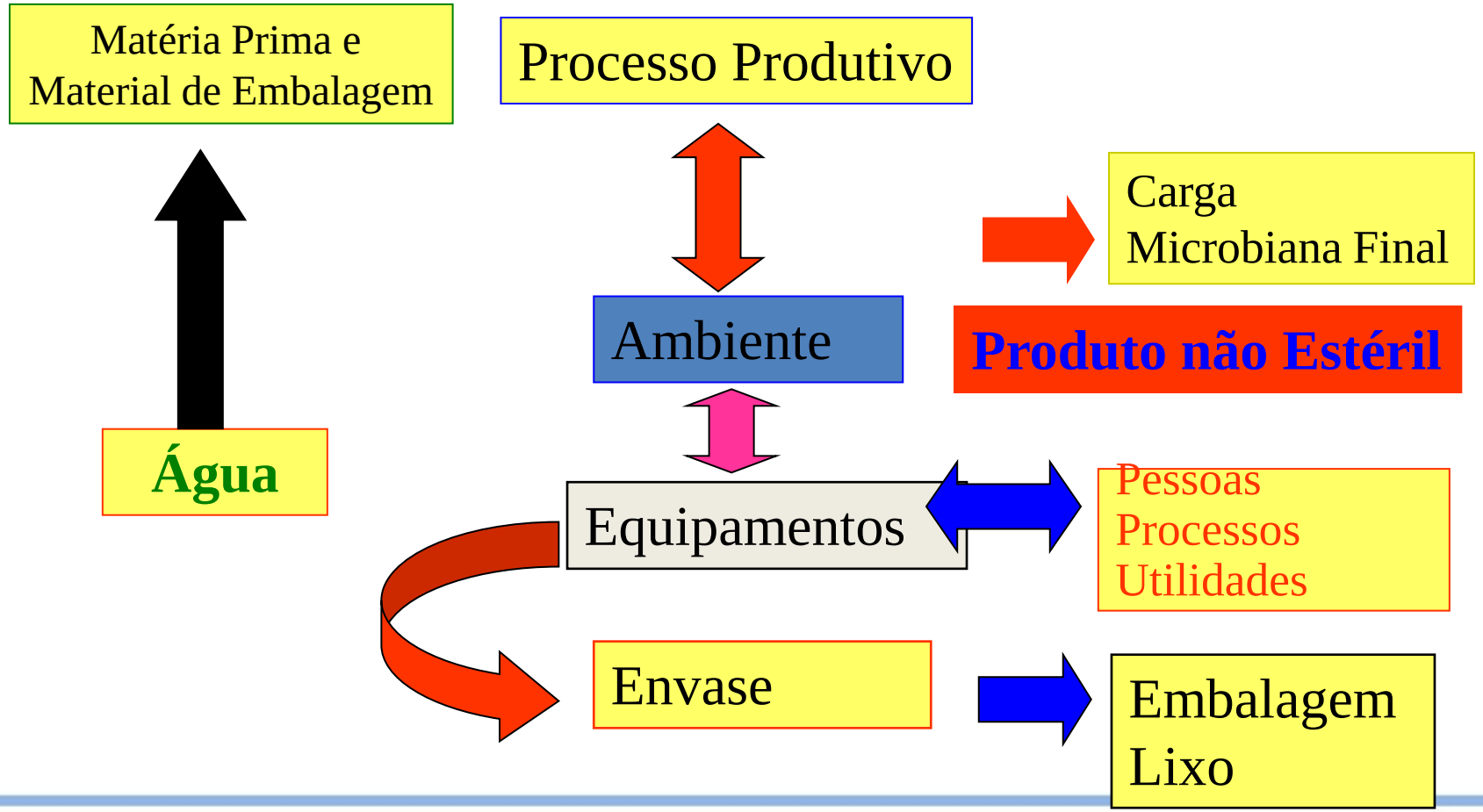
illustration: Don Smith

HIGIENE E LIMPEZA

- Considerações gerais
- Impacto
- Conservantes e Sanitizantes
- Monitoramentos
- Validação
- Analise de Risco
- Conceito Estado de Controle

Quais impactos para processo?



Pessoal

- Treinamento e supervisão
- Higiene Pessoal
- Uso de barreiras físicas de proteção
- Atitude

"Pessoal é a principal fonte de contaminação entender a importância do seu trabalho, o impacto para o processo"

Angela Mattos

CONDUTAS

- Pessoal – maior fonte de contaminação
- Pele exposta/suor
- Cabelos
- Cosméticos e jóias expostas
- Partículas podem ser emitidas fumantes
- Presença de objetos desnecessários

Emissão de Partículas em Função da Atividade

- Pessoa imóvel: 1.000.000 partículas / min
- Mexendo cabeça ou braço: 1.500.000 partículas / min
- Mexendo o tronco: 2.000.000 partículas / min
- Levantando-se: 3.500.000 partículas / min
- Andando: 5.000.000 partículas / min
- Subindo escada: 10.000.000 partículas / min
- Fazendo exercícios: > 15.000.000 partículas / min

Geral

- Importância material de construção, utilidades,equipamentos,mangueiras, valvulas
- Entradas(matérias-primas, material de embalagem, pessoas)
- Água
- Fluxos definido (pessoas, materiais,etc)
- Cruzamentos – Definidos e em procedimentos
- Ar- monitoramento
- Lixo
- Controle de pragas
- Documentos - efetividade

MATÉRIAS-PRIMAS

Programa efetivo de fornecedores- importância qualificação

Armazenamento (temperatura, umidade, ventilação, luz)

Amostragem de matérias-primas susceptíveis.

Faz parte do sistema de qualidade (amostragem, análise e identificação "quarentena")

Controle efetivo de prazo de validade ou data de reteste

MATÉRIAS-PRIMAS- CTFA

Matérias-primas, podem ser divididas conforme CTFA:

Hóstil – não permite o crescimento microbiano

Inerte – pode até carrear microorganismos, porém raramente promove a proliferação

Suporte – substrato e suporte para proliferação

Preservada - inibir o crescimento, pois pode conter um antimicrobiano

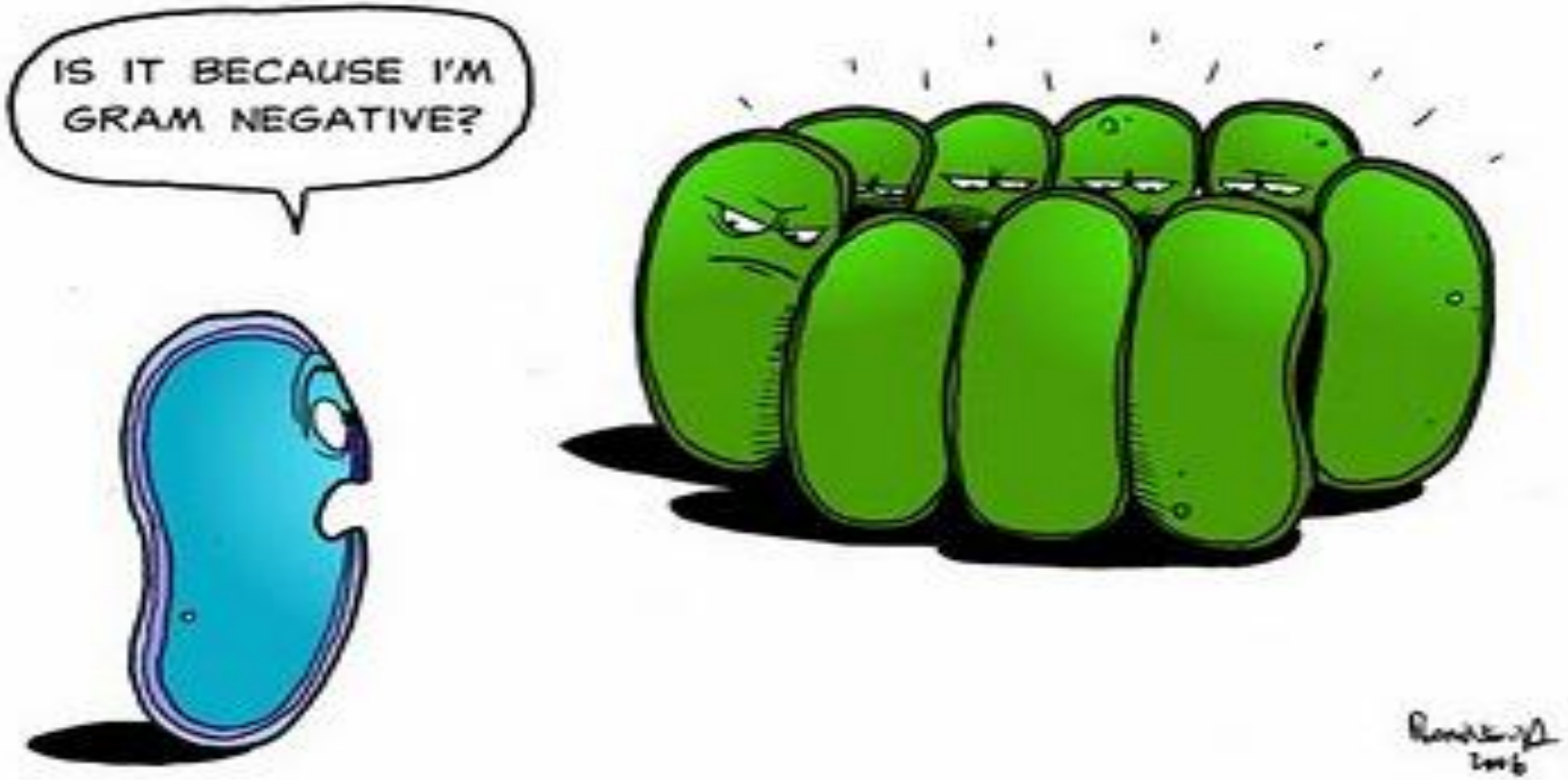
Entendendo Biofilme...

- **EXEMPLOS DE BIOFILMES SIGNIFICÂNCIA MÉDICA E INDUSTRIAL**:

- PLACAS DENTÁRIAS – Século 17(Van Leeuwenhoek 1684) **Center for Biofilm Engineering at MSU,Bozeman**
- INFECÇÕES CRÔNICAS RECORRENTES (FIBROSE CISTICA)
- INTESTINOS
- IMPLANTES
- OLEODUTOS
- CASCO DE NAVIOS
- TANQUES DE ESTOCAGEM

Entendendo Biofilme no Sistema de água...

- **BIOFILMES** em ecossistemas aquáticos, mais de 99,9% das bactérias crescem em biofilmes associadas a uma grande variedade de superfícies. Adaptação microbiana a ambientes com baixos níveis de nutrientes.Ocorre sempre onde não há água estéril.
- **EXEMPLOS:** Estação de Tratamento de Esgoto,Mananciais, Bactérias fotossintéticas, piscinas, aquários, recifes de corais, recipientes água para animais, canalização pública, ***sistema de purificação de água***


IS IT BECAUSE I'M GRAM NEGATIVE?

Entendendo Biofilme no Sistema de água...

Adaptação microbiana a ambientes com baixos níveis de nutrientes:

- ✓ muitas espécies misturadas
- ✓ a superfície facilita recém chegados
- ✓ quimicamente espessa (1/3 células e 1/3 limo)
- ✓ a carga é ligeiramente negativa – adsorve nutrientes melhor
- ✓ Quorum sensing – moléculas que se comunica entre si
- ✓ células mortas tornam-se nutrientes à outras
- ✓ consumo alto de energia, auto-regula
- ✓ mudam de direção – flagelos

Entendendo Biofilme no Sistema de água...

RESISTÊNCIA DOS BIOFILMES AO MEIO AMBIENTE

- **Projeto** – material de construção não deve possibilitar a formação de biofilmes(desenho, construção , manutenção e limpeza)
- **Água em movimento** – o biofilme pode crescer em água turbulência ou parada- Importância de dimensionar o fluxo
- **Luz UV** – interagir com DNA as células morrem e tornam-se nutrientes para as outras– cuidado com o fluxo dimensionado e troca
- **Os biofilmes são susceptíveis a calor acima 50°C-** O calor desacelera o crescimento, importante sanitização
- **Filtração-** não funciona muito bem, ao longo prazo os microrganismos podem passar. Importante programa de prevenção troca de filtro
- **O limo na tubulação forma zona tampão** – os agentes sanitários que degradam o limo são O_3 , peróxidos, cáusticos que lisam os polissacarídeos devido ao pH.**Importante:** Combinação métodos físicos,químicos (oxidantes) e não oxidantes

Produto – condições crescimento microbiano

- Fonte de carbono, oxigênio e outros nutrientes
- pH
- atividade de água
- temperatura

pH

Microrganismo	pH ótimo	pH máximo	pH mínimo
Bactérias (a maioria)	6,5 a 7,5	9,0	4,5
Leveduras	4 a 6,5	8,0 a 9,0	1,5 a 3,5
Bolores	4,5 a 7,0	8,0 a 11,0	1,5 a 3,5

pH e Aw

Atividade de água	pH	Micro-organismos capazes de crescer	Exemplos de cosméticos
0,98 – 1,00	5 – 9	Maior parte dos Gram positivos e negativos	**Shampoos emulsões**
0,95 – 0,97	5 - 9	A maior parte dos Gram positivos e negativos (*Pseudomonas começa a ser limitada)*	***Maquilagens líquidas e produtos para área dos olhos***
	< 5,5	Alguns Gram negativos (*Pseudomonas não cresce)* *e a maior parte dos Gram positivos*	***Alguns condicionadores de cabelo***
0,92 – 0,95	> 5,5	Poucos Gram negativos e a maior parte dos Gram positivos	**Alguns pós-compactos**
	< 5,5	A maior parte dos Gram positivos	
0,90 – 0,92	5 – 9	*Lactobacillus e Staphylococcus*	***Alguns rouges***
0,80 – 0,90	5 – 9	*Staphylococcus, bolores e leveduras*	***Batons***
0,70 – 0,80	5 – 9	Bolores e leveduras	**Alguns talcos**
0,65 – 0,70	5 – 9	Leveduras osmotolerantes	**Alguns antiperspirantes**
0,60 – 0,70	5 – 9	Bolores osmotolerantes e xerofílicos	**Alguns antiperspirantes**
Abaixo de 0,60	5 – 9	**Nenhum**	-

Produto

- Susceptibilidade a contaminação
- Sistema conservante
- Boas Praticas de Fabricação
- Gestão da Qualidade

GARANTIR O CICLO DE VIDA DO PRODUTO

Contaminação microbiana

- **Quando os microrganismos identificados for:**
- **Bacilo G+ = contaminação ambiente, matérias-primas, esterilização de materiais**
- **Bacilo G- = contaminação água**
- **Cocos G+ = pessoal**
- **Levedura = pessoal, matéria-prima**
- **Mofo=umidade, matéria-prima**

HIGIENIZAÇÃO

Na indústria Cosmética, bem como nas demais indústrias os procedimentos de HIGIENIZAÇÃO adotados refletem diretamente a qualidade dos produtos manufaturados.

A conseqüência mais grave da falta de higienização na industria é a possível ocorrência de produtos contaminados que possam transmitir PROBLEMAS ao consumidor final. Sendo assim, a PREVENÇÃO é fundamental. Possuir um sólido conhecimento do processamento, controle do ambiente fabril, qualidade da água de fabricação e dos procedimentos de higienização adotados.

PROGRAMA DE MONITORAMENTO -CTFA

LIMPEZA E SANITIZAÇÃO :

- **Assegurar a qualidade microbiológica dos produtos,**
- **Atender a especificação "legal"**
- **Minimizar a carga microbiana de processo, equipamentos, instalações**
- **Evitar custos com problemas causados por microrganismos**
- **Ajudar manutenção da qualidade**

DEFINIÇÕES:

- **Limpeza:** Processo usado para *remover materiais estranhos* como poeira,terra, matéria orgânica, grande número de microrganismos – Pré-requisito para uma desinfecção eficiente.

- **Desinfecção (Higienização ou sanitização):** são conjunto de operações por métodos físicos e químicos com o objetivo de *reduzir* o *número de microrganismos viáveis.* Adoção de um conjunto de procedimentos (pessoal, ambiental e de processo) para diminuir o nível de contaminação(microrganismos).

AS BACTÉRIAS
AMIGA! ME FALE COMO ERA, O ROSTO DO "MATADOR DE BACTÉRIAS"...
"ELE É RETANGULAR E TINHA MUITA ESPUMA EM VOLTA...'
SABÃO

Agentes	Funções Principais
Alcalinos	Deslocamento de resíduos como gorduras. Quebrar proteínas em partículas menores.
Fosfatos	Deslocamento de resíduos como óleos.
Ácidos	Controle de depósitos minerais.
Complexantes	Controle de depósitos minerais. Formam compostos com os minerais que são facilmente retirados, evitando incrustações.
Tensoativos	Emulsificação. Quebra de tensão superficial. Penetração.

SANITIZANTES

- ✓ **Parâmetros como solubilidade,pH,temperatura, concentração e incompatibilidades químicas devem ser cuidadosamente avaliados**
- ✓ **Superfície dos equipamentos**
- ✓ **Presença de materiais orgânicos**
- ✓ **Qualidade da água (hardness) dureza – sanitizante pode perder componentes –eficácia**
- ✓ **Tempo de contato**
- ✓ ***Holding Time* – Tempo de preparo**

Critérios uso Sanitizante

- ✓ **Avaliar o tipo de contaminação (biocarga)que ocorrer e mensurar o que e qual sanitizante é necessário para redução e prevenção.**
- ✓ **Objetivo é *reduzir a contaminação* e eliminar antes que a microbiota se estabeleça.**
- Tipo de aplicação e espectro de atividade
- Toxicidade- preparação e aplicação
- Resíduos(validação de limpeza)
- Importante: Procedimento e treinamento

Em um grupo de apoio para micróbios e bactérias
... TODA MINHA FAMÍLIA MORREU POR CAUSA DO ÁLCOOL... GEL.
www.dosisdiarias.com
TRADUÇÃO: CHONGAS.COM.BR

OBJETIVO MONITORAMENTO AMBIENTAL

- Demonstrar que a qualidade microbiológica do ambiente é estável ou necessita ação
- Identificar uma eventual alteração no nível ou tipos organismos no decorrer do tempo
- Uso de programa formal analise de risco: identificação pior caso e garantir efetividade dos métodos aplicados.
- Avaliação de risco- exemplo: HACCP vai permitir a obtenção dos pontos de monitoramento definindo um programa de amostragem.

DEFININDO AMOSTRAGEM

- Plano de amostragem: permitir a obtenção de dados que demonstrem um nível aceitável de controle do processo e ambiente indicando possíveis desvios

Pontos de amostragem:

- O local entra em contato com o produto?
- O local é de fácil limpeza?É molhado ou seco?
- A atividade na área pode interferir? A amostragem pode interferir?
- Há histórico de problemas na área?
- Simulação de interferências (repouso e em trabalho)
- Garantir que o processo mesmo com alteração se manteve

Frequência de Monitoramento

Classificação	Amostra de Ar cfu/m3	Placas (diâmetro de 90 mm) cfu/4 horas	Placas de contacto (diâmetro de 55 mm) cfu/placa	Impressão de luva de 5 dedos cfu/luva
Grau A (operações de envase asséptico)	Uma vez por turno	Por todo o tempo que a atividade de produção for realizada	Uma vez por turno	Uma vez por turno
Grau B	Diariamente	Diariamente	Diariamente	Diariamente
Grau C	Semanalmente	Semanalmente	Semanalmente	N/A
Grau D	Mensalmente	Mensalmente	N/A	N/A
Estações de fluxo de ar unidirecional em áreas grau B	Uma vez por turno	Uma vez por turno	Uma vez por turno	Uma vez por turno
Estações de fluxo de ar unidirecional em áreas grau C	Semanalmente	Semanalmente	Semanalmente	Semanalmente
Estações de fluxo de ar unidirecional em áreas grau D	Mensalmente	Mensalmente	Mensalmente	N/A

Guia da Qualidade para Sistemas de Tratamento de Ar e Monitoramento Ambiental na Indústria Farmacêutica, Agencia Nacional de Vigilância Sanitária/ ANVISA, Março de 2013.

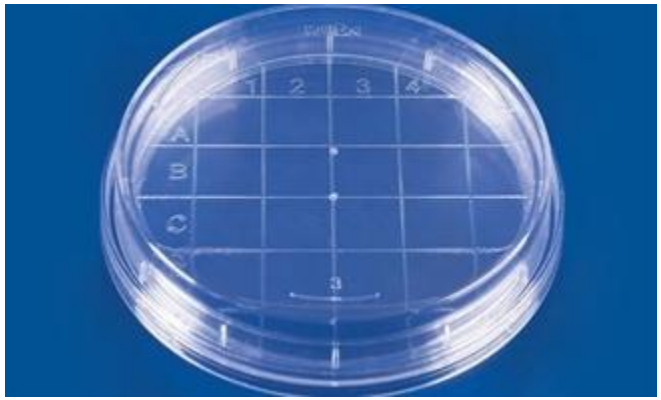
Angela Mattos

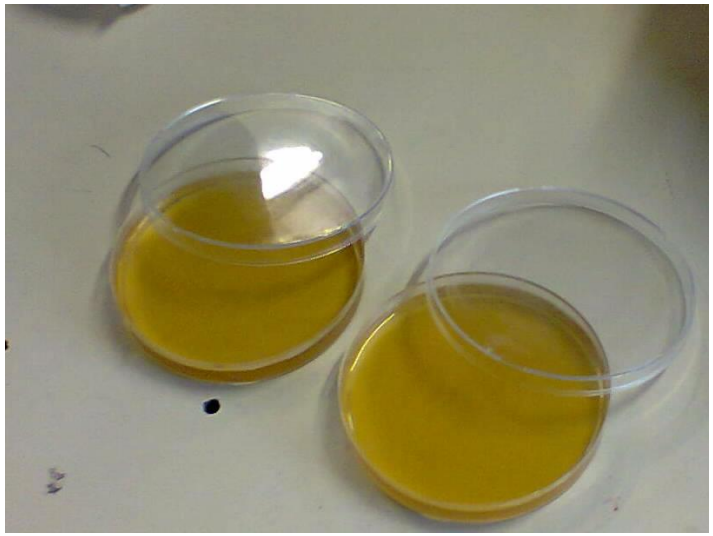
30

MONITORAMENTOS

- Amostragem Passiva : Exposição de Placas
- Amostragem Ativa : Amostragem volumétrica de ar -Impactação Direta
- Superfícies e pessoas: placas de contato, placa de toque para avaliação de contaminantes presentes na superfície dos dedos dos colaboradores , swab (superfícies)
- Estabelecer Limite de Alerta e Ação

MONITORAMENTOS





MONITORAMENTOS - Swab

- Swabs – Indicado Calcium Alginate Type 2 ou Bacti-Swab™ - Outros podem ser usadas quando comprovada a efetividade.Os “swabs” ou cotonetes estéreis são usados para monitorar partes do equipamentos onde o acesso é dificultado, agulhas de enchimento, cantos, tubulações e fundo de tanque.A área monitorada é equivalente a superfície de uma placa Rodac™. São muito eficazes para análise *bioburden*

Vantagem:Custo, facilidade de uso, não deixa resíduos.

Desvantagem: Recuperação, holding time

MONITORAMENTOS

Placas de Contato – Rodac®

- Placas de contato devem ser utilizadas para detectar micro-organismos em superfícies que podem levar à contaminação do produto. Estas superfícies podem incluir superfícies de trabalho, de equipamentos, de paredes e de tetos de sistemas de fluxo unidirecional de ar.

Vantagens – baixo custo, comprar pronto ou preparar no laboratório

Desvantagem- facilidade de uso e o resíduo do meio de cultura, importante ser removido após amostragem.

MONITORAMENTOS

Rinsagem

- Algumas peças dos equipamentos não são alcançadas, o acesso é difícil para monitoramento com placas ou *swabs*, assim uma solução de enxágüe pode ser usada e analisada por "pour plate" ou filtração

Vantagem:Custo, facilidade de uso

Desvantagem: Recuperação (melhor método filtração), onde está a contaminação?

Amostragem Volumétrica de Ar

- O desenho, incluindo dentre outros fatores o tamanho de amostragem e a velocidade de entrada do ar e podem quantificar as bactérias e fungos em suspensão no ar que circunda o produto exposto. Amostragem ativa pode detectar suspensões homogêneas de micro-organismos no ar

Vantagem: Monitorar espaço e tempo

Desvantagem: Custo

VALIDAÇÃO DE LIMPEZA MICROBIOLÓGICA?

- ✓ Equipamentos – verificar a superfície de contato, garantindo a efetividade da limpeza e sanitização.
- ✓ Os procedimentos devem garantir a efetividade da limpeza.
- ✓ Iniciar com um check-list: avaliar design, processo e manufatura
- ✓ Definição do *pior caso*: O produto é escolhido, através de uma análise de risco, dentre os produtos (e seus equipamentos) de uma determinada área de produção, para ser utilizado como elemento chave na validação de limpeza.
- ✓ O *pior caso* para análise validação microbiológica baseia-se na dificuldade de remoção; no design do equipamento e na susceptibilidade de contaminação do produto.

VALIDAÇÃO DE LIMPEZA MICROBIOLÓGICA

- ✓ **Equipamentos – superfícies deve resistir a corrosão, tipo de material (aço inox com passivação), sem pontos mortos**
- ✓ **Utensílios, cuidado especial com mangueiras (lavagem, secagem e principalmente armazenamento)**
- ✓ **Equipamentos – desmontagem bicos, válvulas, bombas**
- ✓ **Fundo de tanques, tampas e hélices**
- ✓ **Recipientes da preparação das Soluções Detergente e Sanitizante, devem ser lavados.**

Critérios para Validação de Limpeza

- Definir o plano de amostragem
- Definir a área que será amostrada no equipamento
- Definir o critério de aceitação (inspeção visual, resultados dos monitoramentos, limites de alerta)
- A revalidação dos procedimentos de limpeza dos equipamentos utilizados no processo de fabricação deve ser executada sempre que houver alteração significativa nos procedimentos de limpeza, processos de fabricação, equipamentos, tamanho de lote, formulação, etc...

VALIDAÇÃO DE LIMPEZA MICROBIOLÓGICA

- ✓ **Escolha do procedimento de monitoramento**
- ✓ **Objetivo: Analisar o "bioburden"- O estudo de validação de limpeza microbiológica vai demonstrar se houve a remoção de microrganismos viáveis do equipamento, utensílio, superfície avaliados e se efetivamente o método proposto pode ser usado(avaliação sanitizante)**
- ✓ **Laboratório – Verificar a inativação do sistema sanitizante e a recuperação dos microrganismos testes por meio de simulação**
- ✓ Outros: Swabs,Rinsagem,Cupons Test, Teste Diluição de Uso

Análise de Risco

Definições

- **Qualidade**: grau pelo qual um conjunto de propriedades inerentes ao produto, processo ou sistema atende aos requisitos.
- **Risco**: combinação de probabilidade de ocorrência de um perigo e severidade desse perigo.
- **Gerenciamento do risco de qualidade**: processo sistemático de avaliação, controle, comunicação e revisão dos riscos à qualidade de um produto através do seu ciclo de vida.

Fator de Risco

- Fator de Risco (*hazard)*: coisa ou processo que tem o potencial de causar um efeito adverso.
  - Contaminação cruzada
  - Contaminação microbiana
  - Mistura

Benefícios do Gerenciamento de Risco

- **Agência Reguladora**:

- Maior conhecimento de produtos e processos
- Maior disponibilidade e alocação de recursos para inspeção
- Maior entendimento das ações tomadas pela indústria

- **Indústria:**

- Maior domínio de seu processo
- Redução de **desvios de qualidade e custo**
- Alocação de recursos em pontos críticos
- Estabelecer um comportamento pró-ativo
- Tornar as decisões consistentes e rastreáveis
- Reconhecer os riscos a um nível desejado (Risco Zero não é possível)
- **Foco naquilo que DEVE ser feito e não no que PODE ser feito, do que eu acho ou quero**
- Desenvolver um melhor canal de confiabilidade com os órgãos sanitários

Ferramentas de Gerenciamento de Risco

Métodos avançados de gerenciamento

- **Failure Mode Effects Analysis (FMEA).**
- Failure Mode, Effects and Criticality Analysis (FMECA).
- Fault Tree Analysis (FTA): Análise da Árvore das Falhas
- **Hazard Analysis and Critical Control Points (HACCP):** Análise de Perigos e Pontos Críticos de Controle (APPCC)
- Hazard Operability Analysis (HAZOP).
- Preliminary Hazard Analysis (PHA).
- Risk Ranking and Filtering.
- Ferramentas estatísticas de suporte.

DIAGRAMA DE APLICAÇÃO DO APPCC
Seqüência Lógica de Aplicação

1.	Formação da Equipe
2.	Descrição do Produto
3.	Determinação do Uso do Produto
4.	Elaboração de um Fluxograma
5.	Verificação Prática do Fluxograma
6.	Enumeração dos riscos asociados a cada fase e estudos das medidas preventivas para controlar os riscos

ETAPA	
Risco Identificado	Medidas preventivas (MP)
Biológico Químico Físico	

7.	Definir P.C. (C)
8.	Definir os limites críticos para cada PCC
9.	Definir um sistema de vigilancia para cada PCC.
10.	Estabelecer medidas corretivas para cada eventual desvio
11.	Definir procedimentos de verificação
12.	Estabelecer um sistema de registro e verificação

COMO CONTROLAR OS MICRORGANISMOS ?

Manter Estado de controle

Habilidade de Ouvir e se Comunicar

Manter Estado de Controle

- Deve decidir como lidar os riscos? Mitigá-los.
- Implementar sistemática de controle – monitoramento ambiental, água, validação de limpeza, métodos de analise
- Avaliar por meio de ferramentas de qualidade, analise de tendência dos resultados, introduzir Limites de Alerta e Ação até que se mantenha controle.

Manter Estado de Controle

- Implementar as ações corretivas e principalmente as ações preventivas(custo, competitividade, transparência com órgãos regulatórios ,etc)
- Controle de Mudanças – rastreabilidade
- Treinamentos – medir eficácia
- Manter o risco controlado

- ICH Q9A Risk Management: www.ich.org
- WHO Technical Report Series N° 908, 2003, Annex 7 – Application of Harzard Analysis and Critical Control Point (HACCP) methodology for pharmaceuticals www.who.int
- RDC 48 25/10/13 Boas Práticas de Fabricação para Produtos de Higiene Pessoal,Cosméticos e Perfumes

Agradecimentos

- Conselho Regional de Química Estado de São Paulo
- Sebastião Donizete
- A todos os participantes

Contato :

afmattos2004@yahoo.com.br