



Risco Calculado

Por J. Fernando B. Britto

Infelizmente, todo tipo de atividade, incluindo processos produtivos, envolve riscos que nem sempre podemos mitigar.

Conhecê-los, permite avaliar sua severidade e recorrência e, às vezes, desenvolver metodologias que nos permitam conviver com eles, sem que nos causem danos, aos processos ou ao meio ambiente.

No caso de salas limpas ou ambientes controlados não seria diferente.

Indo além da definição atual das normas vigentes, que definem as salas limpas segundo seus objetivos quanto ao controle de partículas, costumo afirmar que tais ambientes são na realidade uma ferramenta destinada a “garantir a qualidade” da produção de artigos sensíveis à contaminação por partículas, sejam essas viáveis (que podem se reproduzir, atualmente subdividida em Cultiváveis e Não-Cultiváveis) ou não-viáveis (matéria inerte).

Em outras palavras, as Salas Limpas são ferramentas para redução do risco de contaminação do produto, seja por partículas inertes ou microorganismos.

Mas, “garantir a qualidade” ainda me parece um tanto simplista para indicar a verdadeira destinação das salas limpas. Seria preciso antes, estabelecer o que é “qualidade”, para o quê, empresto as definições dadas em palestra proferida pelo eng. Dorival R. Sousa:

“A qualidade é o grau com o qual um produto específico atende às necessidades de consumidores específicos.” (H. L. GILMORE, 1974)

“Qualidade é adequação ao uso.” (J. M. JURAN, 1974)

“Qualidade é a conformidade do produto às suas especificações.” (P. B. CROSBY, 1979)

“Qualidade é a totalidade das características de uma entidade que a torna capaz de satisfazer necessidades implícitas e explícitas” (ISO 9000, 2000)

Mesmo diante destas definições, ainda fico em dúvida com relação ao termo, pois, tal como o eng. Dorival indicou em suas palestras:

“Uma caneta da marca Bic® é de excelente qualidade para seu propósito real: escrever em papel, mas, eu jamais presentearia o diretor de uma empresa com algo menos que uma Mont Blanc®”.

Ou seja, qualidade é algo subjetivo e, no caso de salas limpas, precisamos definir “qual qualidade se deseja obter em determinado processo produtivo” para podermos especificar os requisitos apropriados de sua área de produção.

Em se tratando de componentes eletrônicos, ópticos ou mecânicos, onde o risco ocupacional é considerado baixo, sendo possível efetuar um “Recall” ou enviar uma “atualização de software” em caso de falhas na produção, podemos ter ambientes com menos restrições ou “qualidade”. Isso não significa menores classes de limpeza, apenas podemos “não ter de nos preocuparmos com viáveis” (por exemplo).

Nesses casos, o fabricante pode entregar o produto “no estado” e resolver os problemas após sua venda, quando e “se” a solução estiver disponível. Convivemos com isso em nossos notebooks, smartphones e automóveis, que frequentemente requerem correções.

Já no caso da indústria farmacêutica isso não é possível, por razões óbvias, e o produto deve ser perfeito e comprovadamente produzido na primeira vez, sob risco de danos físicos ou perda de preciosas vidas.

Embora em menor escala, as farmácias magistrais incorrem no mesmo problema das produções de grande escala, além de outro originado justamente da diminuta escala de produção: ao fracionarem frascos com maiores quantidades de ativos (geralmente de custos consideravelmente elevados) em pequenas doses individuais, grande cuidado deve ser tomado no intuito de se proteger suas matérias-primas e semiacabados, evitando os prejuízos decorrentes da contaminação desses produtos.

E, quando ocorre a dispensação de formulações estéreis, sejam elas injetáveis ou não, também há o risco de contaminação do produto acabado, podendo causar danos severos aos consumidores.

Então, não apenas a escolha da classificação de limpeza da sala é função da qualidade esperada dos produtos nela processados, mas, também em função dos riscos envolvidos no processamento.

As normas NBR ISO 14644 de classificação (parte 1), monitoramento (parte 2) e ensaios (parte 3) de salas limpas sofreram revisões recentes e concentrações limite de partículas anteriormente indicadas, mas com baixo valor estatístico, foram eliminadas, como no caso da concentração limite para partículas $\geq 5,0 \mu\text{m}$ em salas classe 5, que admitia até 29 partículas e agora não possui valor tabelado.

Por sua vez, a versão draft da ISO 14644 parte 4, referente a projetos, está se encaminhando para deixar de apresentar recomendações relativas ao número de recirculações (ACPH – Air Changes per Hour), velocidades dos fluxos unidirecionais ou diferenciais de pressão entre ambientes, devendo estas variáveis serem regulamentadas em normas e/ou legislações locais específicas ou por acordo entre fornecedores e usuários.

Caminhando na mesma direção, o draft da Ec GMP europeia preconiza que o número de recirculações, velocidades dos fluxos unidirecionais ou diferenciais de pressão sejam determinados durante a etapa de projeto com base em análises de risco do processo.

Mas, embora não se possa mais utilizar partículas $\geq 5,0 \mu\text{m}$ na classificação de salas ISO classe 5, o draft da GMP europeia deve determinar seu monitoramento contínuo em salas grau A e B, sendo a tendência das concentrações utilizada como alerta e alarme em áreas de processamento e envase asséptico.

Uma observação importante: segundo ISO 14644-2: 2015, item A.4.2, Nota 2, “o uso de longos tubos ou mangueiras para coleta de amostras em sistemas do tipo “manifold multiplexado” não é apropriado para monitoramento de partículas de tamanho $\geq 5,0 \mu\text{m}$ ”, pois partículas desse tamanho podem se aderir à parede dos tubos.

Por outro lado, embora as recertificações semestrais de salas grau A/B sejam prática corrente, existe uma corrente de mudança na exigibilidade dessa prática, também sendo adotadas análises de risco do processo, histórico e monitoramento contínuo de partículas como argumentos para defesa de periodicidades diferentes.

A implementação de contadores de partículas capazes de detectar partículas viáveis para monitoração das salas grau A também parece se configurar uma futura exigência nos marcos regulatórios.

Porém, existe discussão relativa às partículas viáveis mas não-cultiváveis (VBNC) que, embora presentes e detectadas pelo instrumento, não podem ser cultivadas pelos métodos

tradicionais e acredita-se que não possuem impactos danosos sobre os produtos. Além disso, os contadores de partículas informam a quantidade de indivíduos ao invés de colônias e ainda teremos de “formar histórico” para interpretarmos corretamente estes dados.

No momento, os níveis médios encontrados na microbiota local e a interpretação de suas flutuações segundo as curvas de tendência, podem servir como alertas para se antecipar a riscos de contaminação.

Também é esperado que, a partir da nova regulamentação, o limite de UFCs no grau A passe de <1 para 1, não sendo mais admitida a avaliação da média de várias amostragens, passando estas a serem avaliadas individualmente, sendo também exigida a identificação das contaminações microbiológicas até o nível de espécies (válido para os graus A e B).

Como as normas de salas limpas (ISO 14644 partes 1 a 4) deixam de dar sustentação a valores indicados nos regulamentos de BPF Farmacêutico para números de recirculações (ou trocas) e diferenciais de pressão, o draft do Ec GMP também passará a exigir que tais valores sejam definidos por uma estratégia baseada em “Análise de Riscos” elaborada pelos fabricantes de medicamentos (ou usuários).

Segundo o item 4.2 da norma ISO 14644-2: 2015 esta análise de risco deve “identificar os riscos potenciais, analisar e avaliar a exposição dos processos a esses riscos” (em tradução livre), então, “desenvolvendo um plano de monitoramento dos riscos que possam afetar a capacidade do sistema manter os níveis de limpeza acordados” (também em tradução livre).

Ainda de acordo com o item A.1.2 da ISO 14644-2: 2015, é recomendado que o monitoramento do desempenho das instalações leve em conta fatores como:

- Identificação / compreensão das fontes de contaminação e seus impactos nas atividades em locais críticos ou representativos da condição geral de limpeza das salas ou zonas limpas.
- Desempenho da instalação que pode afetar os níveis de limpeza, tais como: diferenciais de pressão, uniformidade do escoamento de ar, efetividade da insuflação, temperatura e umidade relativa do ar.
- Condições de operação normal e modo de economia de energia (fora de operação)
- Estado ocupacional: em operação ou repouso.
- Nível de atividade dos ocupantes, exemplo: mudança de turno.

No item A.3.2 a norma indica serem aceitáveis retardos para o gerenciamento de flutuações no gradiente de pressões, tais como aqueles oriundos de abertura de portas ou ativação de exaustões intermitentes.

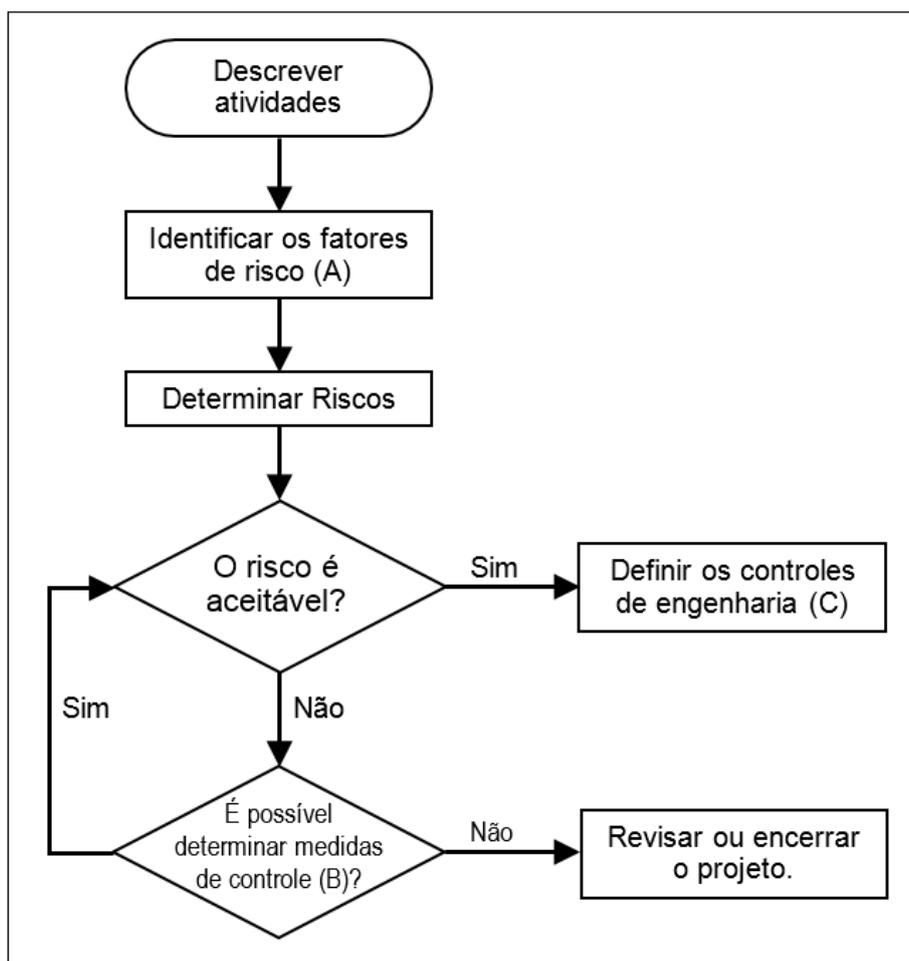
Em A.3.5 é indicado que o monitoramento de pressão pode ser efetuado por anotações periódicas ou por “instrumentação automatizada”.

Em B.2.2.1 se recomenda que, após cuidadosa avaliação das flutuações ocorridas durante a operação inicial da área, sejam estabelecidos níveis de alerta ligeiramente acima (pressões negativas) ou abaixo (pressões positivas) dos pontos de ajuste (2 a 3 Pa).

Em B.2.2.2 se indica ser frequentemente necessário impor um retardo na condição de alerta para acomodar as atividades normais, tais como: abertura e fechamento de portas, verificando-se cuidadosamente a duração típica esperada de cada evento e ajustar o retardo necessário.

Em B.2.2.3 a norma alerta que gerenciar flutuações excessivas de pressão (ou vazamentos), simplesmente aumentando os diferenciais de pressão não é recomendado, porque a necessidade de ar externo irá aumentar ainda mais, conseqüentemente prejudicando a eficiência global do sistema de tratamento de ar.

O algoritmo da figura abaixo e os parágrafos subsequentes, discutidos no “projeto de norma ABNT 46:00.02-001”, exemplificam um método de tomada de decisões durante a etapa de análise de riscos:



Processo de análise de riscos

Fonte: ABNT CB-46 – Projeto de Norma 46:00.02-001

“Inicia-se por detectar, descrever, avaliar e categorizar os riscos envolvidos em cada etapa ou item do projeto, verificando quais podem ser mitigados e quais devem ser controlados.”

“Descrições de probabilidade e consequência, em conjunto com a aceitabilidade dos níveis de risco, devem ser definidas e utilizadas na avaliação.”

“Pode-se utilizar uma matriz com categorias de probabilidade e de consequência conjuntamente com os níveis de aceitabilidade dos riscos, ordenadas para classificar aqueles que recaem em zonas de baixa, média e alta probabilidade.”

“Após definição dos riscos e desenvolvimento das medidas de controle, os riscos devem ser revisados para decidir se são aceitáveis ou se requerem medidas adicionais de controle, hierarquizadas em ordem decrescente de prioridade e efetividade, por exemplo: Eliminação, Substituição, Reparo, Controles Administrativos (POPs)”

“Por fim, a definição dos controles administrativos e de engenharia deve ser documentada e os registros resultantes da avaliação de risco são entendidos como diretrizes de projeto e considerados partes integrantes dos projetos de engenharia.”

Fonte: ABNT CB-46 – Projeto de Norma 46:00.02-001

O quadro a seguir exemplifica a aplicação de um método simplificado de análise de risco para um conjunto de filtragem HEPA:

Dispositivo:	conjunto de filtragem HEPA		
Aplicação:	filtragem de partículas em suspensão no ar da sala de envase asséptico		
Risco 1:	vazamento por falha de montagem → afeta classe de limpeza da sala		
	Nível de risco:	Baixo	
	Justificativa:	montagem feita com produção parada	
	Probabilidade:	Moderada	+3 pontos
	É possível eliminar:	Não	+3 pontos
	É possível reparar:	Não	+2 pontos
	É possível substituir:	Sim	-3 pontos
	Medidas de controle:		
	Dupla filtragem HEPA (filtros em série)		
	Ensaio conforme normalização		
	Peças de reposição disponíveis		
Risco 2:	vazamento por perfuração → afeta classe de limpeza da sala		
	Nível de risco:	Elevado	+5 pontos
	Justificativa:	pode não ser detectado em operação normal	
	Probabilidade:	Moderada	+3 pontos
	É possível eliminar:	Não	+3 pontos
	É possível reparar:	Eventualmente	+1 ponto
	É possível substituir:	Sim	-3 pontos
	Medidas de controle:		
	Treinamento para proteção dos filtros durante manutenções		
	Inspeções visuais antes de cada lote de produção		
	Inspeções visuais após manutenções		
	Ensaio periódico conforme normalização		
	Peças de reposição disponíveis		
	Monitoramento de concentração de partículas		
Risco 3:	vazamento por saturação → afeta classe de limpeza da sala		
	Nível de risco:	Baixo	
	Justificativa:	pode ser monitorada a saturação	
	Probabilidade:	Baixa	
	É possível eliminar:	Não	+3 pontos
	É possível reparar:	Não	+3 pontos
	É possível substituir:	Sim	-3 pontos
	Medidas de controle:		
	Monitoramento do diferencial de pressão		
	Peças de reposição disponíveis		
Recomendações:	Prever dupla filtragem HEPA no projeto		
	Prever treinamento para proteção dos filtros durante manutenções		
	Prever POPs para inspeções visuais a cada lote e após manutenções		
	Programar ensaios de vazamento periódicos		
	Adquirir peças de reposição		
	Instalar sistema de monitoramento de concentração de partículas		

Ao pontuar os níveis de riscos, probabilidades e ações mitigatórias, é possível criar uma planilha dos riscos de cada subsistema ou rede, hierarquizada em função de nível e probabilidade, de forma a permitir seu gerenciamento adequado.

Outras metodologias como FMEA, HAZOP, HACCP, etc., podem ser aplicadas.

O manual *"ISPE – Good Practice Guide – Heating, Ventilation and Air Conditioning (HVAC)"* também oferece estratégias baseadas na avaliação de riscos para os componentes dos sistemas de tratamento de ar,

Contudo, ao menos por enquanto, não existem dados disponíveis no mercado relativos à geração de partículas pelos equipamentos de processo farmacêutico e a geração de partículas oriundas do envelope da sala (divisórias, forro, piso, portas, etc), luminárias, etc. é uma incógnita a ser resolvida (ou assumida), que poderá se modificar em função do emprego de químicos de limpeza e saneantes e seu posterior enxague (ou rinsagem), que podem deixar resíduos (como no caso do hipoclorito de sódio) ou degradarem os acabamentos das superfícies e resultarem em sua descamação (geração de partículas).

Mesmo com relação aos ocupantes, pessoas diferentes ou em diferentes condições (estados metabólicos, condição física, estresse, ciclo circadiano de uma mesma pessoa) ou níveis de atividades diferentes, sua exposição a condições atmosféricas do ar respirado pelos ocupantes no exterior das salas limpas (presença de esporos, por exemplo), podem afetar a emissividade dos ambientes e, conseqüentemente, a diluição necessária a ser considerada em avaliações relativas ao número de recirculações requerido.

Produtos ou ritmos diferentes de produção também afetarão a emissividade de partículas dos processos no interior da sala, assim como o número de pessoas presentes durante estes processos.

Então, ao menos por algum tempo, a prudência fará com que se mantenham os valores atuais das recomendações normativas ou marcos regulatórios, com relação ao número de recirculações ou à velocidade dos fluxos unidirecionais.

Discussões relativas aos gradientes de pressão necessários sempre existiram e continuarão a existir, porém, o futuro dará maior ênfase ao sentido de fluxo (do limpo para o sujo, por exemplo) e se efetuará monitoração dos escoamentos de entrada e saída do ambiente, garantindo que se mantenha a diferença constante: vazão de insuflação maior que a de retorno significa que o excedente estará vazando para fora da sala.

Mas, devemos tomar cuidado com a variação da densidade pois, usualmente, o ar na insuflação é mais frio que no retorno, portanto, mais denso, sendo necessário efetuar o balanço das massas de entrada e saída, ao invés dos volumes, o que requer conhecer também as temperaturas e umidades de ambos os escoamentos.

Fontes de Consulta:

- Dorival R. Sousa: palestra "Especificações dos Requisitos do Usuário – ERU" 2007
- Norma ISO 14644 – Parte 2: 2015
- PMS: "The New EU GMP Annex 1 Draft: Impact on Environmental Monitoring Programs"
- ISPE – Good Practice Guide – Heating, Ventilation and Air Conditioning (HVAC)