

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

Mariana Sconza Soncin

ESTUDO DO PERFIL MICROBIOLÓGICO E MONITORAMENTO AMBIENTAL
DA SEÇÃO DE PLASMAS HIPERIMUNES E DO SERVIÇO DE
FORMULAÇÃO DE SOROS E VACINAS DO 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

Mariana Sconza Soncin

ESTUDO DO PERFIL MICROBIOLÓGICO E MONITORAMENTO AMBIENTAL
DA SEÇÃO DE PLASMAS HIPERIMUNES E DO SERVIÇO DE
FORMULAÇÃO DE SOROS E VACINAS DO INSTITUTO BUTANTAN

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

São Paulo

2014

RESUMO

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 Plasmas Hiperimunes e do Serviço de Formulação de soros e vacinas, como os pontos críticos de amostragem, isolamento dos microrganismos presentes nesses pontos e a identificação desta microbiota por métodos macro e microscópicos e técnicas de biologia molecular. O gênero de bactéria mais frequente associado à amostragem das áreas de produção foi *Staphylococcus spp.*, seguido de *Bacillus spp.* e *Micrococcus luteus*. Os pontos de amostragem com maior frequência de microrganismos isolados foram nos monitoramentos de operadores e de partículas viáveis em operação.

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

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Limite de contaminação microbiológica segundo as normas de Boas Práticas de Fabricação (BPF) da Organização Mundial de Saúde.....	16
Tabela 2: Microrganismos identificados nos monitoramentos ambientais das áreas.....	26
Tabela 3: Monitoramento e identificação microbiológica de operadores na Seção de Processamento de Plasmas Hiperimunes.....	32
Tabela 4: Monitoramento e identificação microbiológica de superfícies pelo método de placas de contato (Rodac [®]) na Seção de Processamento de Plasmas Hiperimunes.....	34
Tabela 5: Monitoramento e identificação microbiológica de partículas viáveis em operação pelo método volumétrico (impactação direta) na Seção de Processamento de Plasmas Hiperimunes.....	35
Tabela 6: Monitoramento e identificação microbiológica de operadores no Serviço de Formulação.....	35
Tabela 7: Monitoramento e identificação microbiológica de superfícies pelo método de placas de contato (Rodac [®]) no Serviço de Formulação.....	36
Tabela 8: Monitoramento e identificação microbiológica de superfícies pelo método de SWAB no Serviço de Formulação.....	36
Tabela 9: Monitoramento e identificação microbiológica de partículas viáveis em operação pelo método volumétrico (impactação direta) no Serviço de Formulação.....	36

Tabela 10: Monitoramento e identificação microbiológica de partículas viáveis em repouso pelo método volumétrico (impactação direta) e de sedimentação no Serviço de Formulação.....	39
Tabela 11: Monitoramento ambiental da Seção de Processamento de Plasmas Hiperimunes.....	40
Tabela 12: Monitoramento ambiental do Serviço de Formulação.....	40
Tabela 13: Monitoramento ambiental do Serviço de Formulação.....	41
Tabela 14: Total de microrganismos encontrados nas nas áreas monitoradas.....	42
Tabela 15: Microrganismos com maior incidência nas áreas monitoradas.....	53

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** - Frequência microbiológica no monitoramento de operadores na Seção de Processamento de Plasmas Hiperimunes.....43
- Figura 2** - Percentual de microrganismos identificados no monitoramento de operadores na Seção de Processamento de Plasmas Hiperimunes.....43
- Figura 3** - Frequência microbiológica no monitoramento de superfícies pelo método de placas de contato (Rodac[®]) na Seção de Processamento de Plasmas Hiperimunes.....44
- Figura 4** - Percentual de microrganismos identificados no monitoramento de superfícies pelo método de placas de contato (Rodac[®]) na Seção de Processamento de Plasmas Hiperimunes.....44
- Figura 5** - Frequência microbiológica no monitoramento de partículas viáveis em operação pelo método volumétrico (impactação direta) na Seção de Processamento de Plasmas Hiperimunes.....45
- Figura 6** - Percentual de microrganismos identificados no monitoramento de partículas viáveis em operação pelo método volumétrico (impactação direta) na Seção de Processamento de Plasmas Hiperimunes.....45
- Figura 7** - Frequência microbiológica no monitoramento de operadores, Serviço de Formulação.....46
- Figura 8** - Percentual de microrganismos identificados no monitoramento de operadores, Serviço de Formulação.....46
- Figura 9** - Frequência microbiológica no monitoramento de superfícies pelo método de placas de contato (Rodac[®]) no Serviço de Formulação.....47

Figura 10 - Percentual de microrganismos identificados no monitoramento de superfícies pelo método de placas de contato (Rodac®) no Serviço de Formulação.....48

Figura 11 - Frequência microbiológica no monitoramento de superfícies pelo método SWAB no Serviço de Formulação.....49

Figura 12 - Percentual de microrganismos identificados no monitoramento de superfícies pelo método SWAB no Serviço de Formulação.....49

Figura 13 - Frequência microbiológica no monitoramento de partículas viáveis em operação pelo método volumétrico (impactação direta) no Serviço de Formulação.....50

Figura 14 - Percentual de microrganismos identificados no monitoramento de partículas viáveis em operação pelo método volumétrico (impactação direta) no Serviço de Formulação.....51

Figura 15 - Frequência microbiológica no monitoramento de partículas viáveis em repouso no Serviço de Formulação52

Figura 16 - Percentual de microrganismos identificados no monitoramento de partículas viáveis em repouso no Serviço de Formulação.....52

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	09
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	11
2.1	Garantia da Qualidade.....	11
2.2	Fontes de contaminação microbiana em salas limpas.....	12
2.3	Controle ambiental.....	13
2.4	Descrição e classificação dos microrganismos.....	17
3	OBJETIVO.....	26
4	RESPONSABILIDADES.....	27
4.1	Seção de Controle de Qualidade Microbiológico.....	27
4.2	Laboratório Fleury.....	27
4.3	Garantia da Qualidade.....	27
5	METODOLOGIA.....	27
5.1	Monitoramento ambiental do ar.....	27
5.1.1	Partículas viáveis.....	27
5.1.2	Monitoramento microbiológico de operadores.....	28
5.1.3	Monitoramento microbiológico de superfícies.....	29
5.2	Armazenamento e leitura das placas de monitoramento.....	29
5.3	Identificação dos microrganismos.....	30
6	RESULTADOS.....	32
7	DISCUSSÃO.....	53
8	CONCLUSÃO.....	56
	REFERÊNCIAS	57

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).

Quando se estuda garantia e/ou controle de qualidade de produtos farmacêuticos, depara-se com uma disciplina rígida e sistemática. Entretanto, tamanha rigidez se justifica pela inerente importância do tema, uma vez que a qualidade para medicamentos é um atributo de caráter não apenas comercial, mas também legal, ético e moral.

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.

O monitoramento do ar pode ser realizado por amostragem passiva ou ativa. O teste passivo consiste na exposição ao ar de placas com meio de cultura (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 o monitoramento de superfícies são empregadas placas Rodac cujo tempo de contato com a superfície deve ser padronizado, ou ainda a utilização de *swabs*, que é a técnica mais adequada para amostragem de superfícies irregulares. Devem ser avaliados pisos, paredes e superfícies de equipamentos, preferencialmente aqueles próximos às áreas de maior exposição do produto e áreas adjacentes (USP 30, 2007; WHO, 2002).

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 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Garantia da Qualidade

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 n° 134 de 2001, revogada pela RDC n° 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 contaminações cruzadas e trocas 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).

2.2 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-negativo, 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). Ainda segundo Pinto et al. (2000), embora a contaminação ambiental seja muitas vezes considerada menos importante (desde que não esteja em contato direto com o produto), há evidências da presença de contaminações cruzadas quando inexitem condições adequadamente controladas. Contaminantes ambientais de paredes secas compreendem principalmente bacilos Gram-positivo, cocos e fungos. Bactérias Gram-negativo 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 micrococcos 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.

No caso de produtos estéreis, embora não se desconsidere o problema da contaminação durante a fabricação, ela é, também, passível de ocorrência durante o uso clínico, particularmente nos parenterais de grande volume, em que muitas vezes se perfura os frascos com agulhas, objetivando melhor escoamento de soluções, ao invés de empregar dispositivos providos de filtro retentor de microrganismos (KIEHL, 2006).

2.3. 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).

As empresas produtoras de medicamentos estão regulamentadas por diretrizes que tendem a garantir a minimização da contaminação microbiana por meio do gerenciamento microbiológico. Para o controle da contaminação de ambientes industriais, é necessária uma compreensão do ecossistema, dos nichos que surgem e dos fatores que colaboram para a seleção e disseminação de microrganismos (EGUCHI, 2006).

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.

A contaminação microbiológica varia com o tipo de contaminante e de produto que foi contaminado. O risco de se encontrar materiais contaminantes reside não só na construção das salas, mas também no sistema de tratamento e de circulação do ar e nos sistemas de utilidades (VENERANDA, 2004). O sucesso do programa de controle da contaminação depende de métodos eficazes para determinar o grau de eficiência das ações programadas e baseia-se nos

seguintes pontos de controle: ar ambiental, superfícies de equipamentos e utensílios (BRASIL, 2003).

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). Já 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).

Tabela 1: Limite de contaminação microbiológica segundo as normas de Boas Práticas de Fabricação (BPF) da Organização Mundial de Saúde

Classe	Amostra de ar	Placa de contato	Impressão das luvas
	(diâmetro da placa de 90 mm) (UFC/ 4 horas)	(diâmetro da placa de 55 mm) (UFC/placa)	dos operadores (5 dedos) (UFC/ luvas)
A	Menos que 3	Menos que 3	Menos que 3
B	5	5	-
C	50	25	-
D	100	50	-

Fonte: OMS (2002).

Considerando-se a importância de fabricar e oferecer ao mercado produtos com qualidade, este trabalho tem como objetivo identificar os microrganismos (fungos, bactérias e leveduras) presentes em pontos críticos das áreas classificadas de produção de uma indústria farmacêutica, para implementação de um programa eficaz de controle ambiental.

2.4. Descrição e classificação dos microrganismos

- *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 baumannii: bacilos Gram negativos, organizados em pares, não fermentadores. Causam infecções urinárias e respiratórias, como pneumonia e pode sobreviver na pele humana ou superfícies secas durante semanas em sua fase estacionária de crescimento (cocóide). Na forma cocóide também resiste à maioria dos desinfetantes oxidativos e de difícil remoção de superfícies sólidas.

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

Acinetobacter ursingii: bacilos Gram negativos, aeróbicos. Estão presentes no solo e água doce; fazem parte da flora normal da pele e mucosa humana e podem colonizar a cavidade oral, trato respiratório e intestinal.

- *Aeromonas salmonicida*

São bacilos Gram negativos, não móveis, encapsulados, anaeróbicos facultativos, arranjados aos pares ou em cadeias curtas, circulares, convexas, bordas contínuas e coloração marrom. Podem ser encontrados na água e como parasitas em peixes, causando gastroenterites em humanos.

- *Alcaligenes faecalis*

São Gram negativos, aeróbicos, móveis, não esporulados, não encapsulados e ligeiramente curvados. Encontrados na água, solo, aves domésticas e fezes. Causam infecções oculares, intestinais e no trato urinário.

- *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.

- *Bordetella bronchiseptica*

É um coco bacilo móvel, gram-negativo, pertencente à família *Alcaligenaceae*. É uma espécie bacteriana encontrada em uma ampla variedade de espécies animais, adere-se à superfície ciliada do epitélio respiratório e é facilmente dispersiva por aerossóis. A *B. bronchiseptica* induz infecções do trato respiratório, causando broncopneumonia altamente contagiosa em cães, doença respiratória em gatos, rinite atrófica de suínos e broncopneumonia em roedores. Raramente tem sido apontada como uma causa de infecção em seres humanos, contudo pode ser responsável por causar tosse convulsiva e broncopneumonia em pacientes imunossuprimidos.

- *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.

- *Candida guilliermondii*

É um dos componentes da microbiota humana e infecções associadas com esta levedura têm sido incomuns. Suas colônias geralmente são brancas a creme, de aspecto liso e glabro. Têm sido isoladas a partir de pele normal, água do mar, fezes de animais, couro, peixe e cerveja. Apesar da sua baixa patogenicidade, é um agente de candidíase que vem sendo descrito como emergente.

Muitos casos de infecção por *C. guilliermondii* estão associados à onicomicoses e infecções cutâneas, pacientes com câncer, neutropênicos, pacientes acometidos por cirurgias, transplantes, e em pacientes em tratamento intensivo e imunodeprimidos. Foram descritos e isolados a partir de sangue, provavelmente provenientes de cateteres intravasculares, o que indica que esta levedura pode causar infecções significativas.

- *Chryseobacterium indologenes*

O gênero *Chryseobacterium* compreende seis espécies que foram previamente designadas como *Flavobacterium*. *Chryseobacterium indologenes* são bacilos aeróbicos, Gram negativos, não fermentadores; colônias lisas, circulares, convexas e coloração amarela. Podem ser encontrados no solo, plantas, alimentos e água. No ambiente hospitalar está presente nos sistemas de água, superfícies de equipamentos e aparatos médicos úmidos (respiradores, tubos, umidificadores e outros). Tem potencial formador de biofilme.

- *Comamonas acidovorans* (*Delftia acidovorans*)

São bacilos Gram negativos, aeróbicos, convexos de superfície lisa ou irregular, não possuem pigmentos, não esporulados e não sofrem hemólise. Encontrados no solo, na água e não são patogênicas ao homem.

- *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 filamentosos.

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.

- *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.

- *Erysipelothrix rhusiopathiae*

A bactéria *Erysipelothrix rhusiopathiae* é um bastonete Gram positivo, anaeróbio facultativo, não-móvel, não-esporulado e que pode ser filamentoso.

E. rhusiopathiae é um patógeno ou um comensal saprófita de uma grande variedade de animais, pássaros, peixes selvagens e domésticos. Doenças de importância econômica em animais incluem erisipela suína, erisipela de criação aves, e poliartrite em ovelhas e cordeiros. Acredita-se que o maior reservatório de *E. rhusiopathiae* é o suíno doméstico. O homem pode ser infectado, já que o organismo é um patógeno ocupacional relacionado à exposição a animais de fazenda e produtos animais, mas principalmente com peixes e outros seres aquáticos, mediante a lesão cutânea.

- *Granulicatella adiacens*

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. É um comensal normal das superfícies mucosas humanas, que habita a cavidade oral, vias urogenitais e gastrointestinais.

Dentre os membros do gênero *Granulicatella*, *G. adiacens* tem maior grau de infectividade devido à sua capacidade de se ligar ao tecido valvular cardíaco.

- *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.

- *Leuconostoc spp.*

São cocos Gram positivos, imóveis, não esporulados, anaeróbicos facultativos, organizados aos pares ou em cadeias. São tradicionalmente encontrados em associação com a matéria vegetal, legumes, fermentação, leite, produtos lácteos, vinhos e carnes. Também podem causar infecções bucais e desordens intestinais.

- *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.

- *Providencia rettgeri*

É um bacilo Gram negativo, não móvel, anaeróbio facultativo, que está intimamente relacionado com os gêneros *Proteus* e *Morganella*. Foi inicialmente descoberto em uma epidemia de aves aquáticas. *P. rettgeri* está presente na microbiota de seres humanos e insetos, podendo ser a causa de infecções do trato urinário, gastroenterite e bacteremia.

- *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 nos solo e na água.

Pseudomonas oryzaehabitans: Gram negativos, aeróbicos, colônias amarelas. Encontradas nos solo e na água.

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

- *Roseomonas gilardii*

Roseomonas gilardi 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.

- *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 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 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 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 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.

Staphylococcus xylosus são cocos Gram positivos e fazem parte do grupo dos estafilococos coagulase negativo. Apresenta como hospedeiros naturais os roedores, mas pode também fazer parte da flora cutânea de humanos, onde representa até 5,0% dos *Staphylococcus* isolados no antebraço e na perna.

- *Stenotrophomonas maltophilia* (*Xanthomonas*)

São bacilos Gram negativos, retos ou ligeiramente curvados, organizados aos pares ou isolados, aeróbicos, não esporulados, colônias lisas, com margens contínuas, amarelas ou esverdeadas. No ambiente é encontrado no solo, na água e causam infecções no trato respiratório e urinário.

- *Streptococcus pneumoniae*

São cocos Gram positivos, arranjados aos pares ou em cadeia; colônias translúcidas, pequenas, superfície de crescimento lisa, brilhante e com contorno circular; não esporulados, encapsulados, imóveis, anaeróbicos facultativos e sofrem hemólise. Fazem parte da microbiota normal da boca, pele, intestino e trato respiratório superior (nasofaringe). Podem ser transmitidos de pessoa à pessoa por contato com pessoas ou com objeto. São destruídos por detergentes e sabão, mas são resistentes à desidratação, podendo aguentar períodos muito longos. Outras formas de transmissão incluem espirros e tosse.

Tabela 2: Microrganismos identificados no monitoramento ambiental das áreas.

BACTÉRIAS IDENTIFICADAS			
Gram Positivas		Gram Negativas	
<i>Aerococcus viridans</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Acinetobacter baumannii</i>	<i>Sphingomonas paucimobilis</i>
<i>Bacillus spp.</i>	<i>Staphylococcus capitis</i>	<i>Acinetobacter lwoffii</i>	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<i>Corynebacterium spp.</i>	<i>Staphylococcus caprae</i>	<i>Acinetobacter ursingii</i>	
<i>Dermacoccus nishinomiyaensis</i>	<i>Staphylococcus cohnii</i>	<i>Bortedella bronchiseptica</i>	
<i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i>	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	<i>Brevundimonas diminuta</i>	
<i>Granulicatella adiacens</i>	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	<i>Chryseobacterium indologenes</i>	
<i>Kocuria kristinae</i>	<i>Staphylococcus hominis</i>	<i>Comamonas acidovorans</i>	
<i>Kocuria rósea</i>	<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	<i>Methylobacterium spp.</i>	
<i>Kocuria varians</i>	<i>Staphylococcus spp.</i>	<i>Providencia rettgeri</i>	
<i>Kocuria spp.</i>	<i>Staphylococcus warneri</i>	<i>Pseudomonas fluorescens</i>	
<i>Leuconostoc spp.</i>	<i>Staphylococcus xylosus</i>	<i>Pseudomonas stutzeri</i>	
<i>Micrococcus luteus</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Pseudomonas oryzae</i>	
FUNGOS IDENTIFICADOS			
Leveduras			
<i>Candida guilliermondii</i>			

3. OBJETIVO

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 Processamento de Plasmas Hiperimunes e no Serviço de Formulação, no período de janeiro a junho de 2013.

4. RESPONSABILIDADES

4.1. 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;

4.2. Laboratório Fleury

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

4.3. Garantia da Qualidade

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

5. 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.

5.1. Monitoramento Ambiental do Ar

5.1.1. 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.

5.1.2. Monitoramento Microbiológico de Operadores

Verifica 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. No Serviço de Formulação e Seção de Processamento de Plasmas Hiperimunes são monitorados apenas mãos direita e esquerda (decalque de dedos de mãos enluvadas). 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.

5.1.3. 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.

5.2. 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 $32,5\text{ °C} \pm 2,5\text{ °C}$ 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.

5.3. 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).

6. 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.

Tabela 3 – Monitoramento e identificação microbiológica de operadores na Seção de Processamento de Plasmas Hiperimunes.

Seção de Processamento de Plasmas Hiperimunes						
	Data da ocorrência	Operador	Grau	Resultado (UFC/placa)		Identificação do microrganismo
				Mão Direita	Mão Esquerda	
OPERADORES	23/05/2013	Maria Luiza Soares	A	Ausente	1	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
	03/06/2013	Maria Luiza Soares	A	Ausente	1	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
	03/06/2013	Maria Luiza Soares	A	1	1	<i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>Bacillus spp.</i>
	08/05/2013	Mauricio de Jesus	A	Ausente	1	<i>Bacillus spp.</i> , <i>Brevundimonas diminuta</i>
	08/05/2013	Mauricio de Jesus	A	Ausente	1	<i>Bacillus spp.</i>
	08/05/2013	Mauricio de Jesus	A	1	Ausente	<i>Bacillus spp.</i>
	08/05/2013	Mauricio de Jesus	A	Crescimento confluyente	Ausente	<i>Bacillus spp.</i>

Seção de Processamento de Plasmas Hiperimunes						
	15/05/2013	Mauricio de Jesus	A	Crescimento confluyente	Crescimento confluyente	<i>Bacillus spp.</i>
	21/05/2013	Mauricio de Jesus	A	Ausente	1	<i>Bacillus spp.</i>
	22/05/2013	Mauricio de Jesus	A	Ausente	Crescimento confluyente	<i>Bacillus spp.</i>
	24/05/2013	Mauricio de Jesus	A	1	Ausente	<i>Bacillus spp.</i>
	14/06/2013	Mauricio de Jesus	A	Crescimento confluyente	Crescimento confluyente	<i>Bacillus spp.</i>
	21/06/2013	Mauricio de Jesus	A	Ausente	Crescimento confluyente	<i>Bacillus spp.</i>
OPERADORES	01/04/2013	Thiago Marcelino	A	3	Ausente	<i>Bacillus spp.</i>
	02/04/2013	Thiago Marcelino	A	Ausente	3	<i>Micrococcus luteus, Staphylococcus capitis</i>
	02/04/2013	Thiago Marcelino	A	3	100	<i>Bacillus spp., Micrococcus luteus</i>
	02/04/2013	Thiago Marcelino	A	7	6	<i>Bacillus spp., Micrococcus luteus</i>
	15/04/2013	Thiago Marcelino	A	Ausente	2	<i>Bacillus spp.</i>
	15/04/2013	Thiago Marcelino	A	3	1	<i>Bacillus spp., Staphylococcus epidermidis</i>
	19/04/2013	Thiago Marcelino	A	1	4	<i>Micrococcus luteus, Staphylococcus epidermidis</i>
	26/04/2013	Thiago Marcelino	A	1	Ausente	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
	08/05/2013	Thiago Marcelino	A	4	4	<i>Bacillus spp., Stenotrophomonas maltophilia</i>

Seção de Processamento de Plasmas Hiperimunes						
	Data da ocorrência	Operador	Grau	Resultado (UFC/placa)		Identificação do microrganismo
				Mão Direita	Mão Esquerda	
OPERADORES	08/05/2013	Thiago Marcelino	A	9	9	<i>Bacillus spp., Stenotrophomonas maltophilia</i>
	08/05/2013	Thiago Marcelino	A	3	2	<i>Staphylococcus haemolyticus, Bacillus spp, Micrococcus luteus</i>
	09/05/2013	Thiago Marcelino	A	5	7	<i>Bacillus spp.</i>
	13/05/2013	Thiago Marcelino	A	Crescimento confluyente	Crescimento confluyente	<i>Bacillus spp.</i>
	13/05/2013	Thiago Marcelino	A	Ausente	Crescimento confluyente	<i>Bacillus spp.</i>
	13/05/2013	Thiago Marcelino	A	13	Ausente	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
	13/05/2013	Thiago Marcelino	A	3	4	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
	20/05/2013	Thiago Marcelino	A	Ausente	1	<i>Bacillus spp.</i>
	21/06/2013	Thiago Marcelino	A	1	Ausente	<i>Bacillus spp.</i>
	08/05/2013	Vivian Mie Ichikawa	A	1	Ausente	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
	10/05/2013	Vivian Mie Ichikawa	A	1	Ausente	<i>Bacillus spp.</i>

Tabela 4 – Monitoramento e identificação microbiológica de superfícies pelo método de placas de contato (Rodac®) na Seção de Processamento de Plasmas Hiperimunes.

Seção de Processamento de Plasmas Hiperimunes					
SUPERFÍCIE (Rodac®)	Data da ocorrência	Local	Grau	Resultado	Identificação do microrganismo
				UFC/Placa 120h	
	28/05/2013	Cabine de Fluxo Unidirecional Vertical (4050)	A	1	<i>Micrococcus luteus</i>
	28/05/2013	Cabine de Fluxo Unidirecional Vertical (4050)	A	Crescimento confluyente	<i>Staphylococcus aureus</i>
	02/04/2013	Módulo de Fluxo Unidirecional (4019)	A	2	<i>Bacillus spp.</i>
	02/04/2013	Módulo de Fluxo Unidirecional (4019)	A	2	<i>Micrococcus luteus</i>
	02/04/2013	Módulo de Fluxo Unidirecional (4019)	A	1	<i>Sphingomonas paucimobilis</i>
	15/04/2013	Módulo de Fluxo Unidirecional (4019)	A	23	<i>Stenotrophomonas maltophilia; Bacillus sp; Chryseobacterium indologenes</i>
	08/05/2013	Módulo de Fluxo Unidirecional (4019)	A	1	<i>Bacillus spp.</i>
	08/05/2013	Módulo de Fluxo Unidirecional (4019)	A	5	<i>Micrococcus luteus; Sphingomonas paucimobilis; Candida guilliermondii</i>
08/05/2013	Módulo de Fluxo Unidirecional (4019)	A	1	<i>Bacillus spp.</i>	
08/05/2013	Módulo de Fluxo Unidirecional (4019)	A	1	<i>Bacillus spp.</i>	

Seção de Processamento de Plasmas Hiperimunes					
SUPERFÍCIE (Rodac®)	Data da ocorrência	Local	Grau	Resultado	Identificação do microrganismo
				UFC/Placa 120h	
	09/05/2013	Módulo de Fluxo Unidirecional (4019)	A	Crescimento confluyente	<i>Bacillus spp.</i>
	15/05/2013	Módulo de Fluxo Unidirecional (4019)	A	2	<i>Bacillus spp.</i>
	06/06/2013	Módulo de Fluxo Unidirecional (4019)	A	Incontável	<i>Bacillus spp.</i>
	07/06/2013	Módulo de Fluxo Unidirecional (4019)	A	Crescimento confluyente	<i>Bacillus spp.</i>
	14/06/2013	Módulo de Fluxo Unidirecional (4019)	A	2	<i>Bacillus spp.</i>
	14/06/2013	Módulo de Fluxo Unidirecional (4019)	A	2	<i>Corynebacterium spp.</i>
	21/06/2013	Módulo de Fluxo Unidirecional (4019)	A	1	<i>Bacillus spp.</i>
	21/06/2013	Módulo de Fluxo Unidirecional (4019)	A	Crescimento confluyente	<i>Acinetobacter baumannii</i>
21/06/2013	Módulo de Fluxo Unidirecional (4019)	A	1	<i>Bacillus spp.</i>	

Tabela 5 – Monitoramento e identificação microbiológica de partículas viáveis em operação pelo método volumétrico (impactação direta) na Seção de Processamento de Plasmas Hiperimunes.

Seção de Processamento de Plasmas Hiperimunes						
VIÁVEIS (OPERAÇÃO)	Data da ocorrência	Local	Grau	Método	Resultado	Identificação do microrganismo
	23/05/2013	Cabine de Fluxo Unidirecional Horizontal (4051)	A	Volumétrico	1	<i>Bacillus spp.</i>
	02/04/2013	Modulo de fluxo unidirecional nº2 (4019)	A	Volumétrico	Crescimento confluyente	<i>Bacillus spp.</i>
	03/05/2013	Modulo de fluxo unidirecional nº2 (4019)	A	Volumétrico	10	<i>Stenotrophomonas maltophilia (Xanthomonas), Bacillus spp.</i>
	15/05/2013	Modulo de fluxo unidirecional nº2 (4019)	A	Volumétrico	Incontável	<i>Bacillus spp.</i>
	06/06/2013	Modulo de fluxo unidirecional nº2 (4019)	A	Volumétrico	Crescimento confluyente	<i>Bacillus spp.</i>
	17/06/2013	Modulo de fluxo unidirecional nº2 (4019)	A	Volumétrico	300	<i>Bacillus spp.</i>
	21/06/2013	Modulo de fluxo unidirecional nº2 (4019)	A	Volumétrico	300	<i>Bacillus spp.</i>
	21/06/2013	Modulo de fluxo unidirecional nº2 (4019)	A	Volumétrico	300	<i>Stenotrophomonas maltophilia (Xanthomonas)</i>

Tabela 6 – Monitoramento e identificação microbiológica de operadores no Serviço de Formulação.

Serviço de Formulação						
OPERADORES	Data da ocorrência	Operador	Grau	Resultado (UFC/placa)		Identificação do microrganismo
				Mão Direita	Mão Esquerda	
	12/04/2013	Carlos D.F.Vilas Boas	A	Ausente	2	<i>Dermaococcus nishinomiyaensis</i>
	22/04/2013	Carlos D.F.Vilas Boas	A	1	Ausente	<i>Roseomonas gilardii</i>
	23/05/2013	Carlos D.F.Vilas Boas	A	1	Ausente	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
	24/05/2013	Carlos D.F.Vilas Boas	A	1	3	<i>Staphylococcus epidermidis; Staphylococcus hominis</i>
	25/05/2013	Carlos D.F. Vilas Boas	A	Ausente	1	<i>Staphylococcus capitis</i>
	30/05/2013	Carlos D.F. Vilas Boas	A	1	Ausente	<i>Corynebacterium spp.</i>
	07/02/2013	Rafael H.C.F.Vergueiro	A	1	1	<i>Bacillus spp.</i>
	07/02/2013	Rafael H.C.F.Vergueiro	A	Ausente	3	<i>Bacillus spp.</i>
	20/02/2013	Rafael H.C.F.Vergueiro	A	1	Ausente	<i>Staphylococcus hominis</i>
	20/02/2013	Rafael H.C.F.Vergueiro	A	1	Ausente	<i>Bacillus spp.</i>
06/02/2013	Sandro Nascimento	A	Ausente	1	<i>Micrococcus luteus</i>	
06/02/2013	Sandro Nascimento	A	Ausente	1	<i>Bacillus spp.</i>	

	08/05/2013	Maurício P. dos Santos	A	Ausente	1	<i>Bacillus spp.</i>
--	------------	------------------------	---	---------	---	----------------------

Tabela 7 – Monitoramento e identificação microbiológica de superfícies pelo método de placas de contato (Rodac®) no Serviço de Formulação.

Serviço de Formulação						
SUPERFÍCIE (RODAC®)	Data da ocorrência	Local	Grau	Resultado (UFC/placa) 120 horas	Identificação do microrganismo	
	20/02/2013	Módulo de Fluxo Unidirecional - Ponto S1	A	1	<i>Staphylococcus hominis</i>	
	14/03/2013	Módulo de Fluxo Unidirecional - Ponto S1	A	1	<i>Corynebacterium spp.</i>	
	20/03/2013	Módulo de Fluxo Unidirecional - Ponto S1	A	3	<i>Moraxella spp.</i>	
	19/02/2013	Módulo de Fluxo Unidirecional - Ponto S2	A	1	<i>Sphingomonas paucimobilis</i>	
	12/04/2013	Módulo de Fluxo Unidirecional - Ponto S2	A	1	<i>Micrococcus luteus</i>	
	02/05/2013	Módulo de Fluxo Unidirecional - Ponto S2	A	2	<i>Bacillus spp.</i>	
	08/05/2013	Módulo de Fluxo Unidirecional - Ponto S2	A	1	<i>Staphylococcus capitis</i>	
	19/06/2013	Módulo de Fluxo Unidirecional - Ponto S2	A	8	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	
	12/03/2013	Módulo de Fluxo Unidirecional - Ponto S3	A	3	<i>Bacillus spp.</i>	
19/06/2013	Módulo de Fluxo Unidirecional - Ponto S3	A	1	<i>Kocuria kristinae</i>		

Tabela 8 – Monitoramento e identificação microbiológica de superfícies pelo método de SWAB no Serviço de Formulação.

Serviço de Formulação					
SUPERFÍCIE (SWAB)	Data da ocorrência	Local	Grau	Resultado (UFC/placa) 120 horas	Identificação do microrganismo
	19/04/2013	Sala de Formulação 2 - Ponto 11- Mesa de apoio (centro)	C	22	<i>Staphylococcus hominis</i>

Tabela 9 – Monitoramento e identificação microbiológica de partículas viáveis em operação pelo método volumétrico (impactação direta) no Serviço de Formulação.

Serviço de Formulação						
VIÁVEIS (OPERAÇÃO)	Data da ocorrência	Local	Grau	Método	Resultado (UFC/m ³) 120 horas	Identificação do microrganismo
	21/02/2013	Módulo de Fluxo Unidirecional - Ponto 4 - Término	A	Volumétrico	2	<i>Staphylococcus aureus</i> ; <i>Sphingomonas paucimobilis</i>
	31/01/2013	Sala de Formulação - Ponto 5 (mesa de trabalho) - Início	C	Volumétrico	1	<i>Staphylococcus cohnii</i>
	07/02/2013	Sala de Formulação - Ponto 5 (mesa de trabalho) - Início	C	Volumétrico	5	<i>Aeromonas salmonicida</i> ; <i>Staphylococcus epidermidis</i> ; <i>Comamonas acidovorans</i>
	20/02/2013	Sala de Formulação - Ponto 5 (mesa de trabalho) - Início	C	Volumétrico	8	<i>Sphingomonas paucimobilis</i> ; <i>Micrococcus luteus</i> ; <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>

Serviço de Formulação						
	20/02/2013	Sala de Formulação – Ponto 5 (mesa de trabalho) - Início	C	Volumétrico	1	<i>Aeromonas salmonicida</i>
	26/02/2013	Sala de Formulação – Ponto 5 (mesa de trabalho) - Início	C	Volumétrico	6	<i>Staphylococcus caprae</i>
	27/02/2013	Sala de Formulação – Ponto 5 (mesa de trabalho) - Início	C	Volumétrico	2	<i>Pseudomonas stutzeri</i> ; <i>Micrococcus luteus</i>
	06/03/2013	Sala de Formulação – Ponto 5 (mesa de trabalho) - Início	C	Volumétrico	1	<i>Kocuria rosea</i>
	07/03/2013	Sala de Formulação – Ponto 5 (mesa de trabalho) - Início	C	Volumétrico	3	<i>Staphylococcus haemolyticus</i> ; <i>Kocuria rosea</i>
	08/03/2013	Sala de Formulação – Ponto 5 (mesa de trabalho) - Início	C	Volumétrico	4	<i>Micrococcus luteus</i> ; <i>Kocuria varians</i>
	12/03/2013	Sala de Formulação – Ponto 5 (mesa de trabalho) - Início	C	Volumétrico	3	<i>Acinetobacter ursingii</i>
	13/03/2013	Sala de Formulação – Ponto 5 (mesa de trabalho) - Início	C	Volumétrico	6	<i>Bacillus spp</i> ; <i>Staphylococcus epidermidis</i> ; <i>Staphylococcus saprophyticus</i> ; <i>Staphylococcus warneri</i>
	15/03/2013	Sala de Formulação – Ponto 5 (mesa de trabalho) - Início	C	Volumétrico	3	<i>Micrococcus luteus</i> ; <i>Corynebacterium spp.</i>
	18/03/2013	Sala de Formulação – Ponto 5 (mesa de trabalho) - Início	C	Volumétrico	Crescimento confluyente	<i>Staphylococcus cohnii</i>
	27/03/2013	Sala de Formulação – Ponto 5 (mesa de trabalho) - Início	C	Volumétrico	7	<i>Corynebacterium spp.</i> ; <i>Micrococcus luteus</i>
	02/04/2013	Sala de Formulação – Ponto 5 (mesa de trabalho) - Início	C	Volumétrico	Incontável	<i>Bacillus spp.</i>
03/04/2013	Sala de Formulação – Ponto 5 (mesa de trabalho) - Início	C	Volumétrico	1	<i>Kocuria spp.</i>	

Serviço de Formulação						
VIÁVEIS (OPERAÇÃO)	Data da ocorrência	Local	Grau	Método	Resultado (UFC/m ³) 120 horas	Identificação do microrganismo
	05/04/2013	Sala de Formulação – Ponto 5 (mesa de trabalho) - Início	C	Volumétrico	12	<i>Leuconostoc spp.</i> ; <i>Staphylococcus spp.</i> ; <i>Micrococcus luteus</i>
	09/04/2013	Sala de Formulação – Ponto 5 (mesa de trabalho) - Início	C	Volumétrico	2	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
	09/04/2013	Sala de Formulação – Ponto 5 (mesa de trabalho) - Início	C	Volumétrico	2	<i>Aeromonas salmonicida</i>
	11/04/2013	Sala de Formulação – Ponto 5 (mesa de trabalho) - Início	C	Volumétrico	6	<i>Micrococcus luteus</i>
	12/04/2013	Sala de Formulação – Ponto 5 (mesa de trabalho) - Início	C	Volumétrico	2	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
	15/04/2013	Sala de Formulação – Ponto 5 (mesa de trabalho) - Início	C	Volumétrico	3	<i>Micrococcus luteus</i> , <i>Sphingomonas paucimobilis</i> , <i>Staphylococcus epidermidis</i>
	16/04/2013	Sala de Formulação – Ponto 5 (mesa de trabalho) - Início	C	Volumétrico	2	<i>Corynebacterium spp.</i> ; <i>Kocuria varians</i>

	25/04/2013	Sala de Formulação – Ponto 5 (mesa de trabalho) - Início	C	Volumétrico	1	<i>Micrococcus luteus</i>
	06/05/2013	Sala de Formulação – Ponto 5 (mesa de trabalho) - Início	C	Volumétrico	1	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
	31/01/2013	Sala de Formulação – Ponto 5 (mesa de trabalho) - Término	C	Volumétrico	1	<i>Staphylococcus capitis</i>
	06/02/2013	Sala de Formulação – Ponto 5 (mesa de trabalho) - Término	C	Volumétrico	238	<i>Alcaligenes faecalis;</i> <i>Acinetobacter Iwoffii;</i> <i>Methylobacterium spp.</i>
	08/02/2013	Sala de Formulação – Ponto 5 (mesa de trabalho) - Término	C	Volumétrico	7	<i>Micrococcus luteus;</i> <i>Acinetobacter Iwoffii;</i> <i>Staphylococcus haemolyticus</i>
	26/02/2013	Sala de Formulação – Ponto 5 (mesa de trabalho) - Término	C	Volumétrico	7	<i>Staphylococcus hominis;</i> <i>Staphylococcus haemolyticus</i>
	28/02/2013	Sala de Formulação – Ponto 5 (mesa de trabalho) - Término	C	Volumétrico	2	<i>Staphylococcus hominis;</i> <i>Staphylococcus spp.</i>
	09/03/2013	Sala de Formulação – Ponto 5 (mesa de trabalho) - Término	C	Volumétrico	2	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
	12/03/2013	Sala de Formulação – Ponto 5 (mesa de trabalho) - Término	C	Volumétrico	1	<i>Kocuria kristinae</i>
	15/03/2013	Sala de Formulação – Ponto 5 (mesa de trabalho) - Término	C	Volumétrico	2	<i>Granulicatella adiacens</i>
	27/03/2013	Sala de Formulação – Ponto 5 (mesa de trabalho) - Término	C	Volumétrico	1	<i>Sphingomonas paucimobillis</i>
	04/04/2013	Sala de Formulação – Ponto 5 (mesa de trabalho) - Término	C	Volumétrico	1	<i>Kocuria rosea</i>
	09/04/2013	Sala de Formulação – Ponto 5 (mesa de trabalho) - Término	C	Volumétrico	4	<i>Micrococcus luteus</i>
	15/04/2013	Sala de Formulação – Ponto 5 (mesa de trabalho) - Término	C	Volumétrico	1	<i>Bacillus spp.</i>
	07/02/2013	Sala de Formulação – Ponto 6 - Início	C	Volumétrico	44	<i>Acinetobacter baumannii;</i> <i>Methylobacterium spp.</i>
	20/02/2013	Sala de Formulação – Ponto 6 - Início	C	Volumétrico	1	<i>Acinetobacter Iwoffii</i>
	06/03/2013	Sala de Formulação – Ponto 6 - Início	C	Volumétrico	4	<i>Kocuria rosea</i>
	08/03/2013	Sala de Formulação – Ponto 6 - Início	C	Volumétrico	10	<i>Bacillus spp.</i>
	12/03/2013	Sala de Formulação – Ponto 6 - Início	C	Volumétrico	4	<i>Pseudomonas oryzihabitans;</i> <i>Delftia acidovorans</i>
Serviço de Formulação						
VIÁVEIS (OPERAÇÃO)	Data da ocorrência	Local	Grau	Método	Resultado (UFC/m³) 120 horas	Identificação do microrganismo
	14/03/2013	Sala de Formulação – Ponto 6 - Início	C	Volumétrico	5	<i>Staphylococcus haemolyticus;</i> <i>Corynebacterium spp.;</i> <i>Staphylococcus hominis;</i> <i>Kocuria kristinae</i>
	18/03/2013	Sala de Formulação – Ponto 6 - Início	C	Volumétrico	2	<i>Micrococcus luteus</i>
	20/03/2013	Sala de Formulação – Ponto 6 - Início	C	Volumétrico	3	<i>Staphylococcus haemolyticus;</i> <i>Bortedella bronchiseptica;</i> <i>Staphylococcus hominis</i>
	02/04/2013	Sala de Formulação – Ponto 6 - Início	C	Volumétrico	1	<i>Micrococcus luteus</i>
	04/04/2013	Sala de Formulação – Ponto 6 - Início	C	Volumétrico	3	<i>Pseudomonas fluorescens</i>
	05/04/2013	Sala de Formulação – Ponto 6 - Início	C	Volumétrico	5	<i>Staphylococcus hominis,</i> <i>Methylobacterium spp.</i>
	05/04/2013	Sala de Formulação – Ponto 6 - Início	C	Volumétrico	1	<i>Micrococcus luteus</i>

09/04/2013	Sala de Formulação – Ponto 6 - Início	C	Volumétrico	5	<i>Micrococcus luteus</i>
15/04/2013	Sala de Formulação – Ponto 6 - Início	C	Volumétrico	3	<i>Micrococcus luteus; Bacillus spp.</i>
16/04/2013	Sala de Formulação – Ponto 6 - Início	C	Volumétrico	3	<i>Aeromonas salmonicida; Erysipelothrix rhusiopathiae</i>
18/04/2013	Sala de Formulação – Ponto 6 - Início	C	Volumétrico	1	<i>Kocuria rosea</i>
06/05/2013	Sala de Formulação – Ponto 6 - Início	C	Volumétrico	1	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
08/02/2013	Sala de Formulação – Ponto 6 - Término	C	Volumétrico	3	<i>Micrococcus luteus; Acinetobacter Iwoffii</i>
20/02/2013	Sala de Formulação – Ponto 6 - Término	C	Volumétrico	2	<i>Acinetobacter Iwoffii</i>
28/02/2013	Sala de Formulação – Ponto 6 - Término	C	Volumétrico	1	<i>Staphylococcus hominis</i>
07/03/2013	Sala de Formulação – Ponto 6 - Término	C	Volumétrico	1	<i>Kocuria varians</i>
09/03/2013	Sala de Formulação – Ponto 6 - Término	C	Volumétrico	1	<i>Micrococcus luteus</i>
14/03/2013	Sala de Formulação – Ponto 6 - Término	C	Volumétrico	2	<i>Staphylococcus hominis</i>
15/03/2013	Sala de Formulação – Ponto 6 - Término	C	Volumétrico	1	<i>Pseudomonas fluorescens</i>
20/03/2013	Sala de Formulação – Ponto 6 - Término	C	Volumétrico	4	<i>Kocuria kristinae</i>
22/03/2013	Sala de Formulação – Ponto 6 - Término	C	Volumétrico	9	<i>Micrococcus luteus; Streptococcus pneumoniae; Kocuria varians; Corynebacterium spp.; Streptococcus pneumoniae</i>
03/04/2013	Sala de Formulação – Ponto 6 - Término	C	Volumétrico	10	<i>Staphylococcus hominis, Micrococcus luteus; Staphylococcus capitis; Kocuria varians</i>
11/04/2013	Sala de Formulação – Ponto 6 - Término	C	Volumétrico	5	<i>Dermacoccus nishinomiyensis; Micrococcus luteus; Acinetobacter baumannii</i>
20/05/2013	Ponto 6 - Término	C	Volumétrico	1	<i>Staphylococcus warneri</i>

Tabela 10 – Monitoramento e identificação microbiológica de partículas viáveis em repouso pelo método volumétrico (impactação direta) e de sedimentação no Serviço de Formulação.

Serviço de Formulação						
VIÁVEIS (REPOUSO)	Data da ocorrência	Local	Grau	Método	Resultado	Identificação do microrganismo
					(UFC/m ³) 120 horas	
	26/04/2013	Sala de Formulação 1 - Ponto 8	C	Volumétrico	1	<i>Micrococcus luteus</i>
	26/04/2013	Vestiário de saída – Sala 02 - Ponto 13	C	Volumétrico	23	<i>Micrococcus luteus</i>
	26/04/2013	Antecâmara para acesso aos vestiários de entrada das salas 01 e 02 - Ponto 15	C	Volumétrico	4	<i>Micrococcus luteus; Staphylococcus epidermis</i>
	15/01/2013	Ante-sala para entrada na Sala 03 - Ponto 21	D	Sedimentação	5	<i>Providencia rettgeri; Staphylococcus xylosus</i>

Tabela 11: Monitoramento ambiental da Seção de Processamento de Plasmas Hiperimunes.

Seção de Processamento de Plasmas Hiperimunes					
OPERADORES		SUPERFÍCIE RODAC®		VIÁVEIS EM OPERAÇÃO	
Identificação do microrganismo	Frequência	Identificação do microrganismo	Frequência	Identificação do microrganismo	Frequência
<i>Bacillus spp.</i>	27	<i>Acinetobacter baumannii</i>	1	<i>Bacillus spp.</i>	7
<i>Brevundimonas diminuta</i>	1	<i>Bacillus spp.</i>	12	<i>Stenotrophomonas maltophilia (Xanthomonas)</i>	2
<i>Micrococcus luteus</i>	5	<i>Candida guilliermondii</i>	1	TOTAL de incidências	9
<i>Staphylococcus capitis</i>	1	<i>Chryseobacterium indologenes</i>	1	Diferentes espécies	2
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	6	<i>Corynebacterium spp.</i>	1		
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	3	<i>Micrococcus luteus</i>	3		
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	3	<i>Sphingomonas paucimobilis</i>	2		
TOTAL de incidências	46	<i>Staphylococcus aureus</i>	1		
Diferentes espécies	7	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1		
		TOTAL de incidências	23		
		Diferentes espécies	9		

Tabela 12: Monitoramento ambiental do Serviço de Formulação.

Serviço de Formulação					
OPERADORES		SUPERFÍCIE RODAC®		SUPERFÍCIE SWAB	
Identificação do microrganismo	Frequência	Identificação do microrganismo	Frequência	Identificação do microrganismo	Frequência
<i>Bacillus spp.</i>	5	<i>Bacillus spp.</i>	2	<i>Staphylococcus hominis</i>	1
<i>Corynebacterium spp.</i>	1	<i>Corynebacterium spp.</i>	1	TOTAL de incidências	1
<i>Dermacoccus nishinomiyaensis</i>	1	<i>Kocuria kristinae</i>	1	Diferentes espécies	1
<i>Micrococcus luteus</i>	1	<i>Micrococcus luteus</i>	1		
<i>Roseomonas gilardii</i>	1	<i>Moraxella spp.</i>	1		
<i>Staphylococcus capitis</i>	1	<i>Sphingomonas paucimobilis</i>	1		
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1		
<i>Staphylococcus hominis</i>	2	<i>Staphylococcus capitis</i>	1		
TOTAL de incidências	14	<i>Staphylococcus hominis</i>	1		
Diferentes espécies	8	TOTAL de incidências	10		
		Diferentes espécies	9		

Tabela 13: Monitoramento ambiental do Serviço de Formulação.

Serviço de Formulação			
VIÁVEIS EM OPERAÇÃO		VIÁVEIS EM REPOUSO	
Identificação do microrganismo	Frequência	Identificação do microrganismo	Frequência
<i>Acinetobacter baumannii</i>	2	<i>Micrococcus luteus</i>	3
<i>Acinetobacter lwoffii</i>	5	<i>Providencia rettgeri</i>	1
<i>Acinetobacter ursingii</i>	1	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1
<i>Aeromonas salmonicida</i>	4	<i>Staphylococcus xylosus</i>	1
<i>Alcaligenes faecalis</i>	1	TOTAL de incidências	6
<i>Bacillus spp.</i>	6	Diferentes espécies	4
<i>Bortedella bronchiseptica</i>	1		
<i>Comamonas acidovorans</i>	1		
<i>Corynebacterium spp.</i>	5		
<i>Delftia acidovorans</i>	1		
<i>Dermacoccus nishinomiyaensis</i>	1		
<i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i>	1		
<i>Granulicatella adiacens</i>	1		
<i>Kocuria rosea</i>	5		
<i>Kocuria varians</i>	5		
<i>Kocuria kristinae</i>	3		
<i>Kocuria spp.</i>	1		
<i>Leuconostoc spp.</i>	1		
<i>Methylobacterium spp.</i>	3		
<i>Micrococcus luteus</i>	21		
<i>Pseudomonas fluorescens</i>	2		
<i>Pseudomonas oryzihabitans</i>	1		
<i>Pseudomonas stutzeri</i>	1		
<i>Sphingomonas paucimobilis</i>	4		
<i>Staphylococcus aureus</i>	0		
<i>Staphylococcus capitis</i>	2		
<i>Staphylococcus caprae</i>	1		
<i>Staphylococcus cohnii</i>	2		
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	6		
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	7		
<i>Staphylococcus hominis</i>	8		
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	1		
<i>Staphylococcus spp.</i>	2		
<i>Staphylococcus warneri</i>	2		
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1		
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2		
TOTAL de incidências	112		
Diferentes espécies	36		

Tabela 14: Total de microrganismos encontrados nas áreas monitoradas.

TOTAL DE MICRORGANISMOS ENCONTRADOS		
Seção de Processamento de Plasmas Hiperimunes	Serviço de Formulação	
<i>Acinetobacter baumannii</i>	<i>Acinetobacter baumannii</i>	<i>Providencia rettgeri</i>
<i>Bacillus spp.</i>	<i>Acinetobacter lwoffii</i>	<i>Pseudomonas fluorescens</i>
<i>Brevundimonas diminuta</i>	<i>Acinetobacter ursingii</i>	<i>Pseudomonas oryzihabitans</i>
<i>Candida guilliermondii</i>	<i>Aeromonas salmonicida</i>	<i>Pseudomonas stutzeri</i>
<i>Chryseobacterium indologenes</i>	<i>Alcaligenes faecalis</i>	<i>Roseomonas gilardii</i>
<i>Corynebacterium spp.</i>	<i>Bacillus spp.</i>	<i>Sphingomonas paucimobilis</i>
<i>Micrococcus luteus</i>	<i>Bordetella bronchiseptica</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Sphingomonas paucimobilis</i>	<i>Chryseobacterium indologenes</i>	<i>Staphylococcus capitis</i>
<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Comamonas acidovorans</i>	<i>Staphylococcus caprae</i>
<i>Staphylococcus capitis</i>	<i>Corynebacterium spp.</i>	<i>Staphylococcus cohnii</i>
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	<i>Dermacoccus nishinomiyaensis</i>	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	<i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i>	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	<i>Granulicatella adiacens</i>	<i>Staphylococcus hominis</i>
13 diferentes espécies	<i>Kocuria rósea</i>	<i>Staphylococcus saprophyticus</i>
	<i>Kocuria varians</i>	<i>Staphylococcus spp.</i>
	<i>Kocuria kristinae</i>	<i>Staphylococcus warneri</i>
	<i>Kocuria spp.</i>	<i>Staphylococcus xylosus</i>
	<i>Leuconostoc spp.</i>	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
	<i>Methylobacterium spp.</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
	<i>Micrococcus luteus</i>	-
	Serviço de Formulação	
	39 diferentes espécies	
Total de incidências	Total de incidências	
78	143	

Os microrganismos identificados foram representados em forma de gráficos em barra para verificar a frequência microbiológica em cada monitoramento ambiental das áreas e em formato de pizza para gerar o percentual de cada espécie encontrada.

Figura 1 - Frequência microbiológica no monitoramento de operadores na Seção de Processamento de Plasmas Hiperimunes.

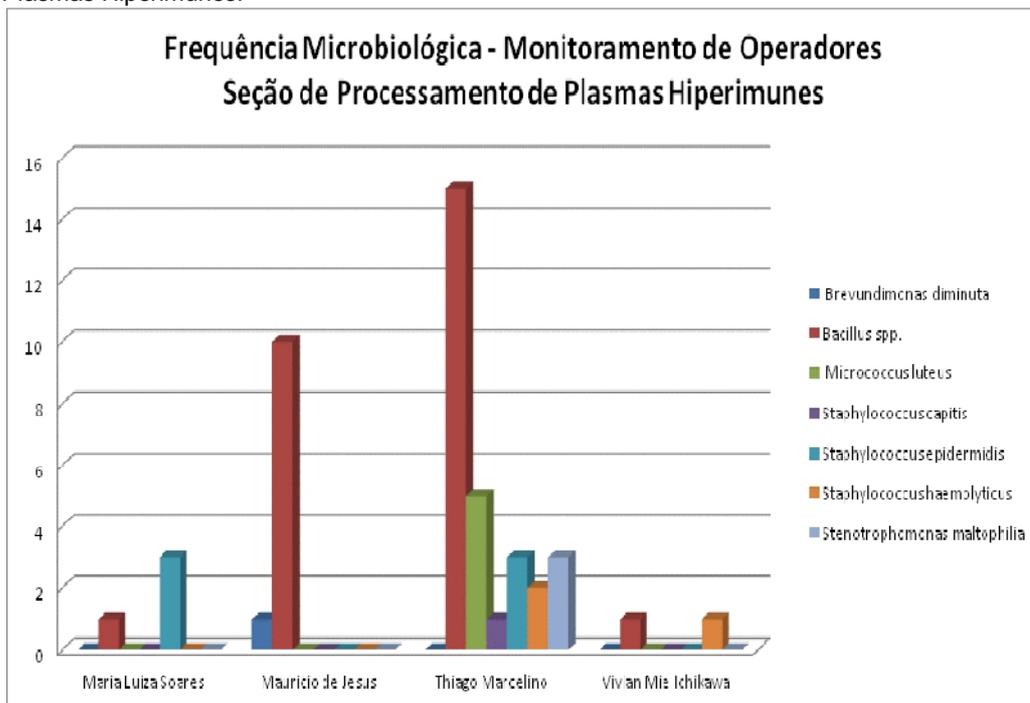


Figura 2 - Percentual de microrganismos identificados no monitoramento de operadores na Seção de Processamento de Plasmas Hiperimunes.

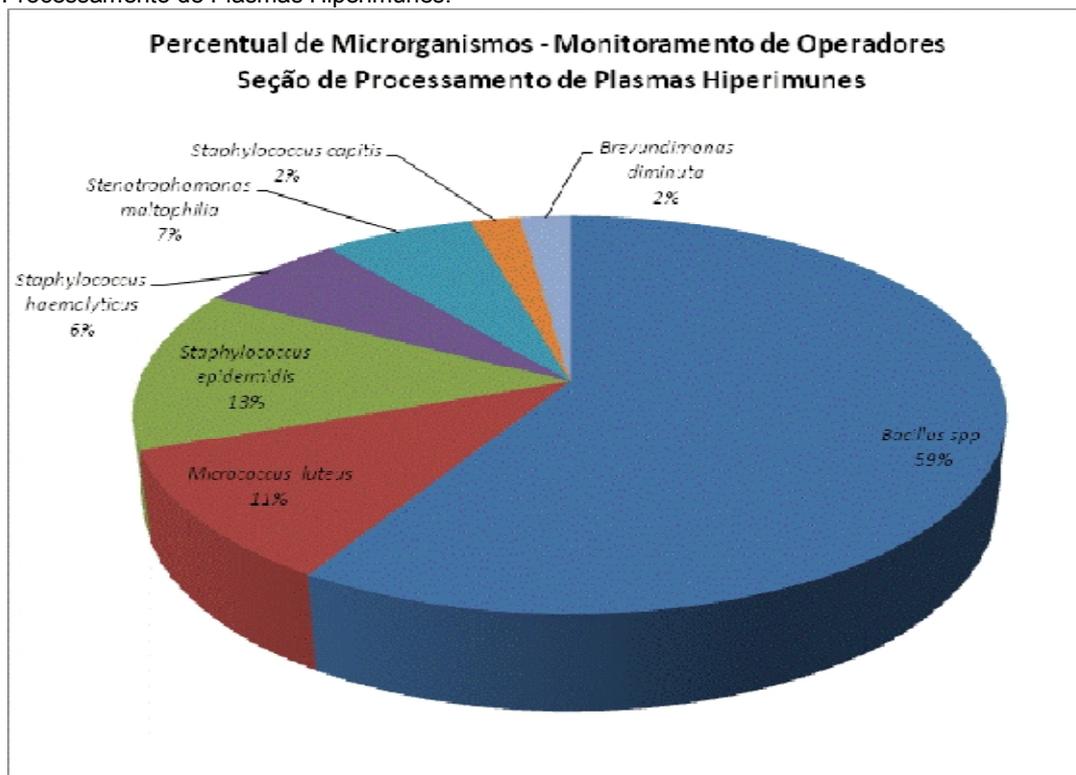


Figura 3 - Frequência microbiológica no monitoramento de superfícies pelo método de placas de contato (Rodac®) na Seção de Processamento de Plasmas Hiperimunes.

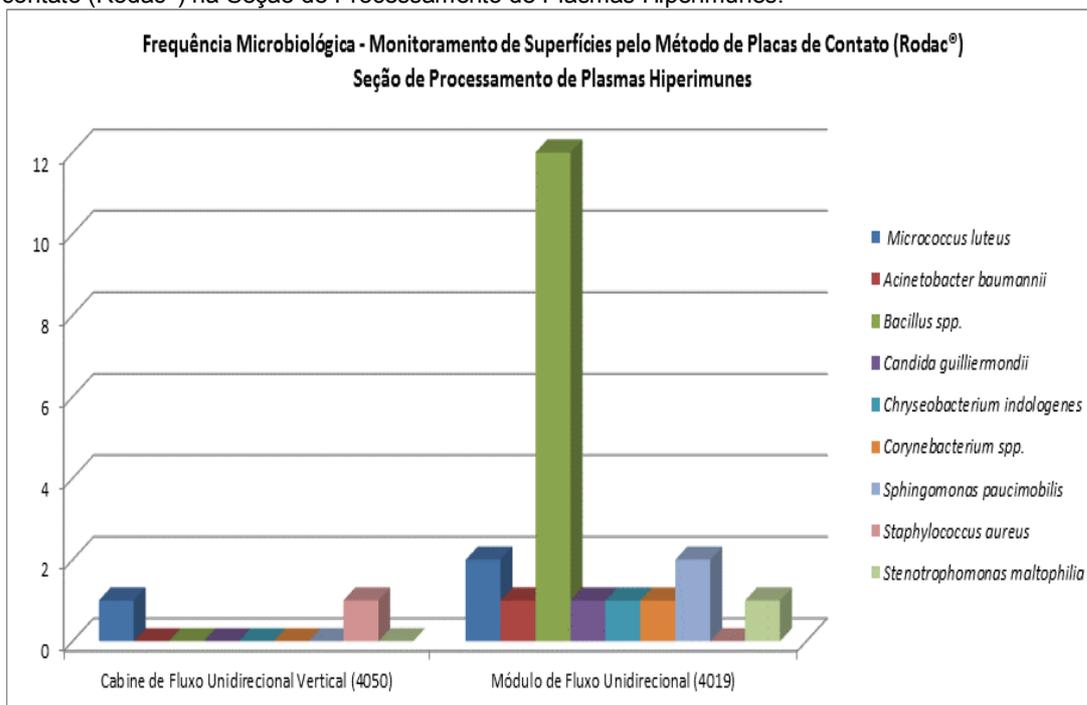


Figura 4 - Percentual de microrganismos identificados no monitoramento de superfícies pelo método de placas de contato (Rodac®) na Seção de Processamento de Plasmas Hiperimunes.

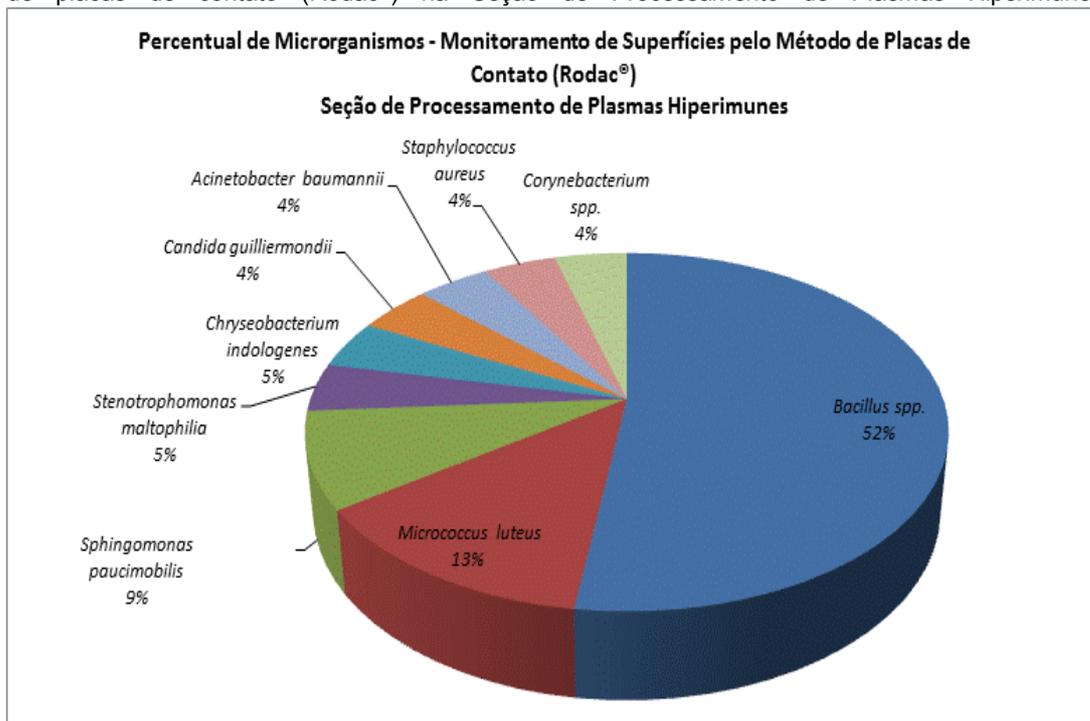


Figura 5 - Frequência microbiológica no monitoramento de partículas viáveis em operação pelo método volumétrico (impactação direta) na Seção de Processamento de Plasmas Hiperimunes.

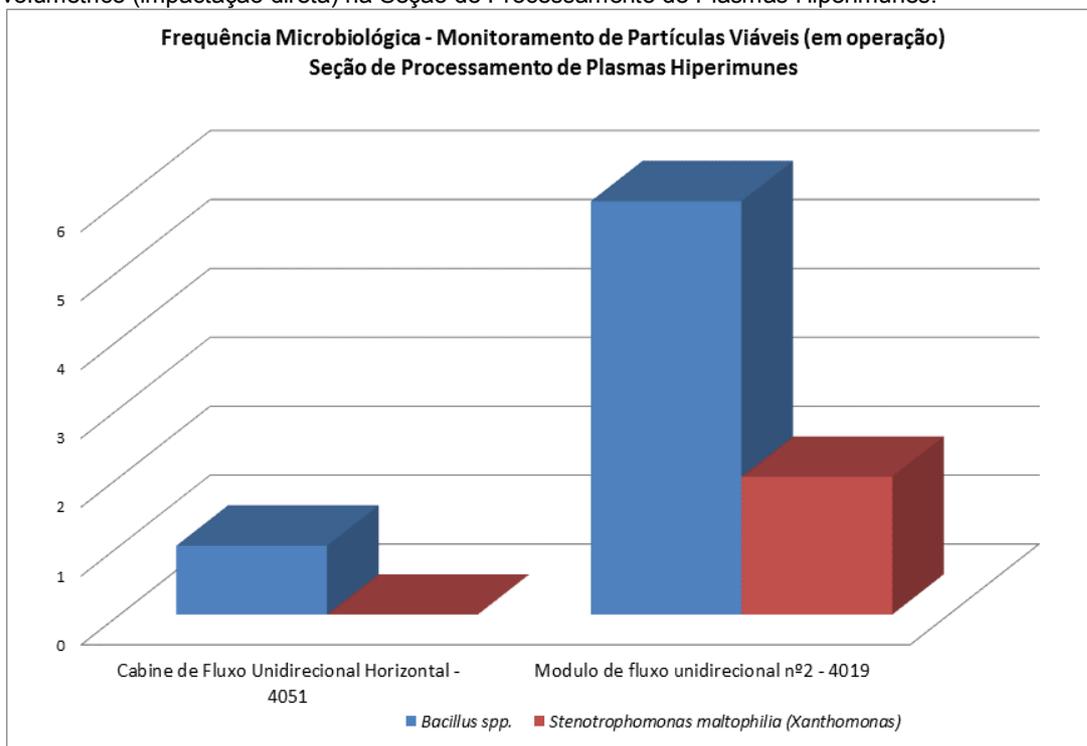


Figura 6 - Percentual de microrganismos identificados no monitoramento de partículas viáveis em operação pelo método volumétrico (impactação direta) na Seção de Processamento de Plasmas Hiperimunes.

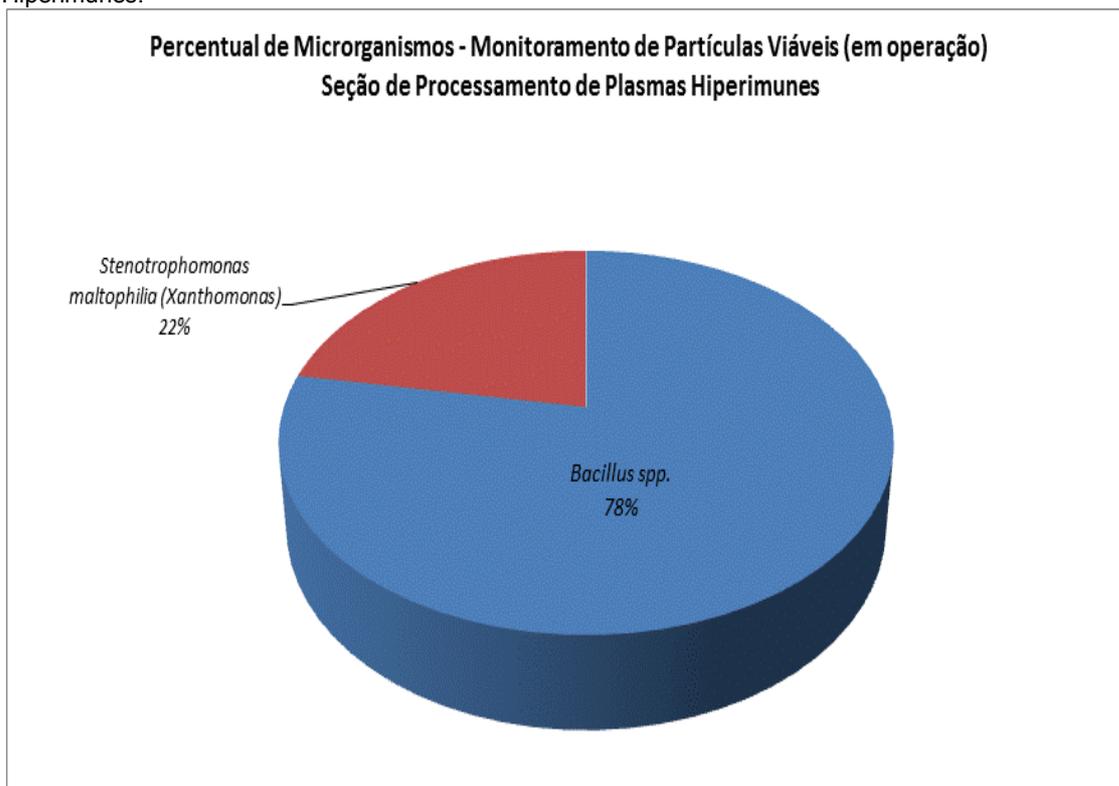


Figura 7 - Frequência microbiológica no monitoramento de operadores, Serviço de Formulação.

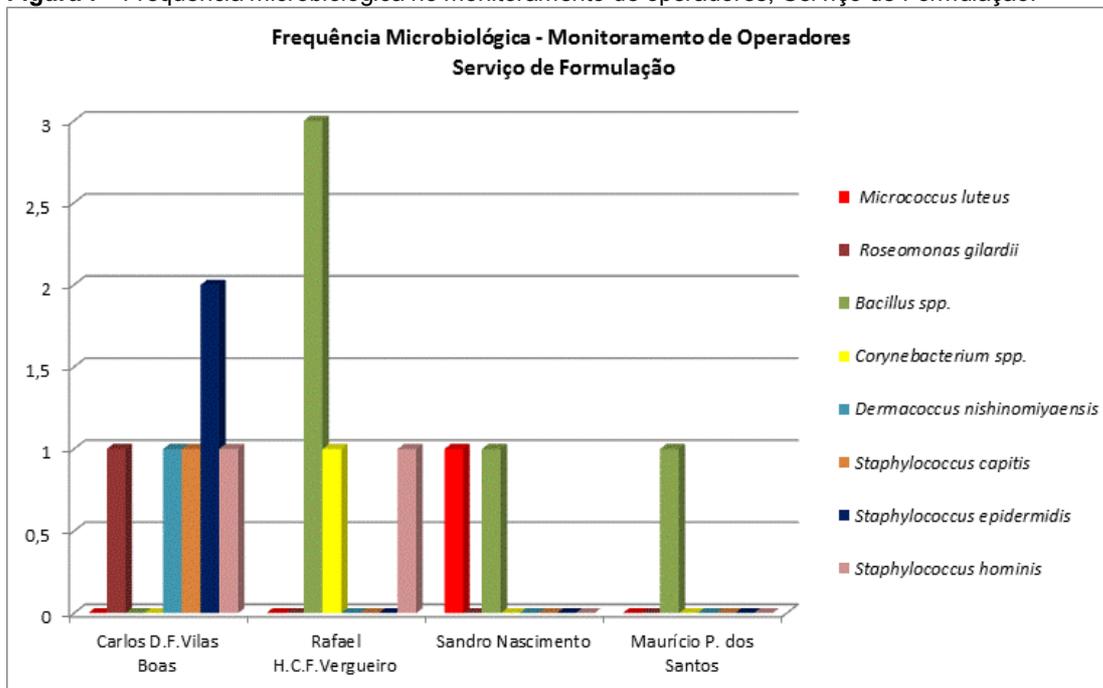


Figura 8 – Percentual microbiológico no monitoramento de operadores do Serviço de Formulação.

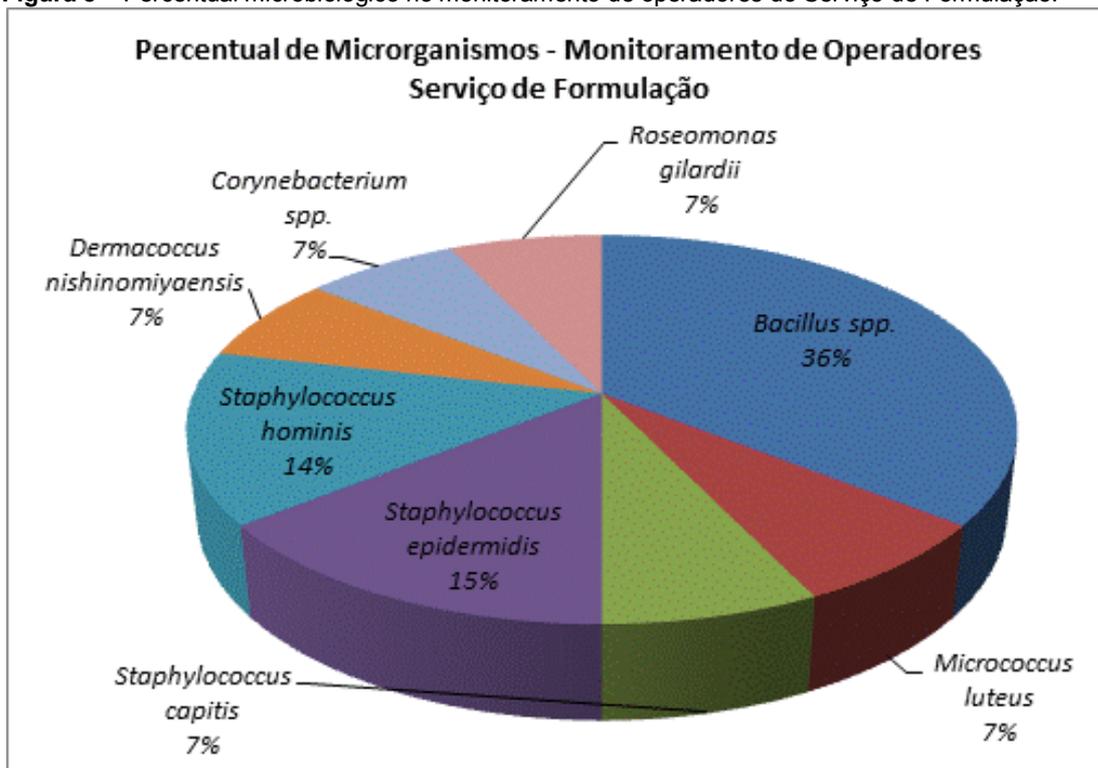


Figura 10 - Percentual de microrganismos identificados no monitoramento de superfícies pelo método de placas de contato (Rodac®) no Serviço de Formulação.

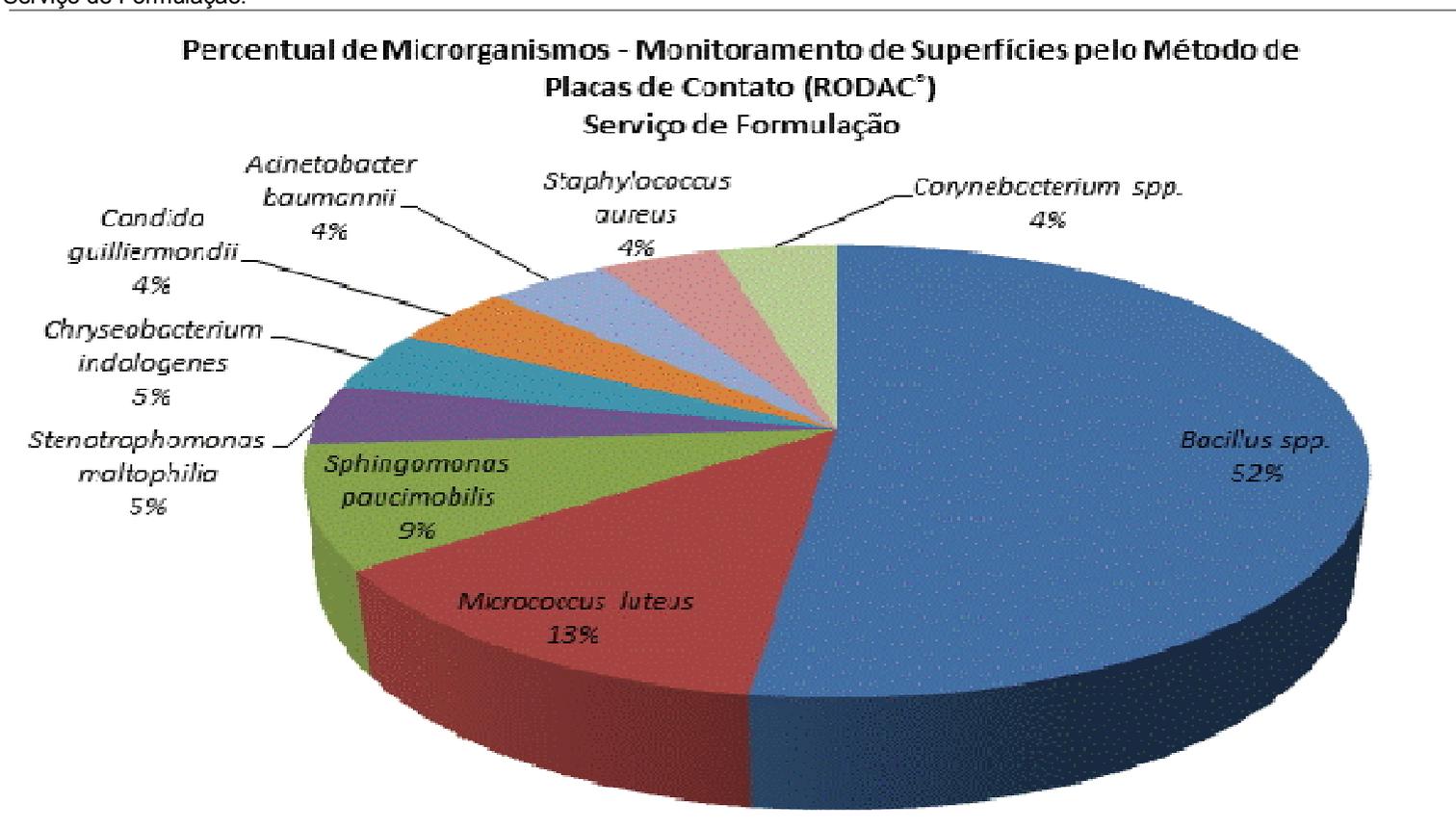


Figura 11 - Frequência microbiológica no monitoramento de superfícies pelo método SWAB no Serviço de Formulação.

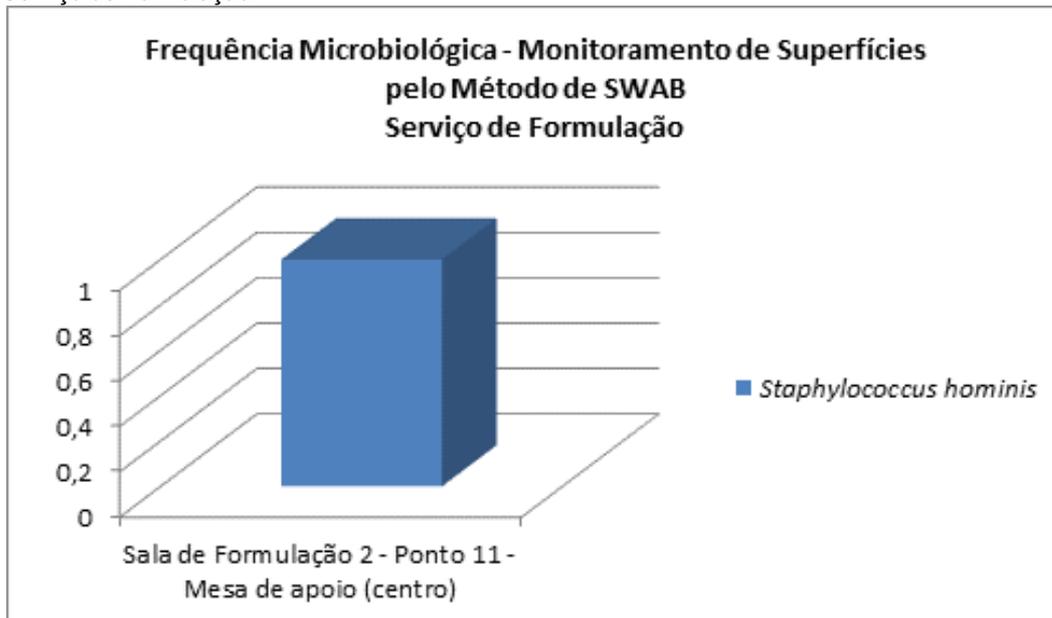


Figura 12 - Percentual de microrganismos identificados no monitoramento de superfícies pelo método SWAB no Serviço de Formulação.

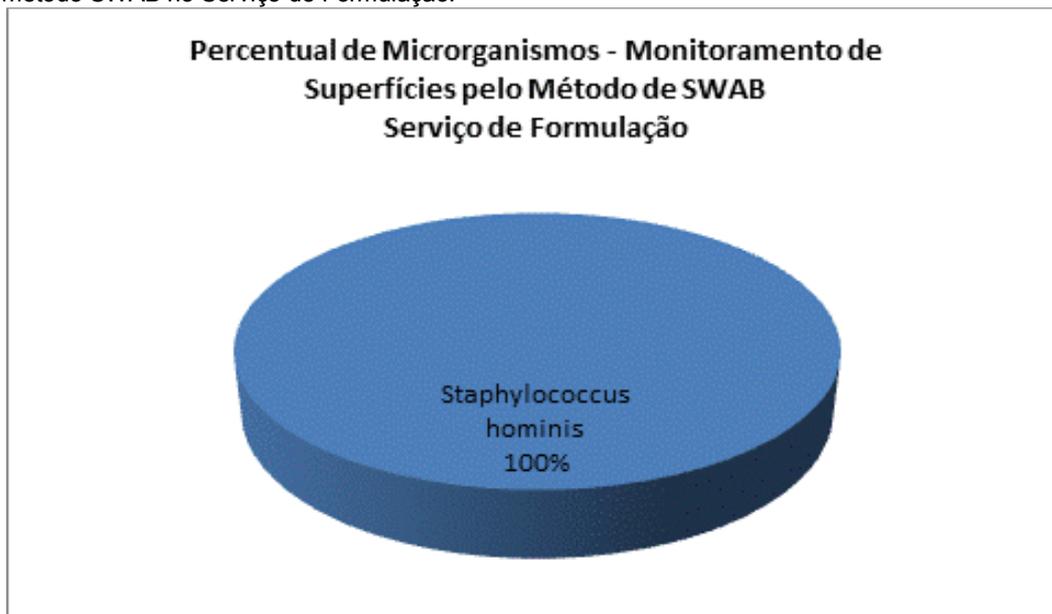


Figura 13 - Frequência microbiológica no monitoramento de partículas viáveis em operação pelo método volumétrico (impactação direta) no Serviço de Formulação.

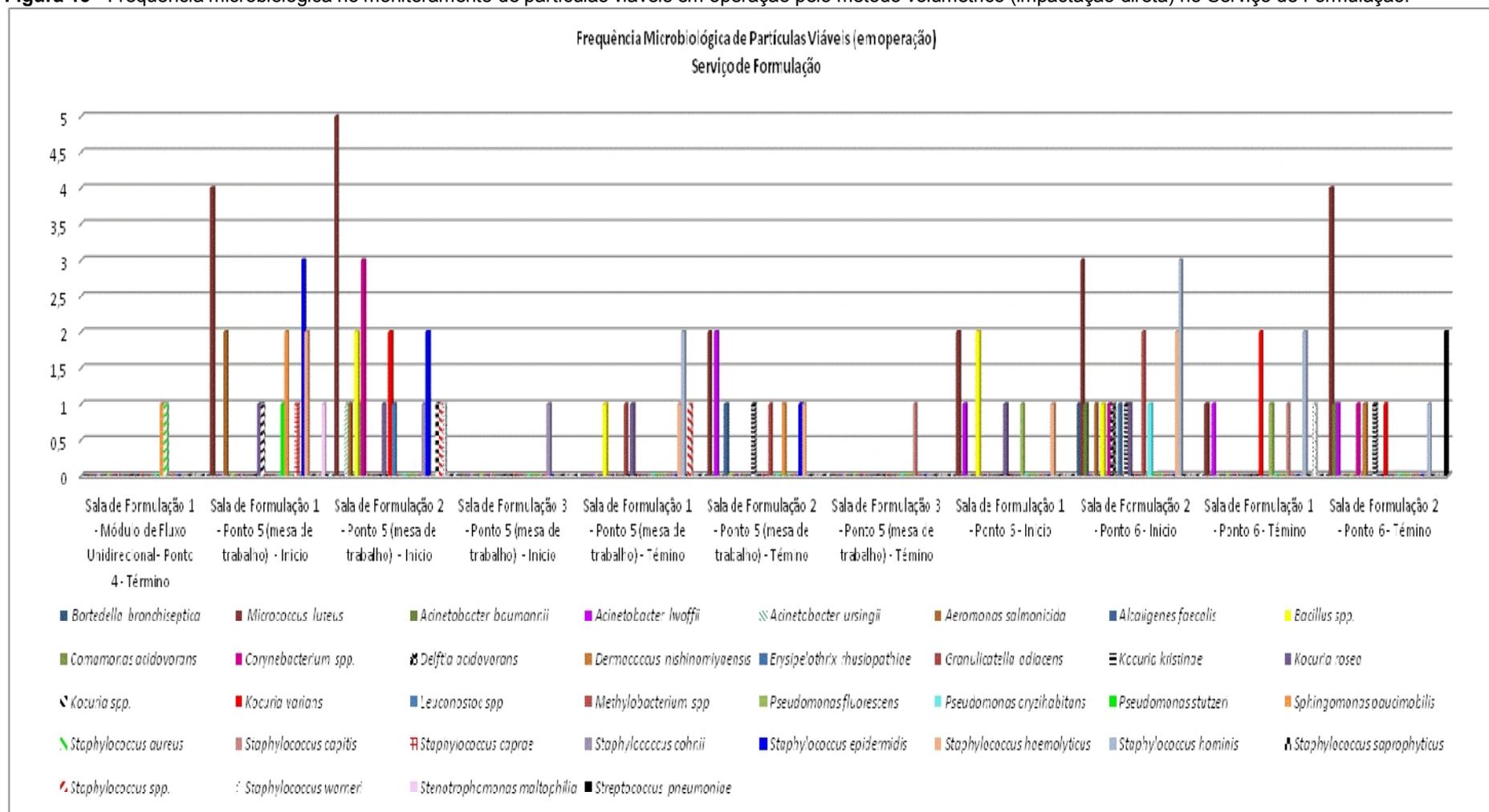


Figura 14 - Percentual de microrganismos identificados no monitoramento de partículas viáveis em operação pelo método volumétrico (impactação direta) no Serviço de Formulação.

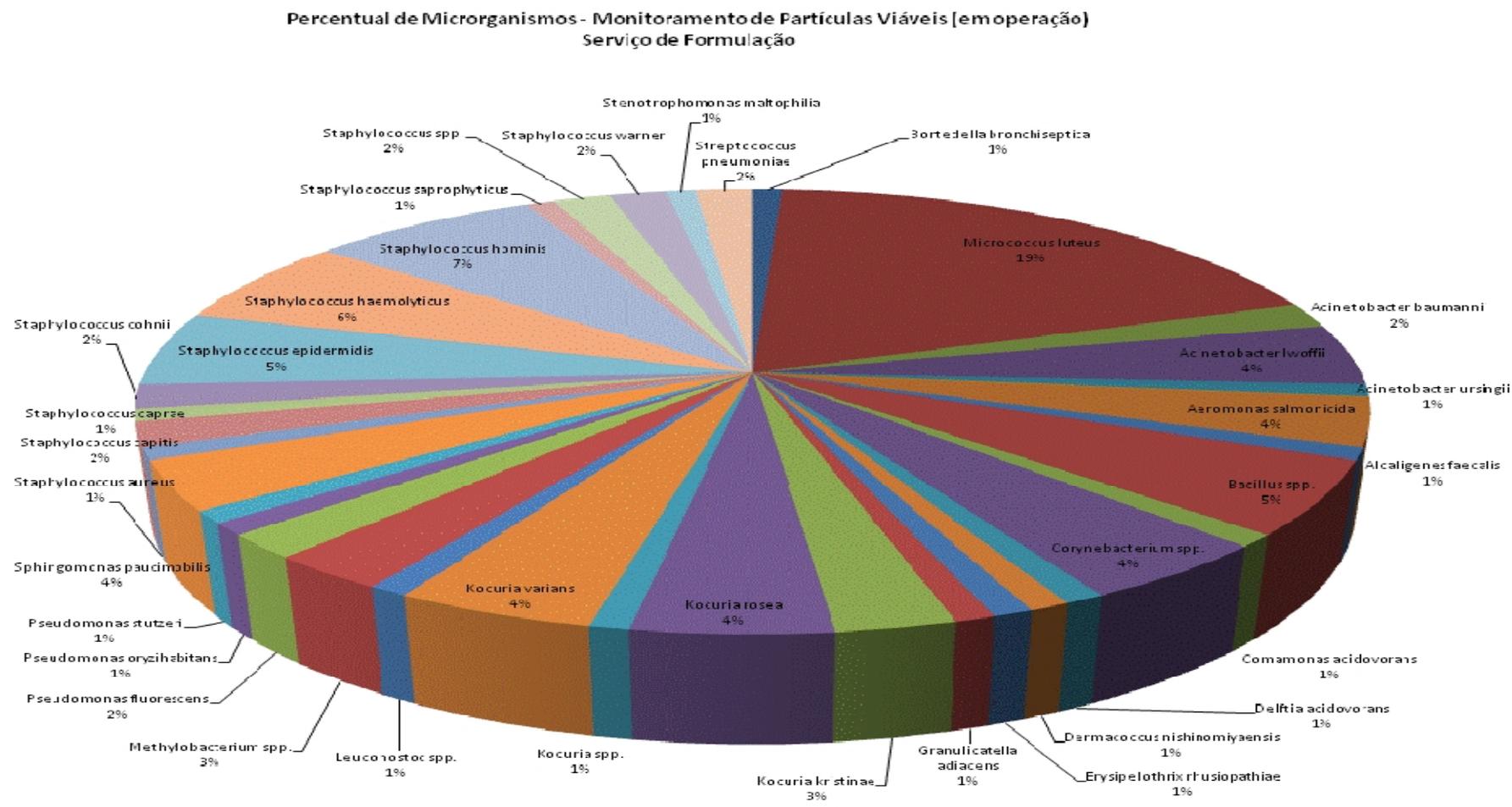


Figura 15 - Frequência microbiológica no monitoramento de partículas viáveis em repouso pelo método volumétrico (impactação direta) e sedimentação no Serviço de Formulação.

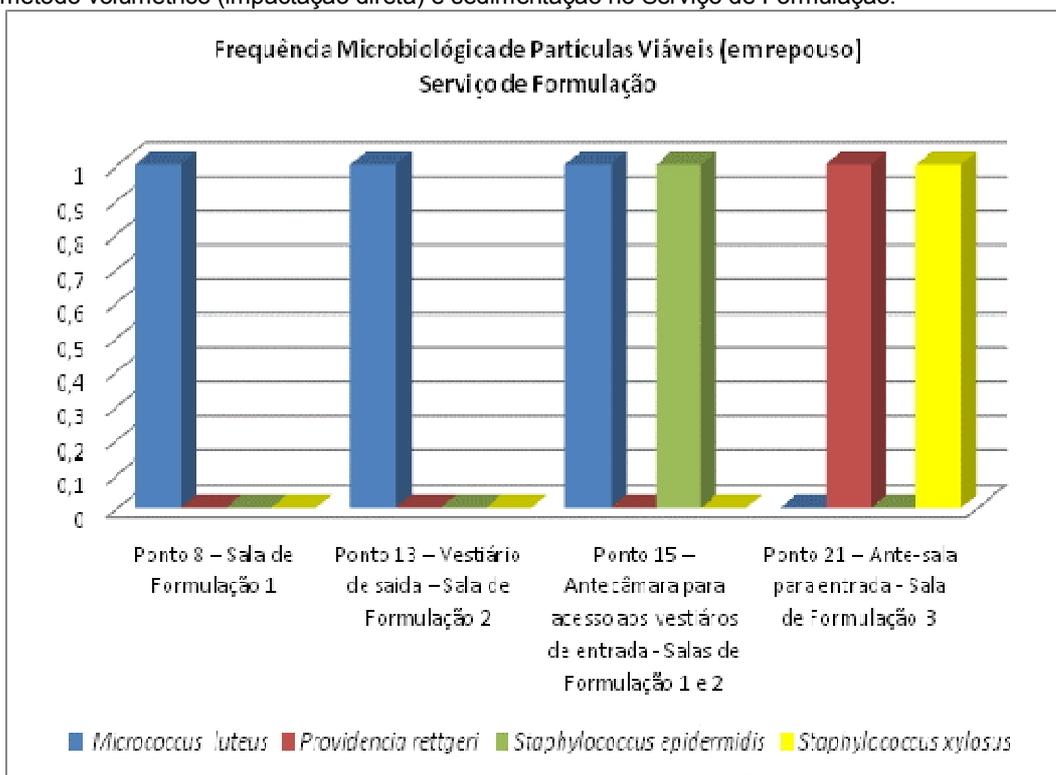


Figura 16 - Percentual de microrganismos identificados no monitoramento de partículas viáveis em repouso pelo método volumétrico (impactação direta) e sedimentação no Serviço de Formulação.

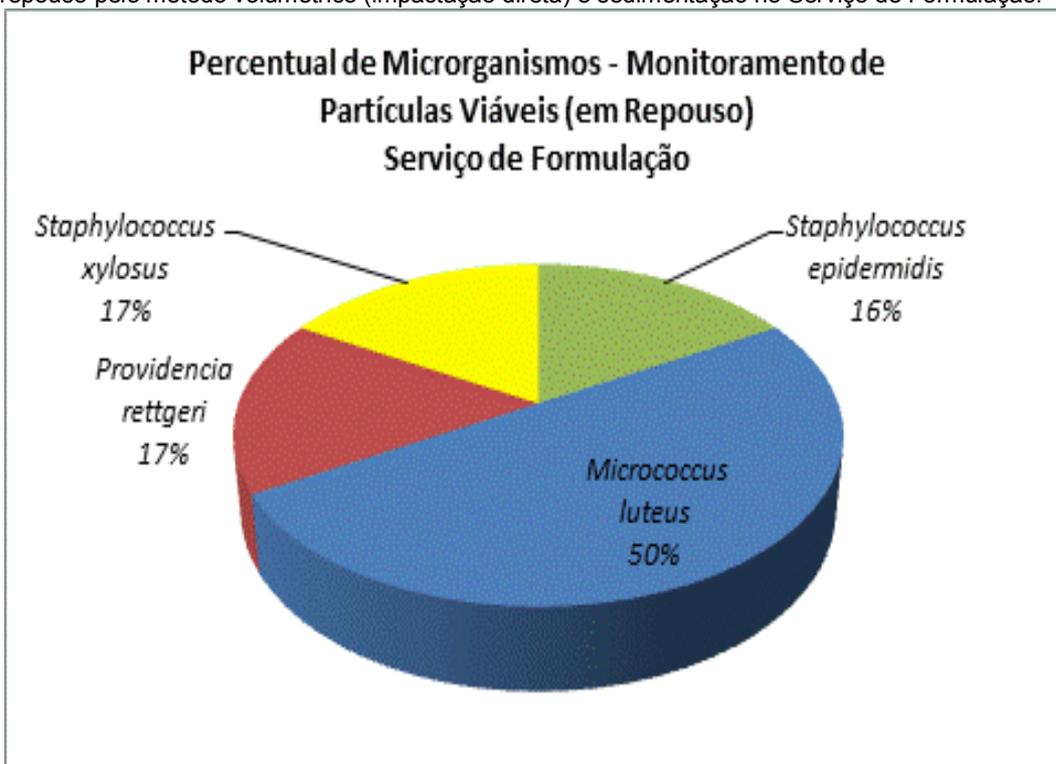


Tabela 15: Microrganismos com maior incidência nas áreas monitoradas.

	Operadores	Superfícies	Viáveis (Operação/Repouso)
Seção de Processamento de Plasmas Hiperimunes	<i>Bacillus spp.</i>	<i>Bacillus spp.</i>	<i>Bacillus spp.</i>
	<i>Staphylococcus spp.</i>	<i>Micrococcus luteus</i>	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
	<i>Micrococcus luteus</i>	<i>Sphingomonas paucimobilis</i>	-
Serviço de Formulação	<i>Staphylococcus spp.</i>	<i>Staphylococcus spp.</i>	<i>Staphylococcus spp.</i>
	<i>Bacillus spp.</i>	<i>Bacillus spp.</i>	<i>Micrococcus luteus</i>
	<i>Micrococcus luteus</i>	<i>Micrococcus luteus</i>	<i>Kocuria spp.</i>

7. 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.

O gênero *Staphylococcus* esteve presente em quase todos os tipos de monitoramento, exceto no monitoramento de partículas viáveis em operação pelo método volumétrico (impactação direta) na Seção de Processamento de Plasmas Hiperimunes.

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 partículas viáveis em operação pelo método volumétrico (impactação direta) na Seção de Processamento de Plasmas Hiperimunes e no monitoramento de superfícies pelo método “Swab” no Serviço de Formulação. *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. *M. luteus* é resistente a baixas quantidades de água, locais secos e altas concentrações de sal.

O gênero *Bacillus spp.* foi isolado em todos os pontos de monitoramento ambiental, exceto no monitoramento de superfície pelo método “Swab” e partículas viáveis em repouso pelo método volumétrico (impactação direta) e sedimentação no Serviço de Formulação. *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.

Além das bactérias, uma espécie de fungos também foi isolada. A levedura *Candida guilliermondii* foi encontrada no monitoramento de superfícies pelo método “Rodac®”, na Seção de Processamento de Plasmas Hiperimunes.

Dentre os monitoramentos ambientais realizados, na Seção de Processamento de Plasmas Hiperimunes, foi identificado um total de 78 microrganismos, de 13 espécies distintas. No Serviço de Formulação foram isolados 143 microrganismos, dentre os quais 39 espécies distintas (Tabela 14).

Segundo a tabela 15, os microrganismos com maior incidência nas áreas monitoradas foram:

- Seção de Processamento de Plasmas Hiperimunes

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

Superfície: *Bacillus spp.*, *Micrococcus luteus*, *Sphingomonas paucimobilis*

Viáveis (operação): *Bacillus spp.*, *Stenotrophomonas maltophilia*

- Serviço de Formulação

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

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

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

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

Swab: *Staphylococcus spp.*

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.

8. CONCLUSÃO

Tanto na Seção de Processamento e Plasmas Hiperimunes quanto no Serviço de Formulação 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.

REFERÊNCIAS

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

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

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.

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.

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, 24ª 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. 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. 1ª edição. Brasília: Anvisa, 2013. 56p.

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

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).

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.

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.

EGUCHI, S. Y. Ativos antimicrobianos utilizados na indústria. **Revista da Sociedade Brasileira de Controle de Contaminação**, São Paulo, n. 35-38, jan/fev/mar 2006.

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 Infecciosa 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

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.

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.

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. Contaminação ambiental por *Bacillus cereus* em unidade de alimentação e nutrição. **Revista de Nutrição**. Campinas, v.17, n.2, abri/jun, 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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

VENERANDA, N. RDC 210 traz novas exigências para BPE. **Revista Controle de Contaminação**, São Paulo, p. 10-15, jan. 2004.

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).

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