Frequência microbiológica no monitoramento de operadores na Seção de Envasamento e Acondicionamento, linha Bausch.....	50
Figura 10 – Percentual de microrganismos identificados no monitoramento de operadores na Seção de Envasamento e Acondicionamento, linha Bausch.....	51
Figura 11 – Frequência microbiológica no monitoramento de superfícies pelo método de placas de contato (Rodac®) na Seção de Envasamento e Acondicionamento, linha Bausch.....	52

Figura 12 – Percentual de microrganismos identificados no monitoramento de superfícies pelo método de placas de contato (Rodac®) na Seção de Envasamento e Acondicionamento, linha Bausch.....	52
Figura 13 – Frequência microbiológica no monitoramento de partículas viáveis em operação pelo método volumétrico (impactação direta) e de sedimentação na Seção de Envasamento e Acondicionamento, linha Bausch.....	53
Figura 14 – Percentual de microrganismos identificados no monitoramento de partículas viáveis em operação pelo método volumétrico (impactação direta) e de sedimentação na Seção de Envasamento e Acondicionamento, linha Bausch.....	54
Figura 15 – Frequência microbiológica no monitoramento de partículas viáveis em repouso pelo método volumétrico (impactação direta) e de sedimentação na Seção de Envasamento e Acondicionamento, linha Bausch.....	55
Figura 16 – Percentual de microrganismos identificados no monitoramento de partículas viáveis em repouso pelo método volumétrico (impactação direta) e de sedimentação na Seção de Envasamento e Acondicionamento, linha Bausch.....	55
Figura 17 – Incidência total de microrganismos identificados nos monitoramentos ambientais da Seção de Envasamento e Acondicionamento.....	56

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	9
2.	DESENVOLVIMENTO	10
2.1.	<i>REVISÃO BIBLIOGRÁFICA</i>	10
2.1.1.	BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO	10
2.1.2.	FONTES DE CONTAMINAÇÃO MICROBIOLÓGICA EM SALAS LIMPAS	11
2.1.3.	DESCRIÇÃO DOS MICRORGANISMOS	12
2.1.4.	CONTROLE AMBIENTAL	21
2.2.	<i>OBJETIVOS</i>	24
2.3.	<i>RESPONSABILIDADES</i>	24
2.3.1.	<i>SEÇÃO DE CONTROLE DE QUALIDADE MICROBIOLÓGICO</i>	24
2.3.2.	<i>LABORATÓRIO FLEURY</i>	24
2.3.2.	<i>GARANTIA DA QUALIDADE</i>	24
2.4.	<i>METODOLOGIA</i>	24
2.4.1.	MONITORAMENTO AMBIENTAL DO AR	25
2.4.1.1.	PARTÍCULAS VIÁVEIS	25
2.4.1.2.	MONITORAMENTO MICROBIOLÓGICO DE OPERADORES	25
2.4.1.2.	MONITORAMENTO MICROBIOLÓGICO DE SUPERFÍCIES	26
2.4.2.	ARMAZENAMENTO E LEITURA DAS PLACAS DE MONITORAMENTO	26
2.4.3.	IDENTIFICAÇÃO DOS MICRORGANISMOS	27
2.5.	<i>RESULTADOS</i>	29
2.6.	<i>DISCUSSÃO</i>	57
3.	CONCLUSÃO	60
4.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	61

1. Introdução

Nos últimos anos ocorreram avanços importantes no que diz respeito à busca pela qualidade total, tornando-se, portanto, indispensável conhecer todas as fases de um processo produtivo (SILVA et al., 2006). No âmbito farmacêutico, seja para a fabricação de produtos de uso humano ou veterinário, mais precisamente quando se trata de medicamentos, qualquer falha que possa surgir implica em sérios prejuízos ao nome da indústria e à saúde dos consumidores (SILVA et al., 2006). Assim, enquanto a qualidade para muitos produtos resume-se a uma questão de competitividade, no campo da saúde, este é um requisito que deve ser obrigatoriamente atendido. O não cumprimento de especificações de qualidade consideradas imprescindíveis para um determinado produto pode resultar em sérias implicações (SERRANO et al., 2005).

A busca pela qualidade do produto e o atendimento às exigências legais são determinados pela excelência no cumprimento das Boas Práticas de Fabricação (BPF). As BPF são aplicáveis a todas as operações envolvidas na fabricação do medicamento e devem ser passíveis de atualização a fim de acompanhar a evolução de novas tecnologias (BRASIL, 2003).

Para a fabricação de medicamentos com um padrão definido de qualidade, torna-se necessário o seguimento de diretrizes para o cumprimento das BPF, que requer uma unidade fabril provida de área limpa e cujo controle ambiental é definido em termos de contaminação por partículas viáveis e não viáveis (BRASIL, 2003; NBR ISO 14644-1, 2005).

O controle ambiental é um conjunto de medidas cujo objetivo é garantir a qualidade do ambiente onde são fabricados os medicamentos com os padrões de qualidade exigidos. Estas medidas se estendem desde o controle do ar que circula na área limpa, utensílios e materiais que interagem com a fabricação do medicamento até os operadores que participam de todo o processo (BRASIL, 2003).

Segundo Utescher e colaboradores (2007) o teste ambiental controla o *bioburden*, ou seja, a carga microbiana viável (fungos filamentosos, leveduras e bactérias) e este controle é expresso pelos ensaios microbiológicos do ar, das superfícies e dos operadores dentro das áreas de produção.

Além disso, é necessário manter os níveis de limpeza e sanitização das salas limpas durante todo o processo de fabricação. Um dos principais pontos para

obtenção destes níveis é a utilização de produtos desinfetantes bem definidos e avaliados quanto à sua eficiência. Os procedimentos de desinfecção e os procedimentos normais de limpeza das áreas produtivas são exigidos por agências regulatórias. Para cada área limpa deve-se determinar a eficiência dos desinfetantes e dos métodos usados para a desinfecção (NBR ISSO 14644-1, 2005).

2. Desenvolvimento

2.1. Revisão Bibliográfica

2.1.1. Boas Práticas de Fabricação

A indústria farmacêutica busca, cada vez mais, fabricar e oferecer produtos com a qualidade exigida a um preço acessível. Atingir níveis de qualidade cada vez mais altos é, sem dúvida, um dos grandes desafios para o sucesso da indústria (AMARAL, 2004). A qualidade dos produtos é assegurada pela garantia de que o processo de fabricação é realizado segundo normas específicas para a obtenção de produtos eficientes, seguros e que satisfaçam aos anseios e necessidades do consumidor (PINTO et al., 2000).

Neste contexto, a Garantia da Qualidade é o conjunto de providências tomadas visando garantir que os medicamentos estejam dentro dos padrões de qualidade exigidos, de modo a serem utilizados para os fins propostos (BRASIL, 2003). Segundo Nicolósi (2002), a Resolução da Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), RDC nº 134 de 2001, revogada pela RDC nº 210 em 2003, foi o marco para o Gerenciamento da Qualidade dos produtos farmacêuticos. As normas preconizadas nesta Resolução enfatizam as atribuições da Garantia da Qualidade nos processos farmacêuticos, objetivando o cumprimento das Boas Práticas de Fabricação (BPF) e, conseqüentemente, levando à produção de medicamentos dentro dos padrões de qualidade exigidos. A segurança dos medicamentos produzidos com padrões de qualidade adequados ao uso pretendido e requerido pelo registro junto às agências regulatórias somente é conseguida por meio do cumprimento das BPF, que visam a diminuição dos riscos inerentes a qualquer produção farmacêutica. Estes riscos são constituídos essencialmente por

contaminação cruzada, contaminação por partículas, troca ou mistura de produto. (BRASIL, 2003).

Considerando-se os processos produtivos em salas limpas, alguns fatores críticos podem influenciar a qualidade e produtividade das operações, como, por exemplo, o projeto da área física, os equipamentos, os procedimentos e os operadores. Estes fatores devem ser cuidadosamente planejados e avaliados, pois são essenciais para a manutenção da produtividade e qualidade em áreas classificadas de uma indústria farmacêutica (PEGORER e ALBERT, 2001).

As BPF também determinam que sejam realizadas as qualificações e validações necessárias e fornecidos todos os recursos necessários, incluindo pessoal qualificado e devidamente treinado, instalações e espaço adequados e identificados, equipamentos, sistemas computadorizados e serviços adequados, materiais, recipientes e rótulos apropriados, procedimentos e instruções aprovados e vigentes, armazenamento e transporte adequados, e instalações, equipamentos e pessoal qualificado para controle em processo. E devam ser feitos registros (manualmente e/ou por meio de instrumentos de registro) durante a produção para demonstrar que todas as etapas constantes nos procedimentos e instruções foram seguidas e que a quantidade e a qualidade do produto obtido estejam em conformidade com o esperado. Quaisquer desvios significativos devem ser registrados e investigados.

2.1.2. Fontes de Contaminação Microbiana em Salas Limpas

Salas limpas são consideradas áreas com controle ambiental definido em termos de contaminação por partículas viáveis e não viáveis. Para se atingir um bom nível de qualidade microbiana nos produtos farmacêuticos, é fundamental conhecer as fontes e os mecanismos que podem ocasionar contaminação por microrganismos. Alguns fatores como o tipo de instalação, operação de manutenção, processos produtivos, presença e atividade de pessoal podem gerar contaminação e dispersão de partículas em salas limpas (BRASIL, 2003; NBR ISO 14644-1, 2005.).

A multiplicação de contaminantes, especialmente bactérias Gram-negativas, ocorre rapidamente em espaços mortos como juntas e válvulas, onde água e Resíduos de produtos frequentemente se acumulam, ocasionando contaminação

persistente e de difícil remoção (PINTO et al., 2000). Contaminantes ambientais de paredes secas compreendem principalmente bacilos Gram-positivos, cocos e fungos. Bactérias Gram-negativas são mais susceptíveis aos procedimentos de secagem, porém, números reduzidos podem persistir por consideráveis períodos de tempo (KIEHL, 2006).

Em áreas úmidas, como pias e drenos, é comum o acúmulo de bactérias dos gêneros *Pseudomonas* e *Acinetobacter* (PINTO et al., 2000). Contaminação aérea é principalmente associada à poeira e às escamas de pele, que constituem importantes veículos de esporos bacterianos e de cocos (PINTO et al., 2000).

A contaminação proveniente de operadores é normalmente significativa. Durante as atividades normais, a perda de escamas da pele é da ordem de 10^4 células por minuto. Os contaminantes por elas transportados são geralmente micrococos não patogênicos, difteróides e estafilococos, podendo se constituir de *Staphylococcus aureus* como parte da microbiota normal. Outros microrganismos como *Salmonella* sp. e *Escherichia coli*, podem estar transitoriamente a ela associados, na dependência dos hábitos de higiene dos operadores (AMARAL, 2004).

Os materiais de acondicionamento, outra fonte de contaminação microbiana, devem ser limpos e adequadamente planejados para efetivamente proteger o produto. Independentemente dos materiais de que são constituídos (vidro, plástico ou elastômero) sua qualidade microbiana está totalmente relacionada à qualidade do processo e do ambiente de sua obtenção. Embora a grande maioria das embalagens para produtos farmacêuticos seja fabricada por moldagem em temperaturas elevadas, a contaminação posterior é sempre um risco.

2.1.3. Descrição dos Microrganismos

No presente trabalho foram identificados 50 microrganismos distintos, através dos monitoramentos ambientais, na Seção de Envasamento e Acondicionamento (Tabela 1).

Tabela 1: Microrganismos identificados nos monitoramentos ambientais das áreas.

BACTÉRIAS IDENTIFICADAS			
Gram Positiva		Gram Negativa	
<i>Aerococcus viridans</i>	<i>Staphylococcus auriculares</i>	<i>Acinetobacter Iwoffii</i>	<i>Sphingomonas paucimobilis</i>
<i>Alloiococcus otitidis</i>	<i>Staphylococcus capitis</i>	<i>Brevundimonas diminuta</i>	
<i>Arthrobacter spp.</i>	<i>Staphylococcus caprae</i>	<i>Brevundimonas vesiculares</i>	
<i>Bacillus spp.</i>	<i>Staphylococcus chromogenes</i>	<i>Leclercia adecarboxylata</i>	
<i>Corynebacterium spp.</i>	<i>Staphylococcus cohnii</i>	<i>Methylobacterium spp.</i>	
<i>Corynebacterium tuberculostearicum</i>	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	<i>Moraxella spp.</i>	
<i>Dermacoccus nishinomiyaensis</i>	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	<i>Ochrobactrum anthropi</i>	
<i>Granulicatella elegans</i>	<i>Staphylococcus hominis</i>	<i>Pseudomonas fluorescens</i>	
<i>Granulicatella spp.</i>	<i>Staphylococcus kloosii</i>	<i>Pseudomonas mendocina</i>	
<i>Kocuria kristinae</i>	<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	<i>Pseudomonas stutzeri</i>	
<i>Kocuria rosea</i>	<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	<i>Pseudomonas pseudoalcaligenes</i>	
<i>Kocuria varians</i>	<i>Staphylococcus sciuri</i>	<i>Pseudomonas oryzihabitans</i>	
<i>Micrococcus luteus</i>	<i>Staphylococcus urealyticus</i>	<i>Ralstonia picketti</i>	
<i>Rothia mucilaginosa</i>	<i>Staphylococcus warneri</i>	<i>Roseomonas gilardii</i>	
<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Staphylococcus spp.</i>	<i>Sphingobacterium multivorum</i>	
FUNGOS IDENTIFICADOS			
Leveduras		Filamentosos	
<i>Candida haemulonii</i>	<i>Debaryomyces hansenii</i>	<i>Cladosporium spp.</i>	<i>Mycelia sterilia</i>

Acinetobacter spp.: as espécies da *Acinetobacter* são bastonetes cocobacilares gram negativos, predominantemente em pares, não móveis, capazes de sobreviver em diversas superfícies (úmidas e secas) e comumente encontrados no solo e na água, em equipamentos de laboratórios médicos e podem fazer parte da flora normal da pele humana saudável. São patógenos oportunistas que colonizam pacientes com defesas comprometidas. (LEVINSON, JAWETZ, 1998)

Acinetobacter lwoffii: bacilos Gram negativos classificados como não fermentadores (BNFs), aeróbicos, não esporulados e morfológicamente coco bacilares ou cocoides aos pares. Considerado parte da flora normal da pele, orofaringe, períneo, mucosa do trato urinário e responsável pela meningite.

Aerococcus viridans: são cocos gram positivos, aeróbicos ou anaeróbicos facultativos, não esporulados, organizados em tétrades, aos pares ou de forma irregular, com colônias pequenas translúcidas ou semi-opacas e circundado por uma zona verde. Estes organismos são comuns no ar, em roupas e estão associados ao trato superior respiratório, flora normal da pele e infecções do trato urinário.

Alloiococcus otitidis: são cocos gram positivos, aeróbicos, não esporulados, arranjados em cadeia, aos pares ou em tétrades e coloração branca. Causador de otite média, presente no fluido (pus) da orelha média.

Arthrobacter spp.: as estirpes de *Arthrobacter spp.* pertencem à família *Micrococcaceae*, são aeróbias, gram-positivas, fazem parte da microbiota do solo, e têm sido estudadas devido suas grandes atividades metabólicas e sobrevivência em ambientes extremos. Desempenham um papel significativo na biodegradação de material orgânico, e têm sido detectadas no subsolo profundo e parecem ser abundante em locais contaminados por metais pesados. *Arthrobacter spp.* também contribui para a comunidade bacteriana em lodo ativado de sistemas de tratamento de águas residuais, em condições de carga orgânica instável.

Arthrobacter spp. é a bactéria corineforme mais frequentemente isolada quando se trata de amostras de solo incubadas aerobicamente, o que indica que os seres humanos estão incessantemente expostos a essas bactérias. Entretanto, poucos outros estudos têm sido publicados sobre o aparecimento de *Arthrobacter spp.* em amostras clínicas.

Bacillus spp.: o gênero *Bacillus* é composto de microrganismos ambientais pertencentes à família *Bacillaceae*, cujo habitat principal é o solo, podendo ser isolados também da água e gêneros alimentícios. São bactérias gram-positivas,

podem ser capsuladas, aeróbias ou anaeróbias e esporuladas. A resistência dos esporos constitui um problema importante na epidemiologia de certas infecções. Na área industrial (indústrias agroalimentares, indústrias farmacológicas, produção de material estéril descartável) o problema de resistência se soma à adesão dos esporos.

Brevudimonas diminuta: são bacilos gram negativos, aeróbicos, colônias lisas, circulares, brilhantes ou opacas, convexas com bordas inteiras, não possuem pigmentos, mas algumas podem ser amarelas ou laranjas e não sofrem hemólise. Estão presentes na água.

Brevudimonas vesiculares: são bacilos gram negativos, aeróbicos, com coloração amarela ou laranja não fluorescente. Estão presentes na água e no solo. É normalmente utilizada como um organismo teste para a eficiência dos filtros de água, devido ao tamanho pequeno da bactéria.

Candida haemulonii: é uma espécie de levedura encontrada na microbiota de animais e na água do mar, e foi recentemente associado a uma doença epidêmica que atinge animais de laboratório.

Apesar de ser uma causa rara de infecção humana, estudos demonstram uma alta emergência de *C. haemulonii* como patógeno oportunista em pacientes imunodeprimidos. No entanto, este fungo está envolvido em onicomicoses e paroníquias em humanos, úlceras dos pés ou pernas, candidíase vaginal, candidemia, e surtos de afta.

Cladosporium spp.: o fungo *Cladosporium spp.* é considerado saprófita e um dos mais cosmopolitas de maior concentração no ar, particularmente em regiões temperadas. Trata-se de um fungo filamentoso, de crescimento lento, e suas colônias tem aspecto aveludado de cor que varia do verde oliva ao marrom escuro. *Cladosporium spp.* compõem um gênero com mais de 50 espécies, que coloniza os mais diversos ambientes e substratos e seus esporos são disseminados pelo ambiente através do ar. Estudos das relações entre as concentrações de esporos de fungos com sintomas respiratórios têm sido registrados constantemente, tendo *Cladosporium spp.* se apresentado com significativa importância e caracterizando-se como importante alérgeno.

Corynebacterium spp.: as espécies do gênero *Corynebacterium* são bastonetes gram-positivos, curtos, pleomórficos, imóveis, não esporulados, e apresentam uma grande diversificação no requerimento de oxigênio, podendo ser

aeróbias, microaerófilas e anaeróbias facultativas. As corinebactérias pertencem à família *Corynebacteriaceae* e podem se apresentar individualmente, em pares e sob as formas de cocos, bacilos, e filamentos. O gênero *Corynebacterium* é um parasito preferencialmente obrigatório das mucosas ou pele de mamíferos, mas também podem ser isolados a partir de lesões cutâneas específicas. Contudo, as espécies do gênero *Corynebacterium* estão distribuídas em uma ampla gama de ambientes ecológicos como: solo, produtos lácteos, esgoto e superfície de plantas, sendo que algumas delas patógenos para o homem e os animais.

Corynebacterium tuberculostrictum: bactéria Gram-positiva, não móvel, não esporulada, aeróbia e anaeróbia facultativa, cujas células são pleomórfica. *C. tuberculostrictum* foi nomeado, em parte, devido ao perfil de seus ácidos graxos conterem ácido tuberculostearico. Pode ser o provável responsável pela sinusite crônica. Faz parte da flora da pele humana.

Exposição múltipla a antibióticos em internações prolongadas também podem ser fatores de risco para colonização e infecção por *C. tuberculostrictum*, caso a maioria das cepas apresentam multirresistência.

Debaryomyces hansenii: teleomorfo de *Candida famata* é uma levedura de vida livre que ocorre globalmente com extrema tolerância ao estresse salino e desidratação, crescendo melhor sob níveis de sal na água do mar. Sua adaptação ao sal também torna a *D. hansenii* mais frequente em alimentos como queijos e produtos lácteos, além de plantas e solo.

Trata-se de um patógeno oportunista que habita a cavidade oral do homem como comensal. Apesar de ser considerada uma levedura de baixa virulência, foram relatados casos de onicomicoses, candidemia, alveolites, peritonites, endoftalmites, infecções no mediastino e no sistema nervoso central, além de estar associada à infecção relacionada ao cateter intravenoso. Pacientes imunossuprimidos são mais susceptíveis à infecções por *D. hansenii*.

Dermacoccus nishinomiyaensis: são cocos gram positivos, aeróbicos, não esporulados e não encapsulados; organizados aos pares, em tétrades ou em grupos irregulares, colônias lisas, ligeiramente convexas, bordas contínuas e coloração laranja. São encontrados na água e na flora da pele humana.

Granulicatella spp.: são cocos gram-positivos fastidiosos, não esporulados, anaeróbios facultativos, que pertencem à família *Carnobacteriaceae*, anteriormente pertencente ao gênero *Abiotrophia*. É variante nutricionalmente do *Streptococcus*

(NVS), pois necessita de vitamina B6 para seu crescimento ideal. Trata-se de um gênero que compreende três espécies: *G. adiacens*, *G. elegans* e *G. balaenopterae*. Embora a *Granulicatella spp.* faça parte da flora normal do trato respiratório superior, urogenital e gastrointestinal, a sua capacidade de causar doenças clinicamente significativas tem sido cada vez mais reconhecida.

Granulicatella elegans: faz parte da flora normal da cavidade oral humana. Tem sido relacionada como causa de endocardite infecciosa originária da boca, e estima-se que a bactéria esteja presente em aproximadamente 10% da placa bacteriana, podendo causar bacteremia transitória com posterior infecção cardíaca. Todavia, outras partes do trato gastro-intestinal podem servir como sítios primários de colonização, por onde a infecção pode emergir. *G. elegans* tem sido relatada também em sinusite crônica e no sangue, sem um foco primário específico. A ocorrência de *G. elegans* raramente é detectada em amostras clínicas, como sangue.

Kocuria kristinae, *Kocuria varians*, *Kocuria rosea*: *Kocuria spp.* é um membro da família *Micrococcaceae* e consiste em nove espécies, das quais apenas três estão envolvidas com patogenias para o homem, sendo estas: *K. rosea*, *K. varians* e *K. kristinae*. São, em sua maioria, estritamente aeróbios, exceto *K. kristinae* que é aeróbio facultativo. Trata-se de cocos gram-positivos encontrados em tétrades e organizações irregulares, e a maioria das estirpes não é patogênica. São frequentemente encontrados no ambiente (solo, água do mar), e geralmente considerados saprófitas inofensivos que habitam ou contaminam a pele, mucosa e, por vezes, a orofaringe de humanos e animais.

Apesar de sua baixa virulência, estes organismos tendem a ser agentes patogênicos oportunistas em pacientes imunocomprometidos. *Kocuria spp.* são incriminadas como patógenos causadores de bacteremia relacionada ao cateter.

Leclercia adecarboxylata: anteriormente descrita como *Escherichia adecarboxylata*, é um bacilo gram-negativo, aeróbico, móvel, pertencente à família *Enterobacteriaceae*. É um patógeno humano oportunista que fenotipicamente se assemelha a *Escherichia coli*. Raramente é isolado em amostras clínicas e ambientais, mas pode estar presente em infecções de feridas polimicrobianas.

Methylobacterium spp.: são aeróbicos, não móveis, pigmentação rosa. Comumente encontrados nos solos e plantas, alimentam-se de pele morta dos pés humanos e podem habitar estruturas bucais.

Micrococcus luteus: é uma bactéria gram-positiva, aeróbica, de formato esférico, organizadas aos pares, em tétrades ou em pequenas cadeias, são opacas, marcadamente convexas com borda contínua. Pertencente à família das *Micrococcaceae*, o seu habitat natural é normalmente o solo, poeira, água e ar, produtos lácteos, cerveja, além de estarem presentes na microbiota da pele e mucosa humana e animal. Embora não produza nenhuma doença infecciosa é considerado um contaminante nosocomial, ou seja, adquirido numa unidade hospitalar, e normalmente em pessoas com o sistema imunológico comprometido. Além disso, as estirpes identificadas como *Micrococcus spp.* têm sido relatados recentemente em infecções associadas a longa permanência linhas intravenosas, fluidos de diálise peritoneal, derivações ventriculares e próteses.

Moraxella spp.: é uma Proteobacteria pertencente à família Moraxellaceae. São bastonetes, cocobacilares, gram-negativos e não fermentadoras que se assemelham às *Neisserias*. Fazem parte da microbiota normal do trato respiratório superior dos seres humanos e bovinos. Podem ser classificadas como bactérias oportunistas, tornando-se agentes de infecções quando estes estão imunossuprimidos.

Mycelia Sterilia: faz parte de um grupo de fungos filamentosos não-esporulados, que não possuem conídios ou outras células reprodutivas. Portanto, esses fungos não são capazes de proliferar nas condições encontradas na cultura de esporos, contudo são emergentes e oportunistas, podendo causar alergias.

Ochrobactrum anthropi: pertence à família *Brucellaceae*, é um bacilo gram-negativo, aeróbico, de baixa virulência, ubíquo no solo e em ambientes aquosos. É reconhecido como um patógeno oportunista e nosocomial mais frequentemente associados às infecções em pacientes imunodeprimidos. Embora sejam raras as infecções em seres humanos saudáveis, houve inúmeros casos publicados associados com a presença do *O. anthropi* em dispositivos médicos, tais como: centro de cateteres venosos, tubos de drenagem, cateteres intraperitoneal e linhas intravenosas, especialmente em pacientes na área da oncologia. É caracterizado também por um amplo espectro de resistência aos antibióticos.

Pseudomonas spp.: as espécies do gênero *Pseudomonas* são bacilos Gram-negativos, aeróbios e móveis. Possuem necessidades nutricionais mínimas, sobrevivendo em uma grande variedade de ambientes. Encontram-se amplamente

distribuídas no solo e na água (doce e salgada), e podem também fazer parte da microbiota normal do trato intestinal e da pele.

Pseudomonas fluorescens: gram negativos, aeróbicos. Encontradas no solo e na água.

Pseudomonas mendocina: gram negativos, aeróbicos, colônias amarelas. Presentes no solo e na água.

Pseudomonas oryzae: gram negativos, aeróbicos, colônias amarelas. Encontradas no solo e na água.

Pseudomonas stutzeri: gram negativos, ubíquos, classificados como não fermentadores (BNFs), aeróbicos, não esporulados, morfologicamente bacilares, colônias rugosas, aderentes, coloração marrom avermelhada e fáceis de serem removidas de superfícies sólidas. Estão presentes no solo, água doce, marinha, sedimentos e fluido espinhal humano.

Ralstonia picketti: são bacilos gram negativos, aeróbicos, não esporulados. São encontrados na água e no solo; estão associados a infecções no trato respiratório e na formação de biofilmes em tubulações de água.

Roseomonas gilardii: compreende a um grupo de cocobacilos da família Acetobacteraceae, gram-negativo, de crescimento lento, e têm sido isolados de ambiente aquático e de amostras clínicas, como o sangue e feridas. Raramente causam infecção em seres humanos, embora a maioria dos casos tenha sido associada com dispositivos médicos de longa permanência, como catéteres venosos centrais e catéteres de diálise peritoneal.

Rothia mucilaginosa: são cocos gram-positivos, anaeróbios facultativos, encontrado em pares. As colônias apresentam aspecto pegajoso ou de borracha, devido ao material capsular mucilagenoso produzido. Basicamente são isoladas a partir da boca e trato respiratório dos seres humanos, sendo capaz de causar e doenças como endocardite e meningite.

Sphingobacterium multivorum: são bacilos gram negativos, não fermentadores, não esporulados, imóveis e não sofrem hemólise. Morfologicamente as colônias são lisas, convexas, bordas contínuas, de coloração amarela e opaca. Podem ser encontrados na água, no solo, em plantas e estão associados às infecções respiratórias.

Sphingomonas paucimobilis: são bacilos gram negativos, aeróbicos, com coloração amarela e não esporulados. São encontrados na água, no solo e plantas.

Em humanos são patógenos oportunistas, causam infecções urinárias, respiratórias e de pele.

Staphylococcus spp.: a identificação dos estafilococos é baseada em sua morfologia, visualizada em forma de cocos, aos pares, em cachos de uva ou agrupados e não esporulados. As colônias de estafilococos são geralmente lisas, butirosas, maiores, convexas com borda contínua, de coloração variando do branco-porcelana a amarelo podendo apresentar hemólise ou não.

Staphylococcus aureus: são cocos Gram positivos, anaeróbicos facultativos, não esporulados, amarelos e opacos. Estão presentes no trato respiratório superior, especialmente nas narinas. Podem contaminar a pele, membranas mucosas e objetos inanimados, por contato direto ou por aerossol.

Staphylococcus auriculares: são cocos gram positivos, aeróbicos e não esporulados. Fazem parte da flora da pele, orelha e membranas mucosas.

Staphylococcus capitis: são bactérias gram positivas, anaeróbicas facultativas, não esporuladas, colônias lisas, opacas ou brilhantes, com coloração branca ou acizentadas. Fazem parte da microbiota normal do couro cabeludo, face, pescoço e orelhas.

Staphylococcus caprae: cocos gram positivos, anaeróbicos facultativos, não esporulados. Habitam a microbiota da pele.

Staphylococcus chromogenes: são cocos gram positivos, anaeróbicos facultativos, não esporulados, colônias brilhantes, butirosas, de cor amarela e margem contínua. Fazem parte da flora da pele.

Staphylococcus cohnii: são cocos gram positivos, anaeróbicos facultativos, não esporulados, colônias em pares, lisas, opacas ou brilhantes, com coloração amarela e margem contínua. Habitam a microbiota da pele humana.

Staphylococcus epidermidis: são bactérias gram positivas, anaeróbicas facultativas, não esporuladas, arranjadas em cachos e tétrades. Fazem parte da flora normal da pele e da mucosa de seres humanos e animais superiores.

Staphylococcus haemolyticus: são cocos gram positivos, anaeróbicos facultativos, não esporulados, colônias lisas, opacas ou brilhantes, de cor amarela e margem contínua. Fazem parte da flora da pele de seres humanos, normalmente encontrados na axila, períneo e áreas inguinais.

Staphylococcus hominis: são bactérias gram positivas, anaeróbicas facultativas, não esporuladas, colônias lisas, opacas, umbonadas, butirosas e margem contínua, de cor branca-acizentada ou creme para amarela-alaranjada. Fazem parte da flora normal da pele de seres humanos e animais.

Staphylococcus kloosii: cocos gram positivos, aeróbicos, não esporulados com colônias amarelas. São encontrados na pele de cachorros e seus endoparasitas, como pulgas.

Staphylococcus lugdunensis: cocos gram positivos, anaeróbicos facultativos, não esporulados e opacos. São encontrados na flora da pele, peritônio e trato urinário.

Staphylococcus saprophyticus: bactérias gram positivas dispostas em cachos, tétrades ou duplas, anaeróbicos facultativos e não esporulados. Habitam o ar, o solo e estão presentes na microbiota normal da pele e nas mucosas do trato urinário.

Staphylococcus sciuri: são cocos gram positivos, anaeróbicos facultativos, não esporulados, de cor amarela-acizentada. Habitam solos, água, pele de animais e urina humana.

Staphylococcus warneri: são cocos gram positivos arranjados em cachos e tétrades, não esporulados e anaeróbicos facultativos. Fazem parte da flora normal da pele de seres humanos e animais.

2.1.4. Controle ambiental

O controle ambiental é um conjunto de medidas tomadas a fim de garantir a qualidade do ambiente onde são fabricados os medicamentos com os padrões de qualidade exigidos. Estas medidas se estendem desde o controle do ar que circula nas áreas limpas, utensílios e materiais que interagem na fabricação do medicamento até os operadores que participam de todo o processo. Este controle é expresso pelos ensaios microbiológicos do ar, das superfícies e dos operadores dentro da área de produção (BRASIL, 2003).

A prevenção da contaminação microbiana na área de produção segue uma linha de investigação que determinará os principais carreadores de microrganismos e os pontos críticos do processo, além de um estudo dos pontos vulneráveis na linha de produção. É necessário definir medidas corretivas e elaborar um programa

preventivo que inclua a qualificação de fornecedores de insumos e serviços, melhorias no *Lay-out* da fábrica, revisões de procedimentos para o cumprimento das BPF e treinamentos dos operadores que contemplem técnicas de higiene e conduta (AMARAL, 2004).

O controle de contaminação microbiana é ponto fundamental no programa das BPF. Os procedimentos que visam cumprir estas normas são conseguidos com auxílio do projeto de engenharia, propiciando uma produção que minimize a probabilidade da ocorrência de contaminação microbiológica por meio das Boas Práticas de Engenharia (BPE). Os materiais de construção das salas limpas não devem gerar ou reter partículas, e devem apresentar resistência aos agentes de limpeza e sanitização.

O monitoramento do ar pode ser realizado por amostragem passiva ou ativa. No teste passivo, a amostragem é feita por meio da exposição das placas com meio de cultura ao ar durante quatro horas (WHO, 2002). Na amostragem ativa o ensaio é feito pela passagem de um determinado volume de ar por placas contendo meio de cultura apropriado (USP 30, 2007). Para monitoramento de superfícies são empregadas as placas Rodac, cujo tempo de contato com a superfície deve ser padronizado; ou ainda a utilização de *swabs* para a amostragem de superfícies irregulares. São avaliados pisos, paredes e superfícies de equipamentos, preferencialmente próximo às áreas de maior exposição do produto, consideradas as áreas mais críticas, e áreas adjacentes (WHO, 2002; USP 30, 2007).

De acordo com NBR ISO 14644-1 de 2005, a qualidade ambiental da sala limpa ou da operação pode ser influenciada por alguns fatores de risco, como por exemplo: (1) fatores rotineiros de contaminação ambiental (fluxo de ar, partículas em suspensão no ar, liberação de gás, gases perigosos, microrganismos, vibrações, cargas eletrostáticas, contaminação molecular e outros); (2) fluxo de pessoal e de materiais; (3) serviços, manutenção e reparos; (4) procedimentos de limpeza; (5) paradas de emergência e planejadas; (6) expansão e modificações da instalação; (7) frequência de monitoramento dos resultados da limpeza.

A determinação de parâmetros de trabalho, incluindo os limites de alerta e de ação, fundamentam o programa preventivo da contaminação microbiana. A criação de um programa de controle de contaminação microbiana que contemple métodos eficientes para a determinação e controle dos pontos críticos é, portanto,

imprescindível para o cumprimento das Boas Práticas de Fabricação e Controle (BRASIL, 2003).

As áreas de produção devem ser regularmente monitoradas durante as operações e em repouso, a fim de assegurar o cumprimento das especificações da área. Os procedimentos operacionais padrões e os registros das ações desenvolvidas relativos ao monitoramento ambiental devem estar sempre disponíveis (BRASIL, 2003).

As condições das áreas limpas devem, ainda, ser avaliadas em intervalos pré estabelecidos durante as operações de produção, por meio da contagem de partículas viáveis no ar e nas superfícies. Quando forem desenvolvidas operações assépticas, o monitoramento deve ser realizado com maior frequência, de modo a assegurar que o ambiente esteja dentro das especificações. Os resultados do monitoramento ambiental devem ser considerados no momento em que os lotes de produtos acabados forem avaliados para sua aprovação e liberação para o mercado. Da mesma forma, a qualidade do ar em relação ao número de partículas deve ser regularmente avaliada. Em determinados momentos, quando não há operação de produção (após a manutenção, processos de validação, de limpeza ou fumigação), pode haver a necessidade de monitoramentos adicionais (BRASIL, 2003).

Para a classificação de áreas limpas, a Organização Mundial da Saúde (OMS) estabelece os limites para a contaminação microbiológica, no estado ocupacional “em operação” (Tabela 2).

Tabela 2: Limites recomendados para monitoramento microbiológico de áreas limpas durante operação.

Grau	Limites recomendados para contaminação microbiológica			
	Amostra de ar UFC/m ³	Placas de sedimentação (diâm. 90 mm) UFC/4 horas	Placas de contato (diâm. 55 mm) UFC/placa	Teste de contato de luva 5 dedos UFC/luva
A	< 1	< 1	< 1	< 1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	–
D	200	100	50	–

Fonte: OMS (2002).

2.2. Objetivos

Compilar e analisar o perfil microbiológico presente em áreas classificadas e suas possíveis fontes de contaminação, de acordo com as características do microrganismo. Foram analisadas as identificações de microrganismos na Seção de Envasamento e Acondicionamento no período de janeiro a junho de 2013.

2.3. Responsabilidades

2.3.1. Seção de Controle de Qualidade Microbiológico

- Receber e incubar as placas após o a realização dos procedimentos de monitoramento ambiental das áreas produtivas;
- Enviar as placas com contaminação para o Laboratório Fleury;
- Compilar as identificações microbiológicas e disponibilizar os resultados;

2.3.2. Laboratório Fleury

- Realizar análise de identificação e disponibilizar o laudo com os microrganismos encontrados nas amostras.

2.3.3. Garantia da Qualidade

- Elaborar, revisar e aprovar o relatório de estudo do perfil microbiológico das áreas produtivas.

2.4. Metodologia

Este estudo cumpre com as exigências do programa de monitoramento ambiental para salas limpas da Farmacopeia Brasileira e do Guia da Qualidade para Sistemas de Tratamento de Ar e Monitoramento Ambiental na Indústria Farmacêutica, da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), bem como as recomendações da FDA (Food and Drug Administration) para a fabricação de

medicamentos estéreis e produtos biológicos utilizando processo asséptico, requeridas nas Boas Práticas de Fabricação.

2.4.1. Monitoramento Ambiental do Ar

2.4.1.1. Partículas Viáveis

- **Método Volumétrico (Impactação Direta)**

Amostragem de ar por método de impacto direto para placas/cassetes contendo meio de cultura TSA, através do equipamento M Air T (Millipore®) e um volume de amostragem de 1000L. O monitoramento é realizado em repouso e em operação.

Estado ocupacional “em operação”:

Deve ser realizado em áreas classificadas sempre que houver procedimentos referentes às etapas críticas de processamento que ofereçam risco microbiológico ao produto. Exemplos: repiques, conexões e amostragens.

Estado ocupacional “em repouso”:

Deve ser realizado após a recertificação ou após manutenção das áreas classificadas, caso haja quebra de esterilidade.

- **Método por Sedimentação**

É uma coleta passiva de contaminação viável no ar por gravidade, em uma placa de petri aberta contendo meio de cultura TSA. O período de exposição da placa é de no mínimo 1 hora e no máximo 4 horas. Caso o procedimento exceda 4 horas, a placa contendo meio de cultura deverá ser substituída por outra.

Operações críticas de longa duração como o envase asséptico, devem ser monitoradas durante toda a execução das mesmas utilizando uma combinação dos métodos volumétrico e por sedimentação.

2.4.1.2. Monitoramento Microbiológico de Operadores

Verificar se o operador executa corretamente as etapas críticas de forma asséptica. São utilizadas placas Rodac® assépticas, contendo meio de cultura TSA para o monitoramento em pontos específicos do uniforme do operador. Em áreas em

que o operador executa operações sob fluxo unidirecional grau A, como a Seção de Envasamento e Acondicionamento, além do decalque dos dedos, realiza-se também o monitoramento da vestimenta no final do processo (testa, peito e braços).

Para realizar as atividades em área limpa o operador deverá estar previamente qualificado. A qualificação dos operadores e amostradores das áreas classificadas A, B e C é realizada semestralmente.

2.4.1.3. Monitoramento Microbiológico de Superfícies

- **Método por placas de contato (Rodac[®])**

O monitoramento ambiental de superfície é realizado em superfícies regulares após a execução de procedimentos críticos em cabines e módulos de fluxo unidirecional. Todos os pontos de amostragem constam nos formulários de registro dos procedimentos.

- **Método por *Swab***

Monitoramento microbiológico de superfícies após limpeza mensal, através da técnica de amostragem por swab. Todos os pontos de amostragem constam nos formulários de registro deste procedimento.

2.4.2. Armazenamento e leitura das placas de monitoramento

Após a amostragem, as placas são seladas com parafilme, embrulhadas em pacote com dupla embalagem, identificadas e enviadas ao Serviço de Controle de Qualidade para armazenamento. As áreas produtivas são responsáveis pelo preenchimento do Formulário de Registro e Requisição de Análise.

O Serviço de Controle de Qualidade é responsável por receber e verificar as placas quanto à integridade das embalagens, caso tenha alguma inconformidade registrar no campo da requisição enviada pela seção produtora.

As placas são incubadas e identificadas com a data de entrada, no quarto de estufa bacteriológica 32,5 °C ± 2,5 °C por 48 horas. Em seguida, as placas são

novamente incubadas na sala climatizada $22,5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2,5\text{ }^{\circ}\text{C}$ por 72 horas. Após 120 horas de incubação, é realizada a leitura no contador de colônias e registra-se o resultado na requisição enviada pela seção produtora e encaminhada para a Garantia de Qualidade. Se houver crescimento de colônias, as placas são encaminhadas ao Laboratório do Fleury para a identificação dos microorganismos.

2.4.3. Identificação dos Microrganismos

Estudos relacionados à sobrevivência de bactérias aerolizadas têm sido desenvolvidos. Neste âmbito, as bactérias apresentam diferentes tipos de revestimentos: Gram positivas (+) revestidas por uma camada externa de peptidoglicano e as Gram negativas (-) revestidas por uma camada externa de lipopolissacarídeos. As metodologias clássicas de identificação de bactérias baseiam-se na comparação das características morfológicas e fenotípicas do isolado a ser identificado com as espécies conhecidas descritas (Clarridge, 2004). A identificação de bactérias por métodos clássicos pode incluir a análise do crescimento, morfologia e propriedades bioquímicas, serológicas, funcionais e fisiológicas (Brachman e Abrutyn, 2009).

A análise do crescimento utiliza os diferentes requisitos nutricionais para diferenciação das bactérias, sendo determinada a presença/ausência de crescimento e até a forma como cresce a bactéria em meios de cultura específicos (Brachman e Abrutyn, 2009). A composição química dos meios de cultura regula o desenvolvimento da bactéria, sendo conhecidos quais os grupos bacterianos que induzem cada resultado nesses meios.

A análise da morfologia bacteriana incide na diferenciação das bactérias com base na forma, aglomeração celular, cor, textura e por vezes cheiro das colônias, sendo utilizada a coloração diferencial, como por exemplo, a de Gram no microscópio (Brachman e Abrutyn, 2009).

A análise das propriedades bioquímicas das bactérias subordina-se ao uso de testes bioquímicos para diferenciar organismos com base na sua atividade metabólica. É reconhecido que o poder discriminatório da análise depende do número de testes realizados (quantos mais testes, maior é o poder) e que podem ocorrer alterações na atividade metabólica do organismo induzidas pelas condições de crescimento (como a concentração de nutrientes, pH do meio nutriente e a

temperatura de incubação) podendo originar resultados atípicos, tornando pouco confiável este tipo de análise. Os testes geralmente aplicados são resultantes de kits e sistemas automáticos, o que permitiu um acréscimo de rapidez e fiabilidade nesta metodologia (Brachman e Abrutyn, 2009).

Neste estudo, a identificação dos microrganismos foi realizada pelo laboratório do Fleury, através do sistema Vitek[®] (bioMérieux). Este sistema baseia-se nas propriedades bioquímicas dos microrganismos e em reações enzimáticas na presença de substratos específicos.

Os fungos são microrganismos importantes no campo da medicina, fitopatologia, indústria, além de serem ecologicamente importantes como decompositores. São microrganismos ubíquos, encontrados amplamente disseminados no ar, solo e ambientes aquáticos. São seres vivos absorptivos com organização celular e DNA delimitado por um envoltório nuclear. Os fungos que vivem no ar atmosférico são denominados anemófilos, sendo esse habitat o meio de dispersão mais utilizado e bem sucedido desses microrganismos. Assim, dificilmente pode existir ambiente livre de contaminação fúngica, pois esses têm o ar atmosférico como seu principal meio e suportam grandes variações de temperatura, umidade e pH. Sendo assim, são facilmente encontrados em ambientes internos (LACAZ et al., 2002).

A contagem e caracterização dos fungos anemófilos assim como os fatores internos e externos que levam à formação dessa microbiota, são importantes para avaliar se os locais de produção do medicamento - onde também se expõe os funcionários, possuem microbiota fúngica equilibrada para evitar possíveis contaminações e patologias provocadas por fungos oportunistas (CORRÊA, 1998; KNEIFEL, CZECH e KOPP, 2001).

Na indústria farmacêutica, assim como em outros tipos de indústria, como exemplo, a de alimentos, a preservação da qualidade do ar dos ambientes é ponto importante para a garantia asséptica dos medicamentos que a indústria produz. A contaminação ambiental pode trazer várias consequências, principalmente quando esta ocorre no medicamento e este é administrado em pessoas com sistema imunológico alterado, pois poderá acarretar danos imprevisíveis, bem como em pessoas que trabalham neste ambiente, uma vez que, estes são produzidos em ambientes fechados. Portanto, a higiene industrial e um monitoramento microbiológico do ar, asseguram boas condições higiênico-sanitárias evitando

contaminações aos consumidores de seus medicamentos e funcionários expostos (CORRÊA, 1998; KNEIFEL, CZECH e KOPP, 2001).

2.5. Resultados

As amostras que apresentaram crescimento de pelo menos uma colônia, foram enviadas ao Laboratório Fleury para identificação do microrganismo, mesmo que não tenha atingido o limite fora da especificação.

Na seção de envasamento e acondicionamento da linha BOSCH, as mãos esquerda e direita enquadram-se no grau A e os braços esquerdo e direito, testa e peito são classificados no grau B.

Tabela 3 – Monitoramento e identificação microbiológica de operadores na Seção de Envasamento e Acondicionamento, na linha Bosch.

Seção de Envasamento e Acondicionamento – Linha BOSCH										
	Data da ocorrência	Operador	Grau	Resultado (UFC/placa)						Identificação do microrganismo
				Testa	Peito	Braço Dir.	Braço Esq.	Mão Dir.	Mão Esq.	
OPERADORES	03/04/2013	Sandro	A/B	Ausente	6	Ausente	2	Ausente	Ausente	<i>Kocuria rosea</i> ; <i>Micrococcus luteus</i>
	04/04/2013	Sandro	A/B	Ausente	8	1	Ausente	Ausente	Ausente	<i>Brevundimonas diminuta/vesiculares</i>
	26/04/2013	Sandro	A/B	Ausente	6	1	1	Ausente	Ausente	<i>Staphylococcus epidermidis</i> ; <i>Micrococcus luteus</i>
	31/05/2013	Sandro	A/B	1	10	2	14	Ausente	Ausente	<i>Micrococcus luteus</i> ; <i>Corynebacterium spp.</i>
	11/01/2013	Rodrigo M.	A/B	Ausente	3	1	3	Ausente	Ausente	<i>Micrococcus luteus</i> ; <i>Staphylococcus sciuri</i>
	08/02/2013	Rodrigo M.	A/B	Ausente	23	Ausente	15	Ausente	Ausente	<i>Micrococcus luteus</i> ; <i>Pseudomonas stutzeri</i>
	21/02/2013	Rodrigo M.	A/B	1	1	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
	24/02/2013	Rodrigo M.	A/B	Ausente	6	1	Ausente	Ausente	Ausente	<i>Micrococcus luteus</i> ; <i>Staphylococcus haemolyticus</i> ; <i>Staphylococcus hominis</i> ; <i>Kocuria rosea</i>
	24/02/2013	Rodrigo M.	A/B	Ausente	1	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	<i>Granulicatella spp.</i>
	12/03/2013	Rodrigo M.	A/B	Ausente	Ausente	1	2	Ausente	Ausente	<i>Corynebacterium spp.</i>
	05/04/2013	Rodrigo M.	A/B	Ausente	8	2	4	Ausente	Ausente	<i>Micrococcus luteus</i>
	18/02/2013	Lidiane	A/B	NA	NA	NA	NA	1	Ausente	<i>Staphylococcus hominis</i>
	18/02/2013	Lidiane	A/B	1	2	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	<i>Staphylococcus epidermidis</i> ; <i>Micrococcus luteus</i>
	20/02/2013	Lidiane	A/B	2	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	<i>Staphylococcus epidermidis</i>

Seção de Envasamento e Acondicionamento – Linha BOSCH									
Data da ocorrência	Operador	Grau	Resultado (UFC/placa)						Identificação do microorganismo
			Testa	Peito	Braço Dir.	Braço Esq.	Mão Dir.	Mão Esq.	
24/02/2013	Lidiane	A/B	1	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
24/02/2013	Lidiane	A/B	9	Ausente	Ausente	1	Ausente	Ausente	<i>Staphylococcus epidermidis</i> ; <i>Micrococcus luteus</i>
27/05/2013	Lidiane	A/B	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	1	<i>Bacillus spp.</i>
28/05/2013	Lidiane	A/B	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	1	Ausente	<i>Sphingomonas paucimobils</i>
30/05/2013	Lidiane	A/B	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	1	Ausente	<i>Bacillus spp.</i>
31/05/2013	Lidiane	A/B	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	1	1	<i>Micrococcus luteus</i> ; <i>Staphylococcus epidermidis</i>
09/02/2013	Paulo	A/B	1	2	1	Ausente	Ausente	1	<i>Staphylococcus warneri</i> ; <i>Micrococcus luteus</i>
18/02/2013	Paulo	A/B	Ausente	Ausente	1	Ausente	Ausente	Ausente	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
19/02/2013	Paulo	A/B	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	1	<i>Bacillus spp.</i>
21/02/2013	Paulo	A/B	Ausente	Ausente	2	Ausente	Ausente	Ausente	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
25/02/2013	Paulo	A/B	1	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	<i>Staphylococcus cohnii</i>
09/04/2013	Paulo	A/B	Ausente	1	Ausente	Ausente	Ausente	1	<i>Micrococcus luteus</i>
14/01/2013	Rafael	B	1	Ausente	Ausente	3	1	Ausente	<i>Micrococcus luteus</i> ; <i>Staphylococcus warneri</i> ; <i>Bacillus spp.</i>
08/02/2013	Rafael	B	3	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	<i>Staphylococcus hominis</i> ; <i>Staphylococcus capitis</i>
20/02/2013	Rafael	A/B	1	1	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
25/02/2013	Rafael	A/B	Ausente	2	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	<i>Micrococcus luteus</i> ; <i>Staphylococcus hominis</i>
27/05/2013	Rafael	A/B	1	1	Ausente	Ausente	Ausente	1	<i>Bacillus spp.</i>
11/01/2013	Aparecido	B	5	1	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
11/01/2013	Aparecido	B	5	2	Ausente	1	Ausente	Ausente	<i>Staphylococcus warneri</i> ; <i>Micrococcus luteus</i>
18/02/2013	Aparecido	A/B	Ausente	Ausente	1	Ausente	Ausente	Ausente	<i>Staphylococcus hominis</i>
21/02/2013	Aparecido	A/B	1	2	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	<i>Staphylococcus epidermidis</i> ; <i>Acinetobacter Iwoffii</i>
21/02/2013	Aparecido	A/B	Ausente	3	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	<i>Aerococcus viridans</i> ; <i>Micrococcus luteus</i>
08/04/2013	Aparecido	A/B	NA	NA	NA	NA	5	2	<i>Kocuria rosea</i> ; <i>Staphylococcus capitis</i>
08/04/2013	Aparecido	A/B	Ausente	Ausente	Ausente	1	5	Ausente	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
26/04/2013	Aparecido	A/B	1	1	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	<i>Micrococcus luteus</i> ; <i>Staphylococcus epidermidis</i>

OPERADORES

Seção de Envasamento e Acondicionamento – Linha BOSCH									
Data da ocorrência	Operador	Grau	Resultado (UFC/placa)						Identificação do microrganismo
			Testa	Peito	Braço Dir.	Braço Esq.	Mão Dir.	Mão Esq.	
02/05/2013	Aparecido	A/B	Ausente	Ausente	Ausente	1	1	Ausente	<i>Staphylococcus auricularis</i>
09/05/2013	Aparecido	A/B	NA	NA	NA	NA	1	Ausente	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
09/05/2013	Aparecido	A/B	Ausente	9	2	2	Ausente	Ausente	<i>Micrococcus luteus</i> ; <i>Bacillus spp.</i> ; <i>Sphingomonas paucimobilis</i>
20/05/2013	Aparecido	A/B	Ausente	8	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	<i>Staphylococcus epidermidis</i> ; <i>Corynebacterium spp.</i>
21/05/2013	Aparecido	A/B	NA	NA	NA	NA	Ausente	1	<i>Staphylococcus capitis</i>
21/05/2013	Aparecido	A/B	NA	NA	NA	NA	Ausente	1	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
27/05/2013	Aparecido	A/B	1	Ausente	Ausente	1	1	1	<i>Bacillus spp.</i>
29/05/2013	Aparecido	A/B	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	2	<i>Bacillus spp.</i>
01/06/2013	Aparecido	A/B	NA	NA	NA	NA	Ausente	12	<i>Micrococcus luteus</i>
01/06/2013	Aparecido	A/B	2	Ausente	Ausente	7	Ausente	Ausente	<i>Staphylococcus epidermidis</i> ; <i>Staphylococcus saprophyticus</i>
10/01/2013	Debora B.	B	9	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
08/02/2013	Debora B.	B	4	Ausente	2	1	Ausente	Ausente	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
20/02/2013	Debora B.	A/B	3	4	Ausente	1	Ausente	Ausente	<i>Staphylococcus epidermidis</i> ; <i>Pseudomonas stutzeri</i>
25/02/2013	Debora B.	A/B	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	1	<i>Pseudomonas stutzeri</i>
08/04/2013	Debora B.	A/B	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	1	Ausente	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
09/05/2013	Debora B.	A/B	Ausente	1	Ausente	Ausente	1	1	<i>Corynebacterium spp.</i> ; <i>Micrococcus luteus</i>
27/05/2013	Debora B.	A/B	3	Ausente	Ausente	Ausente	1	Ausente	<i>Bacillus spp.</i>
27/05/2013	Debora B.	A/B	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	1	<i>Staphylococcus capitis</i>
01/06/2013	Debora B.	A/B	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	1	<i>Micrococcus luteus</i>
10/01/2013	Winston	B	Ausente	6	4	4	Ausente	Ausente	<i>Staphylococcus capitis</i> ; <i>Arthrobacter spp.</i> ; <i>Micrococcus luteus</i>
21/02/2013	Winston	A/B	Ausente	1	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	<i>Staphylococcus warneri</i>
28/05/2013	Winston	A/B	Ausente	Ausente	1	Ausente	1	Ausente	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
31/05/2013	Renato	A/B	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	1	Ausente	<i>Bacillus spp.</i>

OPERADORES

Tabela 4 – Monitoramento e identificação microbiológica de superfícies pelo método de placas de contato (Rodac®) na Seção de Envasamento e Acondicionamento, na linha Bosch.

Seção de Envasamento e Acondicionamento – Linha BOSCH					
SUPERFÍCIE (Rodac®)	Data da ocorrência	Local	Grau	Resultado	Identificação do microrganismo
				(UFC/placa) 120 horas	
	15/03/2013	Próximo à Dosadora - Ponto 2	A	100	<i>Bacillus spp.</i>
	07/05/2013	Panela de Tampas - Ponto 3	A	1	<i>Bacillus spp.</i>
	21/05/2013	Próximo à Dosadora - Ponto 2	A	1	<i>Staphylococcus warneri</i>
	31/05/2013	Próximo à Dosadora - Ponto 2	A	1	<i>Micrococcus luteus</i>

Tabela 5 – Monitoramento e identificação microbiológica de partículas viáveis em operação pelo método volumétrico (impactação direta) e de sedimentação na Seção de Envasamento e Acondicionamento, na linha Bosch.

Seção de Envasamento e Acondicionamento – Linha BOSCH						
VIÁVEIS (OPERAÇÃO)	Data da ocorrência	Local	Grau	Método	Resultado	Identificação do microrganismo
					(UFC/m ³) 120 horas	
	14/01/2013	Módulo Dosadora - Ponto P2 (Início)	A	Volumétrico	2	<i>Micrococcus luteus</i>
	11/05/2013	Módulo Dosadora - Ponto P2 (Meio)	A	Volumétrico	1	<i>Staphylococcus cohnii</i>
	11/01/2013	Módulo Dosadora - Ponto P2 (Fim)	A	Volumétrico	1	<i>Debaryomyces hansenii</i>
	20/02/2013	Módulo Dosadora - Ponto P2 (Fim)	A	Volumétrico	1	<i>Micrococcus luteus</i>
	11/04/2013	Módulo Próximo a Panela - Ponto P3 (Início)	A	Volumétrico	1	<i>Bacillus spp.</i>
	02/05/2013	Módulo Pulmão de Entrada - Ponto P1 (Início)	A	Sedimentação	1	<i>Moraxella spp.</i>
	02/05/2013	Módulo Pulmão de Entrada - Ponto P1 (meio)	A	Sedimentação	6	<i>Micrococcus luteus</i>
	18/02/2013	Próximo à Canaleta	B	Volumétrico	1	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
	21/02/2013	Próximo à Canaleta	B	Volumétrico	2	<i>Staphylococcus hominis;</i> <i>Roseomonas gilardii</i>
	26/04/2013	Próximo à Canaleta	B	Volumétrico	1	<i>Micrococcus luteus</i>
	07/05/2013	Próximo à Canaleta	B	Volumétrico	2	<i>Micrococcus luteus;</i> <i>Staphylococcus lugdunensis</i>
	11/05/2013	Próximo à Canaleta	B	Volumétrico	1	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
	18/02/2013	Recepção de Produto (início)	*	Sedimentação	2	<i>Pseudomonas fluorescens</i>
	24/02/2013	Recepção de Produto (início)	*	Sedimentação	3	<i>Alloiococcus otitidis;</i> <i>Acinetobacter lwoffii</i>
	04/04/2013	Recepção de Produto (início)	*	Sedimentação	2	<i>Sphingomonas paucimobilis</i>
	08/04/2013	Recepção de Produto (início)	*	Sedimentação	1	<i>Acinetobacter lwoffii</i>
	11/04/2013	Recepção de Produto (início)	*	Sedimentação	1	<i>Pseudomonas fluorescens</i>

Seção de Envasamento e Acondicionamento – Linha BOSCH						
	Data da ocorrência	Local	Grau	Método	Resultado	Identificação do microorganismo
					(UFC/m ³) 120 horas	
VIÁVEIS (OPERAÇÃO)	16/05/2013	Recepção de Produto (início)	*	Sedimentação	25	<i>Bacillus spp., Micrococcus luteus</i>
	21/02/2013	Recepção de Produto (meio)	*	Sedimentação	2	<i>Pseudomonas fluorescens</i>
	08/04/2013	Recepção de Produto (meio)	*	Sedimentação	6	<i>Corynebacterium spp.; Pseudomonas fluorescens; Kocuria rosea</i>
	09/04/2013	Recepção de Produto (meio)	*	Sedimentação	3	<i>Sphingobacterium multivorum</i>
	08/04/2013	Atrás da panela de selos (meio)	C	Volumétrico	2	<i>Micrococcus luteus</i>
	21/05/2013	Recepção de produto (início)	*	Sedimentação	1	<i>Micrococcus luteus</i>
	21/05/2013	Próximo à Canaleta	B	Volumétrico	1	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
	22/05/2013	Próximo à Canaleta	B	Volumétrico	2	<i>Micrococcus luteus; Staphylococcus hominis</i>
	27/05/2013	Módulo Dosadora - Ponto P2 (Meio)	A	Volumétrico	1	<i>Staphylococcus capitis</i>
	29/05/2013	Próximo à Canaleta	B	Volumétrico	1	<i>Staphylococcus capitis</i>
	30/05/2013	Recepção de Produto (fim)	*	Sedimentação	1	<i>Sphingomonas paucimobilis</i>
	31/05/2013	Próximo à Canaleta	B	Volumétrico	1	<i>Granulicatella elegans</i>
	31/05/2013	Recepção de Produto (início)	*	Sedimentação	1	<i>Brevundimonas vesiculares</i>
	31/05/2013	Próximo à Canaleta	B	Volumétrico	1	<i>Micrococcus luteus</i>
	31/05/2013	Próximo à Canaleta	B	Volumétrico	2	<i>Micrococcus luteus; Staphylococcus warneri</i>
	01/06/2013	Recepção de Produto (início)	*	Sedimentação	1	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
	01/06/2013	Próximo à Canaleta	B	Volumétrico	2	<i>Staphylococcus capitis</i>
	01/06/2013	Recepção de Produto (início)	*	Sedimentação	1	<i>Micrococcus luteus</i>
02/06/2013	Recepção de Produto (início)	*	Sedimentação	1	<i>Micrococcus luteus</i>	

* Área não classificada.

Tabela 6 – Monitoramento e identificação microbiológica de partículas viáveis em repouso pelo método volumétrico (impactação direta) na Seção de Envasamento e Acondicionamento, na linha Bosch.

Seção de Envasamento e Acondicionamento – Linha BOSCH						
	Data da ocorrência	Local	Grau	Método	Resultado	Identificação do microorganismo
					(UFC/m ³) 120 horas	
VIÁVEIS (REPOUSO)	16/02/2013	Sala de Recravação - Ponto 27	C	Volumétrico	1	<i>Staphylococcus hominis</i>
	16/02/2013	Vestiário 2 - Ponto 37	C	Volumétrico	1	<i>Pseudomonas oryzihabitans</i>
	15/03/2013	Vestiário 2 - Ponto 37	C	Volumétrico	5	<i>Micrococcus luteus; Aerococcus viridans</i>
	28/03/2013	Sala de Recravação - Ponto 27	C	Volumétrico	1	<i>Micrococcus luteus</i>
	29/04/2013	Vestiário 3 - Ponto 51	C	Volumétrico	1	<i>Micrococcus luteus</i>

15/03/2013	Vestiário 1 - Ponto 46	D	Volumétrico	4	<i>Corynebacterium spp.</i>
29/04/2013	Vestiário 1 - Ponto 46	D	Volumétrico	1	<i>Micrococcus luteus</i>

Na seção de envasamento e acondicionamento da linha BAUSCH, as mãos esquerda e direita enquadram-se no grau A e os braços esquerdo e direito, testa e peito são classificados no grau C.

Tabela 7 – Monitoramento e identificação microbiológica de operadores na Seção de Envasamento e Acondicionamento, na linha Bausch.

Seção de Envasamento e Acondicionamento – Linha BAUSCH										
Data da ocorrência	Operador	Grau	Resultado (UFC/placa)						Identificação do microrganismo	
			Testa	Peito	Braço Dir.	Braço Esq.	Mão Dir.	Mão Esq.		
25/02/2013	Sandro	C	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	1	<i>Ochrobactrum anthropi</i>
27/02/2013	Sandro	A/C	Ausente	Ausente	Ausente	1	Ausente	Ausente	Ausente	<i>Micrococcus luteus</i>
19/03/2013	Sandro	A/C	Ausente	3	2	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	<i>Kocuria varians</i>
23/03/2013	Sandro	A/C	2	2	2	28	Ausente	Ausente	Ausente	<i>Cladosporium spp.; Staphylococcus hominis; Pseudomonas mendocina; Kocuria rosea; Kocuria kristinae; Corynebacterium spp.</i>
10/05/2013	Sandro	A/C	Ausente	5	Ausente	1	Ausente	Ausente	Ausente	<i>Micrococcus luteus</i>
13/05/2013	Sandro	A/C	Ausente	6	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	<i>Corynebacterium spp.</i>
23/05/2013	Sandro	A/C	1	3	1	Ausente	1	Ausente	Ausente	<i>Staphylococcus capitis</i>
14/02/2013	Rodrigo M.	A/C	Ausente	3	Ausente	2	Ausente	Ausente	Ausente	<i>Micrococcus luteus; Brevundimonas diminuta/vesicularis</i>
25/03/2013	Rodrigo M.	A/C	Ausente	4	2	2	Ausente	Ausente	Ausente	<i>Kocuria rosea; Kocuria kristinae</i>
11/04/2013	Rodrigo M.	A/C	1	Ausente	1	1	Ausente	Ausente	Ausente	<i>Bacillus spp.</i>
02/05/2013	Rodrigo M.	A/C	1	10	1	Ausente	1	Ausente	Ausente	<i>Sphingomonas paucimobilis; Corynebacterium spp.</i>
03/05/2013	Rodrigo M.	A/C	Ausente	6	Ausente	1	Ausente	Ausente	Ausente	<i>Brevundimonas vesicularis</i>
27/05/2013	Rodrigo M.	A/C	1	1	2	Ausente	Ausente	1	Ausente	<i>Corynebacterium spp.</i>
03/06/2013	Rodrigo M.	A/C	Ausente	Ausente	1	1	2	Ausente	Ausente	<i>Bacillus spp.</i>
14/06/2013	Rodrigo M.	A/C	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	1	Ausente	Ausente	<i>Bacillus spp.</i>
20/06/2013	Rodrigo M.	A/C	Ausente	31	1	1	Ausente	Ausente	Ausente	<i>Staphylococcus epidermidis; Micrococcus luteus</i>
03/04/2013	Lidiane	A/C	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	2	Ausente	Ausente	<i>Bacillus spp.</i>
18/04/2013	Lidiane	A/C	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	1	Ausente	Ausente	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
23/04/2013	Lidiane	A/C	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Incontável	Ausente	<i>Bacillus spp.</i>
23/05/2013	Lidiane	A/C	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	1	Ausente	Ausente	<i>Staphylococcus epidermidis</i>

Data da ocorrência	Operador	Grau	Resultado (UFC/placa)						Identificação do microrganismo
			Testa	Peito	Braço Dir.	Braço Esq.	Mão Dir.	Mão Esq.	
14/02/2013	Paulo	A/C	1	1	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	<i>Corynebacterium tuberculostearicum</i> ; <i>Micrococcus luteus</i>
13/02/2013	Rafael	A/C	32	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
17/04/2013	Rafael	A/C	Ausente	Ausente	Ausente	1	1	Ausente	<i>Staphylococcus warneri</i>
29/04/2013	Rafael	A/C	Ausente	8	Ausente	1	1	2	<i>Staphylococcus hominis</i>
11/05/2013	Rafael	A/C	Ausente	1	2	Ausente	Ausente	1	<i>Staphylococcus hominis</i>
09/02/2013	Aparecido	A/C	6	Ausente	3	Ausente	Ausente	Ausente	<i>Micrococcus luteus</i> ; <i>Staphylococcus haemolyticus</i> ; <i>Staphylococcus warneri</i>
12/02/2013	Aparecido	A/C	4	Ausente	1	1	1	Ausente	<i>Staphylococcus capitis</i>
13/02/2013	Aparecido	A/C	7	2	Ausente	Ausente	3	Ausente	<i>Staphylococcus aureus</i>
25/02/2013	Aparecido	A	Ausente	Ausente	3	Ausente	Ausente	Ausente	<i>Micrococcus luteus</i> ; <i>Kocuria rosea</i>
27/02/2013	Aparecido	A/C	Ausente	Ausente	1	Ausente	Ausente	Ausente	<i>Staphylococcus capitis</i>
27/02/2013	Aparecido	A/C	Ausente	Ausente	Ausente	1	Ausente	Ausente	<i>Staphylococcus cohnii</i>
16/04/2013	Aparecido	A/C	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	1	<i>Bacillus spp.</i>
22/04/2013	Aparecido	A/C	2	2	4	Ausente	Ausente	Ausente	<i>Staphylococcus spp.</i>
10/05/2013	Aparecido	A/C	6	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	<i>Staphylococcus hominis</i> ; <i>Micrococcus luteus</i>
13/05/2013	Aparecido	A/C	NA	NA	NA	NA	1	Ausente	<i>Micrococcus luteus</i>
23/05/2013	Aparecido	A/C	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	1	Ausente	<i>Bacillus spp.</i>
29/05/2013	Aparecido	A/C	NA	NA	NA	NA	1	Ausente	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
04/06/2013	Aparecido	A/C	67	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
14/06/2013	Aparecido	A/C	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	1	<i>Bacillus spp.</i>
26/06/2013	Aparecido	A/C	Incontável	1	1	Ausente	Ausente	Ausente	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
12/02/2013	Debora B.	A/C	7	Ausente	1	1	1	Ausente	<i>Staphylococcus spp.</i> ; <i>Staphylococcus haemolyticus</i>
12/02/2013	Debora B.	A/C	5	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	<i>Staphylococcus epidermidis</i> ; <i>Sphingomonas paucimobilis</i>
27/02/2013	Debora B.	A/C	Ausente	2	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
25/03/2013	Debora B.	A/C	2	Ausente	Ausente	Ausente	1	Ausente	<i>Staphylococcus epidermidis</i> ; <i>Micrococcus luteus</i>
19/04/2013	Debora B.	A/C	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	1	Ausente	<i>Bacillus spp.</i>
09/02/2013	Winston	A/C	1	2	Ausente	Ausente	1	Ausente	<i>Micrococcus luteus</i>
29/04/2013	Winston	A/C	1	2	1	2	2	Ausente	<i>Staphylococcus hominis</i> ; <i>Staphylococcus epidermidis</i>

OPERADORES

Seção de Envasamento e Acondicionamento – Linha BAUSCH										
OPERADORES	Data da ocorrência	Operador	Grau	Resultado (UFC/placa)						Identificação do microrganismo
				Testa	Peito	Braço Dir.	Braço Esq.	Mão Dir.	Mão Esq.	
	13/02/2013	Hélio	A/C	3	Ausente	2	2	Ausente	Ausente	<i>Staphylococcus lugdunensis</i> ; <i>Staphylococcus cohnii</i>
	25/03/2013	Hélio	A/C	Ausente	Ausente	1	Ausente	Ausente	Ausente	<i>Bacillus spp.</i>
	11/03/2013	Marcos Nezzi	A/C	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	2	13	<i>Pseudomonas oryzihabitans</i>
	02/04/2013	Marcos Nezzi	A/C	1	1	Ausente	Ausente	4	5	<i>Staphylococcus caprae</i> ; <i>Staphylococcus chromogenes</i>

Tabela 8 – Monitoramento e identificação microbiológica de superfícies pelo método de placas de contato (Rodac®) na Seção de Envasamento e Acondicionamento, na linha Bausch.

Seção de Envasamento e Acondicionamento – Linha BAUSCH					
SUPERFÍCIE (Rodac®)	Data da ocorrência	Local	Grau	Resultado	Identificação do microrganismo
				(UFC/placa) 120 horas	
	15/04/2013	Próximo à Dosadora - Ponto 2	A	1	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
	28/05/2013	Mesa de Apoio - Ponto 3	A	1	<i>Staphylococcus hominis</i>
	20/06/2013	Próximo à Dosadora - Ponto 2	C	2	<i>Pseudomonas fluorescens</i>

Tabela 9 – Monitoramento e identificação microbiológica de partículas viáveis em operação pelo método volumétrico (impactação direta) e de sedimentação na Seção de Envasamento e Acondicionamento, na linha Bausch.

Seção de Envasamento e Acondicionamento – Linha BAUSCH						
VIÁVEIS (OPERAÇÃO)	Data da ocorrência	Local	Grau	Método	Resultado	Identificação do microrganismo
					(UFC/placa) 120 horas	
	22/06/2013	Módulo dosadora - Ponto 2 (fim)	A	Volumétrico	1	<i>Micrococcus luteus</i>
	28/05/2013	Próx. Esteira transf. - Ponto 5 (meio)	C	Volumétrico	2	<i>Micrococcus luteus</i>
	30/05/2013	Próx. Esteira transf. - Ponto 5 (meio)	C	Volumétrico	1	<i>Corynebacterium spp.</i>
	03/06/2013	Próx. Esteira transf. - Ponto 5 (meio)	C	Volumétrico	1	<i>Micrococcus luteus</i>
	20/06/2013	Próx. Esteira transf. - Ponto 5 (meio)	C	Volumétrico	3	<i>Micrococcus luteus</i>
	03/06/2013	Mód. Recravação - Ponto 1 (início)	A	Sedimentação	1	<i>Kocuria varians</i>
	20/06/2013	Mód. Recravação - Ponto 1 (início)	A	Sedimentação	1	<i>Micrococcus luteus</i>
	24/06/2013	Mód. Recravação - Ponto 1 (meio)	A	Sedimentação	9	<i>Bacillus spp.</i> ; <i>Micrococcus luteus</i>
	27/05/2013	Recepção de produto - Ponto 2 (início)	C	Sedimentação	5	<i>Staphylococcus warneri</i> ; <i>Micrococcus luteus</i>
	28/05/2013	Recepção de produto - Ponto 2 (início)	C	Sedimentação	1	<i>Micrococcus luteus</i>
	30/05/2013	Recepção de produto - Ponto 2 (início)	C	Sedimentação	2	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
	03/06/2013	Recepção de produto - Ponto 2 (início)	C	Sedimentação	1	<i>Micrococcus luteus</i>

Seção de Envasamento e Acondicionamento – Linha BAUSCH						
Data da ocorrência	Local	Grau	Método	Resultado	Identificação do microrganismo	
				(UFC/placa) 120 horas		
20/06/2013	Recepção de produto - Ponto 2 (início)	C	Sedimentação	2	<i>Micrococcus luteus</i>	
24/06/2013	Recepção de produto - Ponto 2 (início)	C	Sedimentação	1	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	
28/05/2013	Recepção de produto - Ponto 2 (meio)	C	Sedimentação	1	<i>Micrococcus luteus</i>	
30/05/2013	Recepção de produto - Ponto 2 (meio)	C	Sedimentação	1	<i>Bacillus spp.</i>	
03/06/2013	Recepção de produto - Ponto 2 (meio)	C	Sedimentação	1	<i>Brevundimonas diminuta</i>	
06/06/2013	Recepção de produto - Ponto 2 (meio)	C	Sedimentação	1	<i>Micrococcus luteus</i>	
20/06/2013	Recepção de produto - Ponto 2 (fim)	C	Sedimentação	1	<i>Micrococcus luteus</i>	
12/02/2013	Próximo à esteira de transferência - Ponto 5 (Meio)	C	Volumétrico	1	<i>Micrococcus luteus</i>	
25/02/2013	Próximo à esteira de transferência - Ponto 5 (Meio)	C	Volumétrico	2	<i>Pseudomonas stutzeri</i> ; <i>Micrococcus luteus</i>	
27/02/2013	Próximo à esteira de transferência - Ponto 5 (Meio)	C	Volumétrico	1	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	
28/02/2013	Próximo à esteira de transferência - Ponto 5 (Meio)	C	Volumétrico	4	<i>Micrococcus luteus</i>	
11/03/2013	Próximo à esteira de transferência - Ponto 5 (Meio)	C	Volumétrico	4	<i>Micrococcus luteus</i> ; <i>Staphylococcus capitis</i> ; <i>Ralstonia picketti</i>	
19/03/2013	Próximo à esteira de transferência - Ponto 5 (Meio)	C	Volumétrico	1	<i>Staphylococcus capitis</i>	
01/04/2013	Próximo à esteira de transferência - Ponto 5 (Meio)	C	Volumétrico	1	<i>Staphylococcus warneri</i>	
02/04/2013	Próximo à esteira de transferência - Ponto 5 (Meio)	C	Volumétrico	8	<i>Corynebacterium spp.</i> ; <i>Micrococcus luteus</i> ; <i>Staphylococcus haemolyticus</i>	
22/04/2013	Próximo à esteira de transferência - Ponto 5 (Meio)	C	Volumétrico	1	<i>Corynebacterium spp.</i>	
03/05/2013	Próximo à esteira de transferência - Ponto 5 (Meio)	C	Volumétrico	3	<i>Micrococcus luteus</i>	
10/05/2013	Próximo à esteira de transferência - Ponto 5 (Meio)	C	Volumétrico	1	<i>Staphylococcus urealyticum</i>	
10/05/2013	Próximo à esteira de transferência - Ponto 5 (Meio)	C	Volumétrico	3	<i>Staphylococcus saprophyticus</i> ; <i>Staphylococcus haemolyticus</i>	
23/05/2013	Próximo à esteira de transferência - Ponto 5 (Meio)	C	Volumétrico	1	<i>Micrococcus luteus</i>	
11/02/2013	Pass through de entrada - Ponto P1 a 5 (Fim)	C	Volumétrico	2	<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	
12/02/2013	Pass through de entrada - Ponto P5 (Fim)	C	Volumétrico	1	<i>Kocuria varians</i>	
15/04/2013	Pass through de entrada - Ponto P5 (Fim)	C	Volumétrico	1	<i>Micrococcus luteus</i>	
24/05/2013	Módulo Recravação - Ponto 1 (Início)	A	Volumétrico	1	<i>Micrococcus luteus</i>	
24/05/2013	Módulo Recravação - Ponto 1 (Início)	A	Sedimentação	1	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	

VIÁVEIS (OPERAÇÃO)

Seção de Envasamento e Acondicionamento – Linha BAUSCH						
Data da ocorrência	Local	Grau	Método	Resultado	Identificação do microrganismo	
				(UFC/placa) 120 horas		
08/02/2013	Módulo Recravação - Ponto 1 (Fim)	A	Sedimentação	1	<i>Candida haemulonii</i>	
11/02/2013	Recepção de produto - Ponto 2 (Início)	C	Sedimentação	5	<i>Roseomonas gilardii</i>	
25/02/2013	Recepção de produto - Ponto P2 (Início)	C	Sedimentação	1	<i>Staphylococcus hominis</i>	
27/02/2013	Recepção de produto - Ponto 2 (Início)	C	Sedimentação	2	<i>Micrococcus luteus</i>	
28/02/2013	Recepção de produto - Ponto 2 (Início)	C	Sedimentação	2	<i>Staphylococcus aureus;</i> <i>Staphylococcus haemolyticus</i>	
07/03/2013	Recepção de produto - Ponto 2 (Início)	C	Sedimentação	21	<i>Pseudomonas fluorescens;</i> <i>Staphylococcus aureus</i>	
17/03/2013	Recepção de produto - Ponto 2 (Início)	C	Sedimentação	1	<i>Bacillus spp.</i>	
18/03/2013	Recepção de produto - Ponto 2 (Início)	C	Sedimentação	100	<i>Bacillus spp.</i>	
19/03/2013	Recepção de produto - Ponto 2 (Início)	C	Sedimentação	1	<i>Bacillus spp.</i>	
20/03/2013	Recepção de produto - Ponto 2 (Início)	C	Sedimentação	3	<i>Bacillus spp.</i>	
23/03/2013	Recepção de produto - Ponto 2 (Início)	C	Sedimentação	2	<i>Dermaococcus nishinomiyensis;</i> <i>Bacillus spp.</i>	
25/03/2013	Recepção de produto - Ponto 2 (Início)	C	Sedimentação	100	<i>Sphingomonas paucimobilis;</i> <i>Pseudomonas fluorescens</i>	
26/03/2013	Recepção de produto - Ponto 2 (Início)	C	Sedimentação	1	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	
01/04/2013	Recepção de produto - Ponto 2 (Início)	C	Sedimentação	3	<i>Bacillus spp.;</i> <i>Micrococcus luteus;</i> <i>Corynebacterium spp.</i>	
02/04/2013	Recepção de produto - Ponto 2 (Início)	C	Sedimentação	1	<i>Brevundimonas vesicularis</i>	
12/04/2013	Recepção de produto - Ponto 2 (Início)	C	Sedimentação	1	<i>Staphylococcus cohnii</i>	
15/04/2013	Recepção de produto - Ponto 2 (Início)	C	Sedimentação	4	<i>Micrococcus luteus;</i> <i>Bacillus spp.</i>	
17/04/2013	Recepção de produto - Ponto 2 (Início)	C	Sedimentação	2	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	
25/04/2013	Recepção de produto - Ponto 2 (Início)	C	Sedimentação	1	<i>Pseudomonas fluorescens</i>	
29/04/2013	Recepção de produto - Ponto P2 (Início)	C	Sedimentação	9	<i>Pseudomonas fluorescens;</i> <i>Staphylococcus warneri</i>	
09/05/2013	Recepção de produto - Ponto P2 (Início)	C	Sedimentação	2	<i>Bacillus sp.</i>	
13/05/2013	Recepção de produto - Ponto 2 (Início)	C	Sedimentação	1	<i>Micrococcus luteus</i>	
14/05/2013	Recepção de produto - Ponto 2 (Início)	C	Sedimentação	3	<i>Staphylococcus epidermidis;</i> <i>Micrococcus luteus</i>	
25/02/2013	Recepção de produto - Ponto 2 (Meio)	C	Sedimentação	4	<i>Kocuria kristinae;</i> <i>Acinetobacter lwoffii</i>	
28/02/2013	Recepção de produto - Ponto 2 (Meio)	C	Sedimentação	5	<i>Sphingomonas paucimobilis;</i> <i>Acinetobacter lwoffii</i>	
13/03/2013	Recepção de produto - Ponto 2 (Meio)	C	Sedimentação	1	<i>Pseudomonas fluorescens</i>	
17/03/2013	Recepção de produto - Ponto 2 (Meio)	C	Sedimentação	1	<i>Staphylococcus kloosii</i>	

VIÁVEIS (OPERAÇÃO)

Seção de Envasamento e Acondicionamento – Linha BAUSCH						
VIÁVEIS (OPERAÇÃO)	Data da ocorrência	Local	Grau	Método	Resultado (UFC/placa) 120 horas	Identificação do microrganismo
	20/03/2013	Recepção de produto - Ponto 2 (Meio)	C	Sedimentação	100	<i>Methylobacterium spp.</i>
	01/04/2013	Recepção de produto - Ponto 2 (Meio)	C	Sedimentação	1	<i>Sphingomonas paucimobilis</i>
	09/02/2013	Recepção de produto - Ponto 2 (fim)	C	Sedimentação	5	<i>Micrococcus luteus;</i> <i>Staphylococcus warneri;</i> <i>Staphylococcus cohnii</i>
	11/02/2013	Recepção de produto - Ponto 2 (fim)	C	Sedimentação	10	<i>Staphylococcus cohnii;</i> <i>Staphylococcus saprophyticus;</i> <i>Micrococcus luteus</i>
	12/02/2013	Recepção de produto - Ponto 2 (fim)	C	Sedimentação	2	<i>Staphylococcus cohnii</i>
	13/02/2013	Recepção de produto - Ponto 2 (fim)	C	Sedimentação	7	<i>Kocuria rosea;</i> <i>Micrococcus luteus;</i> <i>Staphylococcus cohnii</i>
	17/03/2013	Recepção de produto - Ponto 2 (fim)	C	Sedimentação	1	<i>Pseudomonas pseudoalcaligenes;</i> <i>Staphylococcus warneri</i>
	12/04/2013	Recepção de produto - Ponto 2 (fim)	C	Sedimentação	1	<i>Kocuria rosea</i>
	18/04/2013	Recepção de produto - Ponto 2 (fim)	C	Sedimentação	1	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
19/04/2013	Recepção de produto - Ponto 2 (fim)	C	Sedimentação	4	<i>Micrococcus luteus;</i> <i>Staphylococcus kloosii;</i> <i>Staphylococcus hominis</i>	

Tabela 10 – Monitoramento e identificação microbiológica de partículas viáveis em repouso pelo método volumétrico (impactação direta) e de sedimentação na Seção de Envasamento e Acondicionamento, na linha Bausch.

VIÁVEIS (REPOUSO)	Data da ocorrência	Local	Grau	Método	Resultado (UFC/placa) 120 horas	Identificação do microrganismo
	08/04/2013	Vestiário 2 - Ponto 15	C	Volumétrico	3	<i>Aerococcus viridans</i>
	22/02/13	Antecâmara (AC) - Ponto 43	D	Volumétrico	10	<i>Micrococcus luteus;</i> <i>Staphylococcus caprae;</i> <i>Staphylococcus aureus;</i> <i>Leclercia adecarboxylata</i>
	08/04/2013	Acesso à antecâmara (AC) - Ponto 48	D	Volumétrico	15	<i>Micrococcus luteus;</i> <i>Rothia mucilaginoso</i>
	08/04/2013	Vestiário 1 - Ponto 24	D	Volumétrico	6	<i>Micrococcus luteus</i>
	06/05/2013	Antecâmara (AC) - Ponto 43	D	Volumétrico	3	<i>Micrococcus luteus;</i> <i>Staphylococcus epidermidis;</i> <i>Mycelia sterilia</i>
	06/05/2013	Acesso à antecâmara (AC) - Ponto 48	D	Volumétrico	2	<i>Staphylococcus haemolyticus;</i> <i>Micrococcus luteus</i>
	22/02/2013	Antecâmara (AC) - Ponto 43	D	Sedimentação	1	<i>Sphingomonas paucimobilis</i>
	22/02/2013	Acesso à antecâmara (AC) - Ponto 48	D	Sedimentação	2	<i>Staphylococcus epidermidis</i>

Tabela 11: Monitoramento ambiental da Seção de Envasamento e Acondicionamento, linha BOSCH.

Seção de Envasamento e Acondicionamento - BOSCH			
OPERADORES		VIÁVEIS EM OPERAÇÃO	
Identificação do microrganismo	Frequência	Identificação do microrganismo	Frequência
<i>Acinetobacter lwoffii</i>	1	<i>Acinetobacter lwoffii</i>	2
<i>Aerococcus viridans</i>	1	<i>Alloiococcus otitidis</i>	1
<i>Arthrobacter spp.</i>	1	<i>Bacillus spp.</i>	2
<i>Bacillus spp.</i>	12	<i>Brevundimonas vesiculares</i>	1
<i>Brevundimonas diminuta</i>	1	<i>Corynebacterium spp.</i>	1
<i>Brevundimonas vesiculares</i>	1	<i>Debaryomyces hansenii</i>	1
<i>Corynebacterium spp.</i>	4	<i>Granulicatella elegans</i>	1
<i>Granulicatella spp.</i>	1	<i>Kocuria rosea</i>	1
<i>Kocuria rosea</i>	3	<i>Micrococcus luteus</i>	13
<i>Micrococcus luteus</i>	23	<i>Moraxella spp.</i>	1
<i>Sphingomonas paucimobilis</i>	2	<i>Pseudomonas fluorescens</i>	4
<i>Pseudomonas stutzeri</i>	3	<i>Roseomonas gilardii</i>	1
<i>Staphylococcus auriculares</i>	1	<i>Sphingobacterium multivorum</i>	1
<i>Staphylococcus capitis</i>	5	<i>Sphingomonas paucimobilis</i>	2
<i>Staphylococcus cohnii</i>	1	<i>Staphylococcus capitis</i>	3
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	20	<i>Staphylococcus cohnii</i>	1
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	4	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1
<i>Staphylococcus hominis</i>	5	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	3
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	1	<i>Staphylococcus hominis</i>	2
<i>Staphylococcus sciuri</i>	2	<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	1
<i>Staphylococcus warneri</i>	4	<i>Staphylococcus warneri</i>	1
TOTAL de incidências	95	TOTAL de incidências	44
Diferentes espécies	21	Diferentes espécies	21

Tabela 12: Monitoramento ambiental da Seção de Envasamento e Acondicionamento, linha BOSCH.

Seção de Envasamento e Acondicionamento - BOSCH			
VIÁVEIS REPOUSO		SUPERFÍCIE RODAC®	
Identificação do microrganismo	Frequência	Identificação do microrganismo	Frequência
<i>Aerococcus viridans</i>	1	<i>Bacillus spp.</i>	2
<i>Corynebacterium spp.</i>	1	<i>Micrococcus luteus</i>	1
<i>Micrococcus luteus</i>	4	<i>Staphylococcus warneri</i>	1
<i>Pseudomonas oryzihabitans</i>	1	TOTAL	4
<i>Staphylococcus hominis</i>	1	Diferentes espécies	3
TOTAL	8		
Diferentes espécies	5		

Tabela 13: Monitoramento ambiental da Seção de Envasamento e Acondicionamento, linha BAUSCH.

Seção de Envasamento e Acondicionamento - BAUSCH			
OPERADORES		VIÁVEIS EM OPERAÇÃO	
Identificação do microrganismo	Frequência	Identificação do microrganismo	Frequência
<i>Bacillus spp.</i>	10	<i>Acinetobacter lwoffii</i>	2
<i>Brevundimonas diminuta</i>	1	<i>Bacillus spp.</i>	11
<i>Brevundimonas vesicularis</i>	2	<i>Brevundimonas diminuta</i>	1
<i>Cladosporium spp.</i>	1	<i>Brevundimonas vesicularis</i>	1
<i>Corynebacterium spp.</i>	4	<i>Candida haemulonii</i>	1
<i>Corynebacterium tuberculostearicum</i>	1	<i>Corynebacterium spp.</i>	4
<i>Kocuria kristinae</i>	2	<i>Dermacoccus nishinomiyaensis</i>	1
<i>Kocuria rosea</i>	3	<i>Kocuria kristinae</i>	1
<i>Kocuria varians</i>	1	<i>Kocuria rosea</i>	2
<i>Micrococcus luteus</i>	11	<i>Kocuria varians</i>	2
<i>Ochrobactrum anthropi</i>	1	<i>Methylobacterium spp.</i>	1
<i>Pseudomonas mendocina</i>	1	<i>Micrococcus luteus</i>	33
<i>Pseudomonas oryzae</i>	1	<i>Pseudomonas fluorescens</i>	5
<i>Sphingomonas paucimobilis</i>	2	<i>Pseudomonas pseudoalcaligenes</i>	1
<i>Staphylococcus hominis</i>	5	<i>Pseudomonas stutzeri</i>	1
<i>Staphylococcus spp.</i>	2	<i>Ralstonia picketti</i>	1
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	<i>Roseomonas gilardii</i>	1
<i>Staphylococcus capitis</i>	3	<i>Sphingomonas paucimobilis</i>	3
<i>Staphylococcus caprae</i>	1	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	7
<i>Staphylococcus chromogenes</i>	1	<i>Staphylococcus urealyticum</i>	1
<i>Staphylococcus cohnii</i>	2	<i>Staphylococcus aureus</i>	2
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	10	<i>Staphylococcus capitis</i>	1
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	3	<i>Staphylococcus cohnii</i>	5
<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	1	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	4
<i>Staphylococcus warneri</i>	2	<i>Staphylococcus hominis</i>	2
TOTAL de incidências	72	<i>Staphylococcus kloosii</i>	2
Diferentes espécies	25	<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	3
		<i>Staphylococcus warneri</i>	4
		TOTAL de incidências	103
		Diferentes espécies	28

Tabela 14: Monitoramento ambiental da Seção de Envasamento e Acondicionamento, linha BAUSCH.

Seção de Envasamento e Acondicionamento - BAUSCH			
VIÁVEIS EM REPOUSO		SUPERFÍCIE RODAC®	
Identificação do microrganismo	Frequência	Identificação do microrganismo	Frequência
<i>Aerococcus viridans</i>	1	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	1
<i>Leclercia adecarboxylata</i>	1	<i>Staphylococcus hominis</i>	1
<i>Micrococcus luteus</i>	5	<i>Pseudomonas fluorescens</i>	1
<i>Mycelia sterilia</i>	1	TOTAL de incidências	3
<i>Rothia mucilaginosa</i>	1	Diferentes espécies	3
<i>Sphingomonas paucimobilis</i>	1		
<i>Staphylococcus aureus</i>	1		
<i>Staphylococcus caprae</i>	1		
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2		
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	1		
TOTAL de incidências	15		
Diferentes espécies	10		

Tabela 15: Total de microrganismos encontrados na área monitorada.

Seção de Envasamento e Acondicionamento (BOSCH)	Seção de Envasamento e Acondicionamento (BAUSCH)
<i>Acinetobacter lwoffii</i>	<i>Acinetobacter lwoffii</i>
<i>Aerococcus viridans</i>	<i>Aerococcus viridans</i>
<i>Alloiococcus otitidis</i>	<i>Bacillus spp</i>
<i>Arthrobacter spp</i>	<i>Brevundimonas diminuta</i>
<i>Bacillus spp.</i>	<i>Brevundimonas vesicularis</i>
<i>Brevundimonas diminuta</i>	<i>Candida haemulonii</i>
<i>Brevundimonas vesiculares</i>	<i>Cladosporium spp.</i>
<i>Corynebacterium spp.</i>	<i>Corynebacterium spp.</i>
<i>Debaryomyces hansenii</i>	<i>Corynebacterium tuberculostearicum</i>
<i>Granulicatella elegans</i>	<i>Dermacoccus nishinomiyaensis</i>
<i>Granulicatella spp.</i>	<i>Kocuria kristinae</i>
<i>Kocuria rosea</i>	<i>Kocuria rosea</i>
<i>Micrococcus luteus</i>	<i>Kocuria varians</i>
<i>Moraxella spp.</i>	<i>Leclercia adecarboxylata</i>
<i>Pseudomonas fluorescens</i>	<i>Methylobacterium spp.</i>
<i>Pseudomonas oryzihabitans</i>	<i>Micrococcus luteus</i>
<i>Pseudomonas stutzeri</i>	<i>Mycelia sterilia</i>
<i>Roseomonas gilardii</i>	<i>Ochrobactrum anthropi</i>
<i>Sphingobacterium multivorum</i>	<i>Pseudomonas fluorescens</i>
<i>Sphingomonas paucimobilis</i>	<i>Pseudomonas mendocina</i>

Figura 1 – Frequência microbiológica no monitoramento de operadores na Seção de Envasamento e Acondicionamento, linha Bosch.

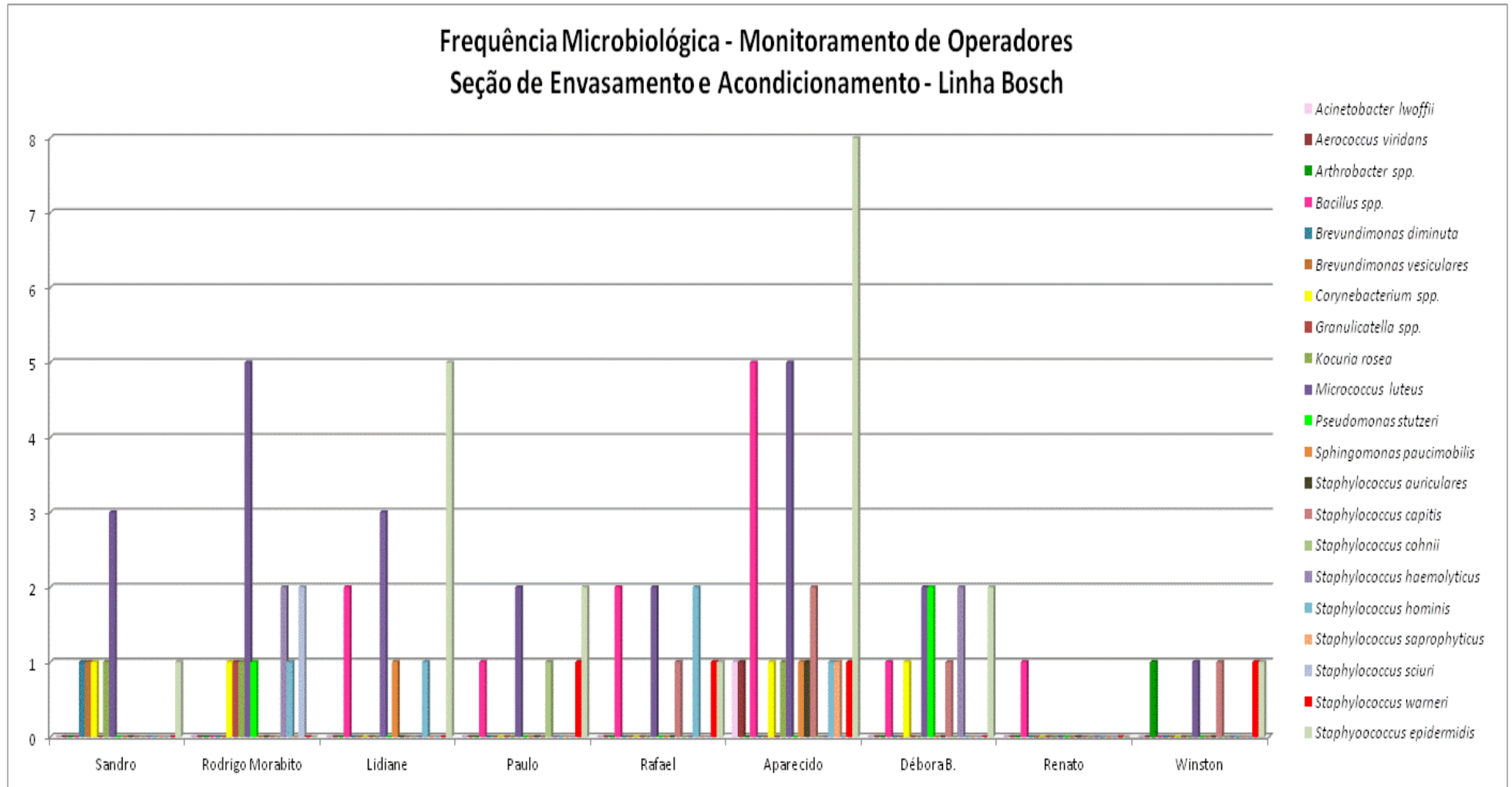


Figura 2 – Percentual de microrganismos identificados no monitoramento de operadores na Seção de Envasamento e Acondicionamento, linha Bosch.

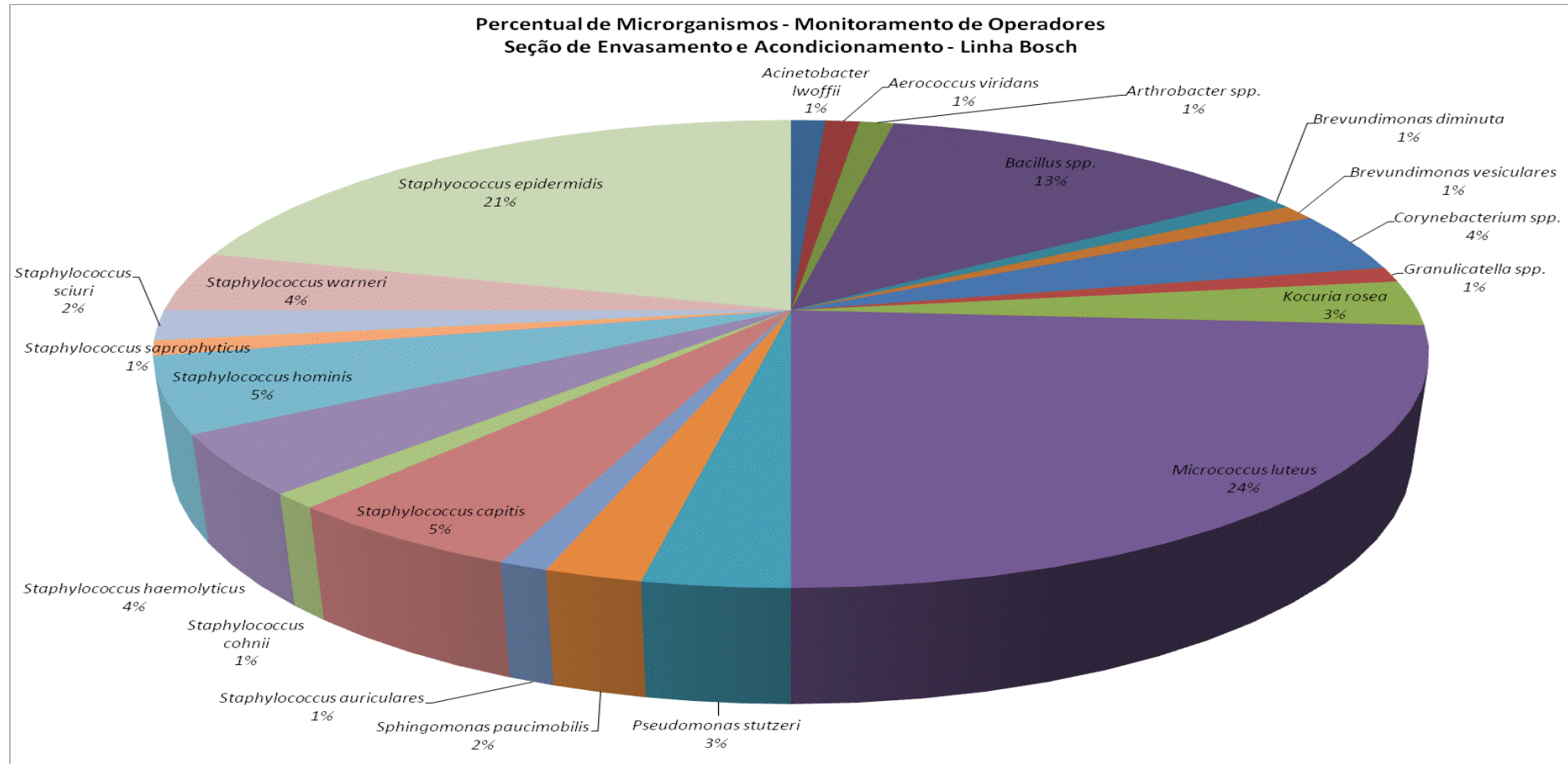


Figura 3 - Frequência microbiológica no monitoramento de superfícies pelo método de placas de contato (Rodac®) na Seção de Envasamento e Acondicionamento, linha Bosch.

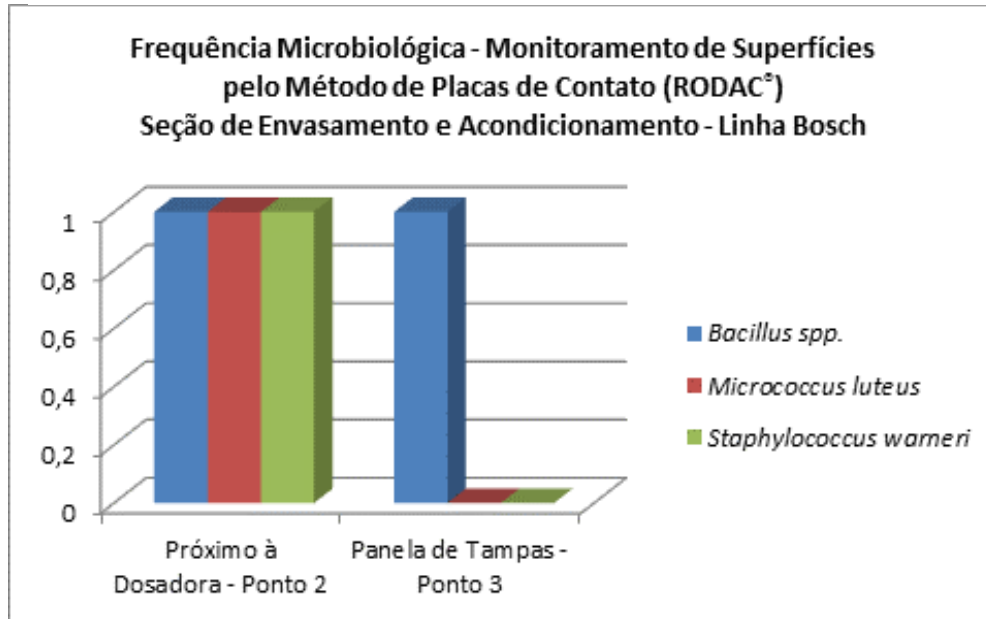


Figura 4 - Percentual de microrganismos identificados no monitoramento de superfícies pelo método de placas de contato (Rodac®) na Seção Envasamento e Acondicionamento, linha Bosch.

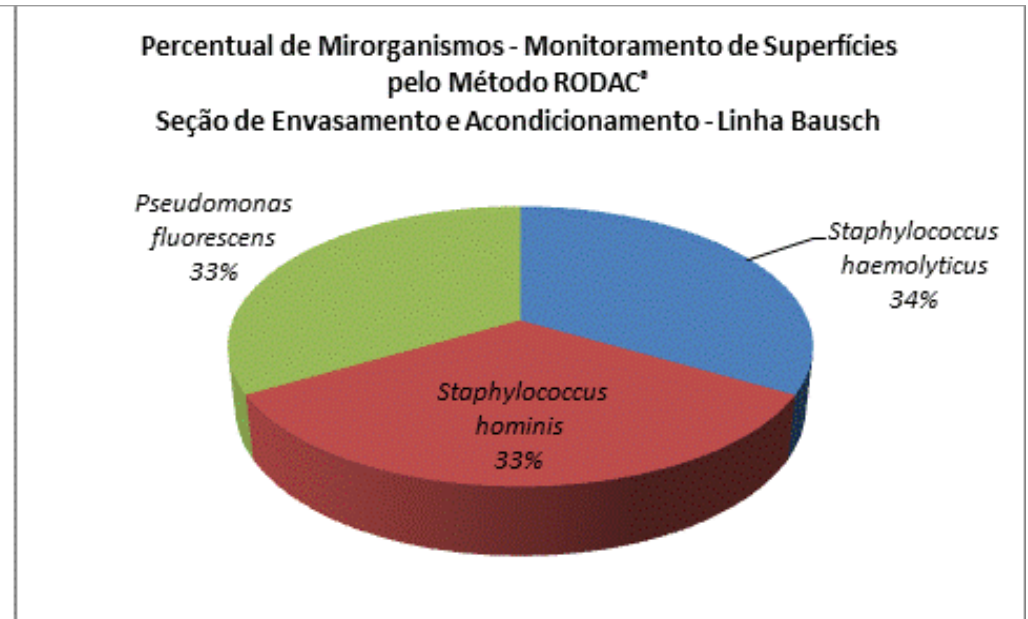


Figura 6 – Percentual de microrganismos identificados no monitoramento de partículas viáveis em operação pelo método volumétrico (impactação direta) e de sedimentação na Seção de Envasamento e Acondicionamento, linha Bosch.

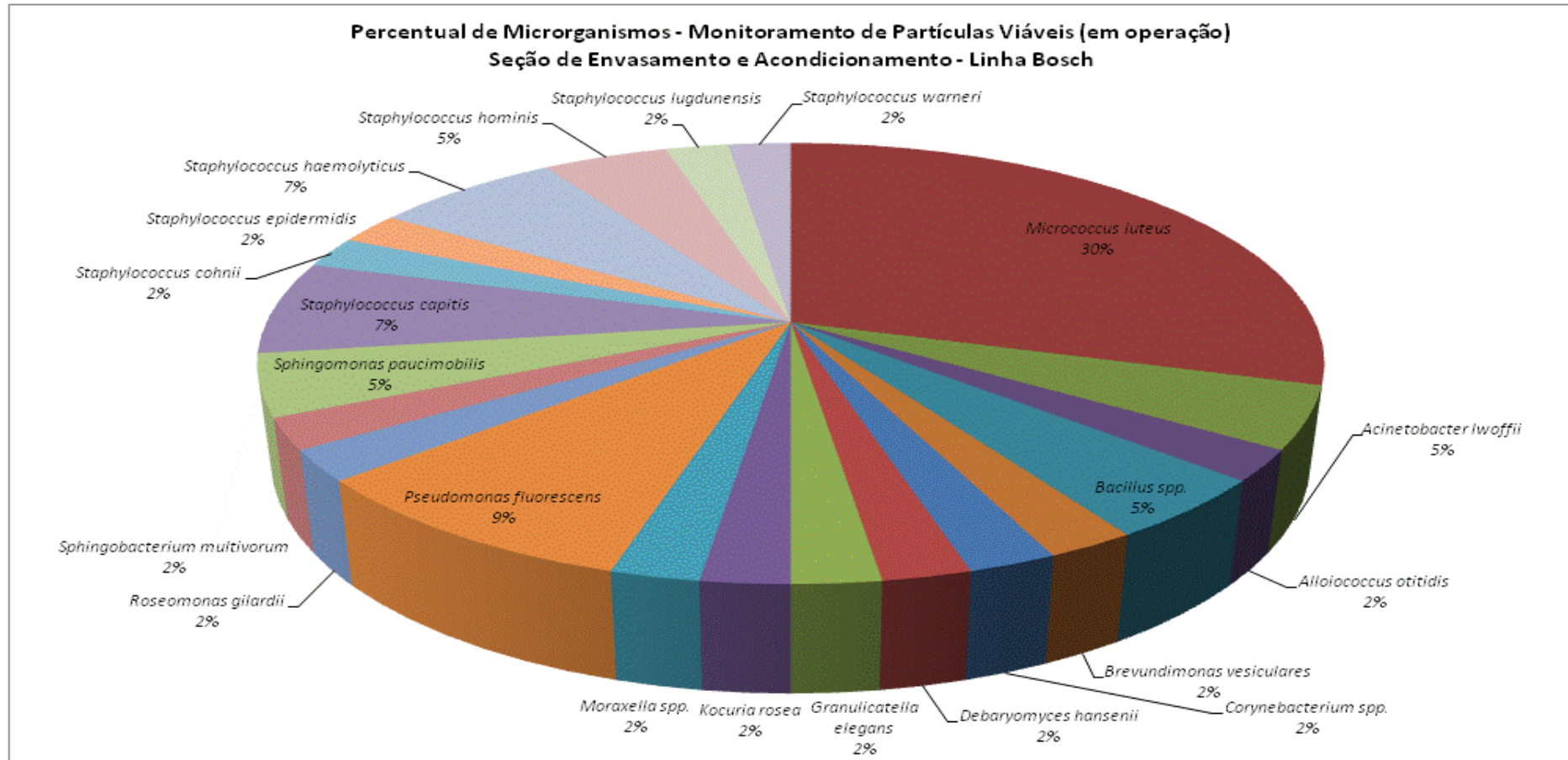


Figura 7 - Frequência microbiológica no monitoramento de partículas viáveis em repouso pelo método volumétrico (impactação direta) na Seção de Envasamento e Acondicionamento, linha Bosch.

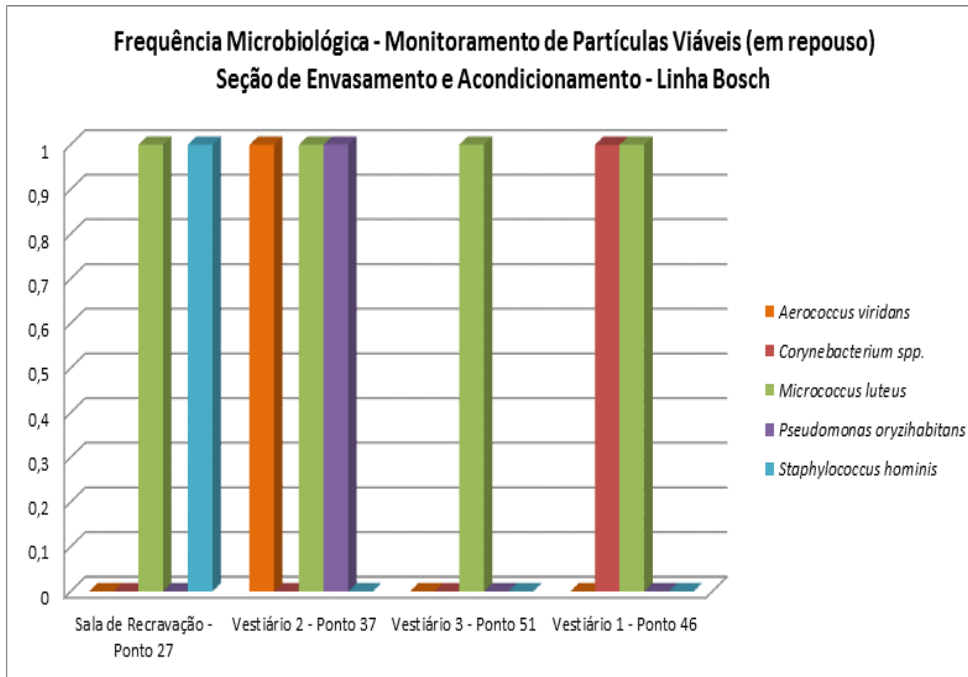


Figura 8 - Percentual de microrganismos identificados no monitoramento de partículas viáveis em repouso pelo método volumétrico (impactação direta) na Seção de Envasamento e Acondicionamento, linha Bosch.

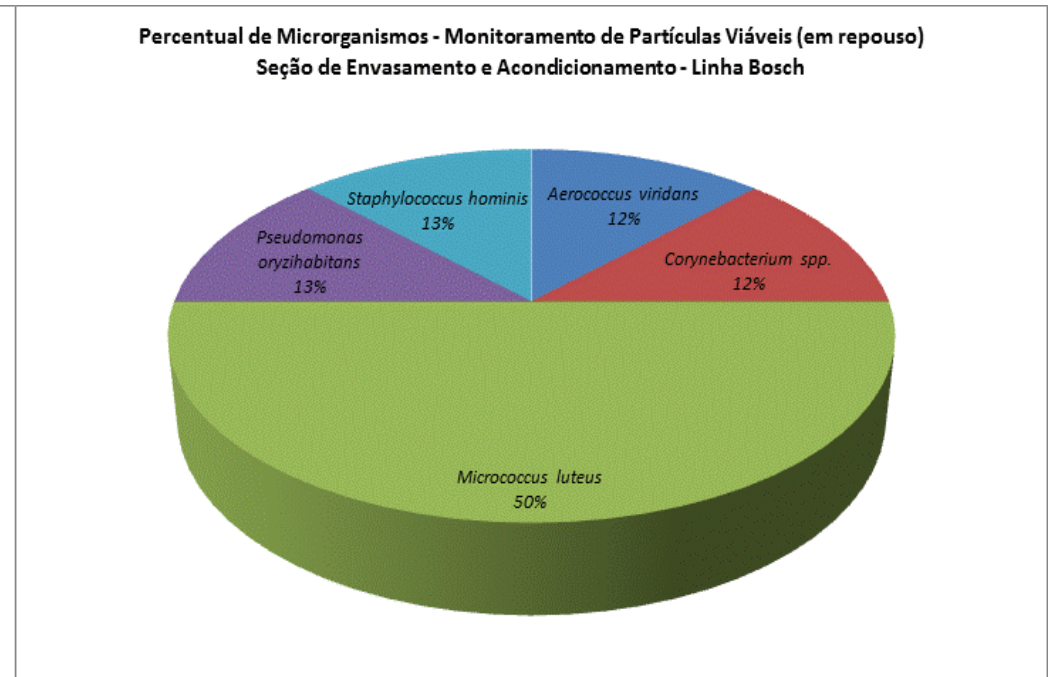


Figura 9 – Frequência microbiológica no monitoramento de operadores na Seção de Envasamento e Acondicionamento, linha Bausch.

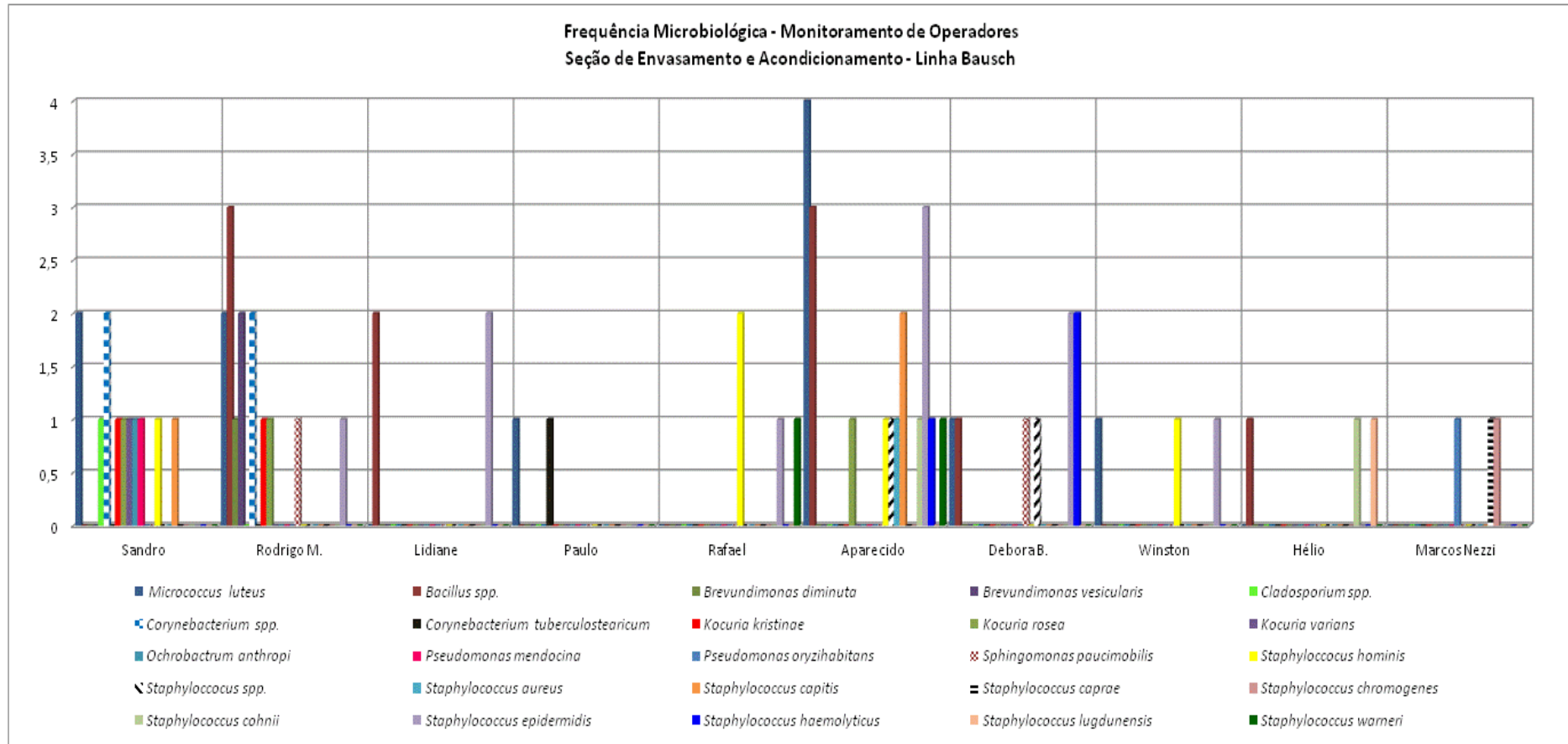


Figura 10 – Percentual de microrganismos identificados no monitoramento de operadores na Seção de Envasamento e Acondicionamento, linha Bausch.

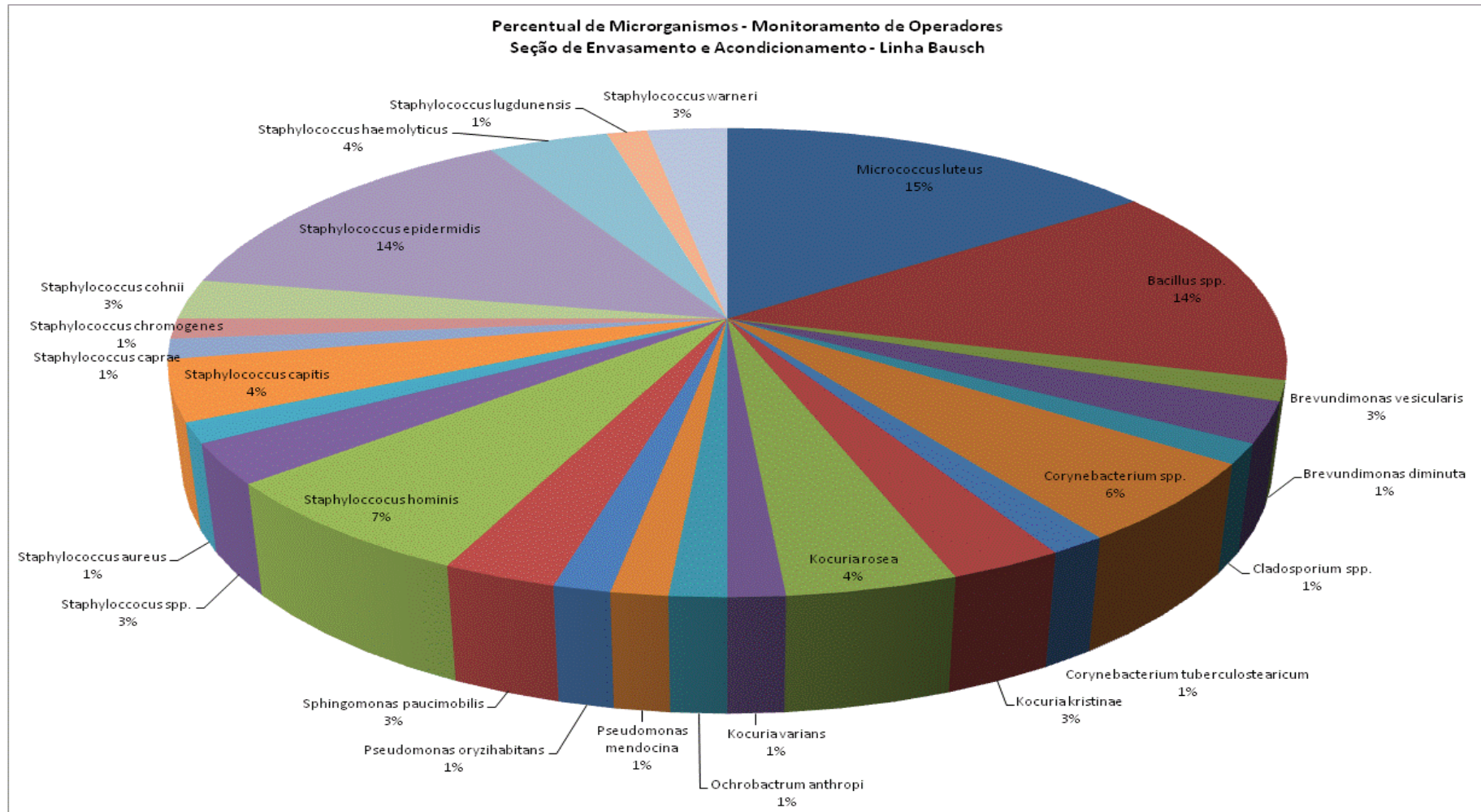


Figura 11 - Frequência microbiológica no monitoramento de superfícies pelo método de placas de contato (Rodac®) na Seção de Envasamento e Acondicionamento, linha Bausch.

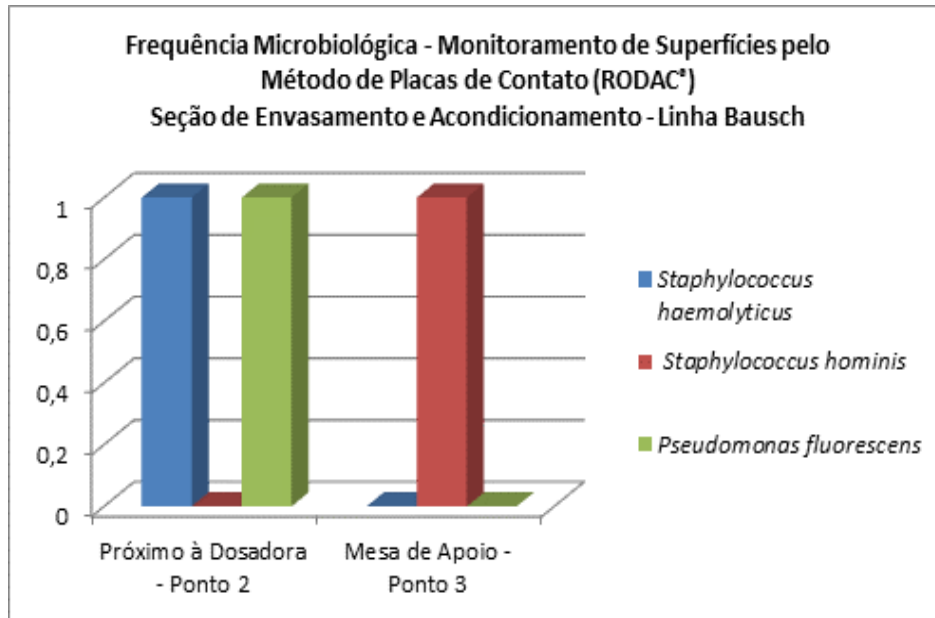


Figura 12 - Percentual de microrganismos identificados no monitoramento de superfícies pelo método de placas de contato (Rodac®) na Seção de Envasamento e Acondicionamento, linha Bausch.

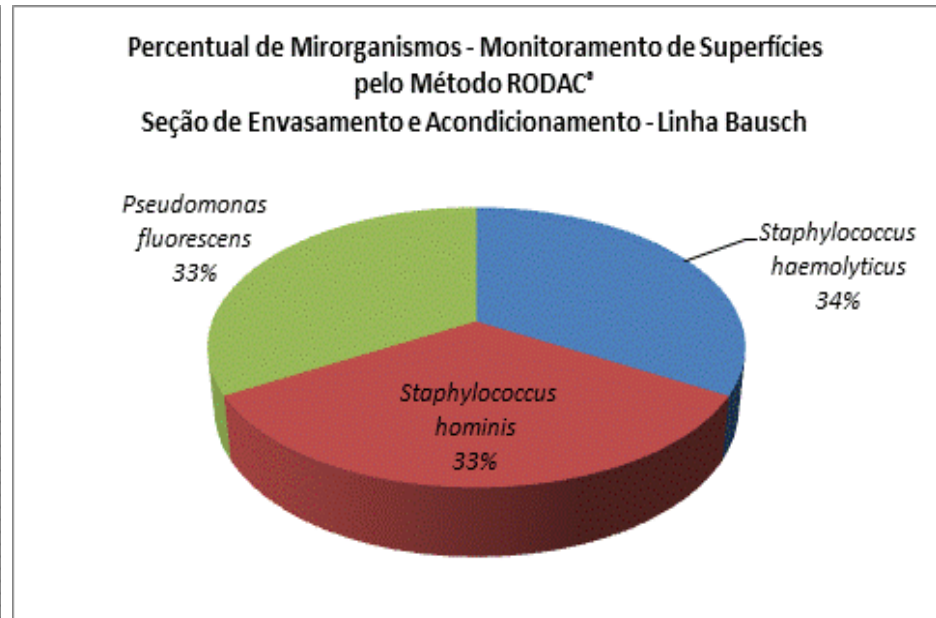


Figura 14 – Percentual de microrganismos identificados no monitoramento de partículas viáveis em operação pelo método volumétrico (impactação direta) e de sedimentação na Seção de Envasamento e Acondicionamento, linha Bausch.

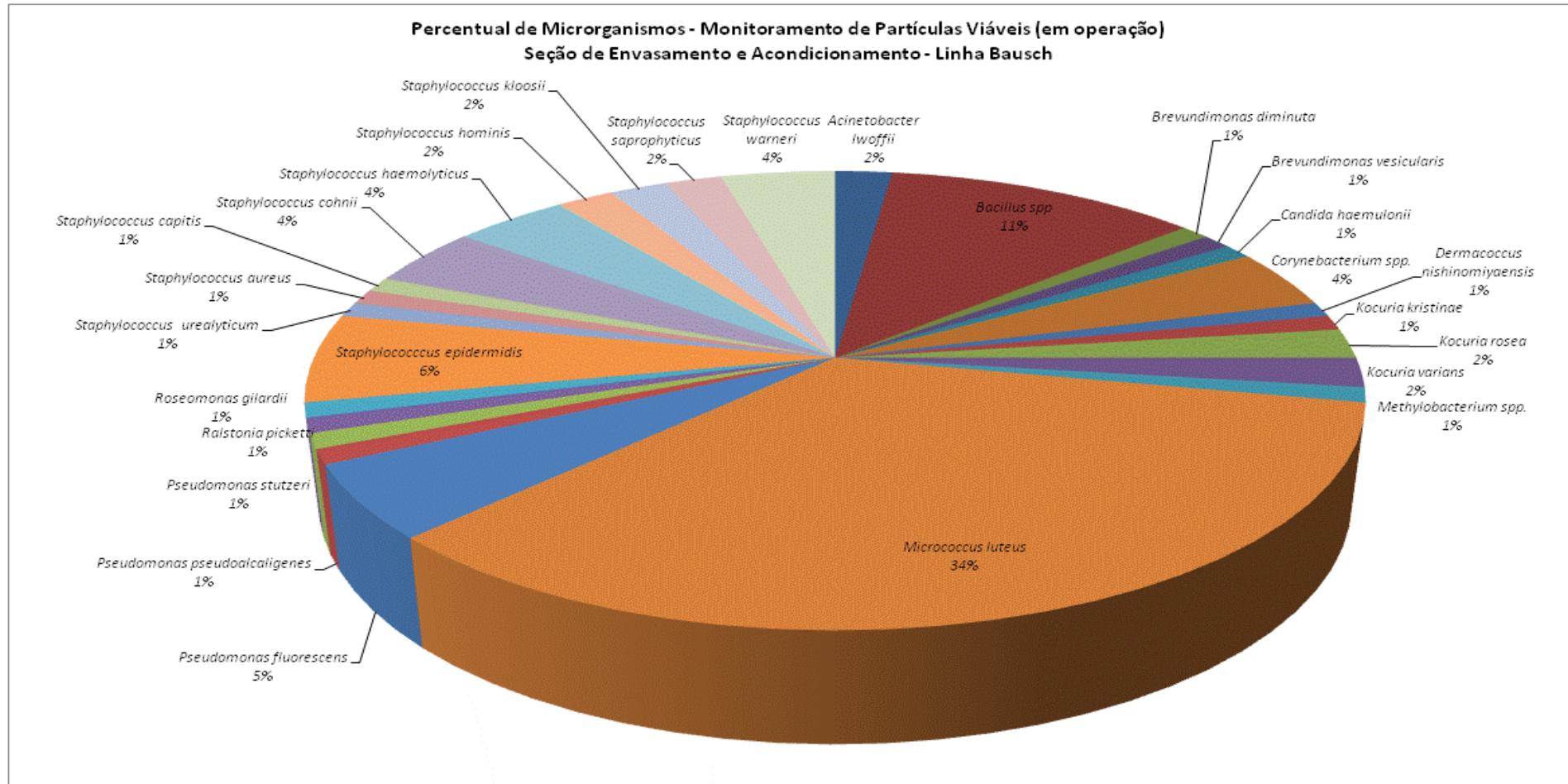


Figura 15 - Frequência microbiológica no monitoramento de partículas viáveis em repouso pelo método volumétrico (impactação direta) e de sedimentação na Seção de Envasamento e Acondicionamento, linha Bausch.

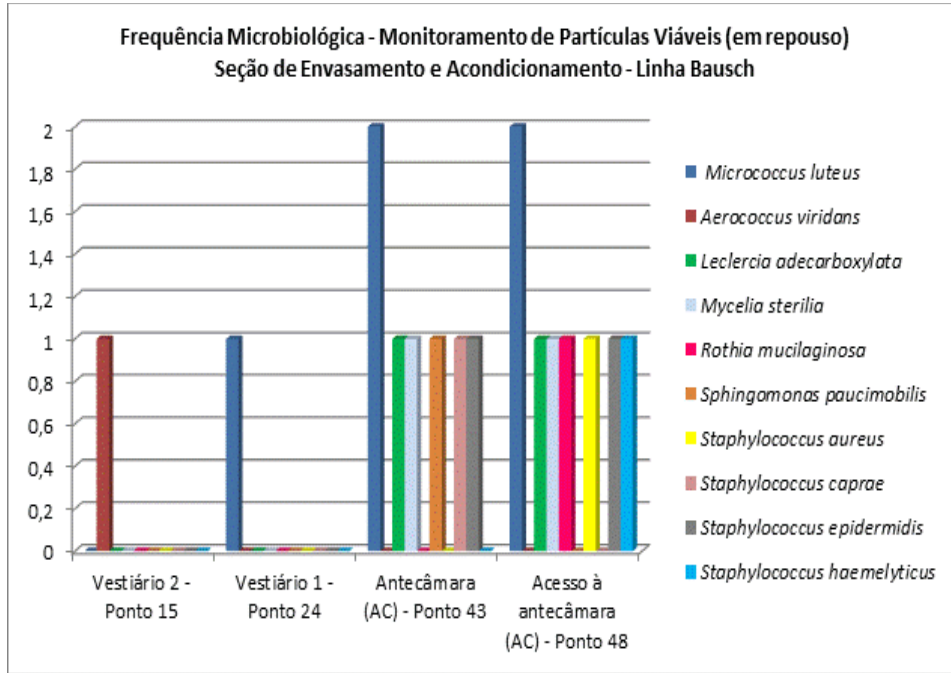


Figura 16 - Percentual de microrganismos identificados no monitoramento de partículas viáveis em repouso pelo método volumétrico (impactação direta) e de sedimentação na Seção de Envasamento e Acondicionamento, linha Bausch.

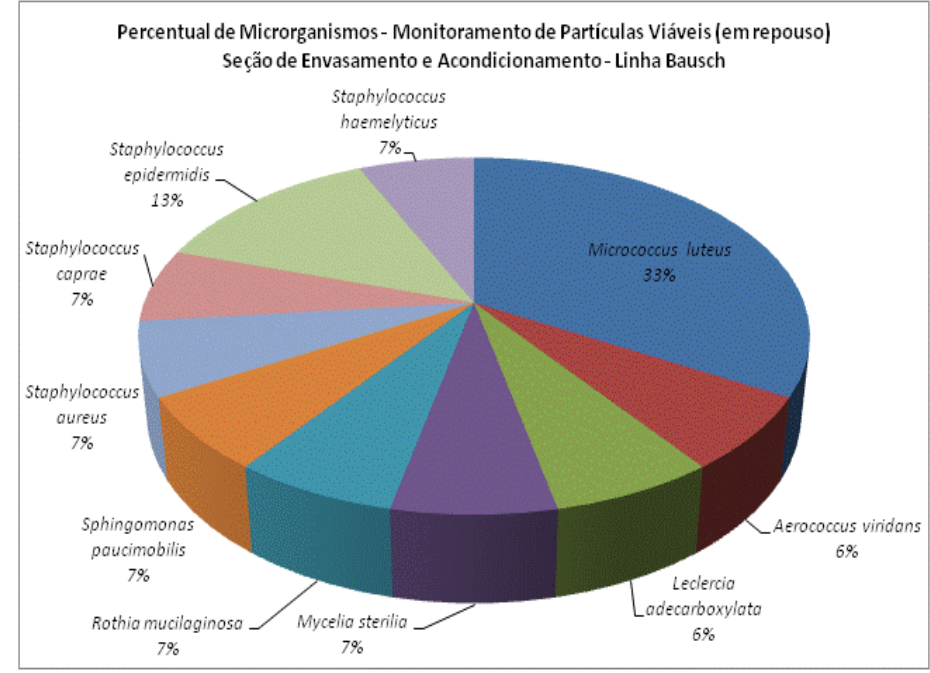


Figura 17 – Incidência total de microrganismos identificados nos monitoramentos ambientais da Seção de Envasamento e Acondicionamento.

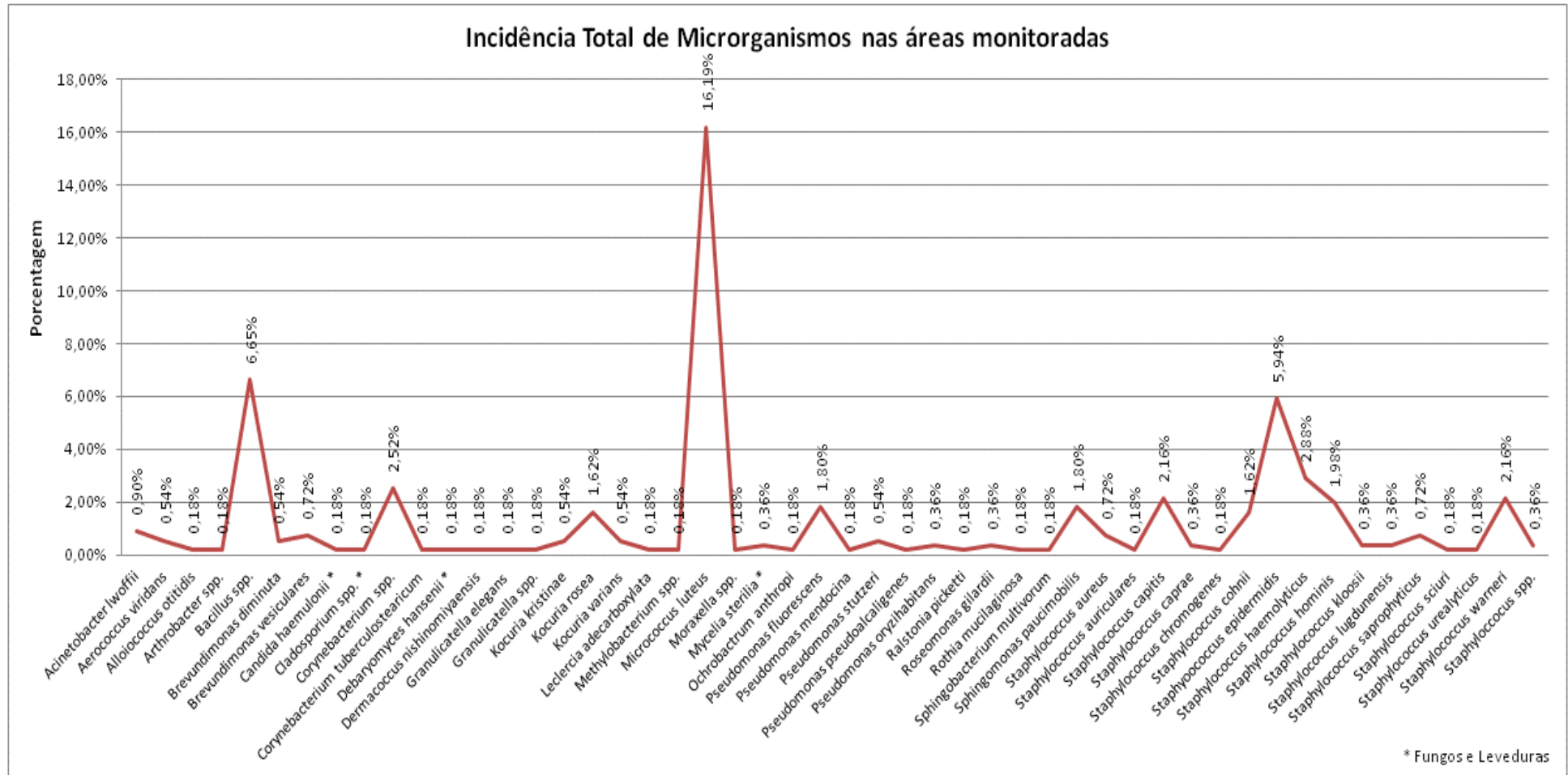


Tabela 16: Microrganismos com maior incidência na Seção de Envasamento e Acondicionamento.

	Operadores	Superfícies	Viáveis
Seção de Envasamento e Acondicionamento - Linha Bausch	<i>Staphylococcus spp.</i>	<i>Staphylococcus spp.</i>	<i>Micrococcus luteus</i>
	<i>Micrococcus luteus</i>	<i>Pseudomonas fluorescens</i>	<i>Staphylococcus spp.</i>
	<i>Bacillus spp.</i>	-	<i>Bacillus spp.</i>
Seção de Envasamento e Acondicionamento - Linha Bosch	<i>Staphylococcus spp.</i>	<i>Bacillus spp.</i>	<i>Micrococcus luteus</i>
	<i>Micrococcus luteus</i>	<i>Micrococcus luteus</i>	<i>Staphylococcus spp.</i>
	<i>Bacillus spp.</i>	<i>Staphylococcus spp.</i>	<i>Pseudomonas fluorescens</i>

2.6. Discussão

Os produtos farmacêuticos estão sujeitos à contaminação microbiológica, em especial por bactérias, bolores e leveduras. Os vírus não apresentam risco potencial, uma vez que necessitam de células vivas hospedeiras para sua multiplicação.

De acordo com a figura 17 observou-se que das 50 espécies de microrganismos identificadas na Seção de Envasamento e Acondicionamento, 38 possuem uma incidência menor que 1%, somatizando 12,3% do total de espécies de microrganismos, incluindo as quatro espécies de fungos (*Candida haemulonii*, *Clodosporium spp.*, *Debaryomyces hansenii* e *Mycelia sterilia*). Ainda na figura 17, as espécies que apresentaram maior prevalência foram as do gênero *Staphylococcus spp.*, *Micrococcus luteus* e *Bacillus spp.* com 20,3%, 16,2% e 6,7%, respectivamente. Das 33 espécies do gênero *Staphylococcus* existentes no ambiente, 16 foram identificadas neste estudo, destacando maior incidência das espécies *S. epidermidis* (5,9%), *S. haemolyticus* (2,9%) e *S. capitis* (2,2%).

O gênero *Staphylococcus* esteve presente em todos os tipos de monitoramento. O gênero *Staphylococcus* pertence à família Micrococcaceae, composta de 33 espécies, das quais 17 podem ser encontradas em amostras biológicas humanas. Os *Staphylococcus* são esféricos, aparecem aos pares ao exame microscópico, em cadeias curtas ou em cachos similares aos de uva. São bactérias Gram-positivas, sendo algumas linhagens produtoras de enterotoxina

altamente termo-estável, causadora de doença em humanos, principalmente intoxicações alimentares. São aeróbios ou anaeróbios facultativos, catalase positivos. Fermentam a glicose com produção de ácido, tanto em aerobiose, como em anaerobiose, e nisso se diferenciam dos microrganismos do gênero *Micrococcus* que só fermentam em aerobiose (FDA/CFSAN,2003; RAPINE et al, 2004; PEREIRA et al, 2007; TANURE et al, 2007).

Os *Staphylococcus* sofrem facilmente mutações, adquirindo assim resistência a diferentes agentes antimicrobianos e sanitizantes (BIER, 1985). Portanto, é de extrema relevância o rodízio de sanitizantes para uma efetiva desinfecção de ambientes hospitalares e industriais, uma vez que estes microrganismos frequentemente encontram-se presentes nestes ambientes.

A bactéria *Micrococcus luteus* foi frequente em grande parte das amostragens, exceto no monitoramento de superfícies pelo método “Rodac[®]”, no Serviço de Envasamento e Acondicionamento, Linha Bausch.

Micrococcus luteus é uma bactéria Gram positiva, com forma esférica pertencente à família das *Micrococcaceae*. O seu habitat natural é, normalmente no solo, poeira, água e ar, e como parte flora normal ou microbiota da pele dos mamíferos. Embora não produza nenhuma doença infecciosa é considerado um contaminante nosocomial, normalmente de pessoas imunodeficientes, podendo reforçar infecções como meningite, pneumonia, infecções do trato urinário. *Micrococcus luteus* é uma bactéria resistente a baixas quantidades de água, locais secos e altas concentrações de sal.

O gênero *Bacillus spp.* não foi isolado nos pontos de monitoramento de superfícies pelo método “Rodac” e partículas viáveis em repouso pelo método volumétrico (impactação direta) e sedimentação, no Serviço de Envasamento e Acondicionamento, linha Bausch e no monitoramento de partículas viáveis em repouso pelo método volumétrico (impactação direta) e sedimentação, no Serviço de Envasamento e Acondicionamento, linha Bosch.

Bacillus spp. tem o solo como seu reservatório natural. Entretanto, devido à resistência de seus esporos, a bactéria pode ser isolada de uma grande variedade de pontos, estando amplamente distribuída na natureza (BIER, 1985; MENDES et al, 2004). É uma bactéria do filo Firmicutes, responsável por doenças de origem alimentar.

Estudos do ar no interior de áreas classificadas demonstraram que as bactérias Gram positivas são predominantes, apesar das Gram negativas estarem igualmente presentes (Górny e Dutkiewicz, 2002). As baixas concentrações destas últimas podem ser atribuídas à sua susceptibilidade ao estresse ambiental devido ao reduzido conteúdo de peptidoglicano, conduzindo à destruição e/ou morte celular (Sudharsanam *et al*, 2008).

As bactérias Gram negativas são constituídas por uma endotoxina, o LPS, que lhes confere a propriedade de patogenicidade, enquanto nas bactérias Gram positivas a exotoxina, composta pelo ácido lipoteicoico, tem como característica principal a aderência.

Além das bactérias, algumas espécies de fungos também foram isoladas. Apenas o *Cladosporium spp.*, que se trata de um fungo filamentosos, foi isolado no monitoramento de um dos Operadores. Duas espécies de *Candida* (*Candida haemulloni* e *Debaryomyces hansenii* - *syn. Candida famata*) foram isoladas do monitoramento de partículas viáveis em operação, das Linhas Bausch e Bosch, respectivamente. Uma quarta espécie de levedura, a *Mycelia sterilia*, foi isolada do monitoramento de partículas viáveis em repouso pelo método volumétrico (impactação direta e sedimentação), no Serviço de Envasamento e Acondicionamento, Linha Bausch.

Dentre os monitoramentos ambientais realizados, na Seção de Envasamento e Acondicionamento, linha Bosch foi identificado um total de 151 microrganismos, de 30 espécies diferentes. Na Seção de Envasamento e Acondicionamento, linha Bausch, 193 microrganismos foram identificados, de 41 espécies distintas (Tabela 15).

Segundo a tabela 16, os microrganismos com maior incidência nas áreas monitoradas foram:

- Seção de Envasamento e Acondicionamento – Linha Bosch

Operadores: *Staphylococcus spp.*, *Micrococcus luteus*, *Bacillus spp.*

Superfície: *Bacillus spp.*, *Micrococcus luteus*, *Staphylococcus spp.*

Viáveis (operação): *Micrococcus luteus*, *Staphylococcus spp.*, *Pseudomonas fluorescens*

Viáveis (repouso): *Micrococcus luteus*, *Staphylococcus spp.*

- Seção de Envasamento e Acondicionamento – Linha Bausch

Operadores: *Staphylococcus spp.*, *Micrococcus luteus*, *Bacillus spp.*

Superfície: *Staphylococcus spp.*, *Pseudomonas fluorescens*

Viáveis (operação): *Micrococcus luteus*, *Staphylococcus spp.*, *Bacillus spp.*

Viáveis (repouso): *Staphylococcus spp.*, *Micrococcus luteus*

A prevenção da contaminação microbiana na área de produção segue uma linha de investigação que determinará os principais carreadores de microrganismos e os pontos críticos do processo, além de um estudo dos pontos vulneráveis na linha de produção (AMARAL, 2004).

Ainda segundo Amaral (2004), os operadores são fontes de contaminações significativas tanto por microrganismos residentes como transitórios. Esses microrganismos transitórios são dependentes, por exemplo, dos hábitos de higiene pessoal.

Salas limpas são consideradas áreas com controle ambiental definido em termos de contaminação por partículas viáveis e não viáveis. Para se atingir um bom nível de qualidade microbiana nos produtos farmacêuticos, é fundamental conhecer as fontes e os mecanismos que podem ocasionar contaminação por microrganismos. Alguns fatores como o tipo de instalação, operação de manutenção, processos produtivos, presença e atividade de pessoal podem gerar contaminação e dispersão de partículas em salas limpas (NBR ISO 14644-1, 2005; BRASIL, 2003).

Para a minimização das incidências de microrganismos também é necessário reforçar o treinamento dos operadores em comportamento em área limpa, enfatizar a importância do uso de EPI's, uniformes, calçamento e higienização correta das luvas, e implementar um programa de limpeza, incluindo o rodízio de sanitizantes.

3. Conclusão

Na Seção de Envasamento e Acondicionamento das linhas Bausch e Bosch houve maior incidência das espécies *Staphylococcus spp.*, *Micrococcus luteus* e *Bacillus spp.*

A alta incidência do gênero *Staphylococcus* indica que os operadores podem ser uma provável fonte de contaminação, visto que as espécies de *Staphylococcus* provêm da microbiota da pele humana.

Os pontos de amostragem com maior frequência de microrganismos isolados foram nos monitoramentos de operadores e de partículas viáveis em operação. Este fato pode ser explicado pela grande movimentação de operadores, matérias-primas e produtos, além da veiculação dos microrganismos pelo ar.

A sanitização das áreas limpas é um aspecto importante na fabricação de produtos estéreis. Todas as superfícies devem ser limpas com frequência suficiente, de forma a evitar que a contaminação se torne um risco para o processo produtivo. Portanto, a implantação de um rodízio de sanitizantes pode ser mais efetiva por ampliar o espectro de ação destes em diferentes espécies de microrganismos.

4. Referências

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, (ANVISA). Detecção e Identificação de Bactérias de Importância Médica, 2004. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/servicosaude/manuais/microbiologia/mod_6_2004.pdf>. Acesso em: 03 de agosto de 2013.

AMARAL, F. D. Contaminação Microbiana em Ambiente Industrial Farmacêutico. Revista da Sociedade Brasileira de Controle de Contaminação, São Paulo, ano 6, n. 57, p. 32-37, jan. 2004.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS- ABNT. NBR ISO 14644-1: Salas limpas e ambientes controlados associados – Parte 1: Classificação da limpeza do ar, abril 2005.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS- ABNT: NBR ISO 14644-1: Salas limpas e ambientes controlados associados – Parte 5: Operações, Novembro 2005.

BARBEDO, L. S.; SGARBI, D. B. G. Candidíase. DST - J bras Doenças Sex Transm, v. 22(1), p. 22-38 2010. Disponível em: <<http://www.dst.uff.br/revista22-1-2010/4-%20Candidiase.pdf>>. Acesso em: 03 de agosto de 2013.

BATTAGLIA, T. C. *Ochrobactrum anthropi* Septic Arthritis of the Acromioclavicular Joint in an Immunocompetent 17 Year Old. *Healio Orthopedics*, v. 31, ed. 6, 2008.

BERT, W. F.; MOODY, J. A. Human Infections Associated with *Bordetella bronchiseptica*. *Clinical Microbiology Reviews*, v. 4, n. 3, 1991.

BIER, O. *Microbiologia e Imunologia*. Ed. Melhoramentos. São Paulo, 24^a Ed, p. 477 a 665, 1985.

BRACHMAN, P. S.; ABRUTYN, E. *Bacterial Infections of Humans: Epidemiology and Control*. Richmond, TX, U.S.A., 2009.

BRASIL, Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), Resolução RE nº 899, de 29 de maio de 2003. *Diário Oficial da União* 02.06.2003.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de diretoria Colegiada - RDC nº210, de 05 de agosto de 2003, que trata das Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, 14 de agosto de 2003.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Farmacopeia Brasileira*, volume 2. Brasília: Anvisa, 2010. 546p., 1v/il.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Guia da Qualidade para Sistemas de Tratamento de Ar e Monitoramento Ambiental na Indústria Farmacêutica*. 1^a edição. Brasília: Anvisa, 2013. 56p.

BREUER, U.; HARMS, H. *Debaryomyces hansenii* — an extremophilic yeast with biotechnological potential. *Yeast* - v. 23, p. 415–437, 2006.

BROOKE, C. J.; RILEY, T. V. *Erysipelothrix rhusiopathiae*: bacteriology, epidemiology and clinical manifestations of an occupational pathogen. *J. Med. Microbiol.* – v. 48 p. 789-799, 1999.

CAMACHO, R. A. P. Detecção de bactérias no ar em ambiente hospitalar com recurso a técnicas moleculares. Dissertação (Mestrado em Biodiversidade e Conservação), Universidade da Madeira, Portugal, 205 p. (2010).

CARGILL, J. S.; SCOTT, K. S.; GASCOYNE-BINZI, D.; SANDOE, J. A. Granulicatella infection: diagnosis and management. J Med Microbiol, v. 61, p. 755-761, 2012.

CLARRIDGE, J. E. Impact of 16S rRNA gene sequence analysis for identification of bacteria on clinical microbiology and infectious diseases. Clin Microbiol Rev, v. 17, p. 840–862, 2004.

CORRÊA, B. Micotoxinas humanas e micetismos. In: ZAITZ, C.; CAMPBELL, I.; MARQUES, S.A.; RUIZ, L.R.B.; SOUZA, V.M., eds. 1998. Compêndio de micologia médica. Rio de Janeiro: Medsi, cap. 27, p.339-346.

CORREIO BRAZILIENSE. Pesquisadores identificam bactéria que pode ser a causadora da sinusite. Disponível em: <http://www.correiobraziliense.com.br/app/noticia/ciencia-e-saude/2012/09/14/interna_ciencia_saude,322547/pesquisadores-identificam-bacteria-que-pode-ser-a-causadora-da-sinusite.shtml>. Acesso em: 30 de julho de 2013.

FANELLA, S.; SCHANTZ, D.; KARLOWSKY, J.; RUBINSTEIN, E. Septic arthritis due to *Roseomonas gilardii* in an immunocompetent adolescent. JMM, v. 58, n. 11, 2009.

FDA/CFSAN . Bad Bug Book. Staphylococcus aureus e Escherichia coli. 2003.

FEURER, C.; CLERMONT, D.; BIMET, F.; CANDRÉA, A.; JACKSON, M.; GLASER, C.; BIZET, C.; DAUGA, C. Taxonomic characterization of nine strains isolated from clinical and environmental specimens, and proposal of *Corynebacterium tuberculostearicum* sp. nov. IJSEM, v. 54, n. 4, July 2004.

FORT DODGE SAÚDE ANIMAL LTDA. Traqueobronquite Infecçiosa Canina. Disponível em: <<http://www.bronchi.com.br/download/arquivos.pdf/Boletim.Tecnico.pdf>>. Acesso em: 07 de agosto de 2013.

FREITAS, C. H.; PIVA, N. V.; SANTOS, P. J.; REDU, J. M.; GONZALEZ, H. L.; NASCENTE, P. S. Identificação de *Kocuria Kristinae* em amostras de leite de vaca com Mastite Subclínica. Universidade Federal de Pelotas.

GARRITY, G. M.; BOONE, D. R.; CASTENHOLZ, R. W. Bergey's Manual of Systematic Bacteriology - Volume One: The Archaea and the Deeply Branching and Phototrophic

Bacteria. Department of Microbiology and Molecular Genetics, Michigan State University, East Lansing, MI. Williams & Wilkins, 1984 2nd ed. 2001, XXII, 722 p.

GARRITY, G. M.; BOONE, D. R.; CASTENHOLZ, R. W. Bergey's Manual of Systematic Bacteriology - Volume Two: The Photeobacteria. Department of Microbiology and Molecular Genetics, Michigan State University, East Lansing, MI. Williams & Wilkins, 1984 2nd ed. 2001, XXII, 722 p.

GOMES, M. J. P. Tópicos em Bacteriologia Veterinária 2013. FAVET-UFRGS. Disponível em: <<http://www.ufrgs.br/labacvet/files/G%C3%AAnero%20Bacillus%204-2013-1%20vers%C3%A3o%202013.pdf>>. Acesso em: 04 de agosto de 2012.

GORNY, R. L.; DUTKIEWICZ J. Bacterial and fungal aerosols in indoor environment in Central and Eastern European countries. Ann. Agric. Environ. Med., v. 9, p. 17–23, 2002.

Guidance for Industry - Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing — Current Good Manufacturing Practice. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration (FDA). Pharmaceutical CGMPs. September 2004.

HAN, X. Y.; PHAM, A. S.; TARRAND, J. J.; ROLSTON, K. V.; HELSEL, L. O.; LEVETT, P. N. Bacteriologic characterization of 36 strains of *Roseomonas* species and proposal of *Roseomonas mucosa* sp nov and *Roseomonas gilardii* subsp *rosea* subsp nov. Am J Clin Pathol , v. 120, p. 256–264, 2003.

IVIC, I.; KARANOVIC, J.; PAVICIC-IVELJA, M. Sepsis with multiple abscesses caused by staphylococcus warneri: a case report. the normal limits. Split University Hospital and Split University School of Medicine, Šoltanska, Croatia. Central European Journal of Medicine, p. 45-47, 2013.

KIEHL, I. Validação de Agentes Saneantes (de acordo com a FDA). Revista da Sociedade Brasileira Controle de Contaminação, São Paulo, p. 40-41, 2006.

KLOSS, W.E.; SCHLEIFER, K.H. Isolation and characterization of staphylococci from human skin. II. Description of four new species: *staphylococcus warneri*, *staphylococcus capitis*, *staphylococcus hominis*, and *Staphylococcus simulans*. Int J Syst Bacteriol, v. 25, p. 62–79, 1975.

KNEIFEL, W.; CZECH, E.; KOPP, B. Microbial contamination of medicinal plants – a review. *Planta Méd.*, v. 68, p. 5-15, 2001.

LACAZ, C. S.; PORTO, E.; MARTINS, J. E. C.; VASCCARI-HEINS, E. M.; MELO, N. T. *Tratado de Micologia Médica*. São Paulo: SARVIER. p.1104, 9ª ed, 2002

LERT LIFE SCIENCES COMPUTING, S.A. Sinusite está associada com a diversidade microbiana. Disponível em: <<http://www.alert-online.com/br/news/health-portal/sinusite-esta-associada-com-a-diversidade-microbiana>>. Acesso em: 28 de julho de 2013.

LEVINSON, W. JAWETZ, E. *Microbiologia Médica e Imunologia*. Porto Alegre: Artes Médicas, 1998.

LOPARDO, H. A. *Abiotrophia y Granulicatella*. *Rev Argent Microbiol*. v.38 n.3 Ciudad Autónoma de Buenos Aires, jul./sep. 2006.

LOUBINOX, J.; L. MIHAILA-AMROUCHE, A.; LE FLECHE, E.; PIGNE, G.; HUCHON, P. A.; GRIMONT, A. BOUVET. Bacteremia caused by *Acinetobacter ursingii*. *J. Clin. Microbiol.*, v. 41. 2003.

MA, E. S. K.; WONG, C. L. P.; LAI, K. T. W.; CHAN, E. C. H.; YAM, W. C.; CHAN, A. C. W. *Kocuria kristinae* infection associated with acute cholecystitis. *BMC Infectious Diseases*, v. 5, p. 60, 2005.

MAGES, I. S.; FRODL, R.; BERNARD, K. A.; FUNKE, G. Identities of *Arthrobacter* spp. and *Arthrobacter* Like Bacteria Encountered in Human Clinical Specimens. *J Clin Microbiol*, v. 46, n. 9, p. 2980-2986, September 2008.

MANUAL DE MICROBIOLOGIA CLINICA PARA O CONTROLE DE INFECÇÃO RELACIONADA À ASSISTÊNCIA A SAÚDE. Modulo 6: Detecção e identificação de bactérias de importância medica /Agencia Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: ANVISA, 2013.

MARTÍN, V.; VELA, A. I.; GILBERT, M.; CEBOLLA, J.; GOYACHE, J.; DOMÍNGUEZ, L.; FERNÁNDEZ-GARAYZÁBAL, J. F.. Characterization of *Aerococcus viridans* Isolates from Swine Clinical Specimens. Laboratorio Visavet, Departamento de Sanidad Animal, Facultad

de Veterinaria, Universidad Complutense, Madrid, Spain. J. Clin Microbiol. 2007 September; 45(9): 3053–3057.

MAZA, L.M. DE LA; PESSLO, M.T.; BARON E.J. Atlas de Diagnóstico em Microbiologia. Porto Alegre: Artmed, 2001.

MENDES, R. A.; AZEREDO R M. C.; COELHO, A. I. M.; OLIVEIRA, S. S; COELHO, M. S. L. Revista de Nutrição v.17, n. 2. Campinas, 2004.

MOLDENHAUER, J. Environmental Monitoring – a comprehensive handbook. Parenteral Drug Association (PDA). Vol. 2 and 6, United States, 2012.

MURRAY, P.R., ROSENTHAL, K.S., PFALLER, M.A. (2005). Medical Microbiology (5^a ed.). Philadelphia, E.U.A.: Elsevier Mosby.

NICOLÓSI, Marcelo. Uma visão prática da RDC 134/2001. Revista da Sociedade Brasileira de Controle de Contaminação, São Paulo, n. 33, ano 5, p. 12-24, jan. 2002.

PASQUALOTTO, A. C.; ANTUNES, A. G. V.; SEVERO, L. C. *Candida guilliermondii* as the aetiology of candidosis. Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo, v.48, n.3, São Paulo, May/June 2006.

PEGORER, F. R.; ALBERTI, M. D. Treinamento de operadores para áreas estéreis. Revista Fármacos e Medicamentos, São Paulo, ano II, n. 11, p. 23-25, jul/ago, 2001.

PEREIRA, P. M. A.; CASTRO, E. A. R.; PEREIRA A. A.; TORTORA, J. C. O. Resistência aos antimicrobianos em estafilococos Coagulase-negativa Isolados de Hemocultura. Jornal Brasileiro de Medicina v.93, p. 26-29, 2007.

PESCADOR, C. A.; OLIVEIRA, E. C.; GOMES, M. J. P.; BANDARRA, P. M.; LEAL, J. S.; PEDROSO, P. M. O.; CORBELLINI, L. G.; DRIEMEIER, D. Lesões de pele causadas por *Erysipelothrix rhusiopathiae* em um feto suíno abortado. Cienc. Rural, v. 37, n. 5, Santa Maria, Sept./Oct. 2007.

PFALLER, M. A.; DIEKEMA, D. J.; MENDEZ, M.; KIBBLER, C.; ERZSEBET, P.; CHANG, S. C.; GIBBS, D. L.; NEWELL, V. A. *Candida guilliermondii*, an Opportunistic Fungal Pathogen with Decreased Susceptibility to Fluconazole: Geographic and Temporal Trends from the ARTEMIS DISK Antifungal Surveillance Program. J. Clin. Microbiol., v. 44, n. 10, October 2006.

PINTO, T. J. A.; KANEKO, T. M.; OHARA, M. T. Controle Biológico da Qualidade de Produtos Farmacêuticos, Correlatos e Cosméticos. São Paulo: Atheneu. Cap.1, p 27-28.e p 53-72, 2000.

RAPINE L.S.; TEIXEIRA, J.P.; MARTINS, N.E.; CERQUEIRA, M.M.O.P.; SOUZA, M.R.; PENNA, C.F.A.M. Perfil de resistência antimicrobiana de cepas de *Staphylococcus sp.* isoladas de queijo tipo coalho. Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia. v. 56, n.1, p.130-133, 2004.

RODERO, L., M. CUENCA-ESTRELLA, S. CÓRDOBA, P. CAHN, G. DAVEL, S. KAUFMAN, L. GUELFAND, AND J. L. RODRIGUEZ-TUDELA. Transient fungemia caused by an amphotericin B-resistant isolate of *Candida haemulonii*. J. Clin. Microbiol., v. 40, 2002.

ROSS, M.; SCHMITT, B. A. M.; TOMAZZI, R. C.; CECCHIN, R. S.; MOURA, F.; ZANELLA, J. F. P. Principais bactérias não fermentadoras envolvidas nas infecções hospitalares. XVI Seminário Interinstitucional de Ensino, Pesquisa e Extensão, Universidade de Cruz Alta UNICRUZ – RS. 2011.

SERRANO; GIL; ORLANDO & MATIAS. Controle Físico Químico e Qualidade de medicamentos. 1ª edição. Campo Grande, MS: Uniderp, p. 39-54, 2005.

SHAILAJA, T. S.; SATHIAVATHY, K. A.; UNNI, G. Infective endocarditis caused by *Granulicatella adiacens*. Indian Heart Journal, 2013.

SHASHIKALA, S.; KAVITHA, R.; PRAKASH, K.; CHITHRA, J.; SHAILAJA, T.; SHAMSUL KARIM, P. *Kocuria varians* infective endocarditis. The Internet Journal of Microbiology, v. 5, n. 2, 2008.

SILVA, A. F.; ARAÚJO, J. C. F.; SILVA, P. R. P. Metodologia Analítica por Titulometria para Paracetamol - Parte 1. Controle de Contaminação 85, Recife, p. 30, maio 2006.

SPECIAL PATHOGENS LABORATORY. Acinetobacter Fact Sheet. Disponível em: <<http://www.specialpathogenslab.com/SPL-Advantage/FactSheet-Acinetobacter.pdf>> Acesso em: 07 de agosto de 2013.

SUDHARSANAM, S.; SRIKANTH, P.; SHEELA, M.; STEINBERG, R. Study of the indoor air quality in hospital in South Chennai, India- microbial profile. *Indoor and Built Environ.*, v. 17(5), p. 435-441, 2008.

TANURE I.Q. Antibioticoterapia pra infecções por bactérias Gram-positivas no paciente grave. *Jornal Brasileiro de Medicina.* v.92, p. 21-29, 2007.

THE GREAT BACTERIA BOOK - ABIS online Encyclopedia. Disponível em: <<http://www.tgw1916.net/ABIS/encyclopedia.html>> Acesso em: 28 de agosto de 2013.

THE UNITED states pharmacopoeia - USP 30, Rockville: United States Pharmacopoeia Convention, 2007.

UTESCHER, C. L. A.; FRANZOLIN, M. R.; TRABULSI L. R.; GAMBALE V. Microbiological Monitoring of Clean Rooms in Development of vaccines. *Brazilian Journal of Microbiology* v.38, p. 710-716, 2007.

WILLIAM, E. O., HIRCHA, & COWANS, T. *Aerococcus*, a New Bacterial Genus. Public Health Laboratory Service. London. *J. gen. Microbiol.*, 1953.

WOOLFREY, B. F.; MOODY, J. A. Human infections associated with *Bordetella bronchiseptica*. *Clin Microbiol Rev.*, v.4 (3), p. 243–255, 1991.

WHO. Good manufacturing practices for sterile pharmaceutical products. In: WHO Expert Committee or Specificatios for Pharmaceutical Preparations. Thirty-second report. Geneva, World Health Organization, 2002, annex 6 (WHO technical Report Series, N° 902).