



# III Mostra de Trabalhos de Conclusão de Curso

BIOMEDICINA E FARMÁCIA 2024



## Controle de Qualidade Microbiológico: Heparina

### Autor(es)

Francis Fregonesi Brinholi

Camila Passos Nascimento Vieira Da Silva

### Categoria do Trabalho

Trabalho Acadêmico

### Instituição

CENTRO UNIVERSITÁRIO ANHANGUERA

### Introdução

O controle de qualidade microbiológico é essencial nas Boas Práticas de Fabricação (BPF) de Insumos Farmacêuticos Ativos (IFA), assegurando a avaliação microbiológica desde a fabricação até o produto acabado. Este controle deve seguir especificações de compêndios oficiais e legislações de órgãos reguladores, como a ANVISA (SAFAR, 2012). Produtos não estéreis permitem certa carga microbiana, variando conforme especificações de compêndios como a Farmacopeia Brasileira (FB). A avaliação microbiológica identifica contaminantes, garantindo qualidade e segurança para os consumidores (VIEIRA, et al., 2020).

A Heparina Sódica, um IFA biológico de origem bovina ou suína, é um anticoagulante usado para tratar condições tromboembólicas (ANVISA, 2019). O teste de Endotoxinas Bacterianas é crucial para detectar endotoxinas de bactérias gram-negativas. Devido à origem animal, exige-se um controle microbiológico rigoroso, incluindo contagem de microrganismos mesófilos e pesquisa de patogênicos (ANVISA, 2019).

O controle deve começar na fabricação, com controles microbiológicos de equipamentos e monitoramento ambiental, além de monitorar armazenamento, água, higiene dos colaboradores e sistemas AVAC (VIEIRA, et al., 2020).

### Objetivo

Demonstrar por meio de legislações e compêndios oficiais as principais bases para a estruturação de um controle de qualidade microbiológico em Insumo Farmacêutico Ativo. Para tanto, os objetivos específicos foram apresentar possíveis contaminações microbiológicas durante o controle microbiológico de equipamentos e monitoramento ambiental na produção do IFA, discutir os possíveis desvios de resultados com crescimento microbiano e descrever as especificações dos testes citados.

### Material e Métodos

Este trabalho se trata de uma revisão de literatura sobre o controle de qualidade microbiológico em IFAs, levando em consideração a qualidade, segurança e eficácia do IFA Heparina Sódica. Para a realização desta revisão, foram utilizadas as palavras-chave: Controle de Qualidade, contaminação, Heparina Sódica, microbiologia. Foram utilizados 9 artigos, encontrados na base de pesquisa do google acadêmico e foi utilizado também como fonte de dados, legislações e compêndios oficiais.

### Resultados e Discussão





# III Mostra de Trabalhos de Conclusão de Curso

BIOMEDICINA E FARMÁCIA 2024

O Insumo Farmacêutico Ativo (IFA) desempenha um papel crucial na cadeia produtiva de medicamentos, sendo definido como a matéria-prima inicial e representando a substância principal do medicamento, conforme o Ministério da Saúde. O controle de qualidade dos IFAs é de suma importância, desde o recebimento das matérias-primas até o produto final pronto para comercialização (Silva et al., 2018).

Esse controle de qualidade passou a ser regulado pela Lei nº 5.991/73, posteriormente regulamentada pelo Decreto nº 74.170/74, que dispõe sobre o controle sanitário do comércio de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) emitiu resoluções específicas para orientar as indústrias farmacêuticas durante a fabricação dos medicamentos e IFAs (Silva et al., 2018). Atualmente, as empresas farmoquímicas baseiam-se na resolução RDC nº 654 de 24 de março de 2022, que trata das Boas Práticas de Fabricação de IFAs (ANVISA, 2022).

O Controle de Qualidade Microbiológico é essencial para garantir a segurança e eficácia dos medicamentos produzidos, pois a contaminação microbiológica pode representar riscos à saúde do paciente (Safar, 2012). A contaminação é definida como a introdução indesejada de impurezas químicas, microbiológicas ou corpos estranhos na matéria-prima, intermediários ou no IFA durante diversas etapas do processo produtivo (ANVISA, 2022).

A Heparina Sódica, um medicamento anticoagulante amplamente utilizado, exemplifica a importância do controle de qualidade nos IFAs. Extraída de mucosa intestinal, pulmões ou outros tecidos adequados de mamíferos, a Heparina passa por várias etapas de produção até a obtenção do IFA. O processo de extração e purificação da Heparina segue rigorosos padrões estabelecidos pela ANVISA (ANVISA, 2019).

No que diz respeito ao controle microbiológico, é essencial realizar monitoramentos ambientais e testes específicos durante as etapas de processamento do IFA. Isso inclui a avaliação do perfil microbiológico das áreas produtivas, controle da qualidade da água utilizada no processo e monitoramento do ar nos sistemas de AVAC (ANVISA, 2013).

Os testes microbiológicos, como a contagem de microrganismos mesófilos e a pesquisa de microrganismos patogênicos, são realizados para garantir a qualidade microbiológica do IFA. Esses testes, descritos na Farmacopeia Brasileira, incluem ainda a avaliação de endotoxinas bacterianas. (ANVISA, 2019).

A investigação de resultados fora de especificação é uma etapa crucial do controle de qualidade, exigindo uma abordagem robusta e multidisciplinar para identificar as possíveis causas e encontrar soluções. A ANVISA fornece diretrizes para essa investigação, visando garantir a integridade e a segurança dos produtos farmacêuticos (Machado, 2022).

Em suma, o controle de qualidade dos IFAs, especialmente no contexto da produção de medicamentos como a Heparina Sódica, é fundamental para assegurar a eficácia, segurança e qualidade dos produtos farmacêuticos disponíveis no mercado, protegendo assim a saúde pública.

## Conclusão

Face ao exposto elencado nesta revisão bibliográfica, é possível concluir que as regulamentações estabelecidas pela ANVISA servem para garantir ao máximo a qualidade dos insumos que posteriormente serão transformados em medicamentos e consumidos pela população. Diante disso, para garantir que o IFA Heparina seja comercializado com segurança, a Anvisa disponibiliza capítulos na Farmacopeia Brasileira, RDC nº654/22, guia de monitoramento ambiental, guia para resultados fora da especificação para nortear as indústrias a realizarem um controle microbiológico robusto durante o processo produtivo.

## Referências





# III Mostra

# de Trabalhos de Conclusão de Curso

BIOMEDICINA E FARMÁCIA 2024

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Farmacopeia Brasileira 6<sup>a</sup> edição, volume 1. Brasília, 2019.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Farmacopeia Brasileira 6<sup>a</sup> edição, volume 2. Brasília, 2019.

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

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 654, de 24 de março de 2022. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Insumos Farmacêuticos Ativos. Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF, 30 de mar. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Insumos Farmacêuticos Ativos. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/setorregulado/regularizacao/insumos/insumos-farmaceuticos>. Acesso em 12 de outubro de 2023.

FILHO, Cyrillo Cavalheiro, et al. Heparinas: Momento Atual. São Paulo, 2008. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ramb/a/5rvdSmdZk75J5KQ4szNswDK/>. Acesso em 21 de março de 2024.

GODINEZ, Guilhermo Murilo. Revista Electrónica de Portales Medicos.com, 2012. Acciones no anticoagulantes de la heparina. Disponível em: <https://www.revista-portalesmedicos.com/revista-medica/acciones-no-anticoagulantes-de-la-heparina/>. Acesso em 13 de Outubro de 2023.

JUNQUEIRA, Daniela Rezende Garcia, et al. Farmacovigilância da Heparina no Brasil. Belo horizonte, 2011. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ramb/a/NwjxQnmLcc44JXKxfQWXwyd/>. Acesso em 21 de março de 2024.

LOBO FILHO, José Glauco et al. Padronização da dose de heparina sódica utilizada na cirurgia de revascularização do miocárdio sem circulação extracorpórea. Fortaleza, n. 280, ago. 2005. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbccv/a/kzG8YBq3nNDBwLnKSjTdb3P/>. Acesso em 13 de outubro de 2023.

MACHADO, Suellen Rangel. Gerenciamento de Riscos à qualidade como parte do controle de laboratório aplicado aos resultados fora da especificação. 2012. 58. Curso de especialização em Tecnologias Industriais Farmacêuticas - Instituto de Tecnologia em Fármaco Farmiguinhos, FIOCRUZ, Rio de Janeiro, 2012. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/handle/icict/7714/2.pdf?sequence=2&isAllowed=y>. Acesso em 13 de outubro de 2023.

SAFAR, Laura Gentilini. Controle de qualidade microbiológico de produtos farmacêuticos não estéreis. 2012. 56. Curso de Especialização em Microbiologia - Universidade Federal de Minas Gerais, Instituto de Ciências Biológicas, Belo Horizonte, 2012. Disponível em: [https://repositorio.ufmg.br/bitstream/1843/BUOS-9ATJ8V/1/monografia\\_laura.final.pdf](https://repositorio.ufmg.br/bitstream/1843/BUOS-9ATJ8V/1/monografia_laura.final.pdf). Acesso em 12 de outubro de 2023.

SANTOS, Valquíria Kopke. Análise Crítica do Processo de Gerenciamento de Não Conformidades em uma Indústria Farmacêutica Produtora de Medicamentos Injetáveis. 2015. 73. Mestrado – Instituto de Tecnologia em Fármaco Farmiguinhos, FIOCRUZ, Rio de Janeiro, 2015. Disponível em:





# III Mostra de Trabalhos de Conclusão de Curso

BIOMEDICINA E FARMÁCIA 2024



[https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/handle/icict/34897/valquiria\\_kopke\\_dos.pdf?sequence=2&isAllowed=y](https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/handle/icict/34897/valquiria_kopke_dos.pdf?sequence=2&isAllowed=y). Acesso em 13 de outubro de 2023.

SILVA, Eva Elisângela Borges, et al. Legislação brasileira aplicada à produção do insumo farmacêutico ativo heparina. Rio Grande do Sul, maio 2018. Disponível em: <https://ojs.homologa.ufpr.br/academica/article/view/57830>. Acesso em 21 de março de 2024.

VIEIRA, Natalia dos Reis, et al. Controle de Qualidade microbiológica de produtos não estéreis. Curitiba, jan. de 2020. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BRJD/article/view/6217/5519>. Acesso em 21 de março de 2024.

