

SISTEMAS DE TRATAMENTO DE AR

Nélio César de Aquino

CONTEÚDO



- Introdução e Conceitos
 - Condicionamento do ar interior
 - Contaminação
 - Principais subsistemas e componentes do AVAC
 - Ambiente de Produção: proteção do produto, operadores e ambiente
 - Distribuição, desenho e filtros das UTA (AHU)
 - Diferenciais de pressão e fluxo de ar
- Discussão sobre a RDC 55/15: Boas Práticas em Tecidos humanos para uso terapêutico e revisão da ISO 14644
- RDC 214/18: Boas Práticas em Células Humanas para Uso Terapêutico e pesquisa clínica, e dá outras providências.
- RDC 23/11: Regulamento técnico para o funcionamento dos Bancos de Células e Tecidos Germinativos

Algumas Referências Bibliográficas



ANVISA

Guia de Inspeção em Bancos de Células e Tecidos – Boas Práticas em Células e Tecidos

Capítulo 10 - Sistemas de tratamento de ar em bancos de células e tecidos

- Sistemas de tratamento de ar
- Monitoramento ambiental em ambientes limpos

<http://portal.anvisa.gov.br/sangue/publicacoes#>

ABNT NBR ISO

- 14644-1 Classificação da limpeza do ar *pela concentração de partículas*
 - 14644-2 Especificações para ensaios e monitoramento para comprovar a contínua conformidade com ISO 14644-1 (*Monitoramento para fornecer evidências do desempenho do ambiente limpo de acordo com limpeza por concentração de partículas*)
 - 14644-3 Métodos de ensaio
 - 14644-4 Projeto, construção e partida
 - 14644-5 Operação
 - 14644-6 Terminologia
 - 14644-7 Dispositivos de separação (isoladores e miniambientes)
 - EN 1822-4 Testes de Filtros HEPA e ULPA
-
- NBR 16401-3 Instalações de ar-condicionado – Sistemas Centrais e Unitários
 - NBR 7256 Tratamento de ar em estabelecimentos assistenciais de saúde (EAS)
 - ISO 14.698 Requisitos para controle da biocontaminação em áreas limpas e outras áreas controladas associadas

Qualidade do ar interior

A qualidade do ar interior depende da contaminação do ar exterior (ar “fresco”) que entra no edifício, da eficiência do sistema AVAC em remover contaminantes do ar, e das atividades realizadas nas áreas internas (poluição causada por materiais de construção, equipamentos, pessoas etc.)

Condicionamento de ar (Boas Práticas)

Inclui as funções:

- ✓ Aquecimento
- ✓ Arrefecimento
- ✓ Umidificação (somente quando indispensável)
- ✓ Renovação
- ✓ Filtragem
- ✓ Ventilação do ar
- ✓ Desumidificação
- ✓ Pressurização do ar no interior de determinado espaço
- ✓ Outras

Aplicações do condicionamento de ar

- Conforto
- Processo

Ar Condicionado de conforto

- **Objetivo:** proporcionar um ambiente interior cujas condições se mantenham relativamente constantes, dentro dos padrões que ofereçam mais conforto às pessoas, apesar das variações das condições meteorológicas exteriores e das cargas térmicas interiores.
- **Uso:** residências, comércios, escritórios, automóveis etc.



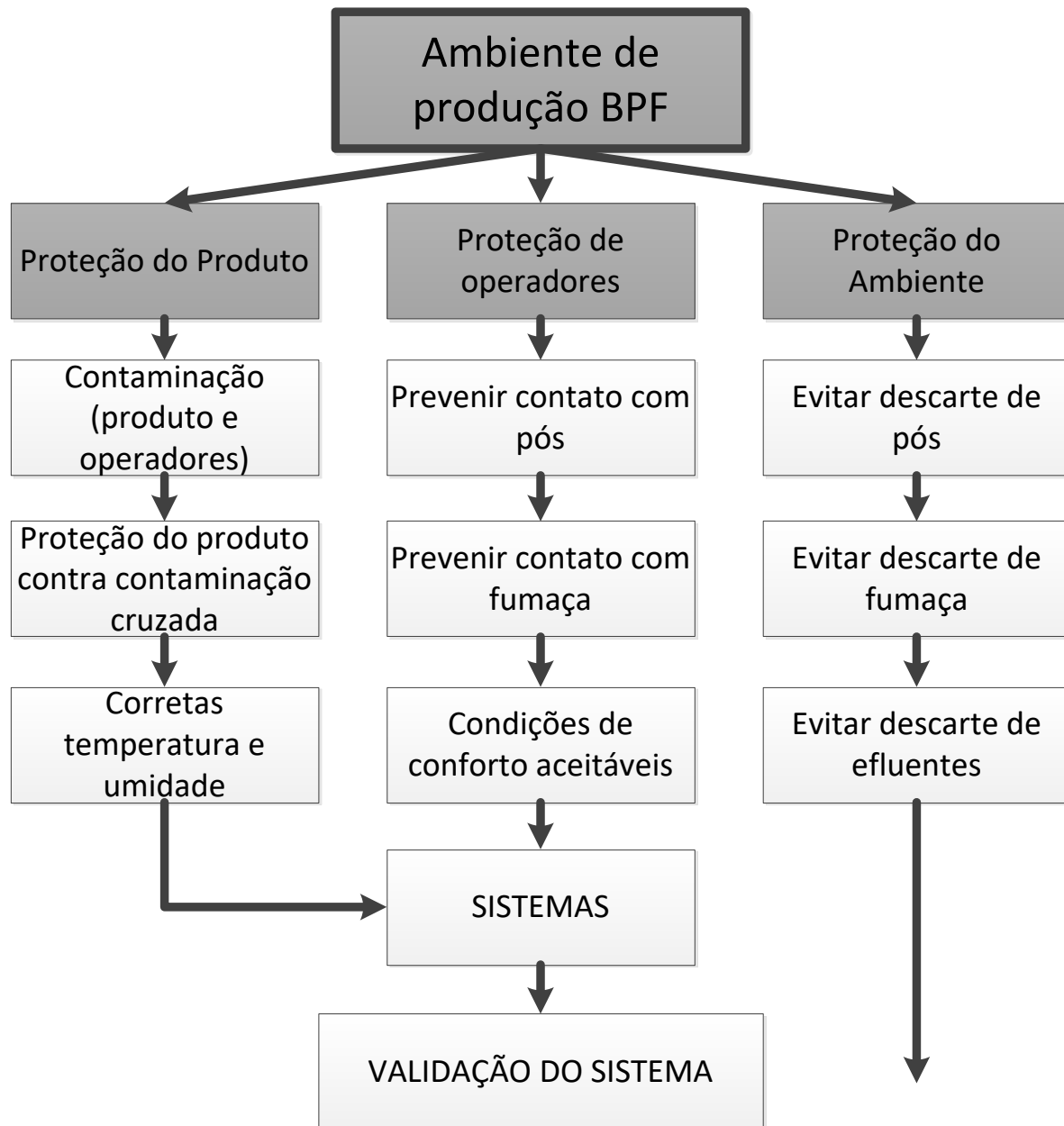
Ar condicionado de processo

- **Objetivo:** garantir condições ambientais adequadas à execução de um determinado processo.
- **Uso:** Salas de cirurgia, salas limpas para a produção de circuitos integrados, de produtos farmacêuticos e outros.



Finalidades

Os três principais aspectos relacionados ao papel de um AVAC são a proteção de operadores, do produto e do meio ambiente.



Adaptado de OMS – TRS 961

Equipamentos de Tratamento de Ar



Ar Condicionado de Janela



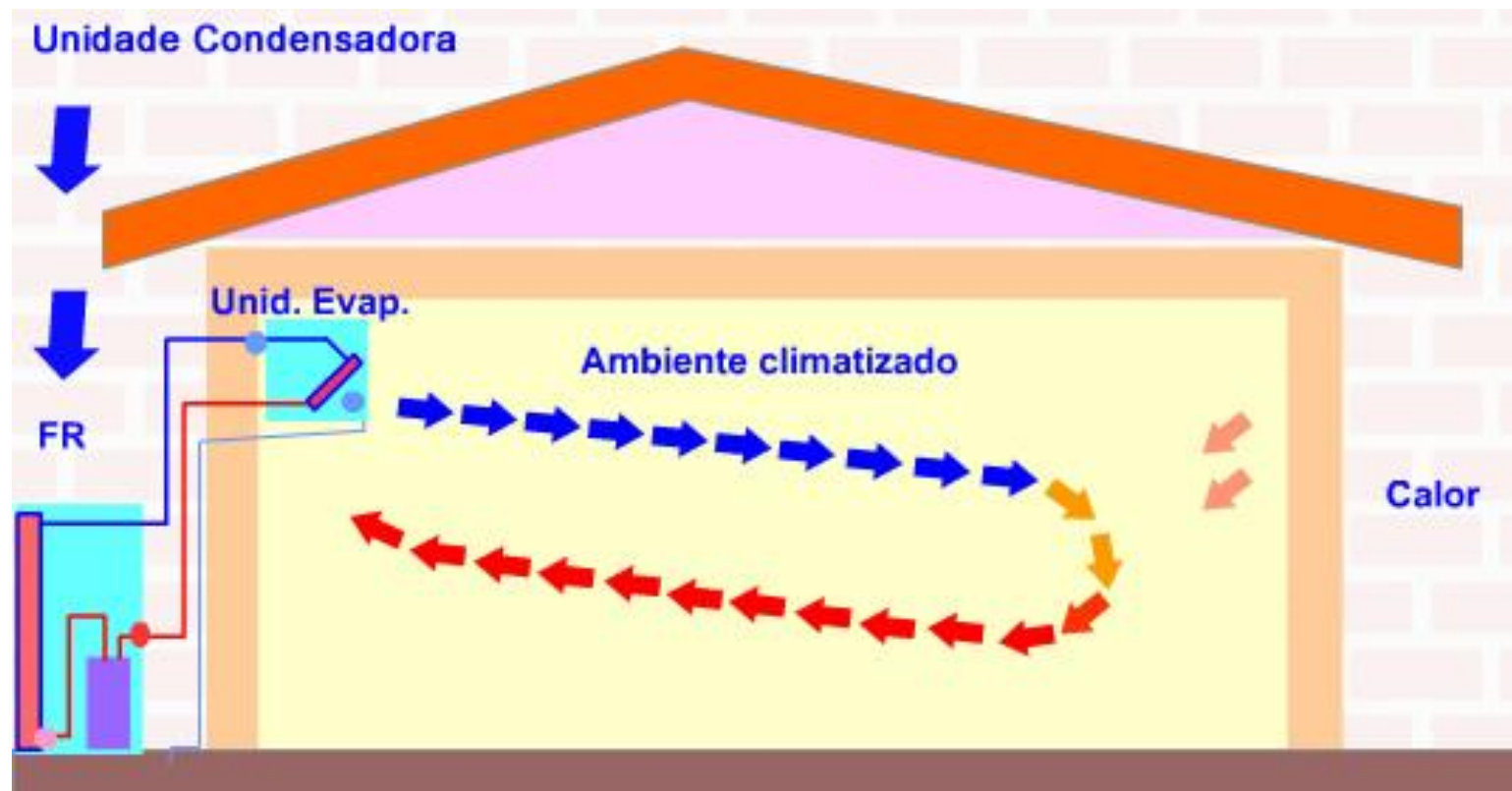
Aparelhos Portáteis



Split



Ar Condicionado Tipo Split



Adaptado de: <http://bento.ifrs.edu.br/acessibilidade/oa/split/>

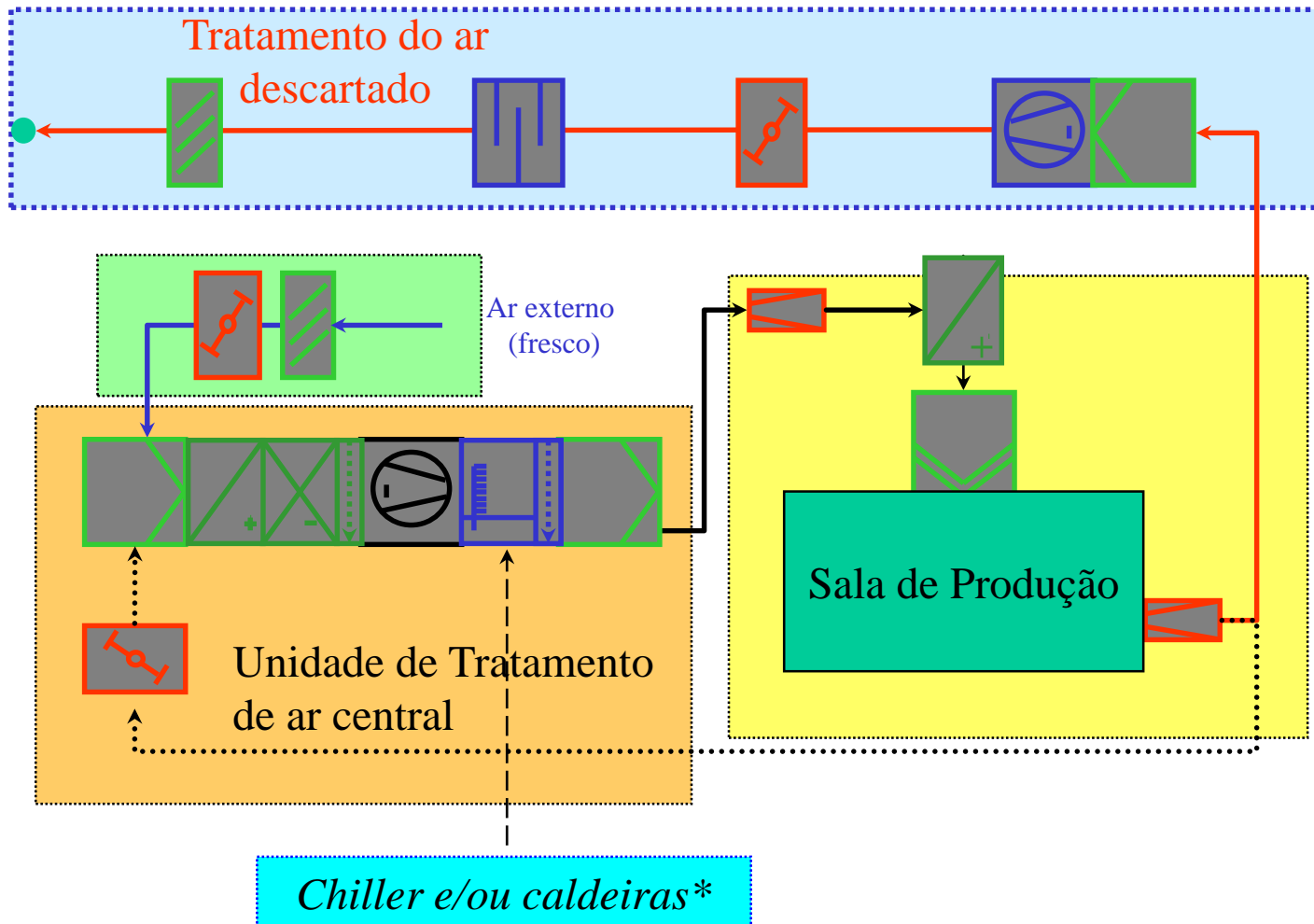
Limitações dos aparelhos de ar condicionado de conforto

- Filtros* não adequados a obtenção de ar com a qualidade (níveis de partículas e contaminação microbiana adequada) aos processos produtivos de medicamentos e produtos para saúde.
- Acúmulo de microrganismos e pó no filtro.
- Não há renovação adequada de ar (ar fresco): o ar para ventilação dessas áreas é proveniente de ambientes externos sem filtração adequada.
- Não é possível criar e controlar diferencial de pressão entre áreas.
- Apesar de reduzir a umidade do ar, esse sistema não a controla adequadamente.

Sistema típico utilizado para processos



Principais subsistemas de interesse para as BP



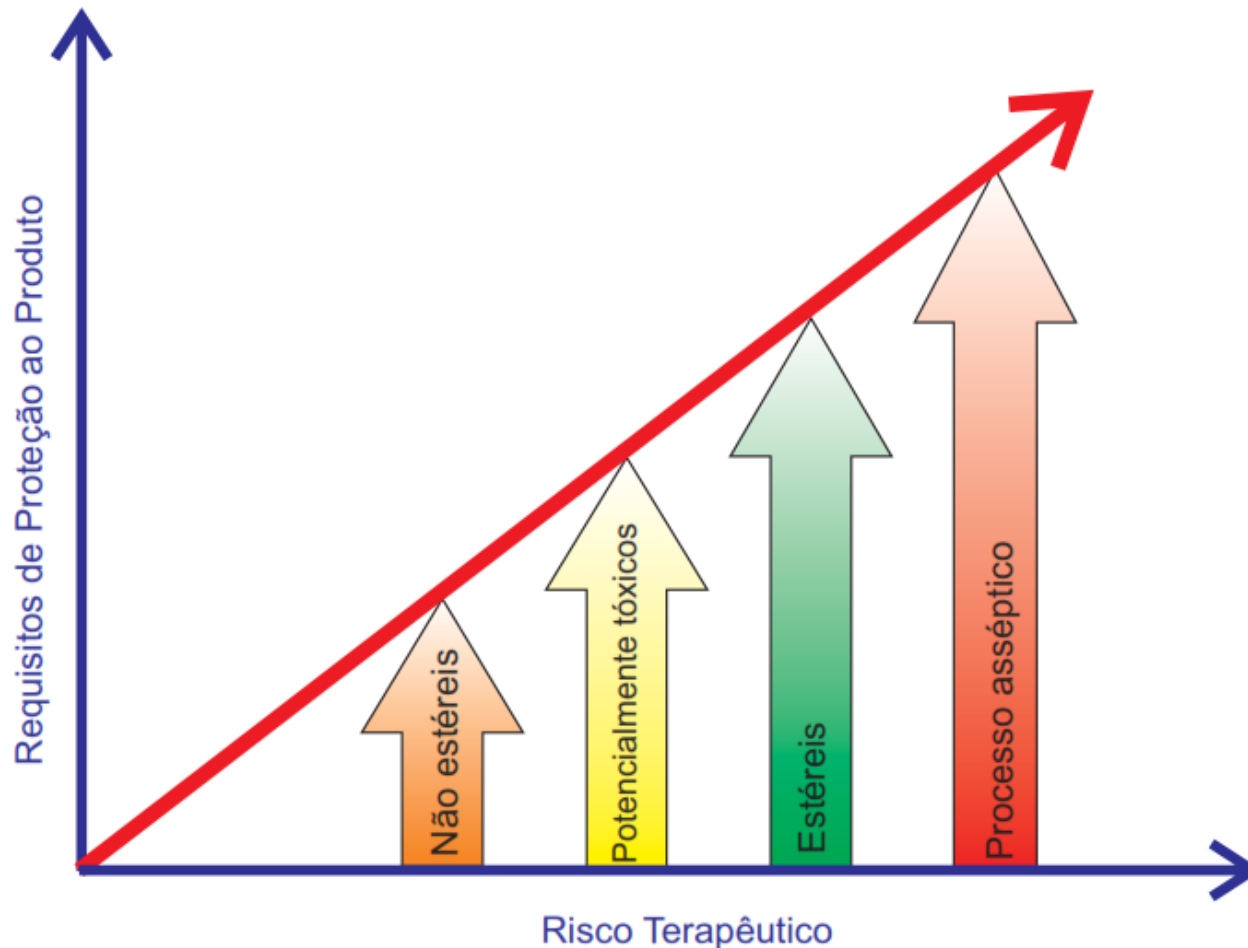
Sistemas de Tratamento de Ar Tipicamente instalados em ambientes produtivos

- Possuem uma sequência de filtros (pré-filtros e filtro final)
- Possuem trocadores de calor (aquecimento e resfriamento)
- Promovem circulação e renovação do ar interior
- Possuem sistemas de descarte do ar, incluindo etapa de tratamento
- Mantém a pressurização e as cascatas de pressão.
- Possuem outros dispositivos necessários ao processo produtivo e produto fabricado (umidificação, desumidificação etc.)

AVAC x Produto e Processo

Para avaliar a adequação de um sistema de AVAC é necessário primeiramente conhecer o processo produtivo, assim como as características dos produtos fabricados.

REQUERIMENTOS DE PROTEÇÃO AO PRODUTO

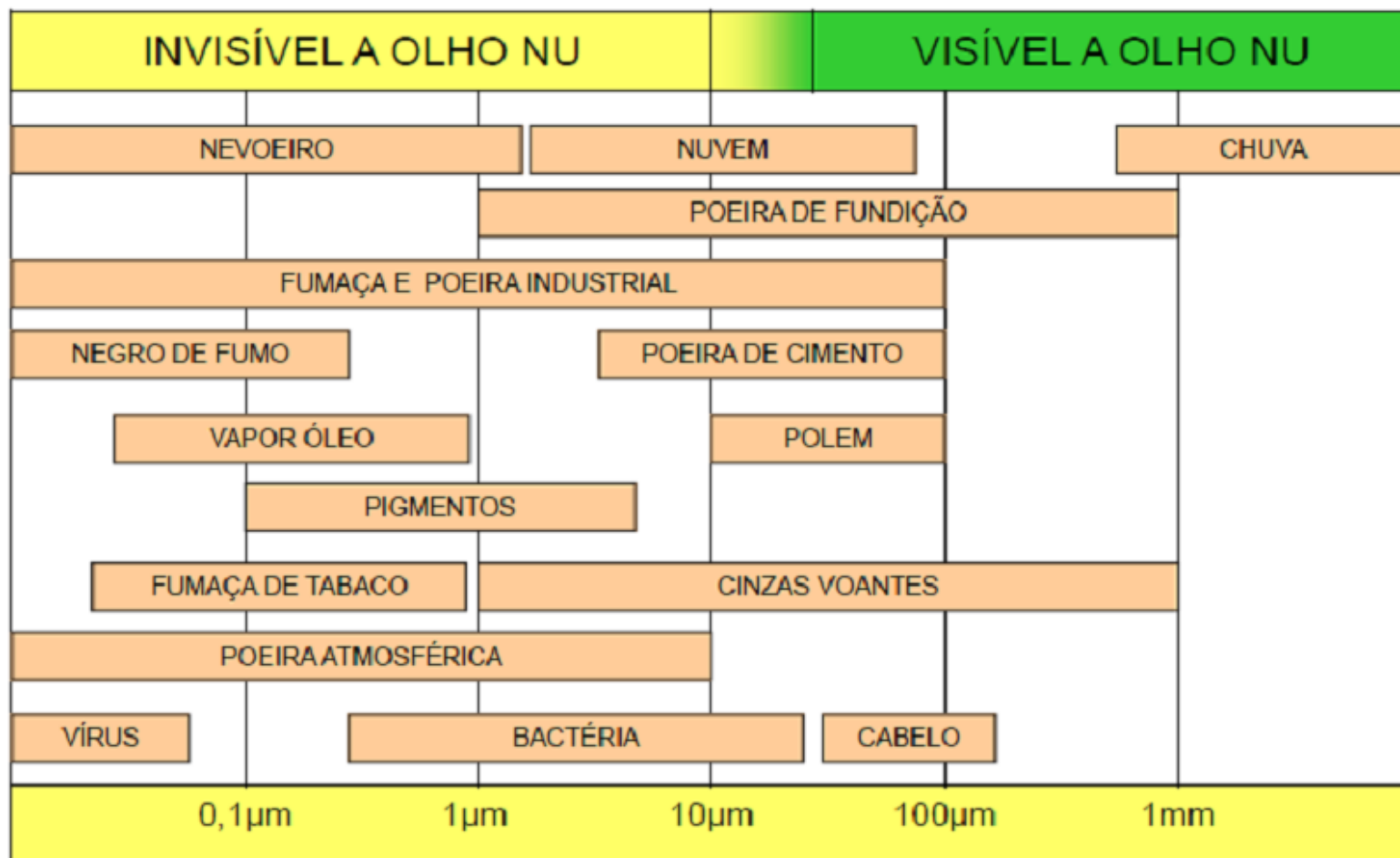


QUAIS SÃO OS CONTAMINANTES MAIS COMUNS?

1. Produtos ou substâncias outras que não o produto
2. Material particulado
3. Microrganismos
4. Endotoxinas (degradados de microrganismos e microrganismos)

NOTA: Contaminação cruzada é um caso particular de contaminação

PARTÍCULAS EM SUSPENSÃO NA ATMOSFERA



Fonte: SRI International



GERAÇÃO DE PARTÍCULAS

Pessoas em áreas limpas: uma das maiores fontes de geração de partículas

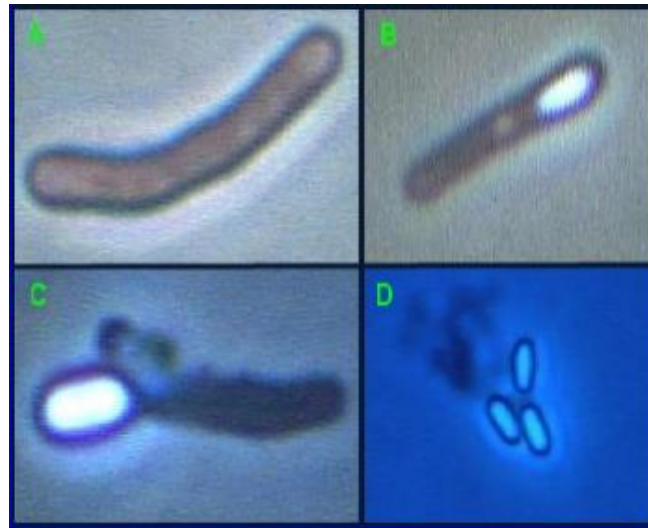
Atividade	Partículas por minuto (0,3 micrometros ou maior)
Sem movimentação (em pé ou sentado)	100.000
Andando a cerca de 3km/h	5.000.000
Andando a cerca de 5.5km/h	7.000.000
Andando a cerca de 8km/h	10.000.000
Trotando	100.000.000

FLORA MICROBIANA EM ÁREAS LIMPAS

flora microbiana
esperada em sala limpa



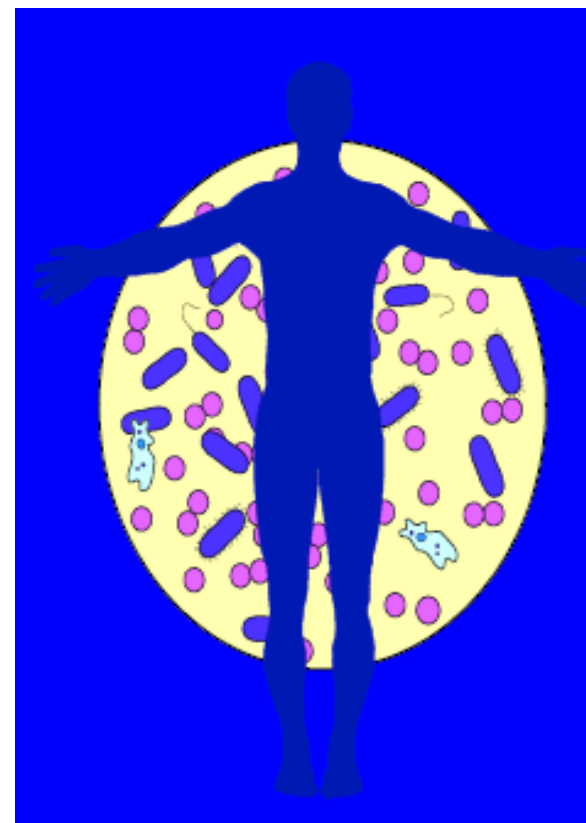
depende dos hábitos
higiênicos dos
operadores



CONCENTRAÇÃO DE MICRORGANISMOS NO CORPO HUMANO

Pele da cabeça	10^4 UFC/cm ²
Antebraço	10^3 UFC/cm ²
Mãos e dedos	10^2 UFC/cm ²
Secreção do nariz	10^7 UFC/g
Espirro	10^8 UFC
Saliva	10^7 UFC/mL

A flora bacteriana normal possui mais de 200 espécies bacterianas.



Parâmetros que influenciam na Proteção ao Produto contra contaminação

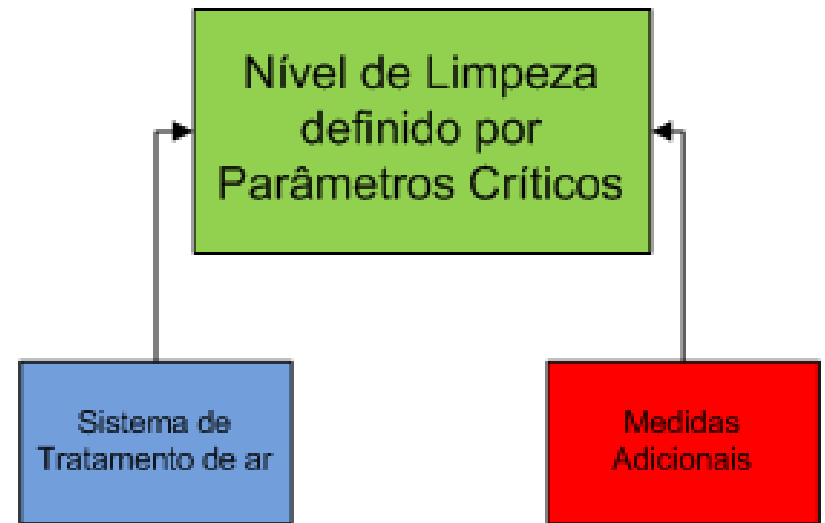
Sistema de tratamento de ar:

- Número de partículas no ar
- Número de microrganismos no ar ou superfícies
- Velocidade do ar
- Padrão do fluxo de ar
- Diferencial de pressão entre áreas
- Antecâmaras
- Número de trocas de ar
- Filtros: tipos e posição
- Estanqueidade das salas e materiais de construção
- Minimização da dispersão de pós, segregação e sistemas fechados

Parâmetros que influenciam na Proteção ao Produto

O sistema de tratamento de ar é a principal ferramenta, mas não é a única para proteção ao produto. Para garantir o nível de limpeza adequado da área, são necessárias **medidas adicionais**, tais como:

- Sanitização e Higiene
- Treinamento de Pessoal e Paramentação;
- Instalações e Equipamentos adequados;
- Procedimentos adequados para movimentação de materiais e pessoal;
- Validação de procedimentos de limpeza/sanitização.



Comparação entre os diferentes sistemas de classificação para áreas limpas

Em repouso:

<i>OMS - GMP</i>	<i>ABNT NBR ISO 14644-1</i>	<i>EC - GMP</i>
Grau A	ISO 4,8	Grau A
Grau B	ISO 5	Grau B
Grau C	ISO 7	Grau C
Grau D	ISO 8	Grau D

Em operação:

<i>OMS - GMP</i>	<i>ABNT NBR ISO 14644-1</i>	<i>EC - GMP</i>
Grau A	ISO 5	Grau A
Grau B	ISO 7	Grau B
Grau C	ISO 8	Grau C
Grau D	---	Grau D

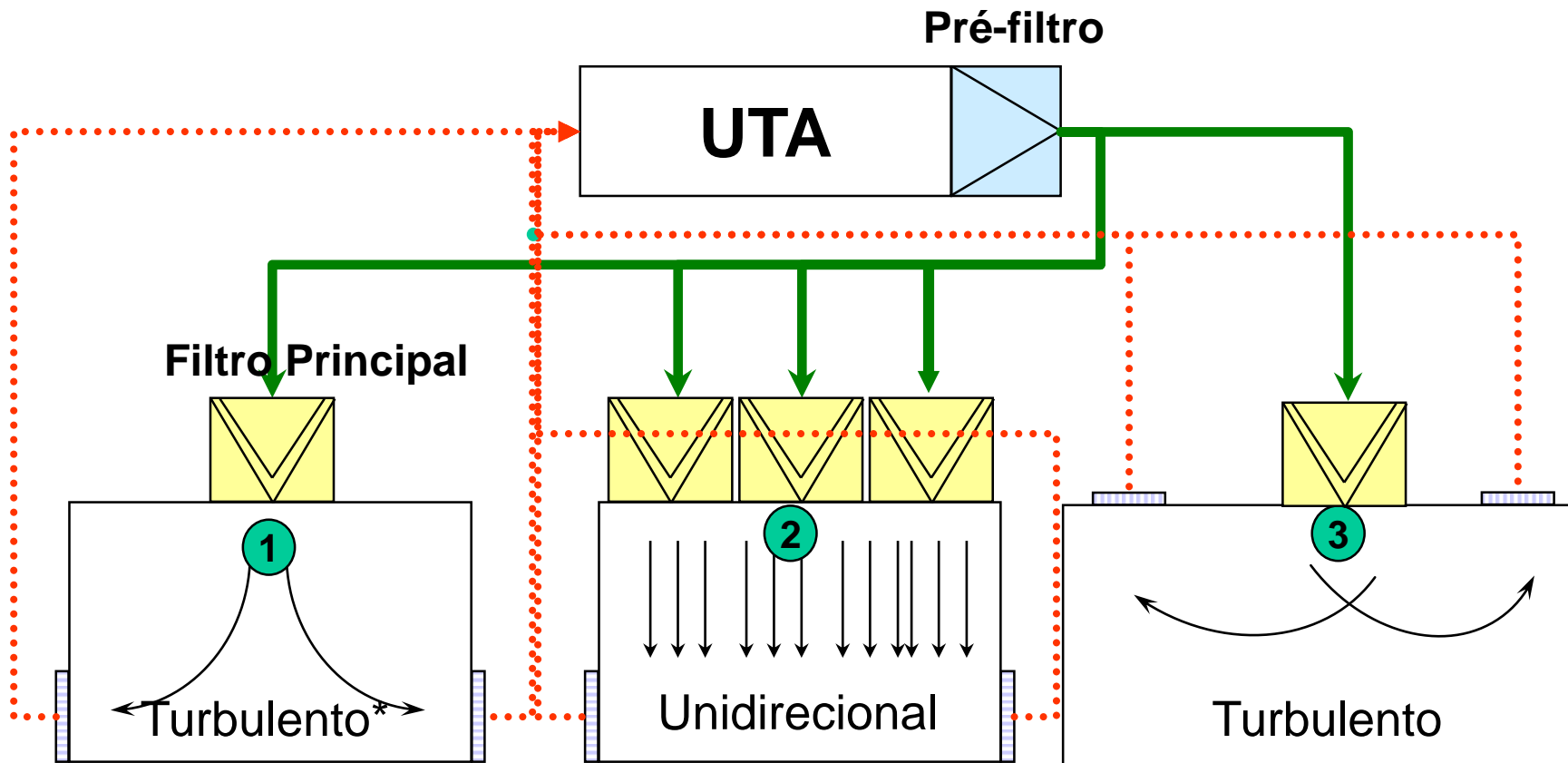
Limites Microbianos

Limites recomendados para avaliação da contaminação microbiológica das áreas limpas* durante as operações

Grau	Amostra de Ar CFU/m ³	Placas (diâmetro de 90 mm) cfu/4 horas ¹	Placas de contacto (diâmetro de 55 mm) cfu/placa	Impressão de luva de 5 dedos cfu/luva
A	<1	<1	<1	<1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

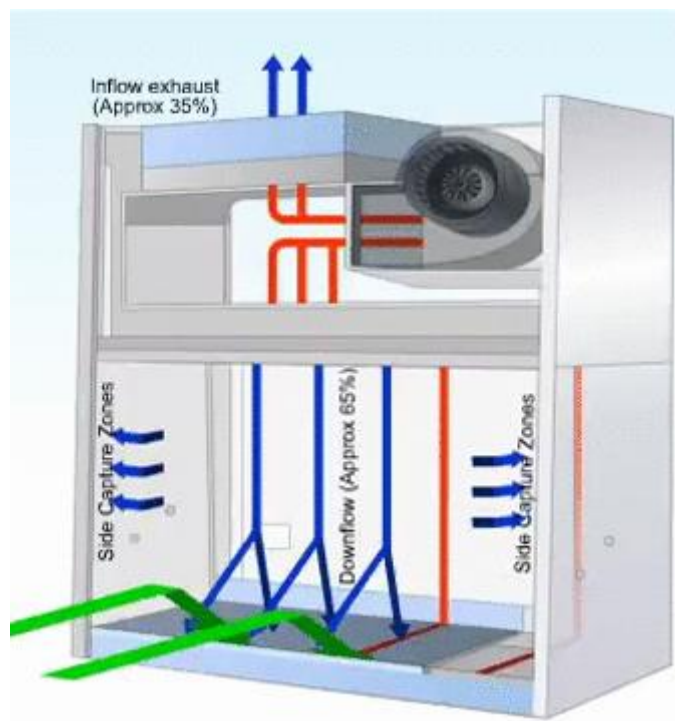
1. Placas individuais de sedimentação podem ser expostas por menos de 4 horas.

Insuflamento: Padrões de fluxo de ar

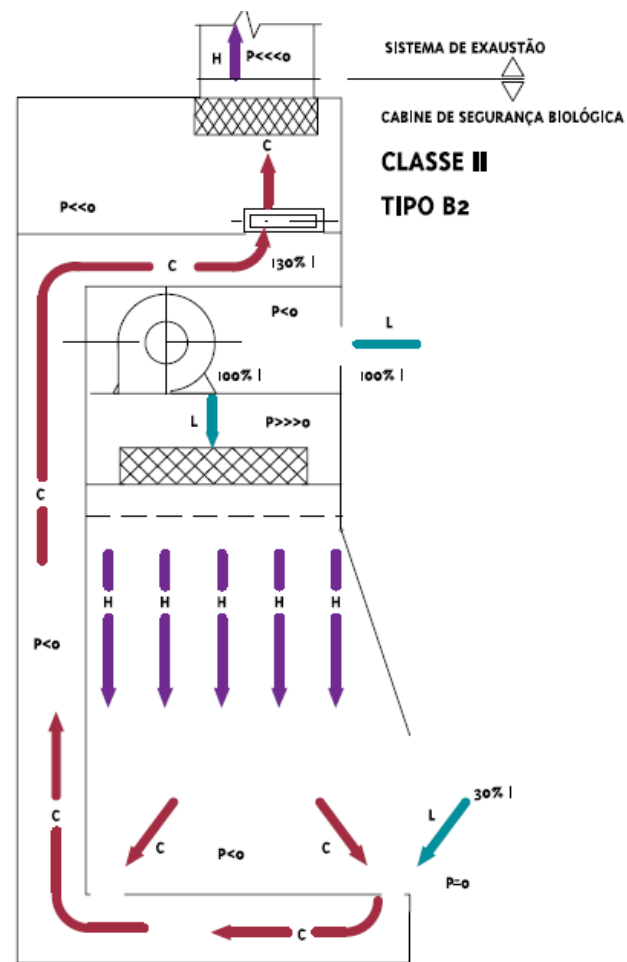


*RDC 55/15 (BP de Tecidos) - Art. 86., VI, § 3º: Obrigatório para sala de criopreservação e armazenamento em nitrogênio líquido

Cabines de segurança – fluxo de ar



Classe II A



filtro HEPA antes de deixar a cabine

Conceito de diferencial de pressão

O diferencial de pressão deve ser de magnitude suficiente para garantir a contenção e prevenção de inversão de fluxo, mas não deve ser tão alto que crie problemas de turbulência.

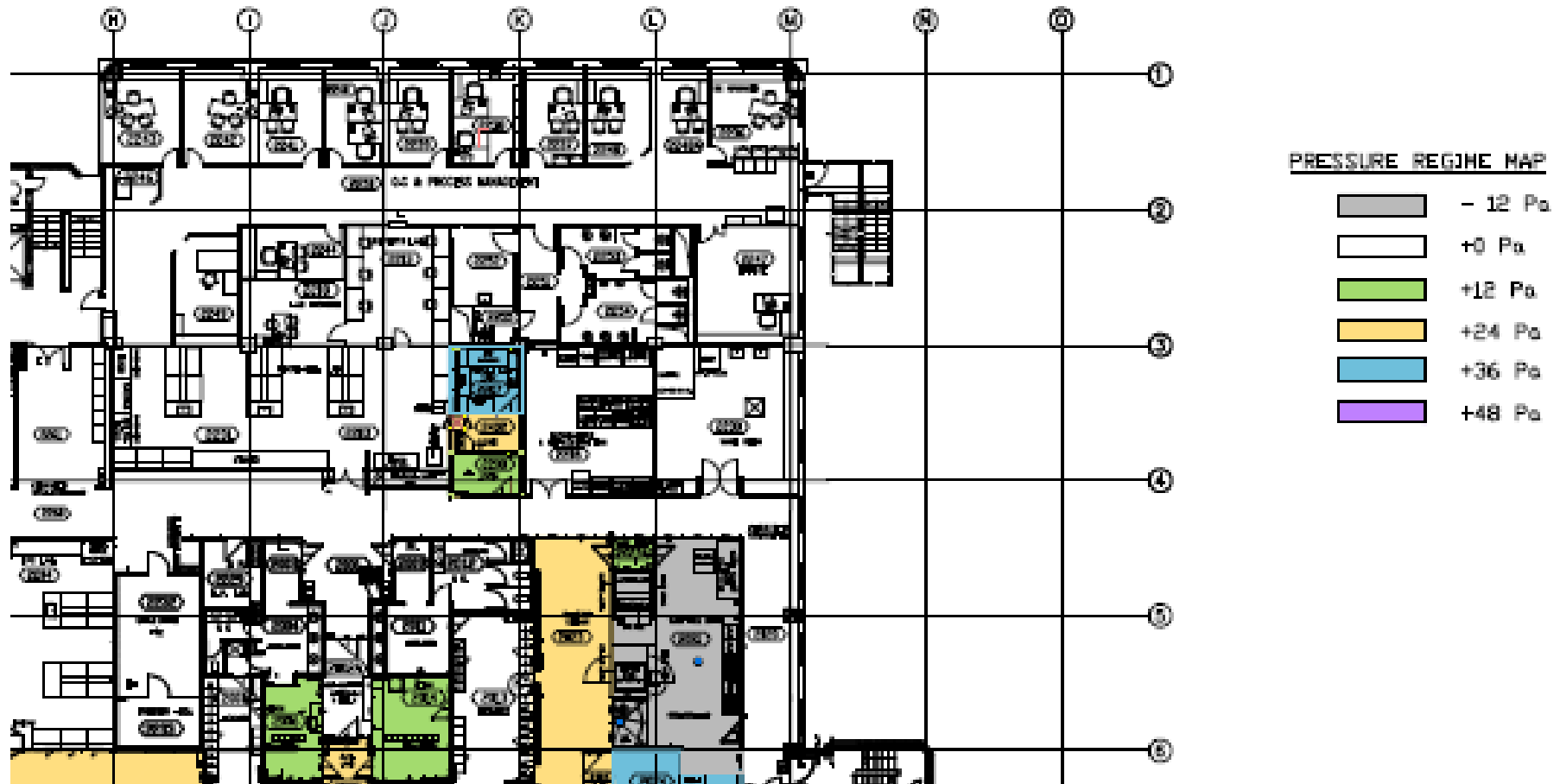
Fonte: OMS TRS961 - 2011, Anexo 5

Conceito de diferencial de pressão

Um diferencial de pressão de 15 Pa é normalmente utilizado para alcançar a contenção entre duas diferentes zonas adjacentes, mas pressões entre 5 e 20 Pa pode ser aceitável.

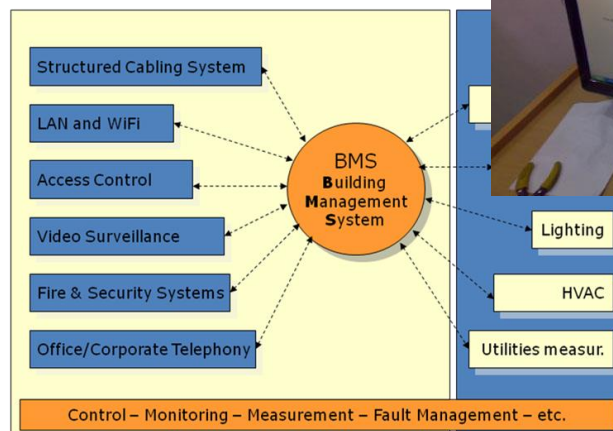
Nota: baixos diferenciais de pressão podem ser aceitos quando antecâmaras (do tipo “pia” ou “bolha”) são usados para segregar áreas

Diferenciais de Pressão: como avaliar?

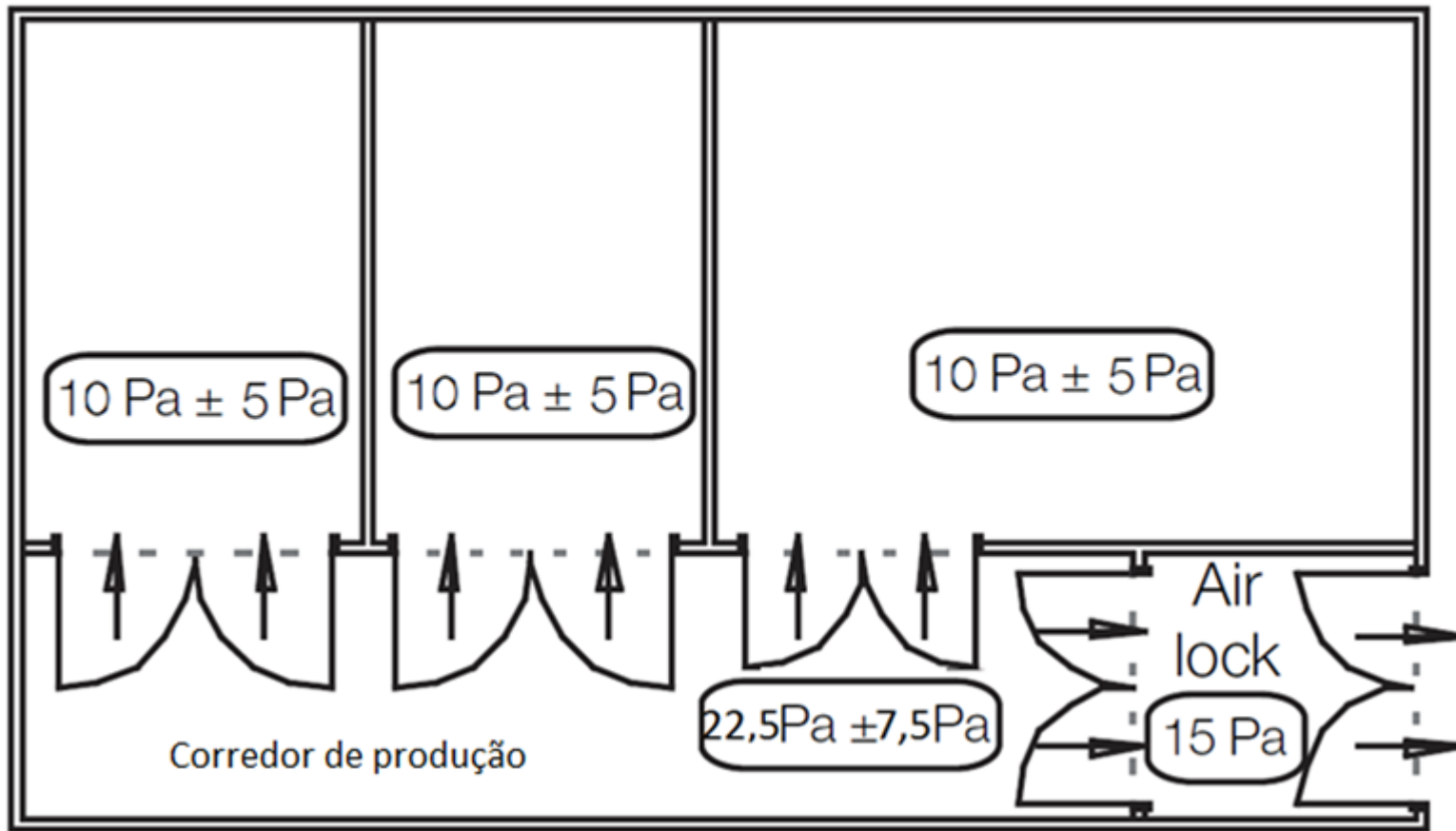


Diferenciais de Pressão: como avaliar?

- Os medidores de pressão devem possuir uma faixa e graduação de medição que permita a leitura adequada.
- Faixas de operação de rotina e limites de alerta e ação devem ser estabelecidos e estarem disponíveis nos pontos de verificação.



Exercício: julgar se o projeto da área produtiva está correto



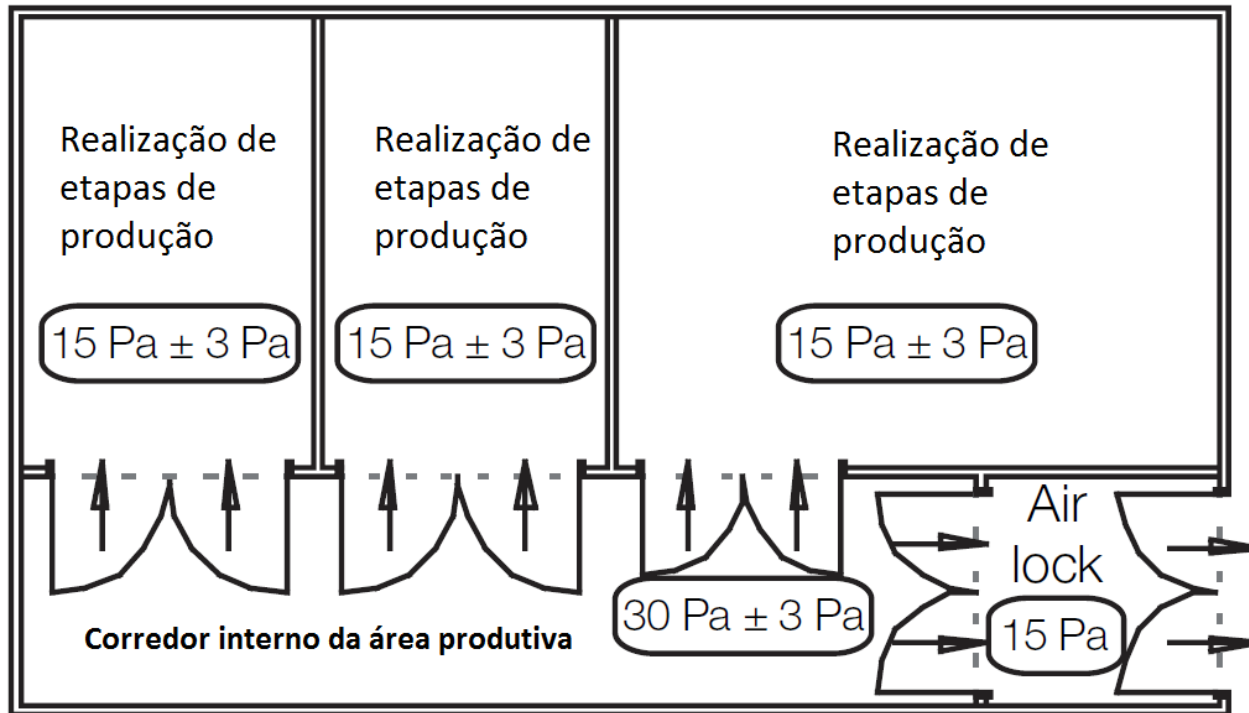
Escolha das Cascatas de Pressão e Ar

A escolha da cascata de pressão e direção do fluxo de ar deve ser realizada considerando o produto e/ou o método produtivo empregado.

Cascata de Pressão e Ar - Produtos

- **Sistema de contenção:** O corredor deve ser mantido em pressão superior que a sala de produção, e as salas de produção em pressão superior que a atmosférica (ex. não estéreis).
- **Sistema de proteção do produto:** a área de produção deve possuir pressão superior aos corredores, ou seja pressão maior nas áreas mais limpas (ex. estéreis)

Exercício - Cascata de Pressão de Ar e Produtos



Qual tipo de sistema?



Contenção



Proteção ao produto

Antecâmaras (*Airlocks*)

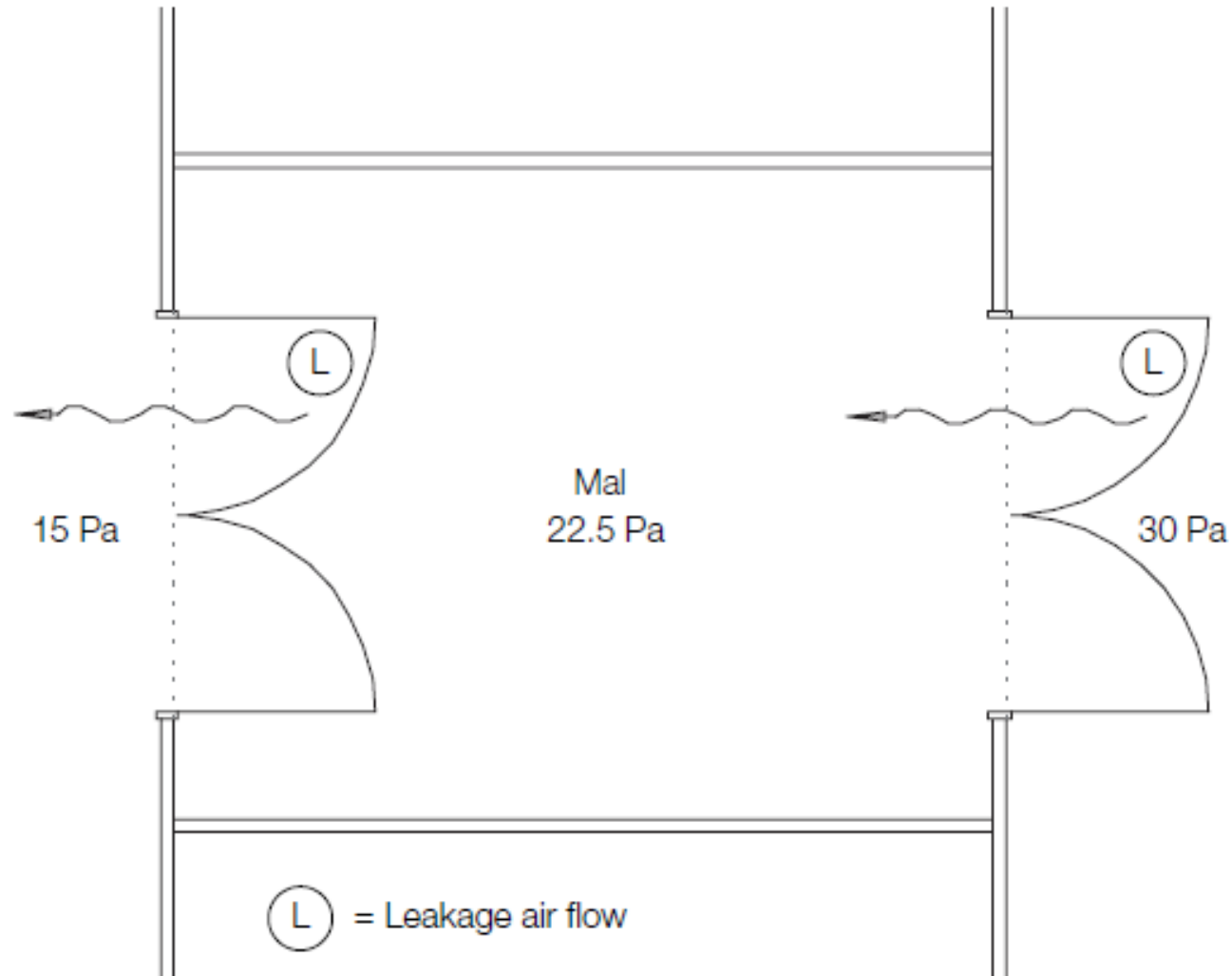
- Antecâmaras são projetadas e usadas para transito tanto de operadores (PAL) ou materiais (MAL)
- Antecâmaras podem ser importantes componentes no ajuste e manutenção de sistemas de cascatas de pressão e também para limitar a contaminação cruzada (OMS TRS961 - 2011, Anexo 5)

Tipos de Antecâmaras

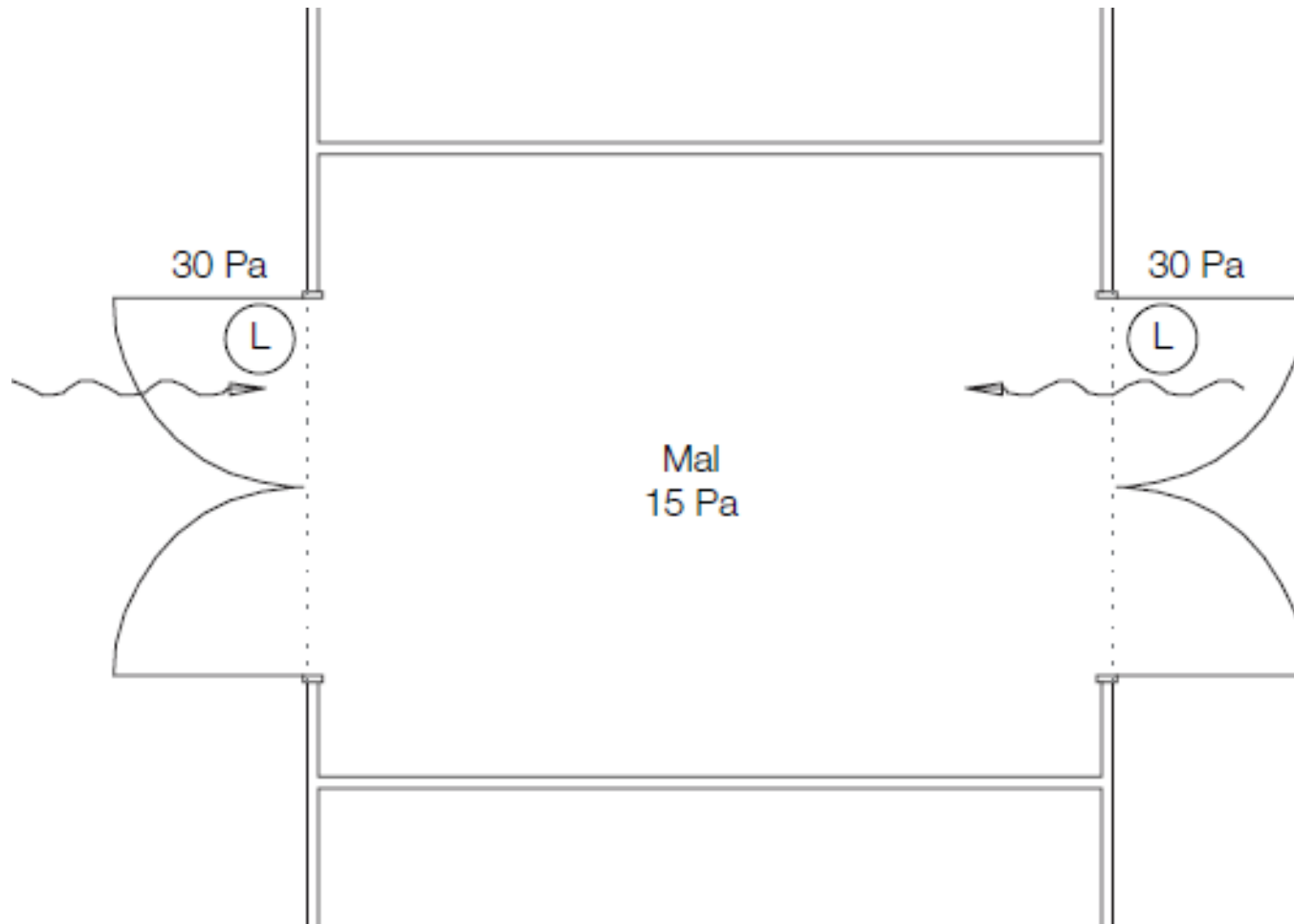
Há basicamente três tipos de antecâmaras, que são classificadas de acordo com seus padrões de fluxo de ar. São elas:

- Cascata
- Pia
- Bolha

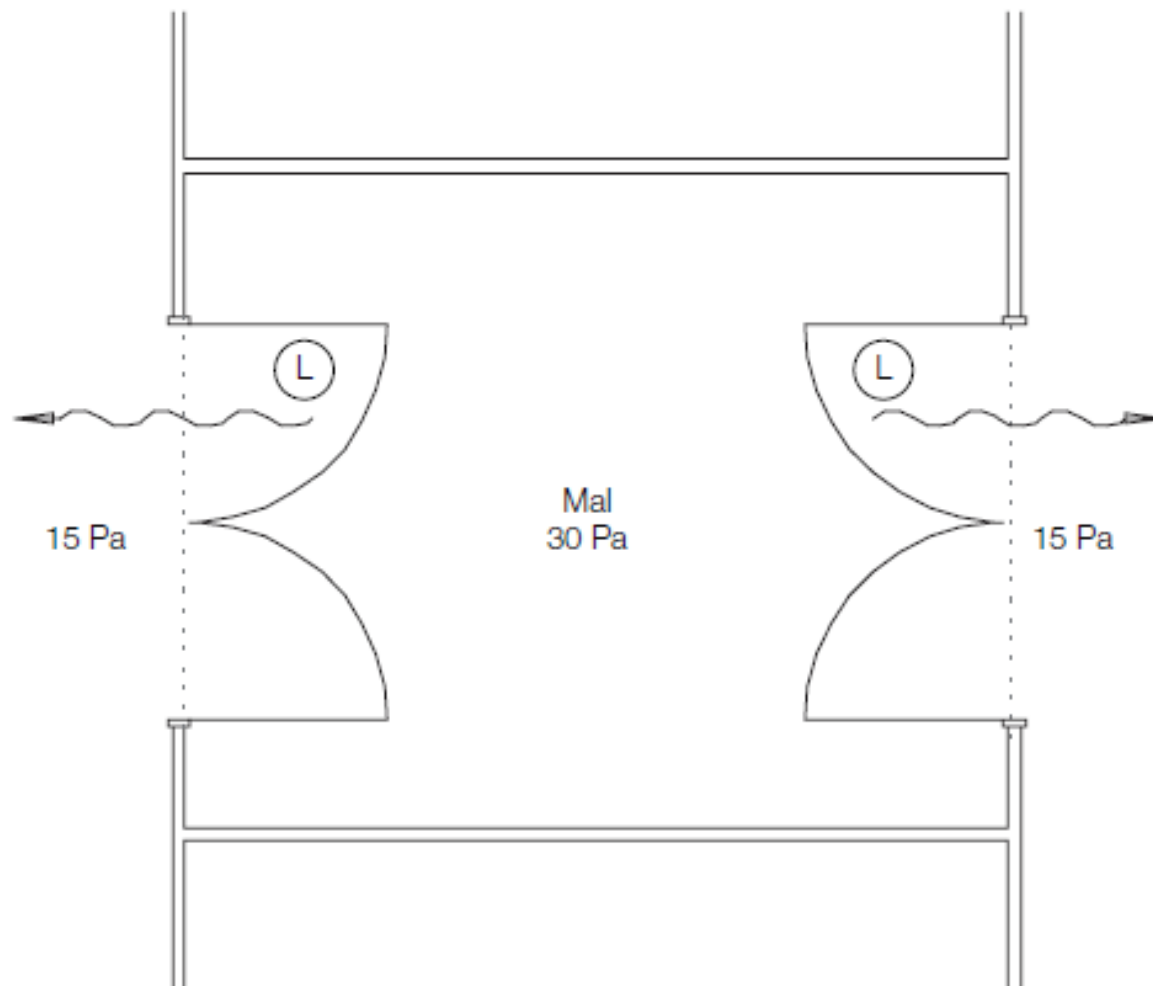
Antecâmara - Cascata



Antecâmara – Pia/Ralo



Antecâmara - Bolha



Caixas de Passagens

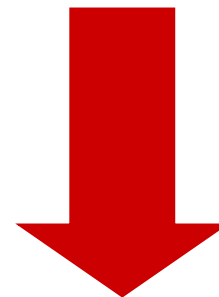


Caixas de passagens (*pass-boxes* (PB) ou *pass-through-hatches* (PTHs)) também podem ser usadas para separar duas áreas com diferentes classificações. Há dois tipos, chamadas de caixas de passagem dinâmicas (há abastecimento e extração de ar) e caixas de passagem passivas. Caixas de passagem dinâmicas podem funcionar como “antecâmaras” do tipo bolha, pia ou cascata.



Número de trocas de ar X grau da área

Grau	No. de trocas de ar/h*
D (ISO 8 ou classe 100.000)	5-48
C (ISO 7 ou classe 10.000)	60-90
B (ISO 5 ou classe 100)	240-480
A (ISO 5 ou classe 100)	240-480



Mais que 20/hora

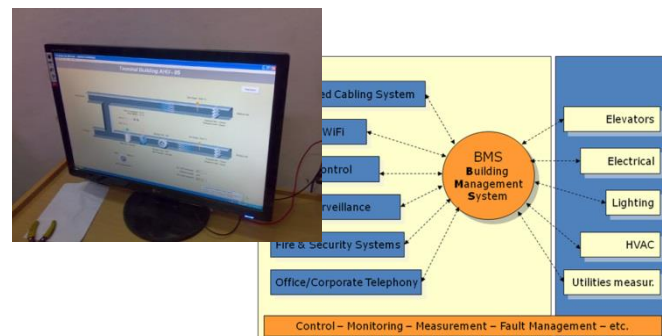
- Art. 319. da RDC 17/10

- Item 3.1.2.2 Resolução nº 9/ANVS – 1999 (Regulamento técnico para BPF de Bolsas de Sangue)

* Valores apenas para referência, uma vez que dependem do tamanho da sala, equipamentos nela presente, elementos filtrantes existentes no AVAC etc.

Temperatura e Umidade

- Onde apropriado, devem ser controladas e monitoradas a temperatura e a umidade relativa.
- Registros periódicos devem ser realizados, onde pertinente.
- Quando apropriado, devem ser definidos limites de alerta e ação para temperaturas e umidades.
- Áreas devem ser qualificadas periodicamente (distribuição de temperatura e umidade)



Componentes da UTA (Desumidificação)

As funções de desumidificação normalmente é realizada de forma simultânea nos trocadores de calor das UTA.



Dessecantes químicos contendo sílica ou cloreto de lítio são aceitáveis, contanto que não se tornem fontes de contaminação (TRS 961 – anexo 5: 4.9.17).

Componentes da UTA (umidificação)

Devem ser evitados umidificadores, se possível, uma vez que podem ser fonte de contaminação (ex.: crescimento microbiano).

Quando são requeridos, a umidade deve ser fornecida por meios adequados, tais como injeção de vapor nos dutos. Uma avaliação da possibilidade de contaminação de produtos deve ser feita quando vapor for requerido para fins de umidificação.



Introdução de vapor de água em uma UTA

(TRS 961 – anexo 5 – item 4.9.9) Slide 51 de 128

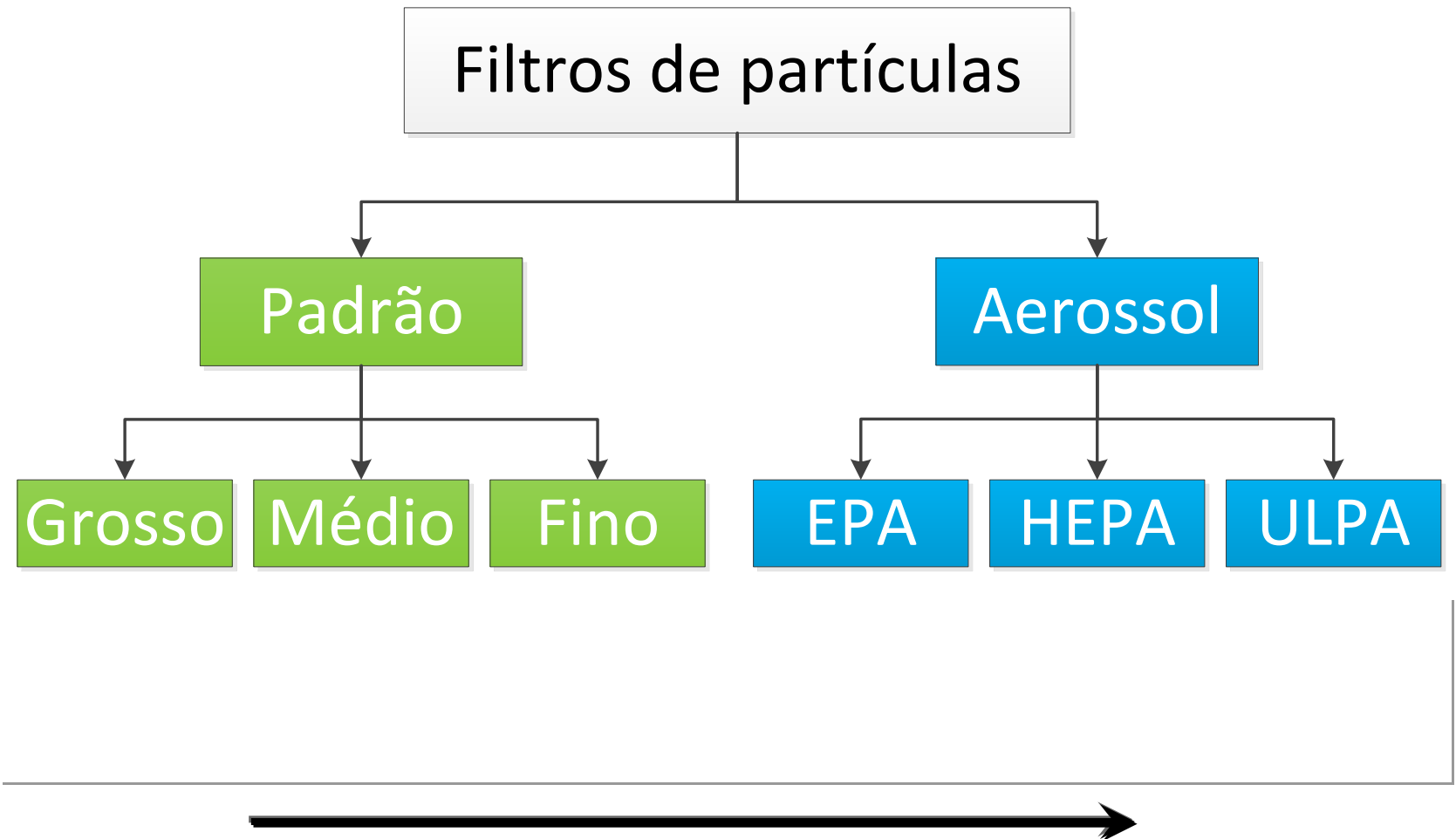
Componentes da UTA (filtros)

A filtragem do ar está quase sempre presente, com objetivo prover ar com níveis aceitáveis de contaminantes ao interior de uma instalação.

Exemplos de outras resoluções que tratam de qualidade de ar:

- RDC 17/2010 (BPF de medicamentos) - Art. 132.
- RDC 69/14 (BPF de insumos farmacêuticos) – art. 44
- Resolução nº 9/MS/ANVS de 1.999 (BPF de Bolsas de Sangue) - Item 3.1.2
- RDC 23/11 - Dispõe sobre o regulamento técnico para o funcionamento dos Bancos de Células e Tecidos Germinativos e dá outras providências. – Art. 56, 56, 58, 59...
- Resolução nº 9/MS/ANVS de 1.999 (BPF de Bolsas de Sangue) - Item 3.1.2
- RDC 16/13: Produtos para saúde – item 5.1.3.

CLASSES DE FILTROS



FILTROS G, M e F

NBR 6401:1980		EN 779:2002 ABNT NBR – 16401:2008		EN EN 779:2012 ABNT NBR 16101:2012	
<i>Nomenclatura</i>	<i>Eficiência (%)</i>	<i>Nomenclatura</i>	<i>Eficiência (%)</i>	<i>Nomenclatura</i>	<i>Eficiência (%)</i>
GO	30 - 59	G1	$50 < A_m < 65$	G1	$50 \leq A_m \leq 65$
G1	60 - 74	G2	$65 < A_m < 80$	G2	$65 \leq A_m < 80$
G2	75 - 84	G3	$80 < A_m < 90$	G3	$80 \leq A_m < 90$
G3	85 e acima	G4	$90 < A_m$	G4	$90 \leq A_m$
F1	40 - 69	F5	$40 < E_m < 60$	M5	$40 \leq E_m < 60$
F2	70 - 89	F6	$60 < E_m < 80$	M6	$60 \leq E_m < 80$
F3	90 e acima	F7	$80 < E_m < 90$	F7	$80 \leq E_m < 90$
-	-	F8	$90 < E_m < 95$	F8	$90 \leq E_m < 95$
-	-	F9	$95 < E_m$	F9	$95 \leq E_m$

FILTROS E e H

EN 1822:2009		EN 1822:2002		ABNT NBR 6401:1980	
<i>Nomenclatura</i>	<i>Eficiência (%)</i>	<i>Nomenclatura</i>	<i>Eficiência (%)</i>	<i>Nomenclatura</i>	<i>Eficiência (%)</i>
E10	> 85	H10	> 85	A1	$85 \leq Ef \leq 94,9$
E11	> 95	H11	> 95	A2	$95 \leq Ef \leq 99,6$
E12	> 99,5	H12	> 99,5	-	-
H13	> 99,95	H13	> 99,95	A3 (HEPA)	$Ef > 99,7$
H14	> 99,995	H14	> 99,995		

Nota: MPPS: most penetrating particle size (tamanho de partícula mais penetrante – 0,3 micrometros, testadas conforme teste de DOP) – valores para eficiência global

RETENÇÃO DOS FILTROS

Classe do filtro	Exemplo de Partícula	Tamanho
G1	Cabelo	20 - 200 μm
M5	Pólen	10 - 100 μm
M6	Esporos	10 - 25 μm
E11	Neblina de óleo	0,3 - 5 μm
E12	Bactéria	0,2 - 25 μm
H13	Fumaça de tabaco	0,01 - 1 μm

FILTROS



Filtro primário (filtro grosso)



Filtro Secundário (Fino)

Filtro Terciário ou Final (HEPA)



Pré-Filtros

Filtros – Exemplos de Aplicações Comerciais

APLICAÇÃO TÍPICA	CLASSE
Supermercados e centros comerciais	G4
Escritórios, <i>call center</i> , consultórios, aeroporto	F5
Biblioteca e museu (exposição e depósito de obras sensíveis)	G3 + F8
Teatro, cinema e salas de aulas	F5
Hotel 3 estrelas ou mais	F5
Residências	G3

Fonte: ABNT NBR 16401-3

Níveis de proteção para não estéreis (OMS)

Exemplos de níveis de proteção

Níveis	Condição	Exemplos de áreas
Nível 1	Geral	Áreas Gerais com organização e manutenção normais onde não há risco de contaminação do produto. Ex. almoxarifado
Nível 2	Protegida	Área protegida na qual são tomadas precauções para proteger as matérias-primas ou o produto de contaminação direta ou indireta ou degradação. Ex. Embalagem secundária, primeiro estágio de troca de roupas
Nível 3	Controlada	Área controlada em que condições ambientais estão definidas, controladas e monitoradas para prevenir contaminação ou degradação de matérias-primas ou produtos. Ambientes em que há exposição das matérias-primas, componentes ou produto ao ambiente, assim como áreas de lavagem de equipamentos e de armazenamento de partes de equipamentos que têm contato com o produto

Fonte: OMS - TRS 961, 2011 - Annex 5



Exemplos de níveis de proteção e Filtração recomendada para não estéreis - OMS

Níveis	Exemplos de áreas
Nível 1 (geral)	Somente filtros primários (Ex. filtro EN 779 G4)
Nível 2 (protegida)	Áreas protegidas operando com ar 100% renovado: filtros primário e secundário (Ex. Filtros EN 779 G4 + F8 ou F9)
Nível 3 (controlada)	Plantas operando com ar recirculado, aumentando o risco de contaminação cruzada: filtros primário, secundário e terciário (Ex. filtros EN 779 G4 + F8 + EN 1822 H13). Para áreas operando com ar 100% renovado – sem recirculação - é aceito apenas filtros G4 + F8 ou F9)

Fonte: WHO - TRS 961, 2011 - Annex 5

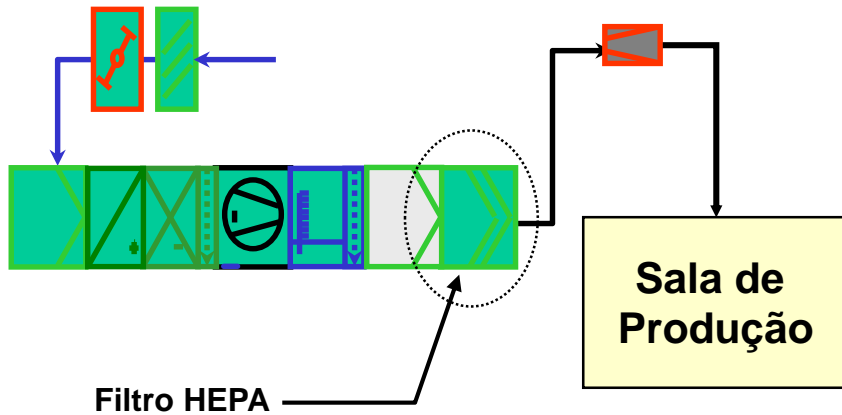


Exemplos de Filtração recomendada para áreas de estéreis

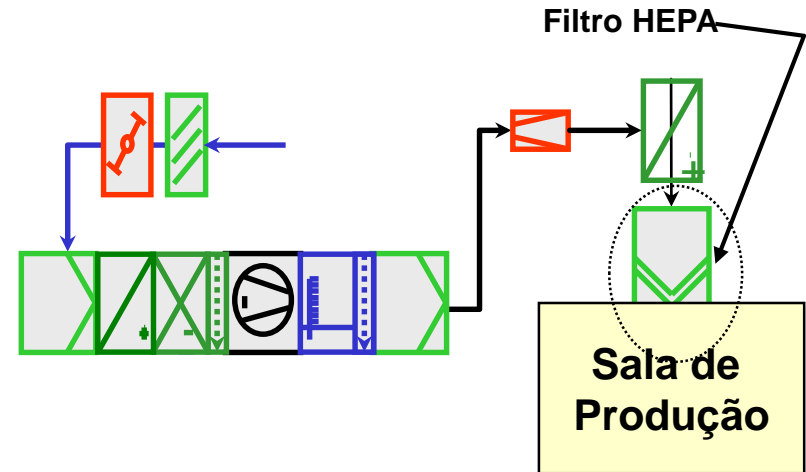
Classificação da área	Forma de operação das áreas	Filtração mínima recomendada
Grau D	Áreas produtivas operando com 100% de ar renovado;	G4 e F8
Grau D	Áreas operando com ar recirculado mais ar fresco, e que há risco de contaminação cruzada;	G4, F8 e H13 (filtro HEPA pode estar localizado terminalmente ou na UTA)
Grau C	Áreas operando com ar recirculado ou 100% renovado;	G4, F8 e H13 (filtro HEPA pode estar localizado terminalmente ou na UTA)
Grau A ou B	Áreas operando com ar recirculado ou 100% renovado;	G4, F8 e H13 (Filtro HEPA deve estar instalado terminalmente)

Posição de filtros finais

UTA contendo o filtro final



Filtro final na posição terminal



LIMPEZA E MANUTENÇÃO DOS COMPONENTES DO SISTEMA DE AR

COMPONENTE	PERIODICIDADE
tomada de ar externo unidades filtrantes (filtros grossos)	limpeza mensal ou descarte em maxi 03 meses
bandeja de condensação	mensal
serpentina de aquecimento serpentina de resfriamento umidificador	desencrustação semestral e limpeza trimestral
ventilador	semestral
plenum de mistura casa de máquinas	mensal

ANVISA RE 9 - 2003 Padrões Referenciais de Qualidade do Ar Interior, em ambientes climatizados artificialmente de uso público e coletivo.

MONITORAMENTO DOS FILTROS DE AR

Periodicidade

- Dados históricos de um período de monitoramento mais intensivo.
- Desvio detectado nos filtros devem ter seu impacto investigado e registrado.

VIDA ÚTIL DOS FILTROS HEPA

Depende de:

- *condições ambientais:*
 - nível de limpeza das salas atendidas;
 - contaminação do ar externo;
 - porcentagem de ar externo.

- *condições da instalação:*
 - eficiência dos pré-filtros;
 - vedação dos dutos.

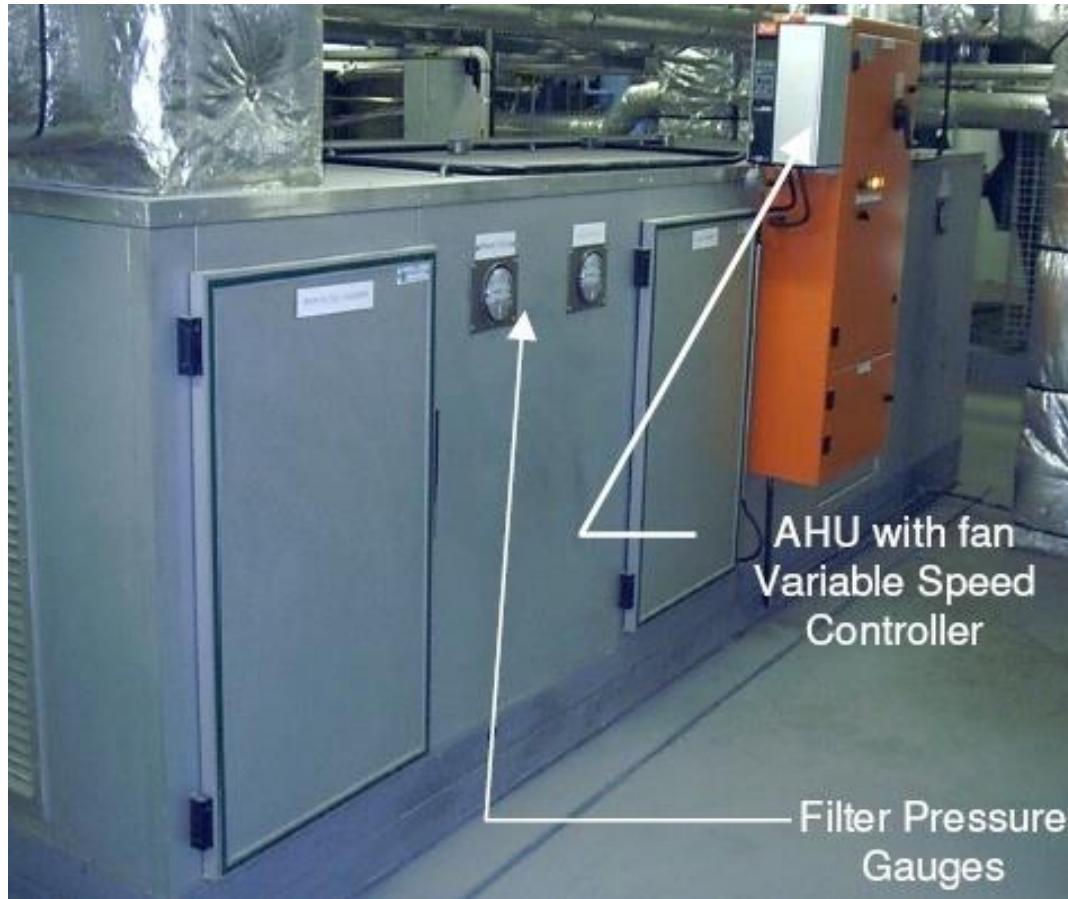
- *condições de manutenção da instalação:*
 - vigilância e troca dos pré-filtros;
 - manutenção e limpeza da central de tratamento de ar.

MONITORAMENTO DOS FILTROS DE AR

CATEGORIA	PRESSÃO DE SATURAÇÃO*
grosso	até 250 Pa
fino	até 400 Pa
HEPA	até 600 Pa

***consultar sempre o manual do fornecedor**

MONITORAMENTO DOS FILTROS DE AR



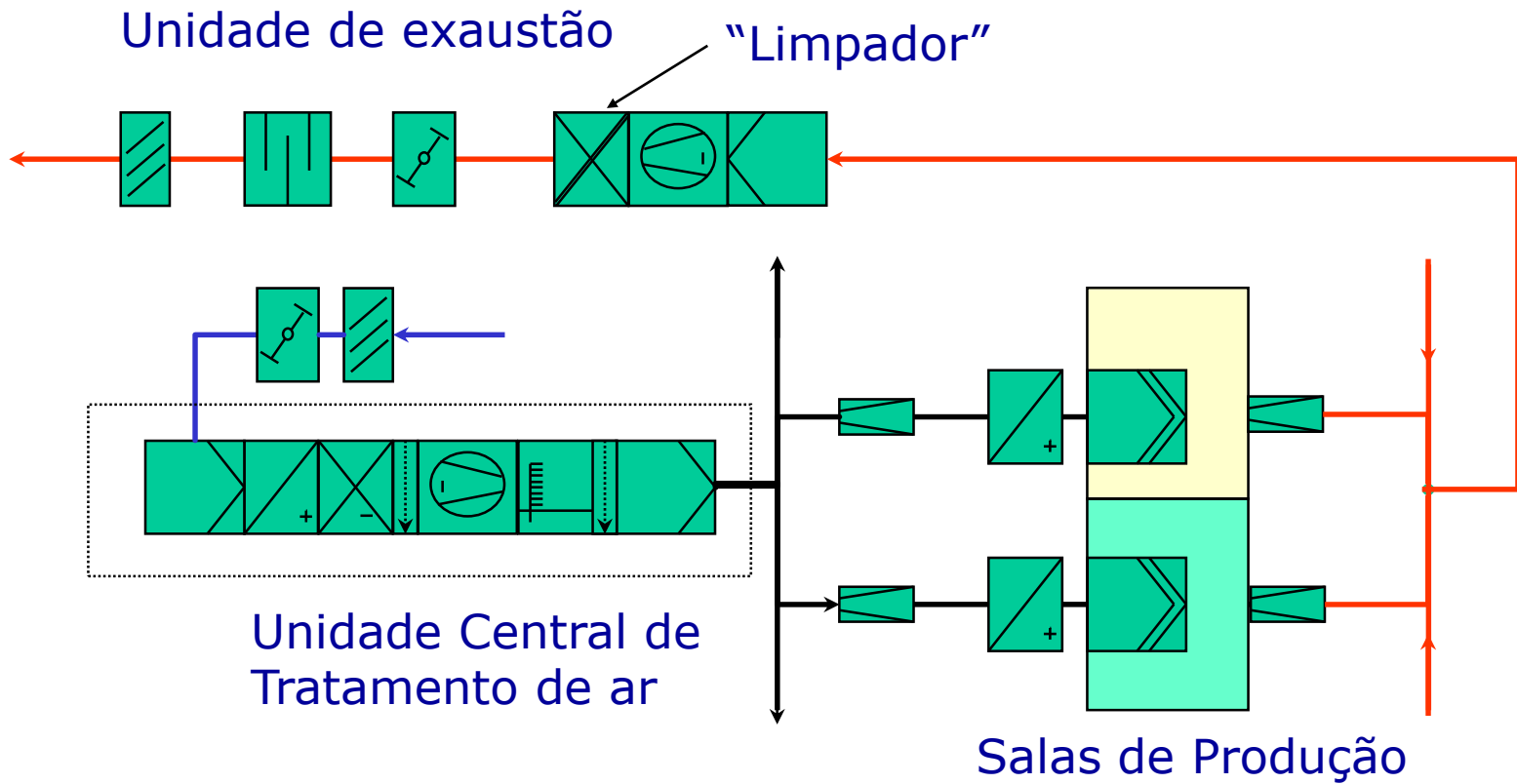
Recirculação de ar

O ar filtrado que entra em uma sala de produção pode ser:

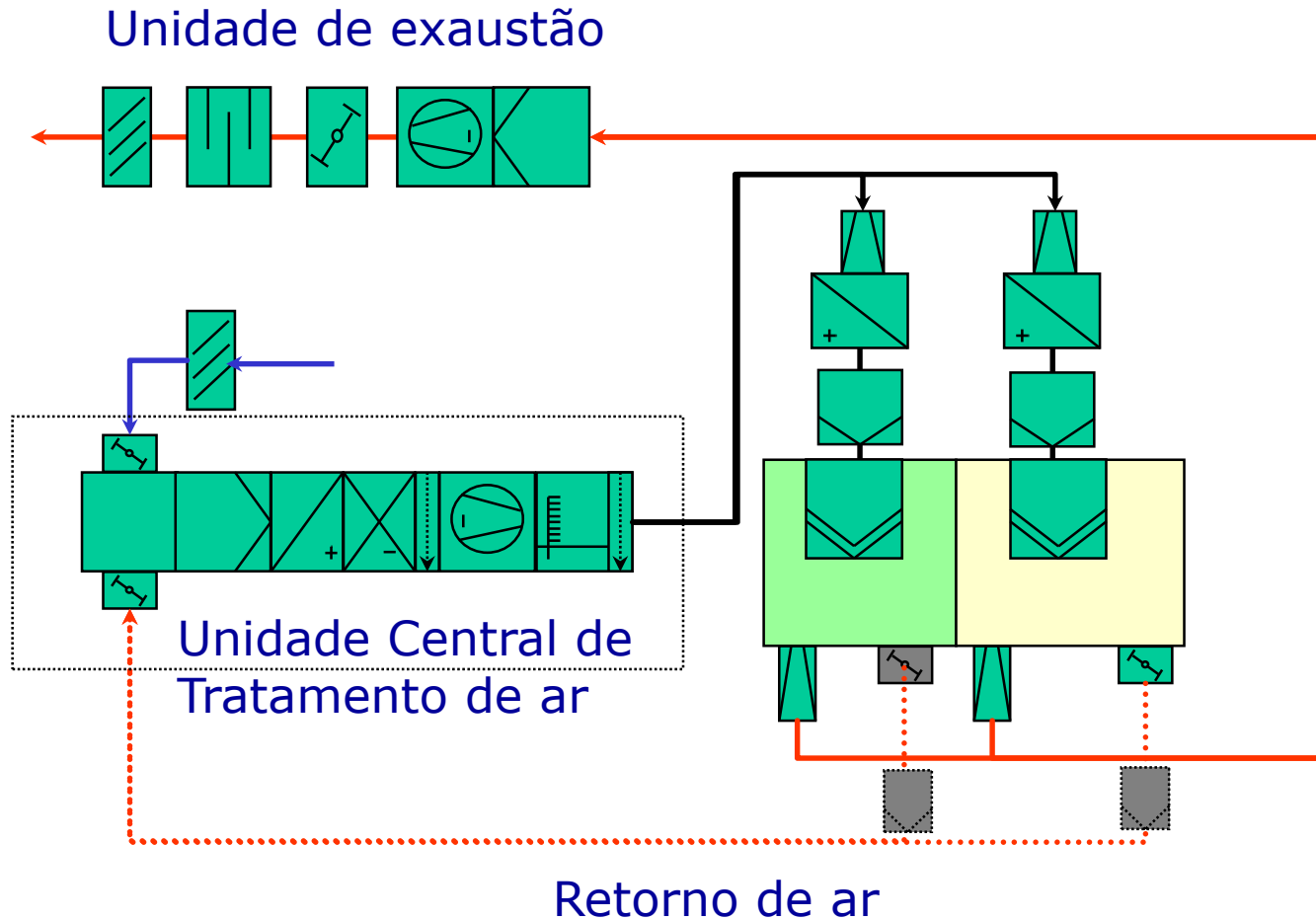
- 100% de exaustão ou
- uma proporção recirculada
 - Aspectos de GMP
 - Razões econômicas e ecológicas



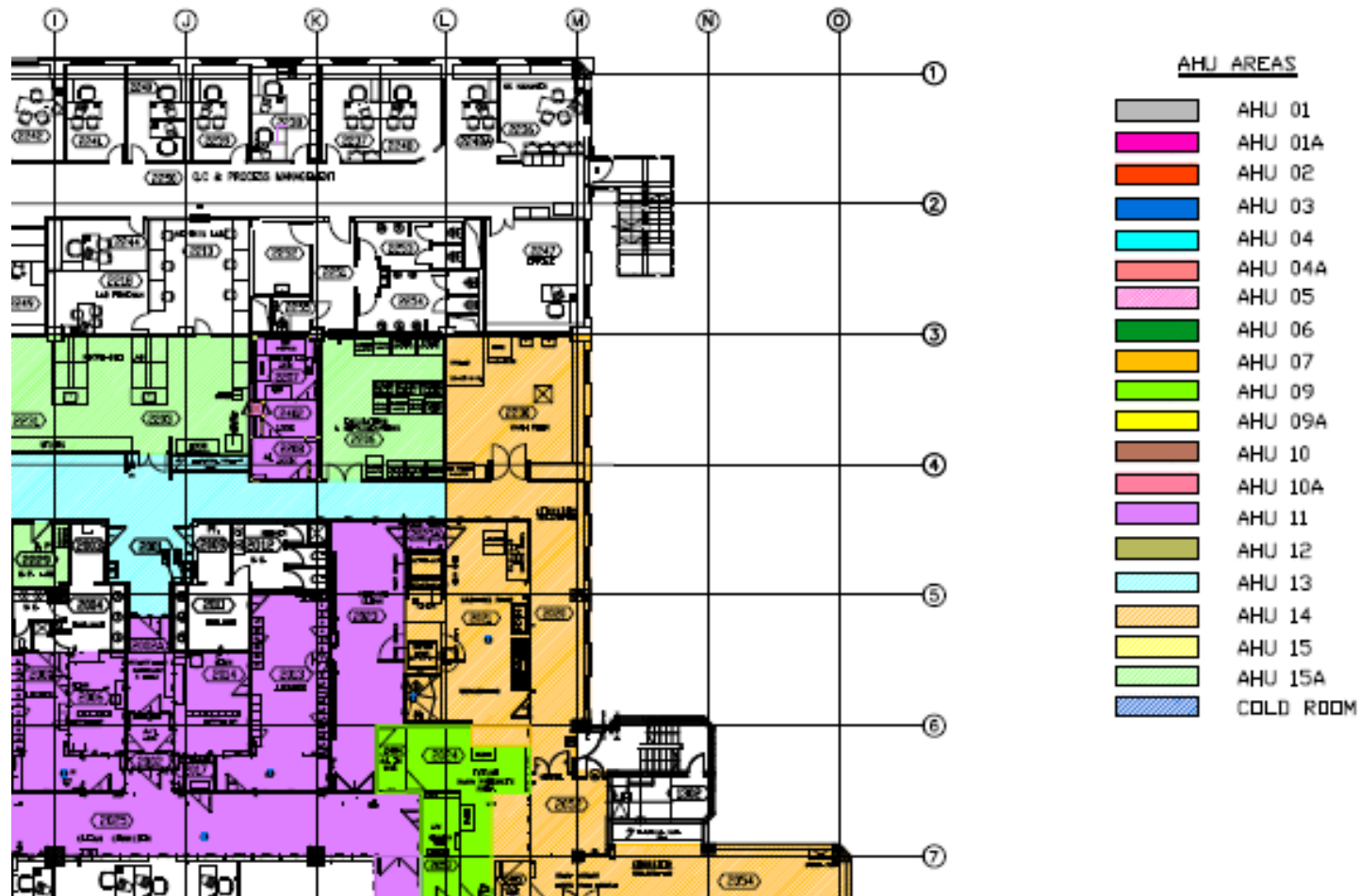
Renovação de 100% de ar



Ar recirculado + ar fresco



Distribuição da UTA e recirculação do ar



Sistemas Fechados



RABS



glove box



Isolador

Controle de Geração de Pó

- Sempre que possível, contaminações por pó ou vapor devem ser removidos na sua fonte de geração (o mais próximo possível).
- Extratores em pontos de uso devem ser empregados (pontos de ventilação ou cabines de captura).

Extratores em pontos de uso podem ser na forma de extratores de alta velocidade fixos ou braços articulados.

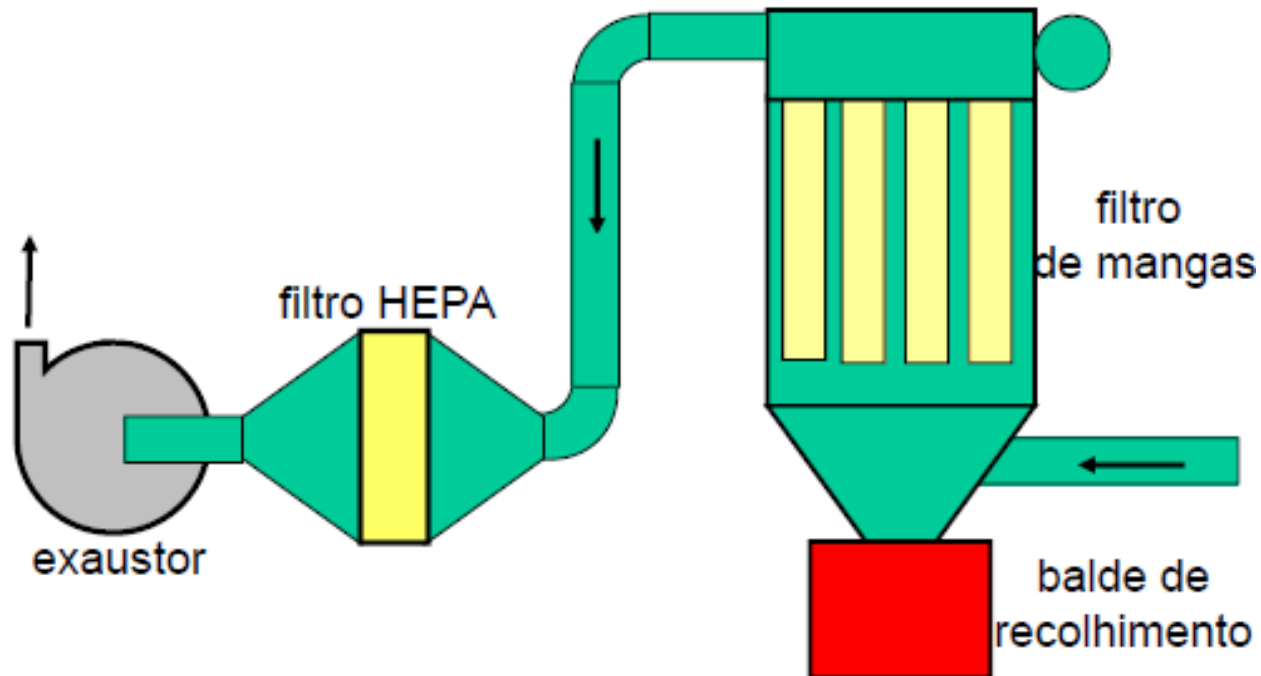


Proteção do ambiente

- O descarte do ar coletado em equipamento e áreas produtivas ou proveniente de sistemas de extração carregam grande quantidade de pó. Dessa forma, o ar deve ser filtrado para prevenir contaminação ambiental.
- Quando os pós não altamente potentes, filtros finais no sistema de exaustão devem ser finos, com classificação F9 de acordo com a EN 779.

Ar Descartado

Elementos filtrantes - Exemplo



MATERIAIS DE CONSTRUÇÃO ÁREAS FÍSICAS

Há diversos tipos de materiais de acabamento disponíveis comercialmente, que devem ser selecionados considerando as necessidades do processo e também as suas resistências aos processos produtivos e de limpeza. Alguns exemplos são:

MATERIAL	UTILIZAÇÃO
Aço inox	Revestimento de paredes e bancadas;
Aço galvanizado pintado	Revestimento de paredes;
Laminado melamínico (fórmica)	Revestimento de paredes e bancadas
Epóxi	Revestimento de paredes e piso;
Vinil	Revestimento de piso;
Alumínio anodizado	Revestimento de portas e cantos;
Vidro	Janelas e divisórias
Silicone	Vedação de juntas.

Discussão da RDC 55/15 – Boas Práticas em Tecidos humanos para uso terapêutico



AMBIENTE LIMPO – RDC 55/15

Ambiente limpo: ambiente com controle ambiental definido em termos de contaminação por partículas viáveis e não viáveis, construído e utilizado de maneira a minimizar a introdução, geração e retenção de partículas no seu interior, no qual outros parâmetros relevantes, como, por exemplo, temperatura, umidade e pressão, são controlados conforme necessário.

RDC 55/15 – Boas Práticas em Tecidos humanos para uso terapêutico

Art. 141. A manipulação e exposição dos tecidos durante o processamento devem ocorrer em um ambiente com qualidade do ar com contagem de partículas equivalente classificação **ISO 5** (em operação), circundado por um ambiente com classificação **ISO 8** (em operação).

Exceção:

Art. 143. No caso do Banco de Tecidos manipular **somente tecidos oculares e membrana amniótica para a finalidade oftalmológica**, a manipulação e exposição desses tecidos durante o processamento devem ocorrer em um ambiente com qualidade do ar com contagem de partículas equivalente a classificação ISO 5 (em operação), **não sendo necessários o ambiente ISO 8 circundante**, o vestiário de barreira e a antecâmara.

RDC 55/15 – Boas Práticas em Tecidos humanos para uso terapêutico

Art. 89. A classificação do ar para as condições ISO é dada na Tabela 1 do Anexo I.

Tabela 1: Número máximo de partículas por m³ de ar em ambientes classificados ISO 5 e ISO 8 em Bancos de Tecidos.

NBR/ISO 14.644-1	nº máximo de partículas por m ³ de ar	
	≥0,5µm	≥5,0µm
ISO 5	3 520	29
ISO 8	3 520 000	29 300

Em operação

Alteração ISO 14644:2015

- Não há mais limite de partículas $> 5 \mu\text{m}/\text{m}^3$ nas salas limpas ISO classe 5, para fins de certificação.
- O motivo foram as limitações estatísticas e amostrais para medições de partículas em baixíssimas concentrações, bem como à perda potencial de partículas no sistema de medição, reduzindo a confiabilidade dos resultados obtidos.

Alteração ISO 14644:2015

Maximum concentration limits (particles M³ of air) for particles equal to and larger than the considered sizes shown below: (a)

ISO Classification Number(N)	0.1µm	0.2µm	0.3µm	0.5µm	1.0µm	5.0µm
ISO 1	b	10	d	d	d	e
ISO 2	100	24	10	d	d	e
ISO 3	1,000	102	35	d	e	e
ISO 4	10,000	2,370	1,020	352	83	e
ISO 5	100,000	23,700	10,200	3,520	832	d e f 29
ISO 6	1,000,000	237,000	102,000	35,200	8,320	293
ISO 7	c	c	c	352,000	83,200	2,930
ISO 8	c	c	c	3,520,000	832,000	29,300
ISO 9	c	c	c	35,200,000	8,320,000	293,000

5.0µm should be zero according to ISO/DIS 14644-1.2 Table 1 notes;

d) Sampling and statistical limitations for particles in low concentrations make classification inappropriate

e) ... Greater than 1 micron particles make classification at this particle size inappropriate due to potential particle losses in sampling system

f) Specify particle size in association with ISO Class 5, the marcoparticle descriptor M may be adapted.

Classificações destacadas foram excluídas

Descrição de Macro partículas - 14644:2015

Partículas $\geq 5.0\mu\text{m}$ são chamadas de macro partículas.

Quando a contagem de tais partículas for demandado pelas agencias reguladoras, deve ser utilizado o descritor M:

ISO $M(a; b); c$

Onde:

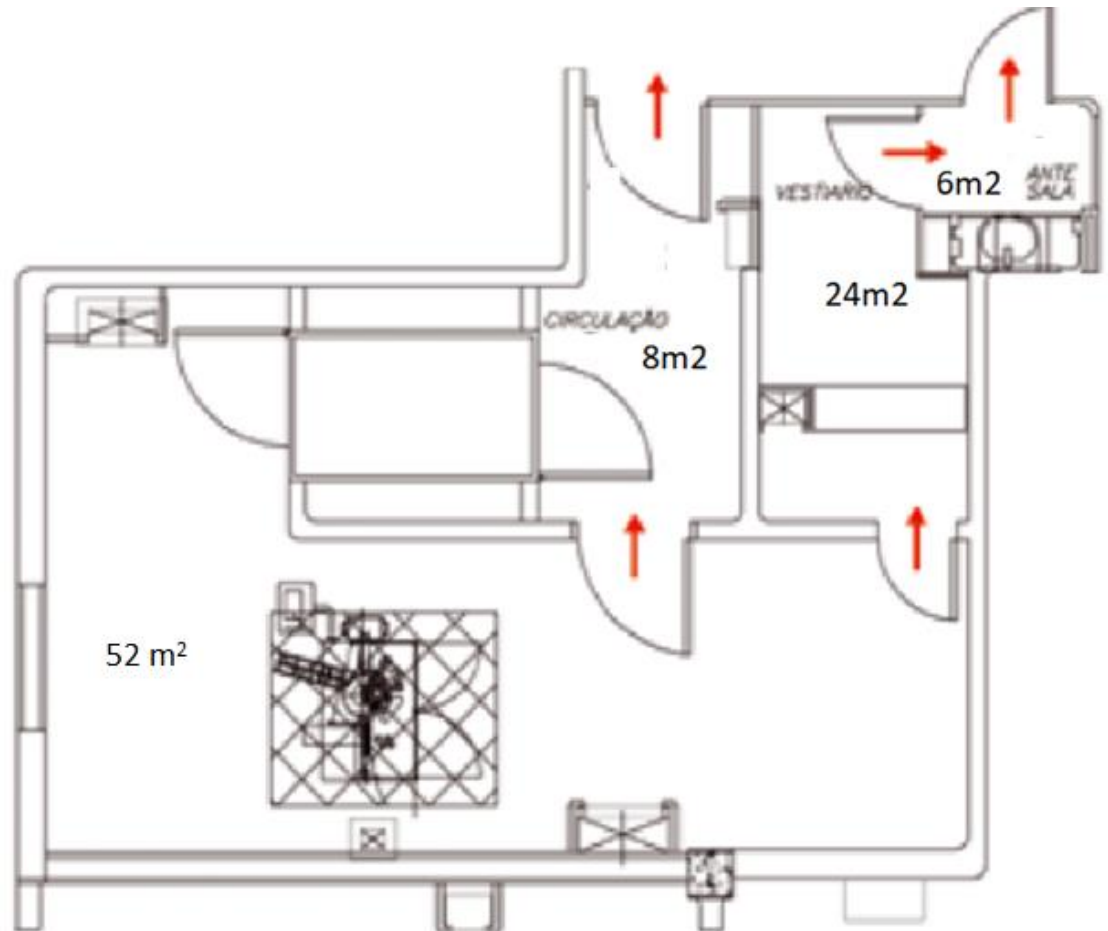
- a) É o máximo de macro partículas permitido (expresso em partículas/ m^3);
- b) É o equivalente ao diâmetro da macro partícula;
- c) É o método de medida empregado (normalmente o Light Scattering Airborne Particle Counter (LSAPC)).

Exemplo: Grau A em repouso para concentração de no máximo 20 particles/ m^3 de diâmetro $\geq 5.0\mu\text{m}$: **ISO M (20; $\geq 5.0 \mu\text{m}$); em repouso, LSAPC**

Procedimentos

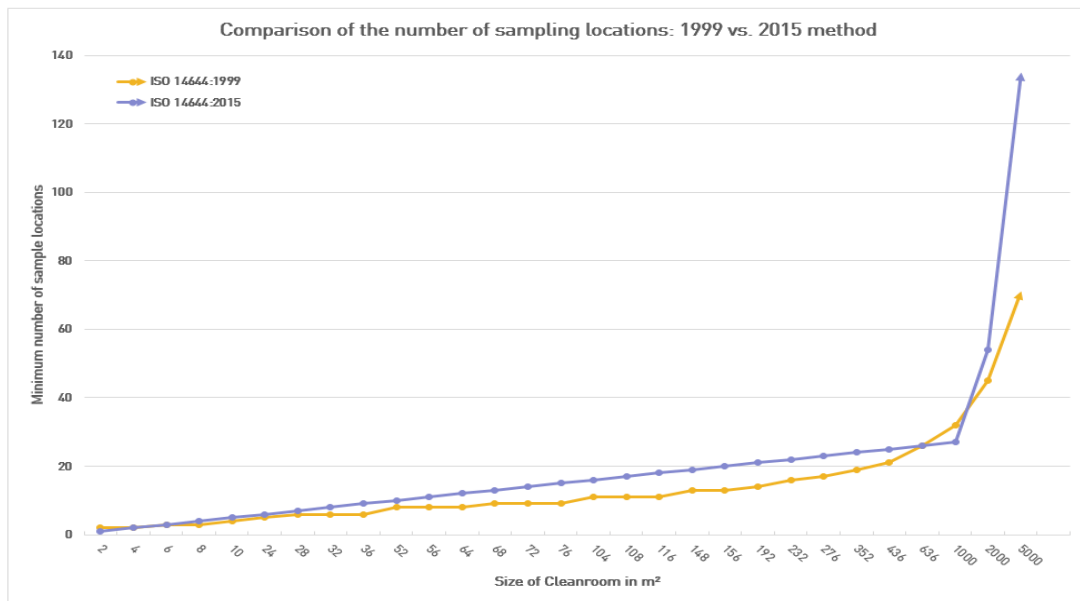
Deve haver um procedimento descrevendo os pontos de amostragem.

Quantos pontos?



Alteração ISO 14644:2015

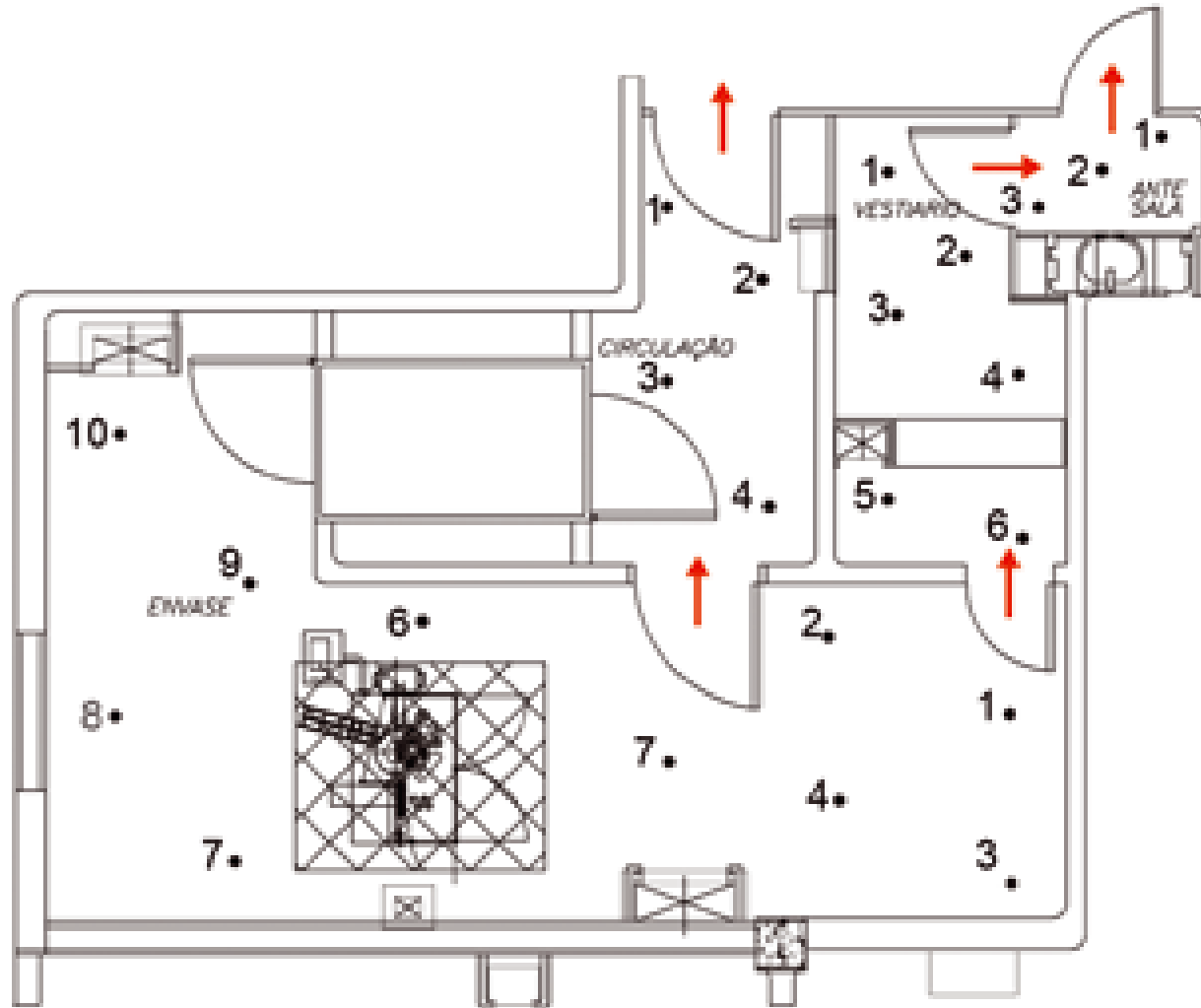
Número de pontos de amostragem: uma tabela foi criada e não mais será aceita a abordagem “raiz quadrada da área”. Isto resultou em um aumento do número de pontos de amostragem na maioria dos casos.



Area of cleanroom (m ²) less than or equal to	Min number of sample locations to be tested (NL)
2	1
4	2
6	3
8	4
10	5
24	6
28	7
32	8
36	9
52	10
56	11
64	12
68	13
72	14
76	15
104	16
108	17
116	18
148	19
156	20
192	21
232	22
276	23
352	24
436	25
500	26
1000	27
>1000	Equation A
Equation A ---- $N=27 \left[\frac{\text{Area}}{1000} \right]$	

Classificação de áreas

Contagem de Partículas não viáveis



Classificação das Áreas

- Pontos amostrados devem ser próximos às áreas de trabalho;

O equipamento (*discrete particle counter*) tem que registrar a dimensão e quantidade das partículas em cada ponto amostrado;



```
STORED DATA
#LOCATIONS= 4          #SAMPLES= 4
PROGRAM= Criogenesis

ID= MICRO FL - 15685      29/03/18
SAMPLE VOL= 75L          COUNTS/CM
TIME >0.3 >0.5         FLOW
15:20:40 5213 173       75.0

ID= Ponto 02             29/03/18
SAMPLE VOL= 75L          COUNTS/CM
TIME >0.3 >0.5         FLOW
15:22:03 6786 293       75.0

ID= Ponto 03             29/03/18
SAMPLE VOL= 75L          COUNTS/CM
TIME >0.3 >0.5         FLOW
15:23:22 9453 266       75.0

ID= Ponto 04             29/03/18
SAMPLE VOL= 75L          COUNTS/CM
TIME >0.3 >0.5         FLOW
15:24:36 8653 253       75.5

ISO 14644-1:2015
PASS
ISO CLASS 5 (AT 0.5 µM)
PRINTED 29/03/18 15:24:53
FIRST 29/03/18 15:20:40
LAST 29/03/18 15:24:36

PROGRAM= Criogenesis
SAMPLE VOLUME= 75L
SIZE= >0.5µM          AVERAGE AVERAGE
ID          #SAMPLES COUNTS CONC/CM
MICRO FL - 15685 1 13.0 173.3
Ponto 02      1 22.0 293.3
Ponto 03      1 20.0 266.7
Ponto 04      1 19.0 253.3

ISO 14644-1:2015
PASS
ISO CLASS 5 (AT 0.3 µM)
PRINTED 29/03/18 15:24:53
FIRST 29/03/18 15:20:40
LAST 29/03/18 15:24:36

PROGRAM= Criogenesis
SAMPLE VOLUME= 75L
SIZE= >0.3µM          AVERAGE AVERAGE
ID          #SAMPLES COUNTS CONC/CM
MICRO FL - 15685 1 391.0 5213.3
Ponto 02      1 509.0 6786.7
Ponto 03      1 709.0 9453.3
Ponto 04      1 649.0 8653.3
```

Avaliação dos resultados - alterações

- Não é necessário fazer avaliação do UCL 95% quando se coleta de 2-9 amostras.
- Todas os pontos de amostragem devem cumprir com a especificação da área.
- A tabela fornece no mínimo 95% de confiabilidade de que pelo menos 90% da área limpa estará de acordo com os limites da classe testadat.
- A localização dos pontos de amostragem devem ser distribuidos em localizações representativas e deve ser evitada a amostragem diretamente abaixo de filtros HEPA em sistemas não difusos em áreas de padrão de ar turbulento.

RDC 55/15 – Boas Práticas em Tecidos humanos para uso terapêutico

Art. 91. A condição "em operação" deve ser alcançada com o ambiente em funcionamento para uma operação definida e com um número especificado de pessoas presentes.

§ 1º A condição "em operação" para ISO 5 deve ser mantida nos arredores imediatos do tecido sempre que ele estiver exposto ao meio ambiente.

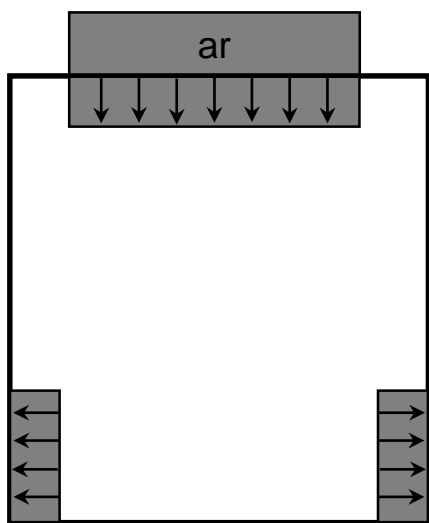
Como Construído (as built): Sala limpa completa e pronta para operar sem pessoal e sem equipamentos.

Em Repouso (at rest): Completa com todas as utilidades instaladas com equipamentos e sem pessoal.

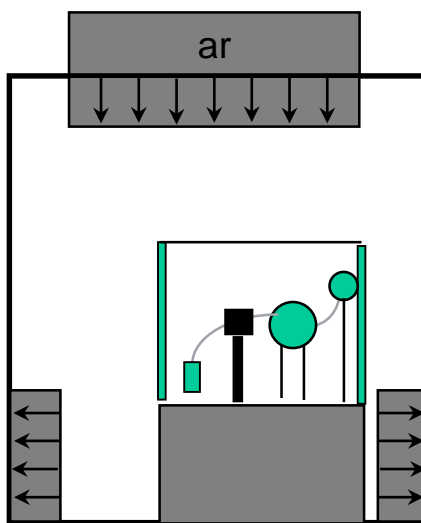
Em Operação (operational): Funções normais, pessoal, desenvolvendo funções.

Definição das Condições

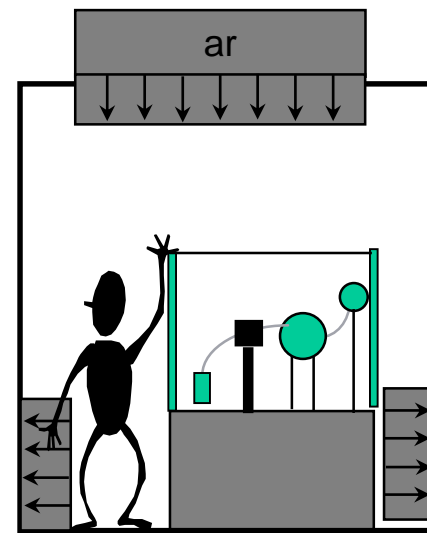
Como construído



Em repouso



Em operação



RDC 55/15 – Boas Práticas em Tecidos humanos para uso terapêutico

Art. 91.

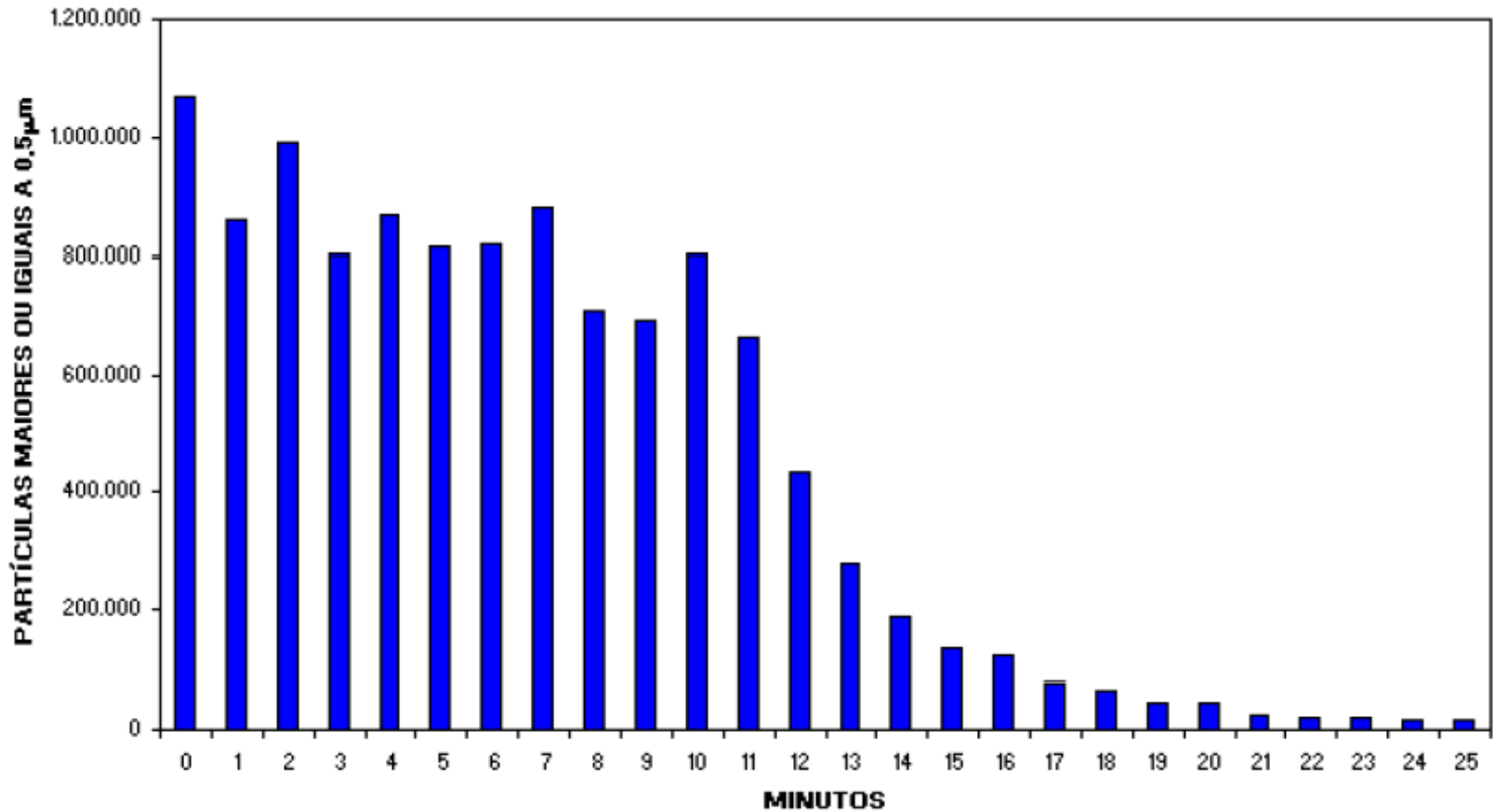
§ 2º Quando o Banco de Tecidos optar pela utilização de **módulos de fluxo unidirecional sem barreira**, a determinação da extensão da área classificada deve ser documentada e claramente **demarcada de forma visual**, e a exposição dos tecidos ao meio ambiente deve ser limitada a esta área.

§ 3º Pode haver dificuldade na demonstração de conformidade à classificação do ar durante o processamento de tecidos devido à formação de partículas provenientes do próprio tecido; neste caso, é permitida simulação do processo “em operação”, isentando-se apenas a presença do tecido.

RDC 55/15 – Boas Práticas em Tecidos humanos para uso terapêutico

Art. 92. O Banco de Tecidos deve conhecer o tempo de recuperação da classificação do ar para o ambiente limpo em caso de necessidade de desligamento do sistema e após o término da limpeza feita entre o processamento de lotes diferentes de tecido.

Tempo de Recuperação



RDC 55/15 – Boas Práticas em Tecidos humanos para uso terapêutico

Art. 93. Devem ser estabelecidos limites de alerta e de ação para a detecção de **contaminação microbiana** e para o monitoramento de **tendência da qualidade do ar nos ambientes limpos**.

§ 1º Os limites expressos em unidades formadoras de colônia (UFC) para o monitoramento microbiano dos ambientes limpos na condição “em operação” encontram-se descritos na Tabela 2 do Anexo I.

Tabela 2: Limites para contaminação microbiana, considerando as diferentes técnicas.

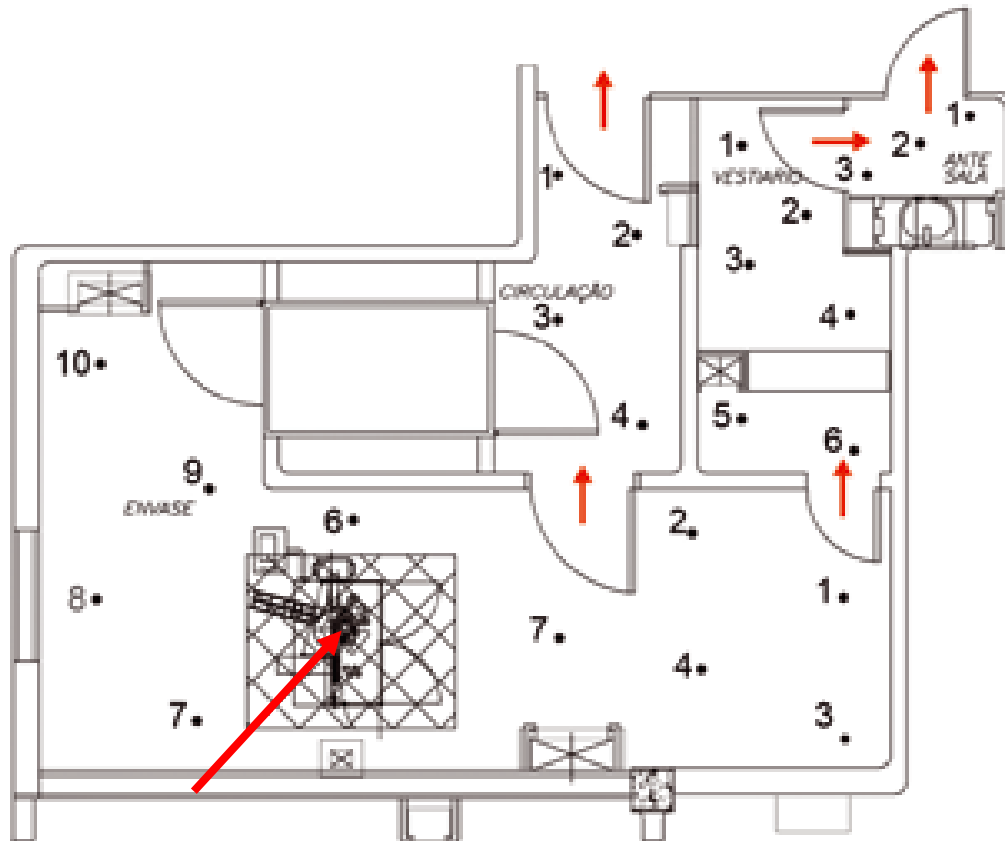
NBR/ ISO 14.644-1	Placas de sedimentação (diâmetro de 90 mm; UFC/4 horas)*	Placas de contato (diâmetro de 55 mm; UFC/placa)	Teste de contato das luvas (5 dedos; UFC/luva)	Amostra do ar (UFC/m ³)
ISO 5	< 1	< 1	< 1**	< 1
ISO 8	50	25	-	100

*O serviço deve se certificar das condições ambientais adequadas de exposição das placas individuais; dependendo das condições, as placas deverão ser trocadas para que mantenham as suas propriedades de detecção microbiana.

**Os bancos de tecidos podem ter dificuldade em atingir essa contagem de UFC/luva devido às condições do processamento em que seja inevitável o contato direto das mãos com luvas e os tecidos não estéreis; tal fato deve ser documentado e justificado.

Programa de Monitoramento Ambiental

Monitoramento: Onde e o que amostrar?

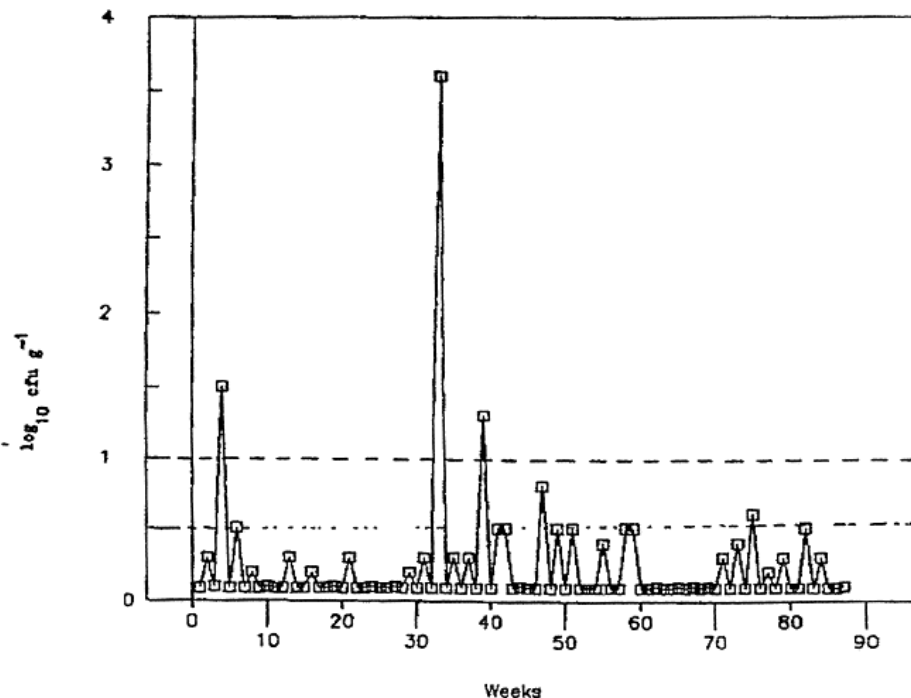


- Partículas não viáveis
- Microbiológico

Monitoramentos Ambiental

Análise de Tendências: apresentação dos dados

- Tendências ao longo do tempo devem ser documentadas e apresentadas de tal maneira que valores "normais" e "anormais" sejam prontamente identificados durante a análise.



RDC 55/15 – Boas Práticas em Tecidos humanos para uso terapêutico

Art. 93.

§ 2º Os ambientes limpos devem ser **monitorados regularmente** para a detecção do surgimento de **micro-organismos resistentes**.

§ 3º Caso os limites sejam excedidos, **ações corretivas** devem ser tomadas, de acordo com o descrito em POP.

Programa de Monitoramento Ambiental

Amostragem ativa - Partículas Viáveis

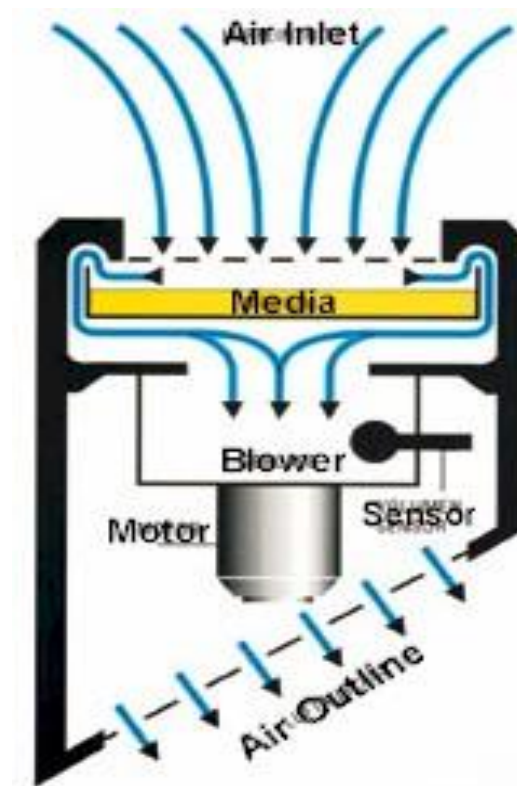
- Amostragem Ativa
 - *Considerado como método de referência para monitoramento quantitativo de ar ambiente.*
 - *A coleta de microrganismos é resultante da impactação do ar amostrado sobre superfície do meio de cultura.*
 - *Os resultados são expressos em UFC e podem ser correlacionados com o volume de ar amostrado*



Programa de Monitoramento Ambiental

Amostragem ativa - Partículas Viáveis

Amostrador Ativo de Ar (Slit-to-Agar Sampler)



Princípio de funcionamento

Programa de Monitoramento Ambiental

Amostragem ativa - Partículas Viáveis



- Reprodutibilidade
- Eficiência Física
 - coletar partículas de diferentes tamanhos
- Eficiência Biológica
 - não inviabiliza os microrganismos
- Amostragem: 1000L (1m³)
- Velocidade de coleta:
ISO 14698-1:1997 – 20m/s
- Fácil calibração

Programa de Monitoramento Ambiental

Amostragem passiva - Partículas Viáveis

- Amostragem Passiva

- *Exposição de Placas (settling plates)*
- *O ar entra em contato com a superfície do ágar passivamente*
- *Ressecamento do material – exposição máxima de 4 horas.*
- *Baixo Custo*



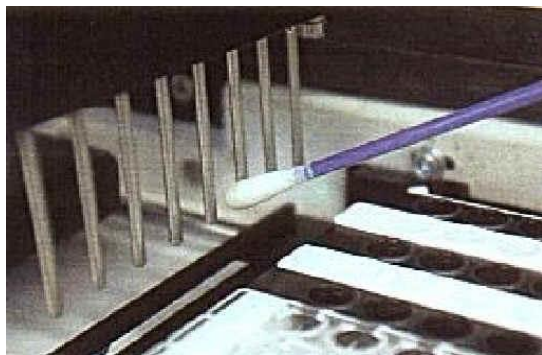
Programa de Monitoramento Ambiental

Amostragem passiva - Benefícios

- Detectam bactérias e fungos que se sedimentam na coluna de ar acima da placa.
- Embora a sensibilidade da técnica dependa do tamanho da placa, da velocidade de deposição de micro-organismos, e das propriedades de promoção do crescimento da placa escolhida, as placas de sedimentação são o único método que proporciona o monitoramento contínuo de micro-organismos em uma área produtiva.

Programa de Monitoramento Ambiental

Amostragem de superfícies



Swab



Placas de contato (Rodac)



Monitoramento de dedos de luva

Programa de Monitoramento Ambiental

Amostragem de operadores

- Verifica a técnica asséptica dos operadores durante o trabalho realizado na sala limpa.
- Fornece informações importantes da adequação dos procedimentos de paramentação.



RDC 55/15 – Boas Práticas em Tecidos humanos para uso terapêutico

Art. 94. Os desinfetantes e detergentes devem ter sua eficácia comprovada e ser monitorados para detectar possível contaminação microbiana.

§ 3º Os desinfetantes e detergentes utilizados nos ambientes ISO 5 devem ser esterilizados antes do uso ou ter sua esterilidade comprovada.

RDC 55/15 – Boas Práticas em Tecidos humanos para uso terapêutico

Art. 95. Nos ambientes limpos não devem existir superfícies que não possam ser limpas.

§ 1º As instalações devem ter o mínimo de saliências, prateleiras, armários e equipamentos.

§ 2º Todas as superfícies expostas devem ser lisas e impermeáveis a fim de minimizar o acúmulo ou a liberação de partículas ou micro-organismos, permitindo a aplicação repetida de agentes de limpeza e desinfetantes, quando for o caso.

§ 3º As portas corrediças não devem ser utilizadas.

RDC 55/15 – Boas Práticas em Tecidos humanos para uso terapêutico

Art. 96. Os forros devem ser selados de forma que seja evitada a contaminação proveniente do espaço acima deles.

Art. 97. As tubulações, dutos e outras utilidades devem ser instalados de forma que não criem espaços de difícil limpeza.

Art. 98. As pias e os ralos, sempre que possível, devem ser evitados e não devem existir nos ambientes ISO 5.

§ 1º Quando precisarem ser instalados, as pias e os ralos devem ser projetados, localizados e mantidos de modo a minimizarem os riscos de contaminação microbiana, e devem conter sifões eficientes, fáceis de serem limpos e que sejam adequados para evitar refluxo de ar e líquidos.

§ 2º As canaletas no solo, caso presentes, devem ser abertas, de fácil limpeza e estar conectadas a ralos externos, de modo que a introdução de contaminação microbiana seja evitada.

Materiais de Acabamento

Pisos: a utilização de acabamento de piso à base de resinas de alto desempenho, como as de base epóxi.

A escolha do tipo de resina, a espessura e o sistema de aplicação são determinados pela **solicitação mecânica e química da área onde será aplicado.**



Materiais de Acabamento

Paredes:

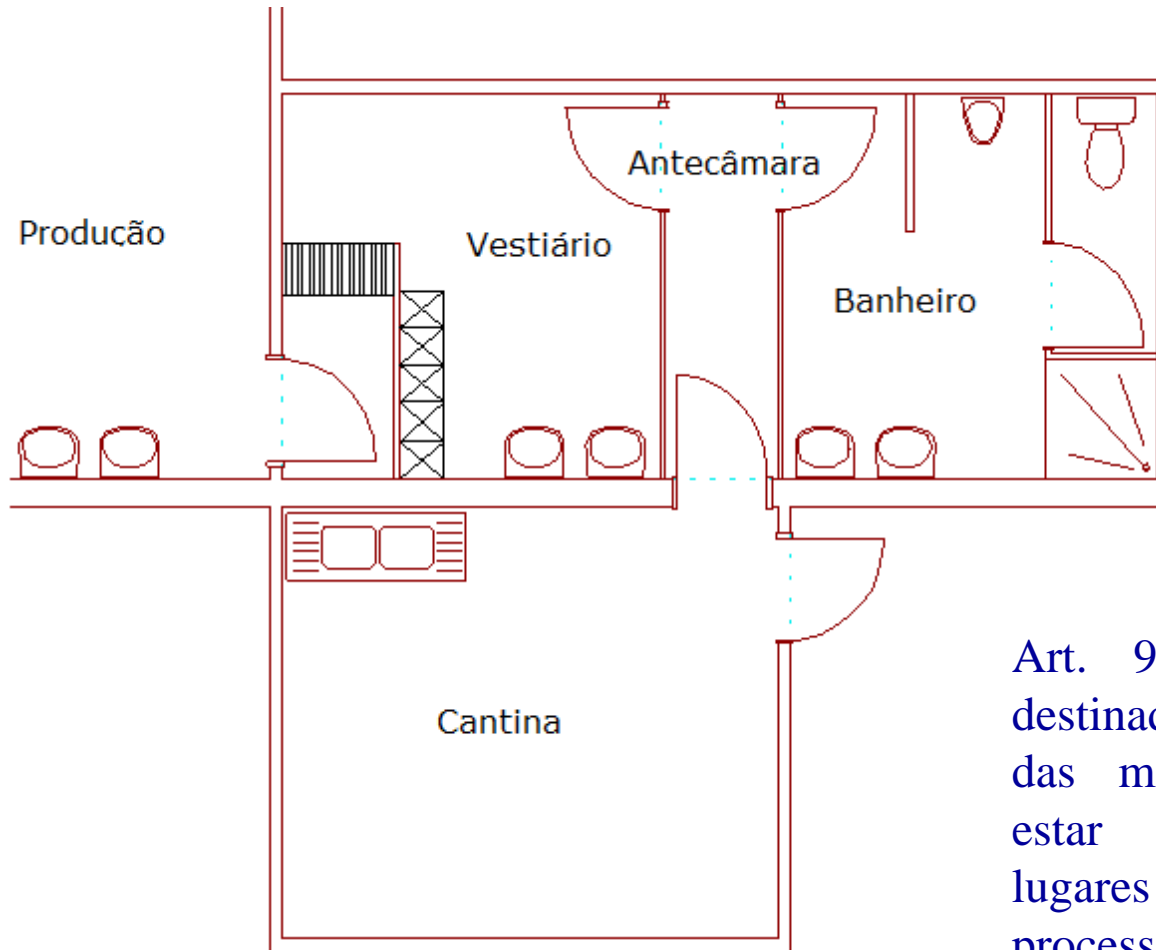
- superfícies lisas, não porosas e vedadas;
- fácil limpeza, com cantos arredondados e mínimas saliências;
- resistência à higienização e a impactos.

Forros (propriedades):

- Estanqueidade
- Continuidade, uniformidade e não liberação de partículas.

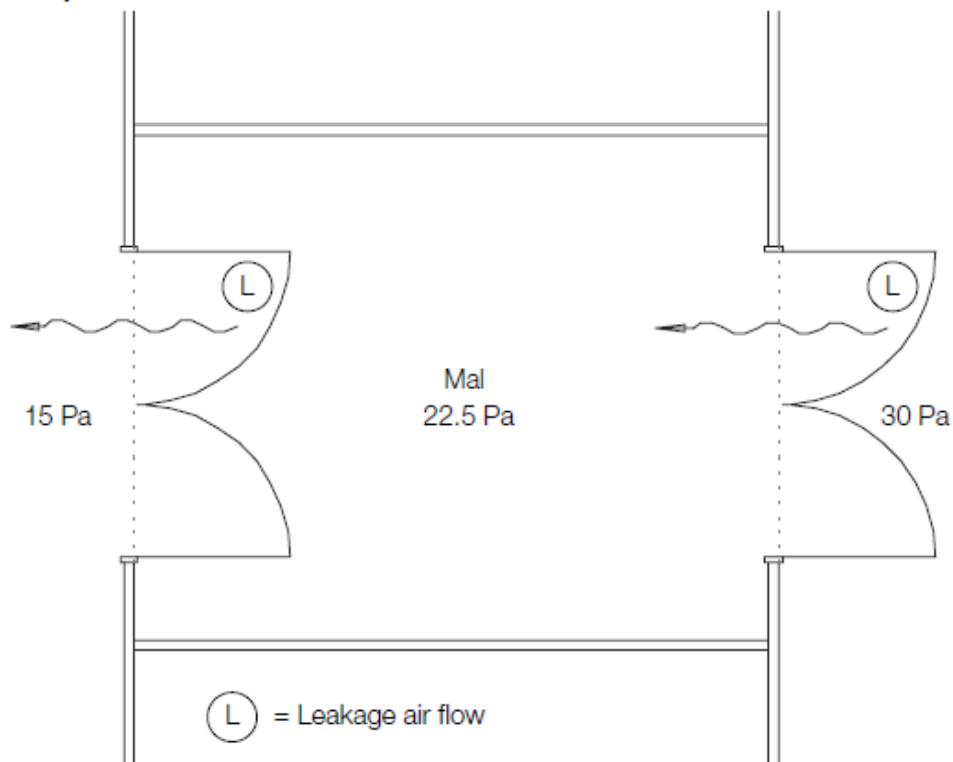


RDC 55/15 – Boas Práticas em Tecidos humanos para uso terapêutico



Art. 99. As instalações destinadas à higienização das mãos nunca devem estar localizadas nos lugares onde se efetua o processamento dos tecidos.

RDC 55/15 – Antecâmara



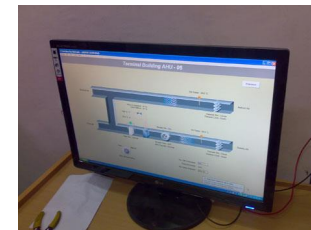
Art. 100. As duas portas da antecâmara não podem estar simultaneamente abertas, devendo haver um sistema que impeça que tal fato ocorra.

RDC 55/15 – Boas Práticas em Tecidos humanos para uso terapêutico

Art. 101. Deve ser assegurado que o sistema de ar não permite a disseminação de partículas originadas das pessoas, equipamentos, materiais ou operações para as áreas de manipulação de tecidos.



§ 1º Um sistema de alarme deve ser instalado para indicar a ocorrência de falhas no sistema de ventilação.



RDC 55/15 – Boas Práticas em Tecidos humanos para uso terapêutico

Art. 101.

§ 2º Deve ser colocado um indicador de diferencial de pressão entre os ambientes onde tal diferença for importante.

§ 3º As diferenças de pressão devem ser registradas regularmente.



RDC 55/15 – Boas Práticas em Tecidos humanos para uso terapêutico

Art. 102. A presença de materiais que gerem partículas nos ambientes limpos deve ser reduzida ao mínimo e evitada completamente quando estiver sendo realizado o processamento do tecido.



Discussão da RDC 214/18 – Boas Práticas em Células Humanas para Uso Terapêutico e pesquisa clínica, e dá outras providências.

Ex. células progenitoras hematopoéticas e as terapias celulares



RDC 214/18

- Mesmos critérios de contaminação microbiana e de classificação previstos na RDC 55/15. Já considera a nova versão da ISO 14644-1

Classe - ISO 14644-1*	nº máximo de partículas por m ³ de ar	
	≥ 0,5µm	≥ 5,0µm
ISO 5	3 520	
ISO 8	3 520 000	29 300

Art. 91. A condição **ISO 5** "em operação" deve ser mantida nos arredores imediatos das células e Produtos de Terapias Avançadas, bem como de materiais e reagentes que entrarão em contato direto com as células e os Produtos de Terapias Avançadas, sempre que estiverem expostos ao meio ambiente ou quando da retirada de alíquotas ou amostras para controle de qualidade ou diagnóstico.

§ 1º O Ambiente com qualidade do ar com contagem de partículas equivalente a classificação ISO 5 "em operação" deve ser **circundado por Ambiente com classificação ISO 8 "em operação"**.

RDC 214/18

Exceção:

Art. 94. O Centro de Processamento Celular que apenas realizar **Manipulação Mínima em Sistema Fechado** deve obter as amostras para controle de qualidade ou as alíquotas em Ambiente com qualidade do ar com contagem de partículas equivalente a classificação ISO 5 (em operação), **não sendo obrigatórios o Ambiente ISO 8 circundante, o Vestiário de Barreira e a Antecâmara.**

XL Sistema Fechado: quando não há a exposição do material biológico ou produto ao ambiente. Considera-se processamento em Sistema Fechado, por exemplo, a transferência de componente(s) do material biológico entre bolsas plásticas e bolsas plásticas satélites ou bolsas plásticas de transferência unidas por meio de equipamento de conexão estéril de tubos;



Discussão da RDC 23/11 - regulamento técnico para o funcionamento dos Bancos de Células e Tecidos Germinativos



RDC 23/11 - Células e Tecidos Germinativos

Não menciona exigência para tamanhos de partículas nem condição de repouso/operação; os artigos 39 e 46 descrevem a manipulação em ISO 5.

Células e Tecidos Germinativos: o sêmen e oócito são considerados material contaminado e a exigência é de manipulação em um ambiente **ISO Classe 5** (fluxo laminar, cabine de segurança biológica);

Ambiente circundante contém apenas um sistema de climatização com filtros G3 + F8 + Carvão ativado (por conta do óvulo). O embrião é cultivado em incubadora CO2 e os meios de cultivo registrados possuem antibiótico em sua formulação. O embrião é transferido ao colo uterino após 3 a 5 dias de cultivo.

RELATÓRIOS DE TESTES RDC 55/15 e 214/18

Art. 103. O **relatório** dos testes ou ensaios de classificação dos ambientes limpos deve conter, no mínimo:

- I – normas e procedimentos aplicados;
- II – instrumentos de medição utilizados com cópia de certificado de calibração;
- III – condições da medição com estado ocupacional e fatores relevantes;
- IV – mapa da área com a localização dos pontos de medição;
- V – resultados dos ensaios;
- VI – conclusão; e
- VII – data, nome legível, registro em Conselho de Classe, quando couber, e assinatura do profissional que realizou o teste ou ensaio.

Qualificação de Desempenho

testes que devem ser considerados para fins de qualificação

Parâmetro testado
Teste de contagem de partículas (Verificação da limpeza de salas limpas)
Diferencial de pressão (para verificação da efetividade de evitar a contaminação cruzada)
Volume de ar (para verificar o número de trocas de ar)
Velocidade do fluxo de ar (Para verificar o fluxo de ar unidirecional ou as condições de contenção)

Qualificação de Desempenho

testes que devem ser considerados para fins de qualificação (2/2)

Teste de vazamento de filtros

(Para verificação da integridade de filtros instalados)

Verificação de vazamento/contenção

(Para verificação de ausência de contaminação cruzada)

Recuperação

(Para verificação do tempo de limpeza da sala)

Reclassificações 14644:2015

- ISO 14644-2:2015 agora requer monitoramento para fornecer evidências da performance da área limpa.
- Deve ser feito anualmente, mas a frequência pode ser alterada de acordo com os resultados obtidos, que devem consistentemente atender as especificações.
- ISO 14644-3:2015: Traz informações sobre controles auxiliares, tais como pressão, fluxo de ar etc.

Instrumentos de medição

Quanto aos instrumentos de medição de partículas a ISO 14644:1999 apenas requeria o uso de instrumentos calibrados.

Na ISO 14644:2015 a calibração do instrumento deve ser feita segundo a ISO 21501.

DÚVIDAS ?



Nélio César de Aquino

nelio.aquino@anvisa.gov.br

Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Gerência de Registro de Alimentos

SIA Trecho 5, Área Especial 57, Lote 200

Brasília | DF | Brasil

0800 642 9782 | CEP 71.205-050

www.anvisa.gov.br



**Agência Nacional
de Vigilância Sanitária**

Ministério da Saúde



**Agência Nacional
de Vigilância Sanitária**

www.anvisa.gov.br