



**FACULDADES NOVA ESPERANÇA – FACENE
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA**

THAÍS PEREZ LEAL

**ESTRATÉGIAS E INOVAÇÕES NO CONTROLE DE QUALIDADE DE PRODUTOS
ESTÉREIS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

**JOÃO PESSOA
2025**

THAÍS PEREZ LEAL

**ESTRATÉGIAS E INOVAÇÕES NO CONTROLE DE QUALIDADE DE PRODUTOS
ESTÉREIS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Faculdade Nova Esperança
como exigência para obtenção do título de
Bacharel em Farmácia.

Linha de pesquisa: Desenvolvimento e
Controle de Qualidade de Produtos
Farmacêuticos.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Elisana Afonso de Moura Pires

JOÃO PESSOA
2025

L473e

Leal, Thais Perez

Estratégias e inovações no controle de qualidade de produtos estéreis: uma revisão sistemática / Thais Perez Leal. – João Pessoa, 2025.

30f.; il.

Orientadora: Prof.^a D.^a Elisana Afonso de Moura Pires.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia)
– Faculdade Nova Esperança - FACENE

1. Controle de Qualidade. 2. Esterilidade. 3. Inovação Tecnológica. 4. Boas Práticas de Fabricação. I. Título.

CDU: 615.1

THAÍS PEREZ LEAL

**ESTRATÉGIAS E INOVAÇÕES NO CONTROLE DE QUALIDADE DE PRODUTOS
ESTÉREIS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Projeto de Trabalho de Conclusão de Curso apresentado pela aluna Thais Perez Leal do curso de bacharelado em farmácia, tendo obtido o conceito de _____, conforme a apreciação da banca examinadora constituída pelos professores:

Aprovado(a) em: _____ de _____ de _____

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. Dr^a. Elisana Afonso de Moura Pires
Orientadora (FACENE)

Prof. Dr. Mysrayn Yargo de Freitas Araújo Reis
Examinador (FACENE)

Prof^a. Dr^a. Maria Denise Ferreira Leite
Examinadora (FACENE)

AGRADECIMENTOS

A Deus, que foi e sempre será meu alicerce e refúgio. A Ele, que me guiou em cada passo, me deu forças nos momentos de fraqueza e serenidade nos dias de dúvida. Sem a Sua presença e amor, nada disso seria possível.

Aos meus pais, Hélio e Valéria, por todo o amor, apoio e compreensão incondicionais. Por acreditarem em mim mesmo quando eu duvidei, e por serem meu porto seguro em todas as fases da vida. Ao meu irmão Lucas, que sempre me incentiva e me faz acreditar que sou capaz. À minha avó Eliete e à minha tia Adriana, pelo carinho, cuidado e por estarem sempre presentes, torcendo e vibrando por cada conquista minha.

Ao meu namorado André Nóbrega, meu companheiro de todas as horas, obrigada por estar ao meu lado com tanta paciência, carinho e compreensão. Por me apoiar nos momentos de cansaço, me lembrar do meu valor quando eu duvidava e por dividir comigo não só os dias bons, mas também os desafios.

Aos amigos que o curso de Farmácia me presenteou, obrigada por compartilharem comigo essa jornada, pelos risos, aprendizados e companheirismo. Em especial, à Cinthya Guedes e Vitória Timoteo, por toda a parceria, amizade sincera e apoio nos momentos em que mais precisei.

Ao meu grupo de amigas que a vida me deu ainda no ensino médio, meu carinho eterno. Mesmo com a distância e minha ausência nas conversas, nunca deixamos que o tempo enfraquecesse nossa amizade. Saber que vocês sempre torcem por mim, de longe, é um conforto enorme e uma das minhas maiores alegrias.

À minha orientadora, Prof.^a Elisana Afonso, não há palavras suficientes para expressar minha gratidão. Sua dedicação, empatia e confiança em mim foram fundamentais para que este trabalho se concretizasse. Você foi muito mais que uma orientadora, foi apoio, escuta, conselheira e é inspiração como profissional e pessoa. Obrigada por tudo, por cada ensinamento compartilhado e por segurar minha mão até o fim dessa caminhada. Levo comigo tudo o que aprendi com você, dentro e fora da sala de aula.

À minha banca, Prof. Yargo Araújo e Prof.^a Denise Leite por toda a atenção, paciência e disponibilidade. Obrigada por compartilhar seus conhecimentos com tanta clareza e por sempre estar disposto a ajudar, mesmo diante da correria do dia a dia. Sua dedicação e comprometimento com o ensino foram inspirações constantes durante a minha formação.

À Faculdade de Enfermagem Nova Esperança, pela estrutura, pelos docentes dedicados e por proporcionarem uma formação de excelência, que contribuiu imensamente para o meu crescimento profissional e pessoal.

E a todos que, de alguma forma, fizeram parte dessa caminhada, meu mais sincero muito obrigada.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Fluxograma das etapas do estudo.....	14
FIGURA 2: Distribuição dos estudos incluídos por categoria de controle de qualidade em produtos estéreis.....	15

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Síntese dos artigos incluídos na revisão sistemática.....	16
--	----

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

BPF - Boas Práticas de Fabricação	LAL – Lisado de Amebócito de <i>Limulus</i>
POP - Procedimentos Operacionais Padrão	NGE - Nível de Garantia de Esterilidade
M - Microbiológico	
FQ – Físico-Químico	
GRQ – Gestão de Risco de Qualidade	
FDA - Food and Drug Administration	
FMEA - Análise de Modos e Efeitos de Falha	
CIH – Conselho Internacional de Harmonização	
NPR - Número de Prioridade de Risco	
FDE - Fora da Especificação	
SFR - Sistema de Fechamento de Recipientes	
QbP – Qualidade Baseada no Projeto	
TIF - Teste de integridade do frasco	
EIP – Espectroscopia no infravermelho Próximo	
TAP - Tecnologia Analítica de Processo	
TLTR - Teste de Liberação em Tempo Real	
Análise Discriminante Ortogonal de Mínimos Quadrados Parciais (OPLS-DA)	
ASC – Área Sob a Curva	
UFC – Unidade Formadora de Colônia	
PLS-DA - Análise Discriminante por Quadrados Mínimos Parciais	
MALDI-TOF MS - Espectrometria de Massas com Dessorção/Ionização a Laser Assistida por Matriz e Analisador de Tempo de Voo	
16S rRNA - Ácido Ribonucleico ribossômico 16S	
SGC -Sequenciamento do Genoma Completo	
PNU - Polimorfismos de Nucleotídeo Único	
MTA – Medicamentos de Terapia Avançada	
UFA - Unidades Fluorescentes Ativas	

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	11
2	METODOLOGIA.....	12
3	RESULTADOS	13
4	DISCUSSÃO.....	20
	4.1 GESTÃO DE RISCO DA QUALIDADE	20
	4.2 CONTROLE DE QUALIDADE FÍSICO-QUÍMICO	21
	4.3 CONTROLE DE QUALIDADE MICROBIOLÓGICO	23
5	CONCLUSÃO.....	27
	REFERÊNCIAS	28

ESTRATÉGIAS E INOVAÇÕES NO CONTROLE DE QUALIDADE DE PRODUTOS ESTÉREIS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

STRATEGIES AND INNOVATIONS IN QUALITY CONTROL OF STERILE PRODUCTS: A SYSTEMATIC REVIEW

Thaís Perez Leal¹, Elisana Afonso de Moura Pires².

RESUMO

Os produtos farmacêuticos estéreis devem apresentar ausência de microrganismos viáveis, sendo a garantia da esterilidade um pilar crítico para a segurança do paciente, exigindo o rigoroso cumprimento das Boas Práticas de Fabricação (BPF) e a adoção de estratégias e inovações no controle de qualidade. Esse artigo tem como objetivo de avaliar, por meio de uma revisão sistemática, as estratégias e inovações contemporâneas no controle de qualidade aplicadas à produção de produtos estéreis. Para isso, foi realizada uma pesquisa sistemática da literatura seguindo as diretrizes PRISMA 2024, com uma busca especializada nas bases de dados *PubMed*[®], *Scopus*[®], *Embase*[®], utilizando combinações de palavras-chave: Produtos estéreis (*Sterile products*) e Controle de qualidade (*Quality control*) com o operador booleano E (*And*) entre agosto e outubro de 2025. Foram incluídos artigos originais publicados entre janeiro de 2020 e outubro de 2025, no idioma inglês. Dos 3.736 artigos identificados, 922 estudos foram selecionados após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão. Destes, 41 foram selecionados para a leitura completa e 15 foram incluídos na síntese final (n=15). A discussão dos resultados evidenciou que as inovações se concentram em três pilares principais: a Gestão de Riscos de Qualidade (GRQ), aplicando ferramentas como Análise de Modos e Efeitos de Falha (AMEF) de forma proativa em toda a cadeia produtiva, o controle de qualidade físico-químico, utilizando tecnologias como espectroscopia no infravermelho próximo (EIP) e testes determinísticos de integridade de frascos, e o Controle de Qualidade Microbiológico, com a adoção de técnicas rápidas como espectroscopia Raman *in-line* para detecção em tempo real e sequenciamento genético para rastreamento de contaminações. A análise demonstrou uma transição da indústria, que deixa de depender apenas de testes de produto acabado para adotar uma abordagem baseada no controle contínuo e robustez do processo. Conclui-se que as estratégias mais modernas convergem para uma filosofia de Qualidade Baseada no Projeto (QbP) e no uso de Tecnologias Analíticas de Processo (TAP). O futuro do controle de qualidade de estéreis aponta para a liberação paramétrica e em tempo real, onde a esterilidade é garantida pelo monitoramento contínuo e pela prevenção, otimizando a eficiência produtiva, reduzindo desvios e, acima de tudo, assegurando a segurança e eficácia dos medicamentos para o paciente.

Palavras-chave: Controle de Qualidade; Esterilidade; Inovação Tecnológica; Boas Práticas de Fabricação.

ABSTRACT

Sterile pharmaceutical products must demonstrate the absence of viable microorganisms, and ensuring sterility is a critical pillar for patient safety, requiring strict compliance with Good Manufacturing Practices (GMP) and the adoption of strategies and innovations in quality control. This article aims to evaluate, through a systematic review, contemporary strategies and innovations in quality control applied to the production of sterile products. To this end, a systematic literature search was conducted following the PRISMA 2024 guidelines, with a specialized search in the *PubMed*[®], *Scopus*[®], and *Embase*[®] databases, using combinations of the following keywords: Sterile products and Quality control, with the Boolean operator AND, between August and October 2025. Original articles published in English between January 2020 and October 2025 were included. Of the 3,736 articles identified, 922 remained after applying the inclusion and exclusion criteria; of these, 41 were selected for full-text reading and 15 were included in the final synthesis (n = 15). The discussion of the results showed that innovations are concentrated in three main pillars: Quality Risk Management (QRM), applying tools such as Failure Mode and Effects Analysis (FMEA) proactively throughout the production chain; physicochemical quality control, using technologies such as near-infrared spectroscopy (NIR) and deterministic container closure integrity testing; and microbiological quality control, with the adoption of rapid techniques such as *in-line* Raman spectroscopy for real-time detection and genetic sequencing for contamination tracing. The analysis demonstrated a transition within the industry, moving away from reliance solely on finished-product testing toward an approach based on continuous monitoring and process robustness. It is concluded that the most modern strategies converge toward a Quality by Design (QbD) philosophy and the use of Process Analytical Technology (PAT). The future of quality control for sterile

products points toward parametric and real-time release, in which sterility is ensured through continuous monitoring and prevention, optimizing production efficiency, reducing deviations, and, above all, ensuring the safety and effectiveness of medicines for patients.

Keywords: Quality Control; Sterility; Technological Innovation; Good Manufacturing Practices.

1 INTRODUÇÃO

O setor farmacêutico, devido à natureza das suas atividades, tem a responsabilidade de assegurar a saúde da população, sendo uma área de produção regulada pelo Estado, em que cumprir os padrões e exigências de qualidade estabelecidos e, se manter competitivo no mercado farmacêutico é indispensável. Portanto, a procura pela qualidade dos medicamentos deve destacar a relevância da indústria usar novos métodos de controle, visando estabelecer padrões e critérios de qualidade para prevenir perigos à saúde da população¹.

Nos produtos estéreis, a esterilidade consiste na inexistência completa e incapacidade de reprodução de microrganismos, sendo o processo para sua obtenção conhecido como esterilização, a qual pode ocorrer pelo processo asséptico e esterilização terminal, possibilitando tornar a formulação livre de qualquer tipo de contaminantes, como pirógenos, microrganismos e esporos microbianos. Para os produtos estéreis, a esterilidade deve ser mantida desde a produção até a administração².

A contaminação microbiana nestes produtos corresponde a um risco considerável para o paciente, visto que impacta em aspectos como estabilidade, aceitação e eficácia da formulação, bem como mudanças organolépticas, degradação de componentes, diminuição da biodisponibilidade, degradação do sistema de conservação, geração de toxinas. Além disso, dependendo do agente infeccioso, local de administração e estado de saúde do indivíduo, pode ser a origem de infecções³, as quais podem levar à morte do paciente⁴.

Dessa forma, a fabricação dos produtos com critério de esterilidade está sujeita ao cumprimento de condições específicas para reduzir os riscos de contaminação microbiana, de partículas e de endotoxinas/pirogênio, como o uso de instalações, equipamentos, processos e sistemas de monitoramento projetados, qualificados, validados e, quando cabível, com verificação contínua, além do pessoal, materiais, embalagem e o ambiente que devem seguir rígidos critérios de controle, fundamentando-se nos princípios e orientações presentes nas diretrizes e guias de Boas Práticas de Fabricação (BPF) de medicamentos estéreis vigentes^{5,6}.

Assim, deve ser assegurado que sejam feitos todos os controles necessários nas matérias-primas, embalagens, produtos intermediários, a granel e acabados, assim como outros controles em processo, como a análise de água, monitoramento do ambiente de produção e biocarga, devendo ser investigados e documentados quaisquer desvios relacionados a algum destes parâmetros⁸. Neste sentido, o controle da qualidade corresponde a uma abordagem sistemática para a avaliação do produto, com a finalidade de garantir que este é seguro para a utilização almejada, por meio da análise estruturada de diversas fases do processo produtivo, com a finalidade de reduzir os erros manuais e instrumentais. Trata-se de um departamento que contribui para a gestão planejada e a ampliação dos sistemas de qualidade, procedimentos operacionais padrão (POPs) e programa de gestão de documentos, com o objetivo de assegurar a concordância com as políticas da empresa e exigências regulatórias⁹.

Diante do exposto, é perceptível a necessidade das inovações e estratégias de controle que garantam a qualidade do processo produtivo dos produtos estéreis. Sendo assim, o presente projeto busca identificar, com base em uma revisão sistemática da literatura, as estratégias e inovações no controle de qualidade dos produtos estéreis para a otimização da qualidade do processo produtivo, respondendo à seguinte pergunta norteadora: “Quais são as estratégias e inovações utilizadas no controle de qualidade para garantir a esterilidade dos produtos estéreis?”.

2 METODOLOGIA

Este estudo tratou-se de uma revisão sistemática com base no protocolo *Meta-Analyses* (PRISMA 2024) *guidelines*. A revisão sistemática foi realizada por meio de uma busca especializada nas bases de dados PubMed®, Scopus® e Embase® e as seguintes combinações de palavras-chave foram utilizadas: Produtos estéreis (*Sterile products*) e Controle de qualidade (*Quality control*). No procedimento da coleta de dados, foi empregado o cruzamento das palavras-chave escolhidas com a utilização do operador booleano “E” (*And*), considerando a presença das palavras em qualquer lugar do trabalho. A pesquisa incluiu artigos publicados nos anos de janeiro de 2020 a outubro de 2025. As bases de dados foram acessadas entre os períodos de agosto de 2025 a outubro de 2025. Os dados foram selecionados para responder à seguinte pergunta norteadora: “Quais são as estratégias e inovações utilizadas no controle de qualidade para garantir a esterilidade dos produtos estéreis?”.

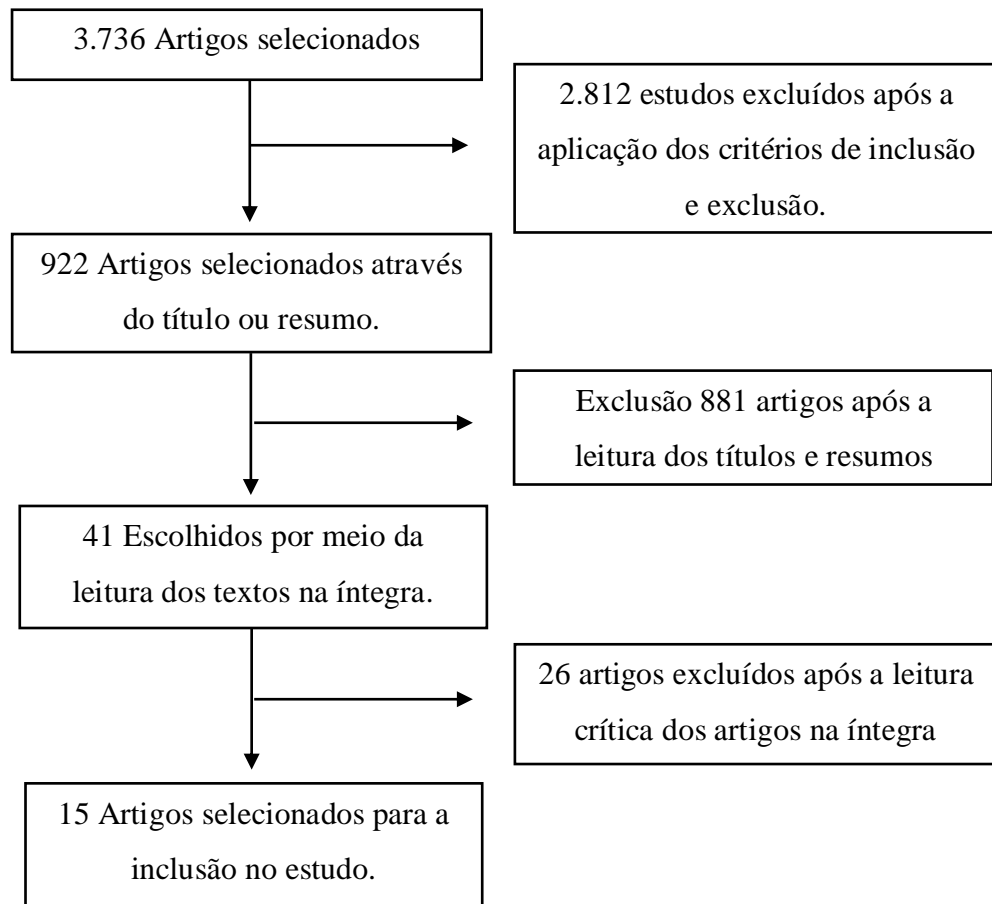
Os títulos, resumos e artigos completos foram lidos às cegas. Para a inclusão dos artigos, utilizaram-se os seguintes critérios: (1) língua inglesa e portuguesa; (2) qualquer tecnologia

aplicada no controle de qualidade de produtos estéreis; (3) inovações no controle de qualidade de produtos estéreis; (4) estratégias de controle em processo. Excluindo artigos de revisão, metanálises, resumos, anais de congressos, editoriais/cartas, relatos de casos e artigos duplicados nas bases de dados.

Os dados de interesse foram previamente definidos pela pesquisadora, retirados dos artigos e organizados em forma de tabela utilizando o *software* Excel®. Os dados obtidos foram tabelados com os seguintes pontos de interesse: controle em processo, tecnologias, análise paramétrica, equipamentos, testes, esterilização, tecnologia em áreas limpas e estratégias de monitoramento ambiental.

3 RESULTADOS

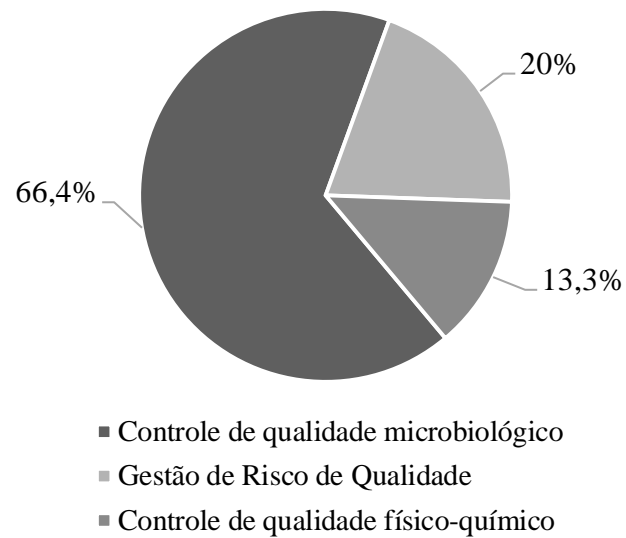
Após a busca nas bases de dados, um total de 3.736 artigos foi identificado a partir dos descritores utilizados. Entretanto, após a triagem de títulos e resumos mais relevantes, além da inclusão dos critérios avaliativos, obteve-se um total de 922 artigos. Destes estudos, 41 foram submetidos a revisão completa do texto seguindo as etapas do fluxograma (Figura 1). Em consequente, foram selecionadas 15 produções para apresentação das estratégias e inovações no controle de qualidade de produtos estéreis, sendo 4 artigos da plataforma *PubMed*®, 3 estudos do *Scopus*® e 2 artigos do *Embase*®. Além disso, existe 1 estudo presente nas três bases de dados e 5 pesquisas presentes nas plataformas tanto do *PubMed*® quanto da *Scopus*®.

FIGURA 1: Fluxograma das etapas do estudo.

Fonte: Dados da autora (2025).

Dentre os 15 estudos selecionados, verificou-se que, em sua maioria, o controle de qualidade de produtos estéreis mais abordado é o microbiológico, com 10 artigos (66,4%), sendo 3 estudos (20%) que tratam sobre a gestão de riscos de qualidade e 2 artigos (13,3%) sobre o controle de qualidade físico-químico (Figura 2).

FIGURA 2: Distribuição dos estudos incluídos por categoria de controle de qualidade em produtos estéreis.



Fonte: Dados da autora (2025).

A síntese dos artigos incluídos nesta revisão sistemática é apresentada no quadro 1. Nele, estão dispostos os autores e o ano de publicação, o título do estudo, a ferramenta, teste ou tecnologia empregada, bem como sua aplicação no controle de qualidade de produtos estéreis. Essa sistematização possibilita comparar rapidamente os enfoques adotados por cada pesquisa e evidencia as tendências e inovações observadas na área.

QUADRO 1: Síntese dos artigos incluídos na revisão sistemática.

Autores/Ano	Título	Teste/Ferramenta/Tecnologia	Aplicação
Edey <i>et al.</i> , 2025.	Uma abordagem holística baseada na ciência para a integridade do fechamento de recipientes para produtos parenterais: lições aprendidas com uma vacina que requer armazenamento em frio profundo usando um sistema de frasco convencional.	Teste de integridade do frasco (TIF) por análise de espaço livre de CO ₂ com Espectroscopia de Modulação de Frequência (EMF) e medição de Força de Vedação Residual (FVR).	Garantia de integridade de frascos parenterais sob condições de armazenamento e transporte em temperaturas ultrabaixas e em grande escala.
Elmadhoun <i>et al.</i> , 2025.	Gestão de Riscos de Qualidade na Etapa Operacional Final da Fabricação de Produtos Farmacêuticos Estéreis: Um Estudo de Caso Destacando a Gestão de Riscos Sustentáveis Relacionados nos Processos de Esterilização, Inspeção, Etiquetagem, Embalagem e Armazenamento de Produtos.	Análise de Modos e Efeitos de Falha (<i>Failure Mode and Effects Analysis</i> - FMEA).	Implementação prática de GRQ em operações críticas da manufatura estéril (esterilização, inspeção, embalagem e armazenamento); Prevenção de falhas humanas e desvios de BPF (rotulagem incorreta, falhas de esterilização ou mistura de lotes); Integração de sustentabilidade e segurança de processos, considerando fatores de qualidade, segurança do paciente e eficiência operacional.
Masucci <i>et al.</i> , 2024.	Espectroscopia Raman como um método alternativo de teste rápido de biocarga microbiana para detecção contínua e automatizada de contaminação na fabricação de substâncias biofarmacêuticas.	Espectroscopia Raman <i>in-line</i> combinada com análise multivariada (OPLS-DA - Análise Discriminante Ortogonal de Mínimos Quadrados Parciais) durante a produção de anticorpos monoclonais em biorreatores de cultura de células de mamíferos.	Detecção rápida da contaminação microbiana e biocarga durante a fabricação, monitoramento contínuo e automatizado de biorreatores, redução de perdas de produto e tempo de ciclo e o Teste de Liberação em Tempo Real (TLTR) integrado a Tecnologia Analítica de Processos (TAP).
Shen <i>et al.</i> , 2024.	Aplicação digital para avaliação do alvo de potência de produtos farmacêuticos na fabricação biofarmacêutica.	Plataforma em nuvem (AWS) banco de dados PostgreSQL, Painel de controle (Python) interface do usuário, simulação de Monte Carlo <i>bootstrap</i> para estimativa de risco e incerteza visando reduzir o risco de resultados fora de especificação (FDE) no processo de enchimento e acabamento estéril.	Avaliação de alvos de potência alternativos para minimizar o risco de resultados FDE, teste de novos métodos analíticos avaliando como a variabilidade do ensaio impacta o risco de resultados FDE, ajuste de limites de ação internos para a média de potência do lote e pode atuar como suporte a tomadas de decisão por especialistas de processo de forma ágil e baseada em dados.

Song <i>et al.</i> , 2024.	Uma estratégia tecnológica abrangente para identificação microbiana e investigação de contaminação em instalações de fabricação de medicamentos estéreis — um estudo de caso.	MALDI-TOF MS, Sequenciamento genético (16S rRNA e ITS) e Análise ambiental e de processos combinando rastreamento microbiológico, dados históricos e investigação de causa raiz.	Identificação e rastreamento de microrganismos contaminantes em áreas limpas e processos assépticos; apoio à investigação de desvios microbiológicos e análise de causa raiz; melhoria do programa de controle ambiental e de qualidade, com integração de ferramentas rápidas e precisas; e tomada de decisão baseada em dados, reduzindo tempo de resposta e fortalecendo a segurança do produto estéril.
Venhuizen <i>et al.</i> , 2024.	Uma Validação Microbiológica Alternativa para um Analisador Online de biocarga da Água.	Analisador Mettler-Toledo Thornton 7000RMS, um equipamento de monitoramento em tempo real da biocarga em água purificada (AP), baseado em biofluorescência e espalhamento de luz.	Controle de qualidade em tempo real da água de processo farmacêutico (AP/API), substituição de testes microbiológicos convencionais de contagem por filtração, detecção contínua e automatizada de contaminações microbianas no sistema de água, tomada de decisão imediata para ações corretivas em caso de desvio microbiológico e suporte à validação de sistemas de água e conformidade com requisitos BPF e farmacopéicos.
Pereira <i>et al.</i> , 2023.	Determinação de endotoxinas bacterianas em imunoglobulina humana intravenosa normal na substituição do teste de pirogênio em coelhos no Brasil.	Ensaio de Endotoxinas Bacterianas utilizando o método LAL cromogênico cinético para a detecção de substâncias pirogênicas em imunoglobulina humana intravenosa normal.	Controle de Qualidade com análises de produtos biológicos, submetendo os lotes a ensaios físico-químicos e de biossegurança, demonstrando a viabilidade e a superioridade do ensaio de endotoxinas bacterianas como alternativa ao teste de pirógenos em coelhos para a imunoglobulina humana intravenosa normal, reduzindo o uso de animais em testes de segurança farmacêutica.
Szablowska-Gadomska <i>et al.</i> , 2023	Aspectos microbiológicos da fabricação farmacêutica de produtos medicinais à base de células-tronco derivadas do tecido adiposo.	Uso do sistema automatizado BACTECTM (Becton Dickinson), bem como do sistema Endosafe® para o teste de endotoxinas. Além disso, o monitoramento ambiental microbiológico (amostragem ativa, passiva e de superfícies) em ambientes de Grau A e B.	Avaliar a contaminação microbiológica em diferentes etapas da fabricação de produtos medicinais à base de células-tronco derivadas do tecido adiposo (do lipoaspirado até a cultura celular), monitorar e controlar a pureza microbiológica ambiental e do pessoal, assegurar a esterilidade do produto final e identificar microrganismos prevalentes e fontes de contaminação para implementar estratégias corretivas e de prevenção.

Terrones-Fernandez <i>et al.</i> , 2023.	Melhoria do Método de <i>Pour plate</i> por Esterilização Separada de Ágar e Outros Componentes do Meio e Redução da Concentração de Ágar.	<i>Pour plate</i> modificado (esterilização separada do ágar e concentração reduzida para 10 g/L).	Controle de qualidade microbiológica de alimentos, cosméticos e produtos farmacêuticos. O estudo utilizou meios como TSA, SDA e VRBG, que são comumente empregados para testes de contagem aeróbica bacteriana, enumeração de leveduras e bolores, e detecção de enterobactérias tolerantes à bile, respectivamente.
Grosso <i>et al.</i> , 2022	Detecção de baixo número de células bacterianas em um produto farmacêutico usando espectroscopia Raman e análise multivariada PLS-DA.	Espectroscopia Raman e Análise Discriminante por Quadrados Mínimos Parciais (PLS-DA) em Insulina (100 UI/ml) inoculadas com pequenas quantidades de bactérias (até 10 unidades formadoras de colônia por mililitro (UFC/mL).	Detecção rápida e não invasiva de contaminação microbiana em produtos estéreis, alternativa a métodos tradicionais de esterilidade (ex.: cultivo microbiano), que são lentos e sujeitos a contaminação cruzada e uso potencial no controle de qualidade farmacêutico para monitoramento em tempo real.
Alsaidalani; Elmadhoun, 2021.	Gestão de Risco de Qualidade na Cadeia de Suprimentos Farmacêuticos, Armazenagem e Dispensação.	Análise de Modos e Efeitos de Falha (<i>Failure Mode and Effects Analysis</i> - FMEA). Aplicação prática baseada em <i>brainstorming</i> , Procedimento Operacional Padrão (POP) e análise de Número de Prioridade de Risco (NPR). Sistemas de monitoramento sensores de temperatura e umidade, alarmes automáticos, geradores de <i>backup</i> e qualificação de fornecedores.	Permite verificar as falhas em fornecedores, logística, armazenamento e dispensação de matérias-primas, sendo aplicável a produtos estéreis e outros medicamentos que exigem rigor nas condições de conservação. E, por ser uma ferramenta de decisão baseada em evidências e para a melhor alocar recursos, contribui para a gestão de riscos organizacionais.
Panzitta <i>et al.</i> , 2021	Espectrofotometria e TAP/TLTR farmacêutico: desafios práticos e cenário regulatório do desenvolvimento ao ciclo de vida do produto.	Espectroscopia no Infravermelho Próximo (EIP)	Desenvolvimento de um método EIP para determinar o teor de água em solução etanólica, utilizando o <i>Karl-Fischer</i> como método de referência. Avaliação da viabilidade do EIP em processos estéreis para identificar o ponto final de mistura, demonstrando seu potencial como técnica rápida e não destrutiva para controle em processo.

Da Silva; Lourenço, 2020.	Risco de decisões falsas de conformidade/não conformidade para testes de esterilidade devido a resultados falso-negativos e falso-positivos.	Modelagem estatística teórica com distribuições de Poisson e binomial; Abordagem Bayesiana para combinar dados do teste com o nível de garantia de esterilidade (NGE) e planilha Excel desenvolvida para estimar riscos de falso positivo/negativo em diferentes condições.	Aplicável na avaliação crítica de testes de esterilidade de medicamentos estéreis na indústria farmacêutica; apoio na validação de processos de esterilização e monitoramento de risco de falhas nos dispositivos médicos; E, na pesquisa e desenvolvimento oferece suporte à modelagem estatística de novos métodos de esterilidade e alternativas ao teste clássico.
Gunar <i>et al.</i> , 2020.	Uso de tecnologias de isolamento para testes de esterilidade de medicamentos.	Isoladores e ciclo automatizado de biodescontaminação com peróxido de hidrogênio vaporizado (H ₂ O ₂).	Controle de qualidade microbiológico em laboratórios farmacêuticos; Testes de esterilidade em medicamentos e produtos estéreis; Validação e qualificação de equipamentos segundo as BPF; minimização de risco de contaminação durante o manuseio de produtos, materiais e meios de cultura; e aprimoramento da biossegurança para profissionais e ambiente de trabalho.
Romano; Milani; Joppolo, 2020.	Investigação da taxa de emissão humana de partículas aerotransportadas e microbiológicas para combinações de roupas em salas limpas. Construção e Meio Ambiente.	Testes experimentais padronizados em sete combinações de roupas técnicas para salas limpas, vestimentas reutilizáveis e descartáveis de diferentes tecidos (algodão e poliéster) e submetidas a ciclos de lavagem, secagem e esterilização (LSE). Câmara de dispersão equipada com fluxo de ar unidirecional vertical, filtros HEPA H14, contadores ópticos de partículas (COP) e amostradores de ar microbiológico (<i>slit-to-agar</i>).	Avaliação e seleção de sistemas de vestimentas para salas limpas; determinação da taxa de emissão de partículas e microrganismos por operadores humanos durante diferentes atividades (parado, movimentando braços, caminhando, flexionando joelhos); melhoria no projeto e operação de salas limpas, otimizando consumo de energia e ventilação; e, apoio ao controle ambiental e de contaminação microbiológica em processos estéreis, conforme diretrizes BPF e ISO 14644.

Fonte: Dados da autora (2025).

4 DISCUSSÃO

De acordo com a pesquisa de Patel *et al.* (2024)¹⁰, no FDA (*Food and Drug Administration*) de 2012 a 2023, um número maior de cartas de recolhimento de medicamentos foi dado a produtores farmacêuticos devido a problemas de fabricação e de esterilidade. A segurança e a garantia da qualidade dos medicamentos em relação aos fatores microbiológicos têm sido, há muito tempo, uma questão importante na manufatura de produtos farmacêuticos. Protocolos de Gestão de Risco, ensaios Físico-químicos e microbiológicos, são ferramentas analíticas indispensáveis e que vem em constante inovação para a garantia da qualidade dos produtos estéreis¹¹.

4.1 GESTÃO DE RISCO DA QUALIDADE

Os fabricantes de medicamentos têm a obrigação fundamental de manter a qualidade do produto durante o ciclo de vida do medicamento. O trabalho de Alsaidalani e Elmadhoun (2021)¹² traz uma contribuição significativa ao mostrar a aplicação prática da Gestão de Riscos de Qualidade (GRQ) nos estágios iniciais da produção de produtos estéreis (cadeia de suprimentos, armazenamento e distribuição de matérias-primas). Os autores empregaram a ferramenta Análise de Modos e Efeitos de Falha (AMEF), conforme orientado pelo Conselho Internacional para Harmonização de Requisitos Técnicos para Produtos Farmacêuticos de Uso Humano (CIH) Q9, para identificar e mitigar riscos críticos.

Entre os principais resultados da pesquisa supracitada, destacam-se a identificação de riscos em processos como a gestão de fornecedores (uso de materiais de fornecedor não aprovado) e o monitoramento de temperatura no armazém (falha no reporte de desvios). Medidas de controle foram implementadas, como a dupla verificação por parte da Garantia de Qualidade, a automação de pedidos e a instalação de alarmes automáticos, mostraram-se eficazes na diminuição significativa do Número de Prioridade de Risco (NPR) para níveis aceitáveis. Este caso prático evidencia que a GRQ proativa nas fases iniciais é crucial para prevenir não conformidades que podem comprometer a qualidade do produto final e a segurança do paciente, assegurando a robustez de toda a cadeia produtiva¹².

Adicionalmente, a pesquisa de Elmadhoun *et al.* (2025)¹³ na aplicação da GRQ para os estágios finais e críticos da produção de um produto estéril infusional: a esterilização, inspeção, rotulagem, embalagem e armazenamento do produto acabado. Utilizando também a metodologia FMEA, o estudo identificou riscos moderados e altos em processos como a intervenção manual em autoclaves, a inspeção visual manual de frascos e o armazenamento

congestionado no armazém. Soluções inovadoras e robustas foram propostas e validadas, incluindo a automação com sensores para detectar frascos não rotulados, a implementação de listas de verificação de solução de problemas para operadores de autoclave e a utilização de *software* para seleção de lotes liberados, garantindo a rastreabilidade e a integridade dos dados. O artigo reforça que a GRQ é um pilar para a conformidade regulatória e a melhoria contínua.

Embora os artigos de Alsaidalani; Elmadhoun (2021)¹² e Elmadhoun *et al.* (2025)¹³, abordem etapas diferentes do ciclo de vida do produto, os estudos compartilham uma base metodológica comum, fundamentada no CIH Q9 e na ferramenta FMEA, demonstrando a versatilidade e a eficácia desta abordagem sistemática para o controle de qualidade. Convergem na conclusão de que a GRQ não é um requisito burocrático, mas uma ferramenta estratégica que permite decisões baseadas em dados, melhora a comunicação de riscos, destacando que a qualidade é um atributo que deve ser construído e garantido em cada elo da cadeia e, conseqüentemente, proteger o paciente.

Além disso, o estudo de Shen *et al.* (2024)¹⁴ demonstra a aplicação de uma ferramenta digital baseada em simulação estatística de Monte Carlo e implantada em nuvem para otimizar o controle de qualidade de produtos estéreis, especificamente na avaliação de risco de resultados fora da especificação (FDE) de potência durante o envase estéril. Os resultados mostram que a ferramenta não apenas reduz significativamente o tempo necessário para análises de risco de FDE de uma semana para cerca de uma hora, mas também aumenta a confiabilidade e a consistência das decisões baseadas em dados. Inclusive, a flexibilidade da aplicação permite sua adaptação para outros atributos críticos de qualidade, como proteína total, reforçando o potencial de inovações digitais para aprimorar a robustez do controle de qualidade em processos estéreis. Esses avanços destacam a tendência crescente de integração entre ciência de dados e engenharia de processos na biofarmacêutica, oferecendo um caminho para manufatura mais ágil e confiável.

4.2 CONTROLE DE QUALIDADE FÍSICO-QUÍMICO

No que tange à integridade da embalagem primária, o estudo de Edey *et al.* (2025)¹⁵ destaca que se trata de um elemento crítico para assegurar a esterilidade, estabilidade e eficácia dos medicamentos injetáveis, sendo um requisito essencial das BPF. Ademais, apresenta uma abordagem abrangente e baseada na ciência para a avaliação da integridade do sistema de fechamento de recipientes (SFR) em produtos parenterais, utilizando como caso de estudo uma vacina que requer armazenamento em cadeia ultrafria. O trabalho demonstra a importância de

integrar métodos analíticos destrutivos e não destrutivos, como teste de vazamento de hélio, decaimento de vácuo, decaimento de pressão e teste de entrada de corante, visando garantir uma avaliação robusta e confiável da vedação.

Além disso, a aplicação dos princípios de Qualidade Baseada no Projeto (QbP) e GRQ reforça a necessidade de compreender os mecanismos físicos e microbiológicos envolvidos na perda de integridade, permitindo o desenvolvimento de estratégias preditivas de controle. Assim, foi demonstrado que a estratégia empregada no desenvolvimento da embalagem da vacina armazenada em câmara ultrafria foi cientificamente robusta, garantindo a integridade do fechamento do recipiente. Métodos determinísticos de Teste de Integridade do Frasco (TIF) foram validados, possibilitando decisões baseadas em dados sobre componentes de embalagem, processos de fabricação e transporte. A abordagem proposta pode ser aplicada a outros produtos em frascos, inclusive os que utilizam sistemas diferentes de embalagem primária ¹⁵.

Em contrapartida, Panzitta *et al.* (2021)¹⁶ o potencial das técnicas espectroscópicas, em especial a Espectroscopia no Infravermelho Próximo (EIP), como ferramentas de Tecnologia Analítica de Processo (TAP) e Teste de Liberação em Tempo Real (TLTR) capazes de realizar análises rápidas, não destrutivas e em tempo real, com casos de estudo diretamente relevantes para a manufatura de produtos estéreis. Um dos casos mais significativos descreve a implementação de um sistema EIP *in-line* para monitorar o teor de água em uma solução etanólica estéril, substituindo com sucesso o método de referência de *Karl Fischer*. Este método, devidamente validado, demonstrou linearidade, precisão e robustez, permitindo um controle contínuo e não invasivo de um atributo crítico de qualidade durante o processo de fabricação.

No mesmo estudo, há o caso aplicado nos processos assépticos, demonstrando a viabilidade do uso do EIP como ferramenta de controle em processo para determinar o ponto final de mistura de uma mistura estéril, sem necessidade de exposição do produto ou risco à esterilidade. Essa aplicação evidencia o potencial das tecnologias espectroscópicas em otimizar o controle de qualidade em ambientes assépticos, minimizando intervenções manuais e aumentando a confiabilidade do processo. Embora também apresente estudos de caso envolvendo produtos não estéreis, as abordagens apresentadas fornecem base científica consistente para a implementação de metodologias TAP/TLTR em linhas estéreis, em consonância com as estratégias modernas de inovação e garantia contínua da qualidade. Os autores ressaltam que desafios técnicos e regulatórios, como adaptação de equipamentos assépticos e validação contínua de modelos, limitam a adoção industrial, destacando a

importância da colaboração entre indústria, academia e órgãos reguladores para consolidar o uso das técnicas espectroscópicas no controle de qualidade de produtos estéreis¹⁶.

4.3 CONTROLE DE QUALIDADE MICROBIOLÓGICO

Dentro do cenário de inovações para o controle de qualidade microbiológico, o estudo de Masucci *et al.* (2024)¹⁷ demonstra a implementação bem-sucedida de um sensor Raman *in-line* para a detecção automatizada e contínua de contaminação microbiana em biorreatores de cultura celular. O modelo quimiométrico Análise Discriminante Ortogonal de Mínimos Quadrados Parciais (OPLS-DA) desenvolvido apresentou alta sensibilidade (0,95), especificidade (0,99) e área sob a curva (ASC de 0,96), mas a vantagem mais impactante foi o tempo de detecção significativamente superior ao do método de plaqueamento tradicional. Este método é revolucionário por eliminar a necessidade de amostragem manual e destrutiva, reduzindo o risco de contaminação durante a coleta e permitindo um monitoramento em tempo real da carga biológica diretamente no processo. A grande vantagem é a automação, a análise contínua e a redução do risco de contaminação durante a coleta de amostras, tornando-a uma alternativa viável para o controle microbiológico em processos estéreis.

Já o trabalho de Grosso *et al.* (2022)¹⁸ foca na aplicação da Raman para a análise do produto final, desenvolvendo uma metodologia não invasiva para detectar baixíssimas concentrações de células bacterianas (até 10 UFC/mL) dentro dos frascos do produto farmacêutico, sem violar a embalagem primária. Utilizando um modelo de Análise Discriminante por Quadrados Mínimos Parciais (PLS-DA) e um protocolo de centrifugação que concentra os microrganismos em uma área específica do frasco, o método alcançou 99% de especificidade e 98,3% de sensibilidade na validação independente. A grande vantagem deste método está na sua rapidez (cerca de 3 minutos por amostra), alta sensibilidade, na preservação da integridade do produto e de sua embalagem, tornando-se uma alternativa aos testes de esterilidade convencionais.

Os estudos de Masucci *et al.* (2024)¹⁷ e Grosso *et al.* (2022)¹⁸ demonstram o potencial da espectroscopia como ferramenta analítica no contexto farmacêutico. Ambos se concentram no uso do Raman para detecção microbiana em produtos biofarmacêuticos e injetáveis, respectivamente, com foco em ambientes estéreis ou de baixa carga microbiana. explorando a validação do Raman como alternativa a métodos microbiológicos tradicionais com detecção rápida e sensível de contaminação, evitando a violação da integridade do sistema ou embalagem para coleta de amostras, o que mitiga riscos de falsos positivos e preserva a esterilidade do

produto. Com isso, Masucci *et al.* (2024)¹⁷ demonstram o uso do Raman *in-line* para monitoramento contínuo de biocarga em bioprocessos, enquanto Grosso e colaboradores (2022)¹⁸ validam sua aplicação *at-line/off-line* para detecção de contaminações em produtos injetáveis acabados. Apesar das diferenças, todos compartilham o objetivo de substituir ou complementar métodos tradicionais lentos e invasivos, promovendo inovação no controle de qualidade farmacêutico.

Uma das estratégias tecnológicas mais robustas no controle de qualidade desses produtos é o uso de isoladores, os quais criam uma barreira física e garante a integridade do teste, prevenindo a contaminação externa (falsos-positivos). Dito isso, a pesquisa de Gunar *et al.* (2020)¹¹ focou na implementação e validação de tecnologias de isolamento (isoladores) para a realização do teste de esterilidade, demonstrando sua superioridade em relação aos tradicionais fluxos laminares. Os autores otimizaram com sucesso o ciclo de descontaminação biológica com peróxido de hidrogênio (H₂O₂) em um isolador, estabelecendo um modo operacional que garantiu condições assépticas equivalentes a salas limpas de classe A. Dentre as principais vantagens documentadas incluem a proteção da amostra contra contaminação ambiental (reduzindo falsos-positivos), a proteção do operador, a automação do processo de descontaminação e a redução de custos operacionais comparada à manutenção de salas limpas de classe A. A validação bem-sucedida do ciclo, confirmada por indicadores químicos e biológicos, posiciona o isolador como uma tecnologia robusta para aumentar a confiabilidade e a precisão do teste de esterilidade¹¹.

No que tange a emissão de partículas totais e microbianas por humanos, foi investigado experimentalmente o uso de diferentes combinações de vestimentas de salas limpas. Os resultados demonstraram que a escolha do sistema de roupa técnica é um fator crítico, com vestimentas estéreis inteiramente sintéticas reduzindo significativamente a liberação de partículas em comparação com sistemas não estéreis ou de algodão. Especificamente, sistemas estéreis apresentaram taxas de emissão de 10 a 30 vezes menores durante movimentos amplos e emissão microbiológica próxima de zero. O estudo também destacou que o tipo de movimento corporal (flexão de joelhos aumentou a emissão em até 7,9 vezes), o tipo de roupa interior (poliéster foi superior ao algodão), a forma de vestir correto e o uso de óculos de proteção são fatores determinantes para minimizar a contaminação. Esses achados são essenciais para a seleção de vestimentas que otimizam o controle ambiental e podem permitir a redução do custoso fluxo de ar em salas limpas (Romano; Milani; Joppolo, 2020)¹⁹.

Agregado a isso, a pesquisa de Song *et al.* (2024)⁴ ilustra a aplicação de uma estratégia integrada para o controle microbiológico em ambientes de produção de medicamentos estéreis, combinando Espectrometria de Massas com Dessorção/Ionização a Laser Assistida por Matriz e Analisador de Tempo de Voo (MALDI-TOF MS) para identificação rápida e o sequenciamento genético (Ácido ribonucleico ribossômico 16S – rRNA 16S e sequenciamento do genoma completo - SGC) tipagem de cepas. Em um estudo de caso envolvendo uma fábrica de pó estéril para injetáveis, os autores identificaram *Staphylococcus* spp. como o gênero predominante (40,25%), com *S. cohnii* amplamente distribuído em áreas críticas. A utilização de SGC baseado em Polimorfismos de Nucleotídeo Único (PNU) rastrear a origem da contaminação, associando-a ao fluxo de pessoal entre áreas de diferentes classificações. Essa abordagem não apenas aumenta a precisão na identificação de fontes de contaminação, mas também viabiliza a implementação de medidas corretivas e preventivas mais direcionadas, reforçando a importância de estratégias baseadas em evidências genéticas para o controle de qualidade microbiológico em instalações estéreis.

O estudo de Szablowska-Gadomska *et al.* (2023)²⁰ destaca a relevância de estratégias microbiológicas avançadas na fabricação de medicamentos de terapia avançada (MTA) à base de células-tronco derivadas de tecido adiposo. A utilização do sistema automatizado BACTECTM para monitoramento microbiológico e do Endosafe® para análise de endotoxinas, aliados ao rigoroso controle ambiental e de pessoal sob condições BPF, demonstrou ser eficaz para garantir a esterilidade dos produtos finais, mesmo diante da elevada taxa inicial de contaminação dos lipoaspirados (>40%). A aplicação integrada dessas ferramentas permitiu identificar fontes de contaminação, otimizar protocolos de descontaminação e aprimorar o treinamento técnico, resultando em uma redução significativa da carga microbiana ambiental e do risco de contaminação cruzada.

Esses resultados reforçam que a garantia microbiológica é um componente crítico no controle de qualidade de produtos estéreis, especialmente em bioprodutos celulares de curta vida útil. O trabalho evidencia a importância de tecnologias validadas, monitoramento ambiental contínuo e métodos microbiológicos rápidos como estratégias inovadoras para aumentar a confiabilidade e a segurança de terapias celulares, contribuindo para o avanço das inovações em controle de qualidade microbiológico aplicado a produtos estéreis complexos, consolidando a necessidade de abordagens baseadas em risco e em BPF específicas para MTAs²⁰.

Uma inovação relevante dentro das estratégias de otimização de métodos clássicos de controle de qualidade microbiológico é apresentada por Terrones-Fernandez *et al.* (2023)²¹, embora voltado principalmente para produtos não estéreis, suas conclusões têm implicações diretas para o setor farmacêutico estéril, ao demonstrar que pequenas modificações no preparo dos meios de cultura, como a esterilização separada dos componentes e a redução da concentração de ágar, podem aumentar a sensibilidade e reprodutibilidade dos ensaios microbiológicos. Além disso, propõe uma base técnica para a automação laboratorial, alinhando-se à modernização do controle de qualidade ao reduzir a intervenção humana, o risco de contaminação e os custos. Essa otimização do método *pour plate* é uma inovação incremental de grande impacto prático, reforçando a importância de estratégias baseadas em evidências para garantir a qualidade de produtos farmacêuticos.

Outra inovação significativa, proposta por Venhuizen e colaboradores (2024),²² demonstra a validação bem-sucedida do analisador de biocarga online Mettler-Toledo 7000RMS, uma inovação significativa no controle microbiológico de águas purificadas e aplicável em água para injetáveis. Essa tecnologia, baseada em fluorescência induzida por laser e espalhamento mie, mostrou-se capaz de detectar microrganismos em tempo real (resultados em aproximadamente 2 segundos), incluindo aqueles em estado viável, mas não cultivável, superando em sensibilidade e rapidez o método tradicional de filtração por membrana (5–7 dias). A validação rigorosa, que atendeu a todas as diretrizes farmacopeicas, confirmou que o sistema oferece maior capacidade de detecção, precisão e linearidade, com um limite de detecção de apenas 25 Unidades Fluorescentes Ativas (UFA)/100mL. Esses resultados reforçam o potencial de métodos microbiológicos rápidos e online para transformar o controle de qualidade de produtos estéreis, permitindo monitoramento contínuo, resposta imediata a desvios e maior garantia da qualidade da água em processos farmacêuticos.

A pesquisa de Pereira *et al.* (2023)²³ representa um marco na substituição de métodos animais por alternativas *in vitro* no controle de qualidade de produtos estéreis. A avaliação comparativa entre o teste de pirogênio em coelhos e o ensaio de endotoxinas bacterianas (LAL cinético cromogênico) em amostras de imunoglobulina humana intravenosa demonstrou a equivalência e a superioridade do método LAL em termos de sensibilidade, reprodutibilidade e tempo de resposta. A pesquisa reforça a tendência regulatória e ética de redução do uso de animais e a adoção de tecnologias analíticas modernas, destacando o papel do Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS)/FIOCRUZ na validação nacional dessa metodologia.

Os resultados evidenciam um avanço significativo nas estratégias de controle de qualidade microbiológica de produtos estéreis, promovendo uma abordagem mais sustentável e cientificamente robusta. O uso do LAL como alternativa oficial ao teste de pirogênio animal garante não apenas a detecção precisa de endotoxinas em produtos parenterais, como também reforça a inovação metodológica e a harmonização internacional das práticas analíticas aplicadas ao controle de medicamentos biológicos²³.

Por fim, como uma inovação estratégica no controle de qualidade de produtos estéreis, a abordagem de Da Silva e Lourenço (2020)²⁴ confronta as limitações inerentes ao teste de esterilidade. Os autores propõem um modelo teórico que quantifica o risco de decisões de falsa conformidade e não conformidade, utilizando a distribuição de Poisson e o Teorema de Bayes para integrar o conhecimento prévio do processo, o Nível de Garantia de Esterilidade (NGE), com os resultados analíticos. Essa metodologia permite uma avaliação de risco mais robusta, superando a dicotomia de "aprovado/reprovado" e reforçando a importância do controle de processo, uma vez que o risco de uma decisão incorreta é significativamente influenciado pelo NGE. A pesquisa oferece uma ferramenta prática para estimar as probabilidades de resultados falso-negativos e falso-positivos, contribuindo para a discussão sobre a liberação paramétrica e promovendo uma cultura de qualidade proativa e baseada em risco, em vez da dependência de um teste final que é destrutivo e limitado²⁴.

5 CONCLUSÃO

Diante do exposto, nota-se uma clara e crescente tendência da indústria farmacêutica em adotar abordagens proativas e baseadas em risco, em detrimento da dependência exclusiva de testes de produto acabado. Os achados revelam que a garantia da esterilidade transcendeu a mera conformidade regulatória, evoluindo para um sistema integrado que prioriza a prevenção e o monitoramento contínuo. Os resultados evidenciam que as inovações se concentram em três pilares principais: Controle Microbiológico, Gestão de Riscos de Qualidade e Controle Físico-Químico.

Em suma, a revisão conclui que as estratégias e inovações mais recentes no controle de qualidade de produtos estéreis convergem para a filosofia de Controle baseada no projeto e Tecnologia Analítica de Processo. O futuro do controle de qualidade de estéreis aponta para a liberação paramétrica e a liberação em tempo real, onde a esterilidade é assegurada e demonstrada pelo controle robusto e contínuo do processo, e não apenas pelo teste final. A adoção dessas inovações é fundamental para otimizar a eficiência produtiva, reduzir os riscos

de desvios de qualidade e, acima de tudo, garantir a segurança e a eficácia dos medicamentos para o paciente.

Nesse cenário, o farmacêutico é essencial para assegurar que os processos críticos atendam aos mais elevados padrões de qualidade, sendo um profissional que atua na implantação, avaliação e aprimoramento de ferramentas inovadoras e estratégias de controle de qualidade, além de interpretar dados e identificar riscos. Assim, a implementação de novas tecnologias e metodologias analíticas incentiva a evolução dos sistemas de qualidade, aumentando a robustez dos processos e garantindo maior confiabilidade na produção de medicamentos estéreis, alinhando-se às exigências regulatórias e às demandas crescentes da indústria farmacêutica.

REFERÊNCIAS

1. Dufloth SC, Rodrigues P, Caldeira MGN. Gerenciamento de risco nas inspeções sanitárias de indústrias farmacêuticas: principais indicativos de impacto do modelo adotado em Minas Gerais. *Rev Gest em Sist Saúde* [Internet]. 2020;9(1):94–118. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.5585/rgss.v9i1.14769>
2. Singhal M, Akhter H, Kapoor D, Kanthal LK, Chourasiya Y, Maheshwari R, et al. Tekade, R. K. *Advances in Pharmaceutical Product Development and Research: The Future of Pharmaceutical Product Development and Research*. Academic Press; 2020.
3. Blanco VP, Lombardo M, Da Silva TO, De Souza MRE, Eserian JK. Avanços nas diretrizes de boas práticas de fabricação de produtos farmacêuticos estéreis. *Infarma - Ciênc Farm* [Internet]. 2023;35(3):364–74. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.14450/2318-9312.v35.e3.a2023.pp364-374>
4. Song M, Li Q, Liu C, Wang P, Qin F, Zhang L, et al. A comprehensive technology strategy for microbial identification and contamination investigation in the sterile drug manufacturing facility-a case study. *Front Microbiol* [Internet]. 2024; 15: 1327175. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3389/fmicb.2024.1327175>
5. Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S). Annex 1: Manufacture of sterile medicinal products. In: *Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S). Guide to good manufacturing practice for medicinal products*. Geneva: PIC/S Secretariat, 2022.
6. European Union (EU). Annex 1: Manufacture of sterile medicinal products. In: *European Union (EU). The rules governing medicinal products in the European Union: Volume 4 EU Guidelines for good manufacturing practice for medicinal products for human and veterinarian use*. Brussels: EU; 2022.
7. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Instrução Normativa nº 35, de 22 de agosto de 2019. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação complementares a Medicamentos Estéreis. Brasília: ANVISA; 2019. 4 p.
8. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 658, de 30 de março de 2022. Dispõe sobre as diretrizes gerais de boas práticas de fabricação de medicamentos. Brasília: ANVISA, 2022.

9. Dash PP, Raj R. A methodical review on industrial manufacturing and in-process quality control of injectables. *Int J Pharma Res Health Sci* [Internet]. 2020;8(3):3172–8. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.21276/ijprhs.2020.03.04>
10. Patel R, Vhora A, Jain D, Patel R, Khunt D, Patel R, et al. A retrospective regulatory analysis of FDA recalls carried out by pharmaceutical companies from 2012 to 2023. *Drug Discov Today* [Internet]. 2024;29(6):103993. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.drudis.2024.103993>
11. Gunar OV, Tsyganova LV, Dorenskaya AV, Borisova NA. Use of isolation technologies for sterility testing of medicinal products. *Pharm Chem J* [Internet]. 2020;53(12):1188–90. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s11094-020-02145-7>
12. Alsaidalani R, Elmadhoun B. Quality Risk Management in pharmaceutical supply chain, warehousing and dispensing -practical case study from sterile pharmaceutical industry. *Int J Pharm Sci Rev Res* [Internet]. 2021;68(2). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.47583/ijpsrr.2021.v68i02.023>
13. Elmadhoun B, Alsaidalani R, Burczynski F. Quality risk management in the final operational stage of sterile pharmaceutical manufacturing: A case study highlighting the management of sustainable related risks in product sterilization, inspection, labeling, packaging, and storage processes. *Sustainability* [Internet]. 2025;17(4):1670. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3390/su17041670>
14. Shen D, Panjwani S, Spetsieris K. Digital application for drug product potency target evaluation in biopharmaceutical manufacturing. *Biotechnol Prog* [Internet]. 2024;40(4):e3461. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1002/btpr.3461>
15. Edey M, Wilmer J, Duncan D, Rozentsvayg A, Mulhall S, Valley V. A holistic science-based approach to container closure integrity for parenteral products: Lessons learned from a vaccine requiring deep cold storage using a conventional vial system. *Eur J Pharm Biopharm* [Internet]. 2025;214(114791):114791. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejpb.2025.114791>
16. Panzitta M, Calamassi N, Sabatini C, Grassi M, Spagnoli C, Vizzini V, et al. Spectrophotometry and pharmaceutical PAT/RTRT: Practical challenges and regulatory landscape from development to product lifecycle. *Int J Pharm* [Internet]. 2021;601(120551):120551. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.120551>
17. Masucci EM, Hauschild JE, Gisler HM, Lester EM, Balss KM. Raman spectroscopy as an alternative rapid microbial bioburden test method for continuous, automated detection of contamination in biopharmaceutical drug substance manufacturing. *J Appl Microbiol* [Internet]. 2024;135(8). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1093/jambio/txae188>
18. Grosso RA, Walther AR, Brunbech E, Sørensen A, Schebye B, Olsen KE, et al. Detection of low numbers of bacterial cells in a pharmaceutical drug product using Raman spectroscopy and PLS-DA multivariate analysis. *Analyst* [Internet]. 2022;147(15):3593–603. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1039/d2an00683a>
19. Romano F, Milani S, Joppolo CM. Airborne particle and microbiological human emission rate investigation for cleanroom clothing combinations. *Build Environ* [Internet]. 2020;180(106967):106967. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.buildenv.2020.106967>
20. Szabłowska-Gadomska I, Humięcka M, Brzezicka J, Chróścicka A, Płaczkowska J, Ołdak T, et al. Microbiological aspects of pharmaceutical manufacturing of adipose-derived stem cell-based medicinal products. *Cells* [Internet]. 2023;12(5):680. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3390/cells12050680>

21. Terrones-Fernandez I, Casino P, López A, Peiró S, Ríos S, Nardi-Ricart A, et al. Improvement of the pour plate method by separate sterilization of agar and other medium components and reduction of the agar concentration. *Microbiol Spectr* [Internet]. 2023;11(1): e0316122. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1128/spectrum.03161-22>
22. Venhuizen OL, Martindale CE, Liew FJ, Cannon J, Samanta A, Scaramozzino MJ. An alternative microbiological validation for an online water bioburden analyzer. *J AOAC Int* [Internet]. 2024;107(6):997–1017. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1093/jaoacint/qsae050>
23. Pereira AV, Farias HF, Fíngula FF, Albertino SRG, Serodio L. Determination of bacterial endotoxins in normal intravenous human immunoglobulin on the replacement of rabbit pyrogen testing in Brazil. *Rev Colomb Cienc Quím Farm* [Internet]. 2024;52(2). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.15446/rcciquifa.v52n2.106516>
24. da Silva SB, Lourenço FR. Risk of false compliance/non-compliance decisions for sterility test due to false-negative and false-positive test results. *Chemometr Intell Lab Syst* [Internet]. 2020;200(104005):104005. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.chemolab.2020.104005>