v7.n11.2026

REVISTA CIENTÍFICA - RECIMA21 ISSN 2675-6218

MONITORAMENTO MICROBIOLÓGICO AMBIENTAL EM ÁREAS GRAU A E B NA FABRICAÇÃO ASSÉPTICA DE MEDICAMENTOS ESTÉREIS: REVISÃO NORMATIVA

MICROBIOLOGICAL ENVIRONMENTAL MONITORING IN GRADE A AND B AREAS FOR STERILE DRUG MANUFACTURING: A REGULATORY REVIEW

MONITOREO MICROBIOLÓGICO AMBIENTAL EN ÁREAS DE GRADO A Y B EN LA FABRICACIÓN ASÉPTICA DE MEDICAMENTOS ESTÉRILES: REVISIÓN NORMATIVA

João Vitor de Almeida Filho[1], Leoncio Barbosa Silva[1], Flávia Ikeda e Araújo[2]

e7119562
https://doi.org/10.47820/recima21.v7i11.9562

PUBLICADO: 11/2026

RESUMO

A produção asséptica de medicamentos estéreis exige cuidados rigorosos com as condições ambientais, principalmente nas áreas classificadas como Grau A e B, devido ao risco de contaminação microbiológica. Este estudo teve como objetivo analisar os principais requisitos das normativas relacionadas ao monitoramento microbiológico ambiental nessas áreas, considerando aspectos como métodos de amostragem, limites microbiológicos, frequência de monitoramento e identificação dos microrganismos. Foi realizada uma revisão narrativa da literatura, de caráter descritivo e qualitativo, com base em artigos científicos, documentos técnicos, normas, resoluções e diretrizes encontrados nas bases SciELO, PubMed, Google Scholar e ScienceDirect, além de documentos regulatórios nacionais e internacionais. A análise documental evidenciou diferenças nos critérios microbiológicos aplicáveis aos Graus A e B, com exigência de ausência de crescimento microbiano na área Grau A e limites de referência específicos para os diferentes métodos de amostragem na área Grau B. Verificou-se, ainda, que a frequência e a localização das coletas devem considerar a criticidade das operações e os riscos de contaminação, especialmente durante as etapas assépticas. A identificação dos microrganismos recuperados, sobretudo em resultados atípicos ou desvios relevantes, constitui um recurso importante para investigar possíveis fontes de contaminação, determinar suas causas e orientar a implementação de ações corretivas e preventivas. Conclui-se que o monitoramento microbiológico ambiental deve ser conduzido de forma integrada e baseada em riscos, em conformidade com os requisitos normativos aplicáveis, contribuindo para a prevenção de contaminações e a garantia da qualidade dos medicamentos estéreis.

PALAVRAS-CHAVE: Processamento asséptico. Monitoramento ambiental. Boas Práticas de Fabricação. Contaminação microbiana. Controle de qualidade.

ABSTRACT

The aseptic production of sterile medicinal products requires rigorous control of environmental conditions, particularly in areas classified as Grade A and B due to the risk of microbiological contamination. This study aimed to analyze the key regulatory requirements for environmental microbiological monitoring in these areas, including sampling methods, microbiological limits, monitoring frequency, and microorganism identification. A descriptive, qualitative narrative literature review was conducted, drawing on scientific articles, technical documents, standards, resolutions, and guidelines sourced from databases including SciELO, PubMed, Google Scholar,

[1] Graduando em Farmácia pelo Centro Universitário do Planalto Central Apparecido dos Santos (UNICEPLAC), Brasil.
[2] Biomédica e professora do Centro Universitário do Planalto Central Apparecido dos Santos (UNICEPLAC) e da Universidade Católica de Brasília (UCB), Brasil.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

and ScienceDirect, as well as national and international regulatory documents. The document analysis revealed differences in the microbiological criteria applicable to Grade A and Grade B areas: Grade A requires the absence of microbial growth, whereas Grade B specifies reference limits tailored to different sampling methods. Furthermore, the study found that the frequency and location of sampling must be determined by the criticality of operations and contamination risks, especially during aseptic processing steps. Identifying recovered microorganisms, particularly in cases of atypical results or significant deviations, serves as a vital tool for investigating potential sources of contamination, determining root causes, and guiding the implementation of corrective and preventive actions. In conclusion, environmental microbiological monitoring should be conducted in an integrated, risk-based manner, in compliance with applicable regulatory requirements, thereby helping prevent contamination and ensuring the quality of sterile medicinal products.

KEYWORDS: *Aseptic processing. Environmental monitoring. Good manufacturing practices. Microbial contamination. Quality control.*

RESUMEN

La producción aséptica de medicamentos estériles exige un cuidado riguroso de las condiciones ambientales, principalmente en las áreas clasificadas como Grado A y B, debido al riesgo de contaminación microbiológica. Este estudio tuvo como objetivo analizar los principales requisitos de la normativa relacionada con el monitoreo microbiológico ambiental en dichas áreas, considerando aspectos como los métodos de muestreo, los límites microbiológicos, la frecuencia de monitoreo y la identificación de los microorganismos. Se realizó una revisión narrativa de la literatura, de carácter descriptivo y cualitativo, basada en artículos científicos, documentos técnicos, normas, resoluciones y directrices hallados en las bases de datos SciELO, PubMed, Google Scholar y ScienceDirect, así como en documentos regulatorios nacionales e internacionales. El análisis documental reveló diferencias en los criterios microbiológicos aplicables a los Grados A y B: en el área de Grado A se exige la ausencia de crecimiento microbiano, mientras que en el área de Grado B existen límites de referencia específicos según los distintos métodos de muestreo. Asimismo, se constató que la frecuencia y la ubicación de las tomas de muestras deben tener en cuenta el nivel de criticidad de las operaciones y los riesgos de contaminación, especialmente durante las etapas asépticas. La identificación de los microorganismos recuperados, sobre todo ante resultados atípicos o desviaciones significativas, constituye una herramienta fundamental para investigar posibles fuentes de contaminación, determinar sus causas y orientar la implementación de acciones correctivas y preventivas. Se concluye que el monitoreo microbiológico ambiental debe llevarse a cabo de manera integrada y basada en el análisis de riesgos, conforme a los requisitos normativos aplicables, contribuyendo así a la prevención de contaminaciones y a garantizar la calidad de los medicamentos estériles.

PALABRAS CLAVE*: Procesamiento aséptico. Monitoreo ambiental. Buenas prácticas de fabricación. Contaminación microbiana. Control de calidad.*

1. INTRODUÇÃO

A indústria farmacêutica segue normas e regulamentações que orientam a fabricação e o controle de qualidade dos medicamentos, com o objetivo de garantir sua qualidade, segurança e eficácia. No Brasil, a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 658/2022 estabelece diretrizes gerais de Boas Práticas de Fabricação (BPF), que ajudam a controlar os processos produtivos e a prevenir problemas que possam comprometer a qualidade dos produtos farmacêuticos (Brasil, 2022a).

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Na fabricação de medicamentos estéreis, o controle microbiológico do ambiente merece atenção especial, pois a presença de microrganismos pode comprometer a esterilidade do produto e colocar em risco a saúde dos pacientes. Quando não é possível realizar a esterilização do medicamento após sua fabricação, é necessário adotar o processamento asséptico, que exige condições ambientais controladas, procedimentos adequados e profissionais capacitados para reduzir o risco de contaminação durante a manipulação (Bezbaruah *et al.*, 2022; Boom *et al.*, 2021). Nesse processo, as áreas limpas e os sistemas de filtragem do ar ajudam a manter o ambiente em condições apropriadas, enquanto o monitoramento ambiental permite verificar a presença de microrganismos e avaliar a eficácia das medidas de controle adotadas (Pinto *et al.*, 2015; Shintani, 2015).

O monitoramento microbiológico ambiental envolve a coleta e a análise de amostras de diferentes locais, como o ar, as superfícies e as áreas de contato com os profissionais. Para que esse acompanhamento seja eficaz, é necessário definir os métodos de coleta, os limites microbiológicos aceitáveis, os locais e a frequência das amostragens. Também pode ser necessária a identificação dos microrganismos encontrados, principalmente quando os resultados indicam possíveis falhas no controle da contaminação. Esses procedimentos devem considerar o risco de cada operação e os requisitos estabelecidos pelas normas (Biachi, 2025).

Durante o processamento asséptico, as áreas classificadas como Grau A e Grau B possuem funções diferentes e exigem cuidados específicos. A área Grau A corresponde à zona crítica, na qual são realizadas operações que apresentam maior risco de contaminação do produto. Já a área Grau B, quando utilizada como ambiente de fundo, oferece suporte às atividades realizadas na área Grau A. Por isso, o monitoramento dessas duas áreas deve considerar suas características, os riscos envolvidos e os critérios estabelecidos pelas normas para a coleta de amostras e a avaliação dos resultados microbiológicos.

A identificação dos microrganismos encontrados no monitoramento ambiental também é importante para investigar possíveis fontes de contaminação e definir medidas corretivas e preventivas. Nesse sentido, Jimenez (2019), ao analisar relatórios de inspeção da *Food and Drug Administration* (FDA), referentes ao período de 2012 a 2019, destacou dificuldades relacionadas à identificação microbiana em casos de recolhimento de medicamentos estéreis por contaminação. Essa discussão reforça a importância de avaliar os resultados do monitoramento de forma criteriosa, permitindo investigar as ocorrências e adotar medidas para evitar que os problemas se repitam.

Embora o monitoramento ambiental seja fundamental para prevenir a contaminação durante a fabricação de medicamentos estéreis, sua aplicação exige atenção às características de cada área classificada e aos critérios utilizados na coleta e na análise das amostras. Assim,

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

comparar os requisitos das normas aplicáveis às áreas Grau A e B pode ajudar a compreender as exigências para o controle microbiológico e sua importância para a segurança do processo produtivo.

Diante desse contexto, este estudo busca responder à seguinte pergunta: quais são os principais requisitos estabelecidos pelas normativas vigentes para o monitoramento ambiental microbiológico em áreas Grau A e B durante a produção asséptica de medicamentos estéreis?

O objetivo deste estudo é analisar, por meio de uma revisão narrativa da literatura, os principais requisitos das normativas vigentes relacionados ao monitoramento ambiental microbiológico nas áreas Grau A e B durante a produção asséptica de medicamentos estéreis, considerando os métodos de amostragem, os limites microbiológicos, a frequência de monitoramento e a identificação dos microrganismos.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1. Arcabouço normativo e classificação de áreas limpas

A fabricação de medicamentos estéreis exige cuidados rigorosos para evitar a contaminação por microrganismos e partículas, garantindo a qualidade e a segurança dos produtos. Para isso, as BPF estabelecem medidas que envolvem o controle do ambiente, a capacitação dos profissionais, o acompanhamento das etapas de produção e a avaliação dos riscos de contaminação (Blanco *et al.*, 2023). No Brasil, a RDC nº 658/2022 também estabelece a necessidade de um Sistema da Qualidade Farmacêutica que permita identificar, avaliar e controlar os riscos, contribuindo para a qualidade dos medicamentos e para a segurança dos processos produtivos (Brasil, 2022a).

A RDC nº 658/2022 define área limpa como o ambiente que possui controle da contaminação particulada e microbiológica e que é projetado e utilizado de forma a reduzir a introdução, geração e retenção de contaminantes. A norma também estabelece conceitos importantes para o controle da produção, como limites de alerta e de ação, controle em processo, qualificação e validação. Esses elementos são fundamentais para identificar alterações nas condições ambientais e permitir a adoção de medidas corretivas quando necessário (Brasil, 2022a). Nesse sentido, o Art. 12 estabelece:

> Art. 12. Boas Práticas de Fabricação (BPF) é a parte do Gerenciamento da Qualidade que assegura que os produtos são consistentemente produzidos e controlados, de acordo com os padrões de qualidade apropriados para o uso pretendido e requerido pelo registro sanitário, autorização para uso em ensaio clínico ou especificações do produto.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

> § 1º As Boas Práticas de Fabricação dizem respeito tanto à produção quanto ao controle de qualidade.

O § 2º do Art. 12 da RDC nº 658/2022 estabelece que as BPF exigem processos produtivos definidos e validados, recursos adequados, profissionais qualificados e procedimentos padronizados. Também determina o registro das etapas de fabricação, a investigação de desvios, a implementação de ações corretivas e preventivas, a rastreabilidade dos lotes e a adoção de medidas que preservem a qualidade dos medicamentos durante a distribuição (Brasil, 2022a).

Nesse contexto, observa-se que a qualidade farmacêutica depende de uma abordagem integrada, que envolve desde o planejamento e a execução dos processos até o monitoramento dos resultados e a prevenção de falhas. Entretanto, o estabelecimento de requisitos normativos, por si só, não garante a efetividade do sistema da qualidade, uma vez que sua aplicação depende da capacidade das organizações de implementar, monitorar e aprimorar continuamente os processos produtivos.

As BPF abrangem o controle dos processos, das instalações, dos registros e da capacitação dos profissionais, sendo essenciais para prevenir contaminações na produção asséptica (Brasil, 2022a). Como complemento, a IN nº 134/2022 estabelece requisitos relacionados aos sistemas computadorizados utilizados na fabricação e no controle de medicamentos, contribuindo para a integridade, a confiabilidade e a rastreabilidade dos dados, fundamentais para a qualidade farmacêutica (Brasil, 2022b).

No cenário internacional, as BPF também estabelecem requisitos para garantir a qualidade e a segurança dos medicamentos. Nos Estados Unidos, a FDA estabelece as Boas Práticas de Fabricação Atuais (cGMP), previstas no Título 21 do *Code of Federal Regulations* (21 CFR). Entre elas, destacam-se as Partes 210 e 211, que tratam de aspectos como instalações, equipamentos, processos de fabricação, documentação e controle de qualidade (FDA, 2023).

Além das normas norte-americanas, as diretrizes do *Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme* (PIC/S) e o EU GMP Annex 1 são referências importantes para a fabricação de medicamentos estéreis. Esses documentos apresentam orientações relacionadas à prevenção da contaminação, ao controle das áreas de produção, ao gerenciamento de riscos e ao monitoramento ambiental. No Brasil, a RDC nº 658/2022 utiliza as diretrizes gerais do PIC/S como referência para estabelecer os requisitos mínimos das BPF de medicamentos (Brasil, 2022a).

O cumprimento das normas da Anvisa exige instalações adequadas, controle ambiental e análises microbiológicas para garantir a qualidade e a segurança dos medicamentos (Ludwig;

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Silva, 2019). Segundo a RDC nº 301/2019, as áreas limpas devem controlar a presença de partículas e microrganismos, reduzindo a entrada e a permanência de contaminantes (Brasil, 2019b). Essas áreas são classificadas em Graus A, B, C e D, conforme o risco de contaminação e a exposição do produto durante a fabricação (Brasil, 2019b). De forma geral, os graus são definidos da seguinte maneira:

- Grau A: corresponde às áreas de maior risco, destinadas a operações críticas, como o envase de medicamentos injetáveis, quando frascos, ampolas ou tampas permanecem abertos, além de atividades que envolvem conexões assépticas.
- Grau B: corresponde ao ambiente que envolve as áreas Grau A, funcionando como uma área de apoio e antecedendo as etapas de preparação e envase asséptico.
- Graus C e D: são utilizados em etapas consideradas menos críticas da fabricação de medicamentos injetáveis, nas quais o risco de contaminação é menor quando comparado às operações realizadas nas áreas Grau A e B.

A Instrução Normativa (IN) nº 134/2022 da Anvisa, que trata das BPF relacionadas aos sistemas computadorizados utilizados na produção de medicamentos, contribui para o monitoramento ambiental microbiológico ao estabelecer requisitos para a confiabilidade, a integridade e a rastreabilidade dos registros eletrônicos. Esses aspectos são importantes para documentar os resultados das coletas, acompanhar as tendências microbiológicas, investigar resultados fora dos limites estabelecidos e registrar as ações corretivas e preventivas adotadas.

Entretanto, essa instrução normativa não estabelece diretamente os limites microbiológicos para as áreas Grau A e B. Esses critérios devem ser consultados nas normas específicas aplicáveis à fabricação de medicamentos estéreis e nas referências técnicas pertinentes, considerando sua vigência e aplicabilidade, como a IN nº 35/2019 e o EU GMP Annex 1. Dessa forma, a IN nº 134/2022 atua de maneira complementar, contribuindo para a qualidade dos registros e para a rastreabilidade das informações utilizadas na avaliação das condições microbiológicas das áreas limpas.

2.2. Processo asséptico e riscos de contaminação

É preciso evitar a presença de microrganismos, partículas e outros contaminantes que possam comprometer o produto. Para isso, são adotadas medidas relacionadas à estrutura das instalações, ao fluxo de pessoas e materiais e às condições do ambiente de produção. Dessa forma, a qualidade do medicamento deve ser controlada durante todas as etapas da fabricação, e não apenas verificada no produto final (Luchi *et al.*, 2024).

Segundo a FDA (2004), o processamento asséptico é utilizado quando o produto não pode ser esterilizado em seu recipiente final sem que suas características ou eficácia sejam

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

comprometidas. Por isso, são necessárias medidas que evitem a contaminação durante a fabricação. Esse processo pode ser aplicado a medicamentos estéreis, princípios ativos, produtos intermediários, excipientes, materiais utilizados na conservação de células-tronco, dispositivos médicos e soluções parenterais, entre outros (Amaso et al., 2016).

A esterilização é importante nas áreas da saúde, pois tem como objetivo eliminar ou inativar microrganismos, contribuindo para prevenir infecções e contaminações (Allam *et al.*, 2026). A esterilidade, por sua vez, corresponde à ausência de microrganismos viáveis. Para garantir a segurança do processo, utiliza-se o conceito de Sterility Assurance Level (SAL), que representa o nível de garantia de esterilidade alcançado, especialmente nos processos de esterilização terminal (Rondini, 2025).

A esterilização terminal é aplicada a produtos que são inicialmente preparados em condições não estéreis, mas que, após o acondicionamento em um sistema de barreira adequado, passam por um processo capaz de reduzir a carga microbiana de forma controlada e reprodutível. Nessa etapa, o produto é envasado e fechado sob condições controladas e, posteriormente, esterilizado no recipiente final. Todas as etapas devem ser realizadas em condições rigorosamente controladas para reduzir o risco de contaminação e garantir a esterilidade do produto (FDA, 2004).

Outra estratégia importante é o uso de tecnologias de barreira, que ajudam a diminuir a intervenção humana nas áreas críticas e, consequentemente, reduzem o risco de contaminação durante o processo asséptico. Entre essas tecnologias estão os isoladores e os sistemas de barreira restritiva, que ajudam a proteger o produto durante sua fabricação. Essas medidas fazem parte de uma abordagem preventiva, na qual os possíveis riscos são identificados antes que causem problemas e a exposição do produto a contaminantes é reduzida (Paiva *et al.*, 2025).

O ser humano é considerado uma das principais fontes de contaminação microbiana em salas limpas, principalmente devido à sua própria microbiota (Sandle, 2011). A presença de operadores nesses ambientes contribui para a necessidade de realizar o monitoramento microbiológico de forma contínua durante os processos assépticos. Tradicionalmente, esse monitoramento é utilizado para acompanhar as condições microbiológicas das salas limpas e verificar se o ambiente de produção permanece dentro dos padrões estabelecidos (McCall *et al.*, 2022).

As intervenções realizadas pelos profissionais durante o processo asséptico são uma importante fonte de risco para a contaminação microbiológica dos produtos estéreis. A movimentação dos operadores e as atividades realizadas durante a fabricação podem contribuir para a dispersão de partículas e microrganismos no ambiente. Por esse motivo, é importante avaliar os riscos relacionados à atuação dos profissionais e estabelecer medidas de controle

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

desde o planejamento e a qualificação das áreas até a execução e o monitoramento do processo. A avaliação dos riscos de contaminação permite identificar os pontos mais críticos, prevenir possíveis falhas e adotar medidas para reduzir esses riscos (Baseman *et al.*, 2022).

Ao longo dos anos, o projeto e o controle das salas limpas passaram por diversas mudanças. Desde a década de 1960, houve uma evolução nas normas e nos sistemas de classificação desses ambientes, acompanhando a necessidade de estabelecer critérios cada vez mais uniformes para o controle da contaminação e a produção de medicamentos estéreis (Sandle, 2017).

O controle ambiental é essencial para evitar contaminações no processamento asséptico. Os filtros HEPA removem partículas e microrganismos do ar, enquanto o controle do fluxo de ar e da pressão diferencial ajuda a impedir que contaminantes de áreas menos limpas alcancem áreas críticas, mantendo as condições adequadas de limpeza (WHO, 2022).

Além desses controles, a utilização correta da paramentação pelos operadores é fundamental. Durante suas atividades, os profissionais podem liberar partículas e microrganismos no ambiente. Dessa forma, o treinamento da equipe, a qualificação da paramentação e o cumprimento das técnicas assépticas são medidas importantes para diminuir o risco de contaminação (Health Canada, 2023).

2.3. Monitoramento ambiental microbiológico

O monitoramento ambiental microbiológico permite identificar fontes de contaminação e avaliar a eficácia dos procedimentos de limpeza, higienização e filtração, contribuindo para a qualidade dos produtos (Biachi, 2025). Deve estar integrado às práticas de higiene, sanitização, qualificação das áreas e paramentação dos operadores, a fim de reduzir os riscos de contaminação e preservar a esterilidade dos medicamentos (Weber *et al.*, 2019). Além disso, deve ser contínuo e planejado conforme o risco de cada área, permitindo identificar falhas, investigar desvios e estabelecer ações corretivas e preventivas (Andrade *et al.*, 2018). Para isso, as etapas devem ocorrer em salas limpas ou áreas controladas, com controle de partículas e microrganismos e mínima intervenção humana (Araújo, 2024).

A Anvisa é responsável pela publicação e atualização da Farmacopeia Brasileira e de documentos relacionados às BPF, que também apresentam orientações para o monitoramento microbiológico das áreas limpas. Para esse acompanhamento, são utilizadas diferentes técnicas de amostragem, como a amostragem ativa do ar, as placas de sedimentação (amostragem passiva), as placas de contato, o uso de *swab* e o monitoramento das luvas dos operadores. Este último é especialmente importante nas áreas classificadas como Grau A e B, nas quais o acompanhamento das luvas faz parte do controle microbiológico dos operadores (Brasil, 2019a).

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

O monitoramento ambiental microbiológico pode ser realizado por diferentes métodos de coleta, escolhidos de acordo com o local avaliado, o tipo de atividade e o risco de contaminação. A análise do ar, das superfícies e das luvas dos operadores permite conhecer melhor as condições microbiológicas das áreas limpas e identificar possíveis fontes de contaminação. A Tabela 1 apresenta os principais métodos utilizados, os parâmetros avaliados e os limites microbiológicos de referência para as áreas Grau A e B, além de informações sobre a frequência das coletas.

Tabela 1. Métodos de monitoramento microbiológico em áreas limpas de fabricação de medicamentos estéreis

Método	O que avalia	Grau A	Grau B	Frequência
Amostragem ativa do ar	Microrganismos viáveis presentes no ar	Ausência de crescimento detectável	10 UFC/m³	Durante as etapas críticas e conforme o risco
Placas de sedimentação	Microrganismos viáveis que se depositam do ar sobre a superfície do meio de cultura	Ausência de crescimento detectável	5 UFC/placa	Placa de 90 mm; exposição durante as operações, com troca após, no máximo, 4 horas
Placas de contato	Contaminação de superfícies	Ausência de crescimento detectável	5 UFC/placa	Placa de 55 mm; limites aplicáveis às superfícies pertinentes em áreas de graus A e B
Swab	Contaminação microbiológica de superfícies irregulares ou de difícil acesso	Critério definido e validado pelo fabricante	Critério definido e validado pelo fabricante	Resultado conforme método de coleta, área amostrada e procedimento de recuperação validados
Impressão das luvas	Contaminação das luvas dos operadores	Ausência de crescimento	5 UFC/luva	Impressão dos cinco dedos de ambas as mãos, conforme o método de referência

Fonte: Elaborado pelos autores com base em Brasil (2019a) e European Commission (2022).

A interpretação dos resultados do monitoramento microbiológico em áreas limpas destinadas à fabricação de medicamentos estéreis exige a distinção entre limites de ação, níveis de alerta e critérios específicos estabelecidos pelo fabricante. Os limites de ação representam parâmetros de referência para a investigação de possíveis desvios no controle microbiológico, enquanto os níveis de alerta são definidos internamente com base na avaliação de risco, no histórico de monitoramento e na análise de tendências. Por sua vez, os critérios aplicáveis a métodos específicos, como a coleta por swab, devem ser estabelecidos e validados considerando as características da superfície, o procedimento de amostragem e a eficiência de recuperação dos microrganismos.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Em relação às áreas de Grau A, a expressão “ausência de crescimento detectável” representa a expectativa de controle microbiológico durante as operações críticas, e não a comprovação de ausência absoluta de microrganismos no ambiente. A detecção depende de fatores como o volume de ar amostrado, o período de exposição das placas, a área coletada e a capacidade de recuperação dos métodos utilizados. Conforme as orientações do Anexo 1 das BPF de Medicamentos Estéreis, qualquer crescimento microbiológico detectado em Grau A deve ser investigado, considerando-se sua identificação e o possível impacto sobre o produto e o processo. Dessa forma, o monitoramento ambiental deve ser compreendido como parte de uma estratégia integrada de controle da contaminação, e não como uma evidência isolada de esterilidade ambiental.

2.4. Identificação microbiana e gestão de desvios (CAPA)

A microbiologia ambiental estuda os microrganismos presentes nos diferentes ambientes, buscando compreender sua diversidade, seu comportamento e os fatores que favorecem sua disseminação. No ar, bactérias, fungos e vírus podem ser transportados por partículas, gotículas e bioaerossóis. Sua dispersão depende das condições do ambiente e das atividades realizadas no local, aspecto que merece atenção especial em ambientes industriais e hospitalares, onde o controle da contaminação é fundamental (Xie et al., 2021).

A contaminação microbiana é um risco importante na fabricação de medicamentos estéreis, pois pode comprometer a qualidade e a segurança dos produtos e causar infecções graves. Entre 2012 e 2019, mais da metade dos recalls de medicamentos registrados pela Food and Drug Administration (FDA), nos Estados Unidos, esteve associada a problemas microbiológicos, evidenciando a relevância desse desafio para a indústria farmacêutica (Jimenez, 2019).

Assim, a caracterização da microbiota presente em salas limpas constitui uma etapa importante do monitoramento ambiental, pois permite conhecer os microrganismos normalmente encontrados nesses ambientes e acompanhar possíveis alterações ao longo do tempo. A identificação dos isolados possibilita estabelecer um perfil microbiológico de referência para a instalação, facilitando a percepção de mudanças que possam estar relacionadas a falhas nos procedimentos de limpeza, sanitização ou controle ambiental. Dessa forma, o conhecimento da microbiota local contribui não apenas para a identificação dos microrganismos presentes, mas também para a investigação de desvios e para a adoção de medidas corretivas e preventivas quando alterações relevantes são observadas (Sandle, 2011).

Essa identificação dos isolados pode fornecer informações importantes para a investigação da origem de uma eventual contaminação. Diferentes fontes podem contribuir para

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

a introdução de microrganismos no ambiente ou no produto farmacêutico, incluindo matérias-primas, água, equipamentos, sistemas de ar, superfícies, operadores, etapas do processo produtivo e materiais utilizados na embalagem primária. Dessa maneira, o perfil dos microrganismos identificados pode auxiliar na comparação com a microbiota previamente observada na instalação e na investigação de possíveis rotas de contaminação (Sandle, 2015a).

Nos locais onde há maior exposição do produto ao ambiente, o monitoramento de ar e superfícies permite acompanhar a carga microbiana e identificar possíveis alterações. Para isso, os procedimentos devem definir frequência e locais de amostragem, métodos, equipamentos e limites de alerta e ação, possibilitando a investigação de desvios e a adoção de medidas corretivas e preventivas (Sandle, 2015b).

Além dos métodos tradicionais, o desenvolvimento de novas técnicas microbiológicas e moleculares tem ampliado as possibilidades de detecção e identificação dos microrganismos presentes nos ambientes. Essas ferramentas podem complementar os métodos convencionais e possibilitar uma avaliação mais rápida e detalhada das condições microbiológicas, principalmente diante de desafios relacionados à resistência microbiana e às mudanças nas características dos ambientes (Pluym *et al.*, 2024).

Nesse contexto, o avanço das técnicas de biologia molecular tem ampliado as possibilidades de detecção e identificação dos microrganismos presentes em ambientes controlados. Métodos baseados na análise de ácidos nucleicos podem contribuir para a detecção mais rápida de contaminações, a identificação mais precisa dos microrganismos isolados e a avaliação da diversidade microbiana presente nas salas limpas. Entre essas ferramentas, destacam-se as técnicas de reação em cadeia da polimerase (PCR), que podem ser direcionadas a diferentes regiões ou genes do material genético microbiano. Dependendo da finalidade da análise, os produtos amplificados podem ser avaliados qualitativa ou quantitativamente e, posteriormente, submetidos ao sequenciamento (Jimenez, 2011).

Os métodos de tipagem molecular têm contribuído para o rastreamento de possíveis fontes de contaminação e para a análise de vínculos epidemiológicos entre isolados microbianos. Essas ferramentas permitem comparar os perfis genéticos dos microrganismos identificados, auxiliando na investigação de sua possível origem e das rotas de disseminação dos eventos de contaminação. Dessa forma, os resultados obtidos podem fornecer informações relevantes para a investigação de desvios e para a tomada de decisões relacionadas ao controle microbiológico (Li *et al.*, 2026).

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

A associação dos resultados do monitoramento ambiental à investigação das fontes de contaminação permite identificar problemas precocemente e adotar medidas preventivas, contribuindo para a qualidade microbiológica dos produtos finais (Jain; Jain, 2018). Esses dados também auxiliam na investigação de desvios, na identificação das causas e na definição de ações corretivas e preventivas (CAPA).

A eficácia do monitoramento depende da interpretação dos resultados, considerando alterações nas tendências, resultados fora dos limites estabelecidos e identificação de microrganismos relevantes. Essas informações orientam a investigação das possíveis fontes de contaminação e a análise da causa raiz, permitindo definir medidas corretivas e preventivas e verificar sua eficácia.

De acordo com a FDA, as ações corretivas e preventivas buscam solucionar problemas de qualidade e evitar sua repetição. Para isso, é necessário registrar o problema, investigar sua causa raiz, implementar as medidas adequadas e documentar os resultados, verificando se as ações foram eficazes (The FDA Group, 2026).

3. METODOLOGIA

3.1. Tipo de estudo

Este trabalho consiste em uma revisão narrativa da literatura, de caráter descritivo e qualitativo, que busca compreender e analisar diferentes perspectivas sobre o tema estudado. A abordagem qualitativa permite investigar aspectos subjetivos e complexos, como valores, crenças e opiniões (Cardano, 2017; Paulilo, 1999). Já a pesquisa descritiva possibilita caracterizar o fenômeno analisado e reunir informações relevantes, contribuindo para uma compreensão mais ampla do objeto de estudo (Prodanov; Freitas, 2013).

3.2. Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos artigos científicos, documentos técnicos, normas, resoluções e diretrizes relacionados ao monitoramento ambiental microbiológico e aos requisitos aplicáveis às áreas classificadas como Grau A e B. Foram considerados materiais em português, inglês e espanhol, disponíveis na íntegra e com relação direta com o tema. Para a literatura científica, foram priorizadas publicações de 2016 a 2026, incluindo estudos anteriores quando relevantes para a compreensão dos conceitos abordados. Na análise regulatória, foram priorizados os documentos oficiais e os requisitos normativos aplicáveis ao período da pesquisa.

Foram excluídos estudos fora do tema, publicações duplicadas, materiais sem acesso ao texto completo e documentos que abordassem exclusivamente processos de esterilização ou

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

controle microbiológico sem relação direta com o monitoramento ambiental em áreas de produção asséptica.

3.3. Coleta e análise dos dados

A pesquisa bibliográfica foi realizada nas bases *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), *PubMed*, *Google Scholar* e *ScienceDirect*. As buscas foram realizadas em julho de 2026**.** Para a busca, foram utilizadas combinações de palavras-chave em português e inglês, entre elas: “monitoramento ambiental microbiológico”, “áreas limpas”, “área Grau A”, “área Grau B”, “produção asséptica”, “medicamentos estéreis”, “controle microbiológico”, “environmental monitoring”, “Grade A”, “Grade B”, “aseptic processing” e “sterile medicinal products”. Os descritores foram combinados com os operadores booleanos AND e OR.

Foram consultados artigos científicos, documentos oficiais e normas nacionais e internacionais relacionados à produção de medicamentos estéreis e ao controle microbiológico, com destaque para as regulamentações da Anvisa. A seleção das fontes considerou sua confiabilidade e relevância, mediante análise dos títulos, resumos e, quando necessário, leitura integral, conforme os critérios de inclusão e exclusão.

As informações selecionadas foram organizadas e analisadas qualitativamente, considerando os métodos e locais de amostragem, a frequência do monitoramento, os limites microbiológicos, a identificação de microrganismos e as medidas adotadas diante de resultados fora dos limites estabelecidos. Por fim, os dados foram comparados com as normas e diretrizes consultadas para identificar os principais critérios aplicáveis ao monitoramento ambiental microbiológico das áreas Grau A e B.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A análise das normas e diretrizes nacionais e internacionais permitiu identificar requisitos relacionados à classificação das áreas limpas, ao monitoramento microbiológico ambiental, aos limites de ação, à frequência de amostragem, à identificação de microrganismos e à investigação de desvios na fabricação de medicamentos estéreis. No Brasil, a RDC nº 658/2022 estabelece diretrizes gerais de Boas Práticas de Fabricação (BPF), enquanto a IN nº 35/2019 apresenta requisitos específicos para medicamentos estéreis. Internacionalmente, o Anexo 1 das BPF da União Europeia, revisado em 2022, detalha medidas para prevenir e controlar a contaminação nesses processos.

A comparação dos documentos mostra que todos destacam a importância da prevenção da contaminação, do controle das instalações e da investigação de resultados que indiquem

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

possíveis falhas. Entretanto, é necessário considerar os requisitos específicos de cada norma, sua vigência e sua aplicabilidade, especialmente nas áreas de maior risco.

Em relação à classificação das áreas limpas, os Graus A e B apresentam funções diferentes. O Grau A corresponde à zona crítica, na qual ocorrem operações de maior risco, como o envase asséptico e a manipulação de componentes estéreis expostos. O Grau B funciona como ambiente de suporte para essas operações. Essa diferença influencia a escolha dos pontos de coleta e a interpretação dos resultados. No Grau A, espera-se ausência de crescimento microbiológico detectável, e qualquer resultado positivo deve ser investigado. No Grau B, a avaliação considera os limites de ação, os níveis de alerta e as tendências históricas, sem deixar de investigar resultados atípicos.

Quanto aos métodos de monitoramento microbiológico, o Anexo 1 do EU GMP apresenta a amostragem ativa do ar, as placas de sedimentação, as placas de contato e a impressão das luvas dos operadores. A amostragem ativa avalia os microrganismos presentes em determinado volume de ar; as placas de sedimentação detectam aqueles que se depositam sobre o meio de cultura; as placas de contato avaliam superfícies; e a impressão das luvas permite verificar a contaminação associada aos operadores.

Para o Grau B, a Tabela 1 do Anexo 1 estabelece os seguintes limites máximos de ação: 10 UFC/m³ para amostragem ativa do ar, 5 UFC por placa de sedimentação de 90 mm, com exposição de até quatro horas, 5 UFC por placa de contato de 55 mm e 5 UFC por luva. Para o Grau A, a referência estabelece ausência de crescimento detectável nesses métodos. Esses valores correspondem a limites de ação e não devem ser confundidos com níveis de alerta ou critérios internos de aceitação definidos pelo fabricante.

É importante diferenciar os limites de ação dos níveis de alerta. Os primeiros indicam a necessidade de investigação quando atingidos ou excedidos, conforme os critérios aplicáveis. Os níveis de alerta permitem identificar alterações que podem indicar perda de controle antes que a situação se agrave. Sua definição deve considerar o histórico de resultados, os dados de qualificação e a análise de tendências. O fabricante também pode estabelecer critérios internos mais restritivos, desde que devidamente justificados.

No Grau A, a ausência de crescimento deve ser entendida como a não detecção de microrganismos nas condições utilizadas na coleta e no cultivo, e não como prova de que o ambiente está totalmente livre de microrganismos. A recuperação depende do método, da área ou do volume amostrado e das condições de cultivo. Por isso, qualquer resultado positivo nessa área exige investigação, considerando o microrganismo identificado, as condições da coleta, as intervenções realizadas e o possível impacto sobre o produto.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Outro ponto importante é a diferença entre o monitoramento microbiológico e a contagem de partículas não viáveis. O primeiro busca detectar microrganismos viáveis recuperáveis, enquanto o segundo avalia a concentração de partículas presentes no ar, independentemente de sua natureza microbiológica. De acordo com o Anexo 1 do EU GMP, os limites de partículas variam conforme o grau de limpeza, o tamanho das partículas e a condição da área, em repouso ou em operação.

Para partículas de tamanho igual ou superior a 0,5 µm, o limite máximo no Grau A é de 3.520 partículas/m³, tanto em repouso quanto em operação. No Grau B, o limite é de 3.520 partículas/m³ em repouso e 352.000 partículas/m³ em operação. Esses valores não devem ser confundidos com os limites microbiológicos expressos em UFC. Embora as duas avaliações contribuam para o controle da contaminação, a conformidade em uma não garante a conformidade na outra.

A frequência e a localização das coletas também devem considerar o risco de contaminação. Para definir os pontos de amostragem, é necessário observar a proximidade do produto exposto, o fluxo de ar, as atividades realizadas e as intervenções dos operadores. Nas operações críticas, o monitoramento deve abranger etapas como a montagem dos equipamentos, o envase e outras atividades que possam favorecer a contaminação.

As placas de sedimentação nas áreas de Graus A e B devem ser utilizadas durante as operações, respeitando o período máximo de exposição de quatro horas e as condições validadas para o método. O monitoramento das luvas deve considerar as intervenções realizadas e os procedimentos aplicáveis. A avaliação após operações críticas e ao final das atividades também pode auxiliar na verificação das condições microbiológicas. Portanto, a frequência das coletas deve ser definida em um programa documentado, considerando os riscos do processo e a capacidade dos métodos de detectar alterações relevantes.

A identificação microbiana complementa os resultados quantitativos e ajuda a orientar a investigação de desvios. No Grau A, qualquer crescimento exige investigação imediata. No Grau B, devem ser avaliados os resultados acima dos limites de ação, as alterações nos níveis de alerta, as tendências desfavoráveis, a recorrência de isolados e a presença de microrganismos relevantes para o processo.

Entretanto, a identificação de um microrganismo não comprova, por si só, a origem da contaminação. A investigação da causa raiz deve relacionar os resultados microbiológicos aos registros de produção, ao histórico de monitoramento, às condições de limpeza e desinfecção, à atuação dos operadores e ao funcionamento das instalações. A comparação de isolados coletados em diferentes locais ou momentos pode ajudar nessa análise, mas a determinação da fonte exige evidências adicionais.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Técnicas moleculares, como a reação em cadeia da polimerase (PCR) e o sequenciamento, também podem contribuir para identificar e comparar microrganismos recuperados durante investigações. Essas ferramentas permitem obter informações mais detalhadas sobre os isolados e investigar possíveis relações entre eventos de contaminação. Contudo, métodos que detectam ácidos nucleicos podem identificar material genético de microrganismos viáveis ou não viáveis, dependendo da técnica utilizada. Assim, a detecção de material genético não comprova necessariamente a presença de microrganismos viáveis.

A utilização desses métodos exige validação, avaliação da capacidade de detecção e definição de critérios para interpretar os resultados. Quando necessário, também deve ser demonstrada sua comparabilidade com os métodos microbiológicos convencionais. Dessa forma, as técnicas moleculares podem complementar as investigações, mas não substituem automaticamente os métodos estabelecidos sem justificativa científica e validação adequada.

Por fim, os resultados do monitoramento ambiental devem estar integrados ao sistema de gestão da qualidade. A identificação de desvios deve levar a uma investigação proporcional ao risco, incluindo a análise da causa raiz, a definição de ações corretivas e preventivas (CAPA) e a verificação documentada de sua eficácia. A análise de tendências também permite identificar alterações recorrentes, mesmo quando os resultados individuais permanecem dentro dos limites de ação.

Nesse contexto, a RDC nº 658/2022 e a IN nº 35/2019 constituem referências complementares para a aplicação das BPF no Brasil, enquanto o Anexo 1 do EU GMP fornece parâmetros detalhados para comparação internacional. Por se tratar de uma revisão narrativa, sem protocolo sistemático de seleção e avaliação da qualidade das evidências, os resultados devem ser considerados diante das possíveis limitações das fontes consultadas e da necessidade de atualização regulatória.

De modo geral, a análise destaca a importância de diferenciar os critérios aplicáveis aos Graus A e B, definir os pontos e a frequência de amostragem conforme os riscos, distinguir o monitoramento de partículas viáveis e não viáveis e investigar adequadamente os resultados microbiológicos. A integração dessas atividades à gestão da qualidade contribui para prevenir a contaminação e manter a segurança dos medicamentos estéreis.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir da análise dos estudos e das normas consultadas, foi possível responder à questão-problema e compreender a importância do monitoramento microbiológico ambiental nas áreas Grau A e B durante a fabricação asséptica de medicamentos estéreis. A revisão permitiu

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

identificar requisitos fundamentais, como a definição dos pontos e da frequência de coleta, o monitoramento do ar, das superfícies e dos profissionais, o estabelecimento de limites de alerta e ação e a investigação de resultados insatisfatórios.

As normas e diretrizes analisadas apresentam convergência quanto à necessidade de integrar o monitoramento ambiental à estratégia de controle da contaminação, considerando os riscos de cada processo. Entretanto, é necessário distinguir as áreas Grau A, que exigem controle mais rigoroso por corresponderem às zonas críticas de exposição do produto, das áreas Grau B, que oferecem suporte às operações assépticas. No Grau A, qualquer resultado microbiológico positivo requer investigação, enquanto no Grau B os resultados devem ser avaliados conforme os limites e critérios aplicáveis. Verificou-se também que o monitoramento deve estar associado à limpeza e desinfecção, à qualificação das instalações e dos equipamentos e ao treinamento dos profissionais. A identificação dos microrganismos, a análise histórica dos resultados e a investigação dos desvios auxiliam na identificação de possíveis fontes de contaminação e na definição de ações corretivas e preventivas.

Como limitação, destaca-se a natureza narrativa da revisão, que não incluiu um protocolo sistemático de seleção e avaliação da qualidade das evidências. Além disso, possíveis atualizações regulatórias reforçam a necessidade de verificar a vigência das normas utilizadas. Estudos futuros poderão aprofundar a comparação entre requisitos nacionais e internacionais e avaliar a aplicação de métodos microbiológicos rápidos e técnicas moleculares.

Conclui-se que o monitoramento microbiológico ambiental é essencial para prevenir e controlar a contaminação na fabricação asséptica de medicamentos estéreis. Sua efetividade depende da aplicação dos requisitos pertinentes a cada grau de classificação, da investigação adequada dos desvios e da melhoria contínua dos processos, contribuindo para a qualidade e a segurança dos medicamentos produzidos.

REFERÊNCIAS

ALLAM, A. Y.; ABDI, G.; BHATIA, S.; MAZROU, R. M. *Sterilization methods*. In**:** Applied Microbiology: Microbes, Pharmaceutical Techniques and Procedures. [S. l.]: Academic Press, 2026. p. 49-74.

AMASO, G.; DENOYA, C.; QUELLE, D. Controle microbiano e monitoramento em salas limpas de processamento asséptico. *[S. l.]: SBCC – Sociedade Brasileira de Controle de Contaminação*, 2016.

ANDRADE, L. O.; AWASTHI, R.; DUA, K.; PINTO, T. J. A. Matrix-assisted laser desorption ionization—time of flight mass spectrometry for identification of bacteria isolated from pharmaceutical clean rooms. *Interventional Medicine and Applied Science*, v. 10, n. 1, p. 45-53, 2018.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

ARAÚJO, S. C. *Revisão bibliográfica sobre o monitoramento em salas limpas de processamento asséptico na indústria farmacêutica.* São Paulo: Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, 2024.

BASEMAN, H.; CHAKRABORTY, S.; LONG, M. A. Interventions Risk Evaluation and Management in Aseptic Manufacturing. *PDA J Pharm Sci Technol*, v. 76, n. 6, p. 485-496, 2022.

BEZBARUAH, R.; CHAVDA, V. P.; NONGRANG, L.; ALOM, S.; DEKA, K.; KALITA, T.; ALI, F.; BHATTACHARJEE, B.; VORA, L. Nanoparticle-Based Delivery Systems for Vaccines. *Vaccines*, v. 10, n. 11, p. 1946, 2022.

BIACHI, L. H. *Aplicação da microbiologia no monitoramento ambiental de áreas limpas da indústria farmacêutica.* 44 p. Trabalho de Conclusão de Curso – Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2025.

BLANCO, V. P.; LOMBARDO, M.; SILVA, T. O.; SOUZA, M. R. E.; ESERIAN, J. K. Avanços nas diretrizes de boas práticas de fabricação de produtos farmacêuticos estéreis. *Infarma Ciênc Farm*., v. 35, n. 3, p. 364-374, 2023.

BOOM, F. A.; LE BRUN, P. P. H.; BOEHRINGER, S. *et al.* Improving the aseptic transfer procedures in hospital pharmacies part A: methods for the determination of the surface bioburden on ampoules and vials. *European Journal of Hospital Pharmacy*, v. 28, p. 38-41, 2021.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Instrução Normativa – IN nº 35, de 21 de agosto de 2019*. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação complementares a medicamentos estéreis. Brasília, DF: Anvisa, 2019a.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 301, de 21 de agosto de 2019*. Dispõe sobre as diretrizes gerais de boas práticas de fabricação de medicamentos. Brasília, DF: Anvisa, 2019b.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). *Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 658*, de 30 de março de 2022. Dispõe sobre as diretrizes gerais de boas práticas de fabricação de medicamentos. Diário Oficial da União: Seção 1, Brasília, DF, 31 mar. 2022a.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Instrução Normativa – IN nº 134, de 30 de março de 2022.* Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação complementares aos sistemas computadorizados utilizados na fabricação de medicamentos. Brasília, DF: Anvisa, 2022b.

CARDANO, M. *Manual de pesquisa qualitativa*. A contribuição da teoria da argumentação. Tradução: Elisabeth da Rosa Conill. Petrópolis, Rio de Janeiro: Vozes, 2017.

EUROPEAN COMMISSION. The rules governing medicinal products in the European Union. Volume 4: EU guidelines for good manufacturing practice for medicinal products for human and veterinary use. Annex 1: Manufacture of sterile medicinal products. Brussels: European Commission, 2022. Disponível em: https://health.ec.europa.eu/document/download/e05af55b-38e9-42bf-8495-194bbf0b9262_en?filename=20220825_gmp-an1_en_0.pdf. Acesso em: 11 out. 2026.

FDA. *Guidance for industry*: sterile drug products produced by aseptic processing - current good manufacturing practice. US Food and Drug Administration, 2004. Disponível em: https://www.fda.gov/media/71026/download. Acesso em: 2 set. 2026.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

HEALTH CANADA. *Annex 1 to the Good manufacturing practices guide* – Manufacture of sterile drugs (GUI-0119): Premises, equipment, utilities and personnel. Ottawa: Government of Canada, 2023. Disponível em: https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/compliance-enforcement/good-manufacturing-practices/guidance-documents/gmp-guidelines-annex-1-manufacture-sterile-drugs-0119/premises-equipment.html. Acesso em: 22 set. 2026.

JAIN, S.; JAIN, R. Review of FDA warning letters to pharmaceuticals: cause and effect analysis. *Res. J. Pharm. Technol.*, v. 11, p. 3219-3226, 2018.

JIMENEZ, L. Molecular applications to pharmaceutical processes and cleanroom environments. *PDA J Pharm Sci Technol*, v. 65, n. 3, p. 242-253, 2011.
JIMENEZ, L. Analysis of FDA enforcement reports (2012-2019) to determine the microbial diversity in contaminated non-sterile and sterile drugs. *American Pharmaceutical Review*, v. 22, n. 6, p. 1-21, 2019.

LI, Q.; DENG, D.; DOU, X.; CHEN, X.; DUAN, X.; WANG, T.; SONG, M. Leveraging whole-genome sequencing for microbial contamination tracking and risk assessment in pharmaceutical manufacturing. *Frontiers in Microbiology*, v. 17, e1807989, 2026.

LUCHI, A.; RODRIGUES, M. F. A.; COUVO, N. S.; LÉO, P. Fabricação de medicamentos estéreis: diretrizes para controle de contaminação. *Rev IPT Tecnol Inov*., v. 8, n. 25, 2024.

LUDWIG, F. P.; SILVA, I. *Requisitos de Área Limpa para Produção de Medicamentos Injetáveis na Indústria Farmacêutica.* 2019. Centro de Pós-Graduação, Pesquisa e Extensão Oswaldo Cruz. Disponível em: https://oswaldocruz.br/revista_academica/content/pdf/Edicao25_Fernanda_Perez_Ludwig.pdf. Acesso em: 12 set. 2026.

MCCALL, J.; BARNARD, N.; GADIENT, K.; KASIREDDY, C.; KURTZ, A.; LI, Y.; PAGE, T.; PUTNAM, T.; BRENNAN, A. *Environmental Monitoring for Closed Robotic Workcells Used in Aseptic Processing:* Data to Support Advanced Environmental Monitoring Strategies. *AAPS PharmSciTech*, v. 23, n. 6, p. 215, 2022.

PAIVA, B. D.; SIMÕES, L. T. N.; PINTO, M. C. Uso de tecnologia de barreiras para processos assépticos na área farmacêutica. *Ensaios USF*, v. 9, n. 1, 2025.

PAULILO, M. A. S. A pesquisa qualitativa e a história de vida. *Serviço Social em Revista*, Londrina, v. 2, n. 2, p. 135-148, 1999.

PINTO, T. S. A.; KANEKO, T. M.; PINTO, A. F**.** *Controle de produtos estéreis: ênfase nos processos assépticos. In:* PINTO, T. S. A.; KANEKO, T. M.; PINTO, A. F. Controle biológico de qualidade de produtos farmacêuticos, correlatos e cosméticos. 4. ed. São Paulo: Manole, 2015. p. 387-448.

PLUYM, T. *et al.* Microbial drinking water monitoring now and in the future. *Microbial Biotechnology*, v. 17, n. 7, p. e14532, 2024.

PRODANOV, C. C.; FREITAS, E. C**.** *Metodologia do trabalho científico*: métodos e técnicas da pesquisa e do trabalho acadêmico. 2. ed. Novo Hamburgo: Feevale, 2013.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

RONDINI, L. A. *Prazo de validade de dispositivos médicos reprocessáveis a partir do teste microbiológico de esterilidade:* uma revisão de escopo. 2025. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) - Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2025.

SANDLE, T. A review of cleanroom microflora: types, trends and patterns. PDA J Pharm Sci Technol, v. 65, n. 4, p. 392-403, 2011.

SANDLE, T. *Pharmaceutical microbiology*: essentials for quality assurance and quality control. Cambridge: Woodhead Publishing, 2015a.

SANDLE, T. Settle plate exposure under unidirectional airflow and the effect of weight loss upon microbial growth. *Eur. J. Parenteral Pharm. Sc*i., v. 20, n. 2, p. 45-50, 2015b.

SANDLE, T. The development of cleanrooms: an historical review – Part 2 – The path towards international harmonisation. *IST The Journal*, p. 1-5, 2017.

SHINTANI, H. Validation study on how to avoid microbial contamination during pharmaceutical production. *Biocontrol Science*, v. 20, n. 1, p. 1-10, 2015.

THE FDA GROUP. *Corrective and Preventive Action (CAPA): The Definitive Guide (Updated for 2026).* 2026. Disponível em: https://www.thefdagroup.com/blog/definitive-guide-to-capa. Acesso em: 26 set. 2026.

WEBER, J.; HAUSCHILD, J.; IJZERMAN-BOON, P.; FORNG, R. Y.; HORSCH, J.; YAN, L.; PRASAD, A.; HENRY, R. B.; CLAASSEN, M.; VILLARI, P.; SHEREEFA, S.; WYATT, J.; BOLDEN, J. S.; PYCKE, J. T.; DASSU, D. Continuous Microbiological Environmental Monitoring for Process Understanding and Reduced Interventions in Aseptic Manufacturing. *PDA J Pharm Sci Technol*, v. 73, n. 2, p. 121-134, 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). *WHO good manufacturing practices for sterile pharmaceutical products*. In: WHO Technical Report Series: TRS 1044. Geneva: World Health Organization, 2022. Annex 2. Disponível em: https://www.who.int/publications/m/item/trs1044-annex2. Acesso em: 22 set. 2026.

XIE, W. *et al.* The source and transport of bioaerosols in the air: A review. *Frontiers of Environmental Science & Engineering*, v. 15, n. 3, p. 44, 2021.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.