

**AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE INIBITÓRIA DE FRASCOS DE  
COLETA PARA ANÁLISES DE ÁGUA COLETADAS EM ALTAS  
TEMPERATURAS EM UMA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA**

**EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD INHIBIDORA DE LOS FRASCOS  
DE RECOGIDA PARA EL ANÁLISIS DEL AGUA RECOGIDA A  
ALTAS TEMPERATURAS EN UNA INDUSTRIA FARMACÉUTICA**

**EVALUATION OF THE INHIBITORY ACTIVITY OF COLLECTION  
VIALS FOR HIGH TEMPERATURE WATER ANALYSIS IN A  
PHARMACEUTICAL INDUSTRY**

Luciana Veloso da Costa

Doutora em Vigilância Sanitária, Tecnologista em Saúde Pública, Laboratório de Controle Microbiológico, Bio-Manguinhos/Fiocruz, RJ, Brasil,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1873-4056>, E-mail: [luciana.costa@bio.fiocruz.br](mailto:luciana.costa@bio.fiocruz.br)

Cristhiane Moura Falavina dos Reis

Mestre em Ciência e Tecnologia de Alimentos, Analista da Qualidade, Laboratório de Controle Microbiológico, Bio-Manguinhos/Fiocruz, RJ, Brasil,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0331-5126>, E-mail: [cristhiane.moura@bio.fiocruz.br](mailto:cristhiane.moura@bio.fiocruz.br)

Lygia Maria Paulo da Silva Braga

Mestranda em Ciência e Tecnologia Farmacêutica, Analista de Inovação e Operações Farmacêutica, Laboratório de Controle Microbiológico, Bio-Manguinhos/Fiocruz, RJ, Brasil,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2974-7311>, E-mail: [lygia.braga@bio.fiocruz.br](mailto:lygia.braga@bio.fiocruz.br)

Rebeca Vitória da Silva Lage de Miranda

Graduada em Ciências Biológicas, Mestranda em Vigilância Sanitária, Laboratório de Controle Microbiológico, Bio-Manguinhos/Fiocruz, RJ, Brasil,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7131-6155>, E-mail: [rebeca.lage@bio.fiocruz.br](mailto:rebeca.lage@bio.fiocruz.br)

Marcelo Luiz Lima Brandão

Doutor em Vigilância Sanitária, Pesquisador em Saúde Pública, Laboratório de Controle Microbiológico, Bio-Manguinhos/Fiocruz, RJ, Brasil,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1121-7312>, E-mail: [marcelo.brandao@bio.fiocruz.br](mailto:marcelo.brandao@bio.fiocruz.br)

ARTIGO CIENTÍFICO

Submetido em: 05/03/2023

Aprovado em: 20/05/2023

**RESUMO:** O objetivo deste estudo foi avaliar a presença de atividade inibitória em frascos para análises de água coletadas em altas temperaturas. Sete cepas microbianas foram utilizadas. Foram adicionados 100 mL de água na temperatura de 85°C em oito frascos para coleta de água dos fabricantes A e B. Em outros oito frascos foram adicionados 100 mL de água na temperatura ambiente. Foram inoculados <100 Unidades Formadoras de Colônia (UFC), nos respectivos frascos para cada cepa. Posteriormente, foi determinado o n.º UFC por filtração em membrana. Todos os micro-organismos apresentaram recuperação  $\geq 50\%$  em comparação com o controle e não foram observadas diferenças significativas ( $P=0,76$ ). O percentual de recuperação variou de 57,9-188,5% e de 56,3-183,8% dos fabricantes A e B, respectivamente, e não foram observadas diferenças significativas ( $P=0,81$ ). Conclui-se que não foi verificada atividade inibitória e que os frascos estariam aptos para utilização na coleta de águas em temperaturas de até 85°C.

**Palavras-chave:** Indústria farmacêutica. Análise de água. Controle de qualidade. Imunobiológicos.

**RESUMEN:** El objetivo de este estudio era evaluar la presencia de actividad inhibidora en viales de análisis de agua recogidos a altas temperaturas. Se utilizaron siete cepas microbianas. Se añadió un total de 100 mL de agua a una temperatura de 85°C a ocho botellas de recogida de agua de los fabricantes A y B. En otros ocho matraces se añadieron 100 mL de agua a temperatura ambiente. Se inocularon <100 unidades formadoras de colonias (UFC) en los respectivos matraces para cada cepa. Posteriormente, se determinó el número de UFC mediante filtración por membrana. Todos los microorganismos mostraron una recuperación  $\geq 50\%$  en comparación con el control y no se observaron diferencias significativas ( $P=0,76$ ). Los porcentajes de recuperación oscilaron entre el 57,9-188,5% y el 56,3-183,8% de los fabricantes A y B, respectivamente, y no se observaron diferencias significativas ( $P=0,81$ ). Se concluye que no se verificó ninguna actividad inhibitoria y que las botellas serían adecuadas para su uso en la captación de agua a temperaturas de hasta 85°C.

**Palabras clave:** Industria farmacéutica. Análisis del agua. Control de calidad. Inmunobiológicos.

**ABSTRACT:** The objective of this study was to evaluate the presence of inhibitory activity in water analysis vials collected at high temperatures. Seven microbial strains were used. A total of 100 mL of water at a temperature of 85°C was added to eight water collection bottles from manufacturers A and B. In another eight flasks, 100 mL of water at room temperature was added. <100 Colony Forming Units (CFU) were inoculated into the respective flasks for each strain. Subsequently, the CFU no. was determined by membrane filtration. All microorganisms showed  $\geq 50\%$  recovery compared to the control and no significant differences were observed ( $P=0.76$ ). The percent recovery ranged from 57.9-188.5% and 56.3-183.8% from manufacturers A and B, respectively, and no significant differences were observed ( $P=0.81$ ). It is concluded that no inhibitory activity was seen and that the vials would be suitable for use in collecting water at temperatures up to 85°C.

**Keywords:** Pharmaceutical industry. Water analysis. Quality control. Immunobiologicals.

## 1 INTRODUÇÃO

Os produtos fabricados na Indústria Farmacêutica podem ser divididos, de forma geral, em duas categorias principais: estéreis e não-estéreis (ANVISA, 2019). As vacinas e biofármacos que são administrados por via parenteral precisam ter a sua esterilidade garantida

para a segurança dos pacientes (EMA, 2022). Por esses fatores, a produção brasileira de imunobiológicos é realizada por um processo industrial altamente regulamentado, o qual obedece a diversas normas de Boas Práticas de Fabricação (BPF) estabelecidas nacionalmente e internacionalmente por órgãos como a Organização Mundial de Saúde (OMS) e agências reguladoras (WHO, 2010; ANVISA, 2022; EMA, 2022).

O não cumprimento dos requisitos estabelecidos pode ocasionar em contaminações, que levarão o produto ao descarte, desencadeando prejuízo e desperdício dos materiais. As principais fontes de contaminação de produtos farmacêuticos são matérias-primas, água, equipamentos, reagentes, manipuladores e ambiente (LAGE et al., 2021a; VASCONCELOS et al., 2021; EMA, 2022).

A água é a matéria-prima de mais elevado volume empregado na produção farmacêutica, possuindo grande impacto na qualidade do produto e na segurança do paciente. Na Indústria Farmacêutica, a gama de aplicações da água abrange desde a formulação do produto e preparo de reagentes, ao uso como agente extrator, de limpeza, como meio de troca térmica, insumo para água altamente purificada e para vapor. Devido ao fato de a água purificada ser um importante componente de muitos ambientes produtivos, a investigação de sua diversidade microbiana possui grande importância (PINTO; KANEKO; PINTO, 2015).

A qualidade dos tipos de água que são utilizados durante a cadeia produtiva de produtos farmacêuticos é de extrema importância para garantia da qualidade do processo (COSTA et al., 2017). Mesmo nas formas purificadas de água, produzidas em sistemas bem planejados, diversos problemas podem ocorrer (PINTO; KANEKO; PINTO, 2015; SELIM; SAEED; IBRAHIM, 2020). Dentre os tipos de água utilizados na Indústria Farmacêutica, pode-se destacar:

- Água potável: água retirada de mananciais que foi tratada para atender as especificações exigidas; utilizada para climatização de alguns equipamentos, nas etapas iniciais de limpeza e produção de água com nível de pureza mais elevado (ANVISA, 2019).
- Água purificada: é a água potável que foi submetida a algum tipo de tratamento para eliminar possíveis contaminantes e capaz de atender aos limites de pureza especificados; utilizada para preparo de soluções, reagentes, meios de cultura e diluições nas análises (ANVISA, 2019).
- Água para injetáveis (API): produzida a partir da água purificada por destilação ou processos similares; utilizada na preparação de produtos de uso parenteral ou lavagens de equipamentos e tubulações usados para preparações parenterais (ANVISA, 2019).

- Vapor puro: água vaporizada que quando condensada, atende todos os atributos de qualidade da água para injetáveis (USP, 2020).

Para análise microbiológica desses tipos de água, a coleta das amostras, em geral, é realizada em frascos estéreis, e as amostras devem estar em temperatura próxima à temperatura ambiente. Contudo, no ambiente fabril, em alguns casos, a água a ser coletada pode apresentar altas temperaturas, uma vez que são utilizadas em determinados processos que exigem essa condição (MEDEIROS et al., 2015; COSTA et al., 2017; SELIM; SAEED; IBRAHIM, 2020; USP, 2020). Logo, os produtores devem garantir que possíveis substâncias inibitórias provenientes dos frascos de coleta, que porventura possam ser liberadas devido à temperatura elevada da amostra de água, não exerçam efeito inibitório no crescimento microbiano, de forma a subestimar o resultado da análise. O objetivo deste estudo foi avaliar a presença de atividade inibitória em frascos de coleta para análises de amostras de água coletadas em altas temperaturas em uma indústria farmacêutica.

## 2 MATERIAIS E MÉTODOS

### 2.1 CEPAS BACTERIANAS E PREPARO DOS LOTES DE TRABALHO

Sete cepas microbianas foram utilizadas neste estudo, sendo cinco cepas de referência (Thermo Scientific, Waltham, EUA), que são preconizadas na Farmacopeia Brasileira para o teste de promoção de crescimento (ANVISA, 2019), e duas cepas autóctones (Tabela 1).

**Tabela 1.** Cepas microbianas utilizadas neste estudo.

Cepa	Origem	Fonte de isolamento	Meio de cultivo (temperatura /tempo de incubação)
<i>Aspergillus brasiliensis</i>	ATCC <sup>1</sup> 16404	Fruta (mirtilo)	SDA <sup>2</sup> (20 ± 2,5) °C, 5-7 dias
<i>Bacillus spizizenii</i>	ATCC 6633	Desconhecida	TSA <sup>3</sup> (30 ± 2,5) °C, 18-24 h
<i>Candida albicans</i>	ATCC 10231	Clínica	SDA (20 ± 2,5) °C, 2-3 dias
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ATCC 9027	Clínica	TSA (30 ± 2,5) °C, 18-24 h
<i>Staphylococcus aureus</i>	ATCC 6538	Clínica	TSA (30 ± 2,5) °C, 18-24 h
<i>Klebsiella oxytoca</i>	B892/21 - Autóctone	Swab de investigação	TSA (30 ± 2,5) °C, 18-24 h
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	B1225/21 - Autóctone	Teste de biocarga de produto intermediário	TSA (32,5 ± 2,5) °C

<sup>1</sup>- American Type Culture Collection; <sup>2</sup>- agar sabouraud dextrose; <sup>3</sup>- agar caseína soja.

As cepas de referência liofilizadas foram reidratadas em volume de 2,0 mL de caldo caseína de soja (TSB, Biocen, São Paulo, Brasil) e incubadas por 5 min a  $(30 \pm 2,5)$  °C até a completa dissolução. Para as cepas autóctones, foi realizado um crescimento em TSB  $(32,5 \pm 2,5)$  °C por 24 h. Após incubação, 0,1 mL das suspensões das cepas foram transferidos para seis placas de TSA (Biocen, São Paulo, Brasil) ou agar sabouraud dextrose (SDA) (Millipore, Ontario, Canadá), o inóculo foi espalhado com auxílio de alça de Drigalsky (OLEN, China) e as placas foram incubadas na temperatura/tempo recomendados na Tabela 1. Após este período, foi adicionado 5,0 mL de Skim Milk 10% (BD Biosciences, Le Pont de Claix, França) com glicerol 30% v/v (Merck KGaA, Darmstadt, Alemanha) às placas e as colônias foram desprendidas com o auxílio de alça de Drigalsky. Estas suspensões foram adicionadas a frascos estéreis, homogeneizadas e, em seguida, 2,0 mL foram transferidos para criotubos (Corning, Reynosa, México). Três criotubos de cada cepa (lote de trabalho) foram selecionados para verificação da viabilidade, pureza e identidade morfológica. Para verificação da viabilidade, foram realizadas diluições seriadas no fator 10 ( $10^{-1}$  a  $10^{-10}$ ), e 0,1 mL das três últimas diluições foram inoculados em duas placas dos meios de cultura recomendados na Tabela 1. Posteriormente, foi realizada a contagem para determinação do número de Unidades Formadoras de Colônia (UFC)/mL, sendo considerada a média obtida a partir dos três criotubos. Para verificação da pureza, foi realizada a semeadura em ágar sangue de carneiro (Biocen, São Paulo, Brasil) pela técnica de esgotamento e as placas foram incubadas a  $(32,5 \pm 2,5)$  °C por 24 h para detecção de possíveis contaminantes.

## 2.2 IDENTIFICAÇÃO DAS CEPAS BACTERIANAS UTILIZADAS

A identidade morfológica das cepas bacterianas utilizadas no presente estudo foi verificada pela observação da morfologia colonial e características morfotintoriais pela coloração de Gram ou por coloração de azul de algodão, para as cepas de *C. albicans* e *A. brasiliensis* (ANVISA, 2013).

Todas as cepas foram analisadas pela técnica de *Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization-Time of Flight Mass Spectrometry* (MALDI-TOF MS) com o equipamento VITEK® MS RUO (BioMérieux, França) segundo as recomendações do fabricante. Em adição, com exceção da cepa *A. brasiliensis*, as cepas foram submetidas a caracterização fenotípica com uso do sistema semi-automatizado VITEK®2 (BioMérieux, Craponne, França).

### 2.3 AVALIAÇÃO DA ATIVIDADES INIBITÓRIA DOS FRASCOS DE COLETA DE ÁGUA

Cinco frascos (Nalgene, Waltham, EUA) contendo 500 mL de água para injetáveis foram esterilizados em autoclave durante 121°C/30 min. Posteriormente, os frascos foram mantidos em banho-termostático na temperatura de 85 °C, que foi aferida com uso de um termômetro infravermelho (Instrutherm, Rio de Janeiro, Brasil).

No interior de uma cabine de segurança biológica (CSB) tipo II (Thermo Scientific, Langenselbold, Alemanha), foram adicionados 100 mL de água na temperatura de 85 °C em oito frascos para coleta de água do fabricante A (Nalgene, Waltham, EUA) e oito do fabricante B (Corning, Glendale, EUA). Os frascos foram mantidos no interior da CSB até que a temperatura da água no interior dos frascos estivesse próxima a temperatura ambiente. Em outros oito frascos, foram adicionados 100 mL de água na temperatura ambiente (em torno de 25 °C), que foram utilizados como controles positivos no teste. Dois frascos, um de cada fabricante, foram utilizados como controles negativos onde não foram inoculados micro-organismos. Então, foram inoculados 0,1 mL do lote de trabalho de cada uma das sete cepas (item 2.1) contendo <100 UFC, nos respectivos frascos específicos para cada micro-organismo.

Posteriormente, foi realizada a determinação do número de UFC de cada frasco pela técnica de filtração em membrana segundo a Farmacopeia Brasileira (ANVISA, 2019), com uso do sistema Milliflex Oasis™ (MILLIPORE SAS 67120 Moisheim, França). Para o controle da concentração dos lotes de trabalho, foram inoculados em placas de Petri, em duplicata, 0,1 mL do lote de cada uma das sete cepas (item 2.1) contendo <100 UFC, sendo homogeneizado com auxílio de uma alça de Drigalsky (OLEN, China) até absorção do inóculo. As placas de *A. brasiliensis* e *C. albicans* foram incubadas a (22,5 ± 2,5) °C por cinco dias; e das demais cepas a (32,5 ± 2,5) °C por três dias. Após o período de incubação, foi realizada a contagem das placas em contador de colônias (ZEISS Stemi 2000-C, Göttingen, Alemanha).

### 2.3 CÁLCULO DA AVALIAÇÃO DOS RESULTADOS

Para o resultado ser considerado válido, as placas utilizadas como controle negativo não deveriam apresentar crescimento microbiano.

Nas placas inoculadas com as cepas, para que não fosse verificada a presença de atividade inibitória nos frascos de cada fabricante, para cada cepa estudada, a contagem obtida deveria ser ≥50% em relação ao n.º UFC obtido na contagem do lote de trabalho daquela cepa.

Os valores das contagens em UFC obtidos nos frascos utilizados como controles positivos e nos frascos dos fabricantes A e B expostos a água a 85 °C foram submetidos a análise

de variância (Anova) fator único. Esta análise também foi realizada comparando os % de recuperação entre os resultados dos frascos dos fabricantes A e B. Diferenças foram consideradas estatisticamente significativas quando *P*-valor obtido foi menor que 0,05. Os testes foram realizados no software Biostat 5.0 (Universidade Federal do Pará, Brasil, 2007).

### 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados das contagens dos lotes de trabalho estão apresentados na Tabela 1. Todas as cepas apresentaram inóculo inicial  $\leq 100$  UFC, atendendo ao critério especificado para o teste.

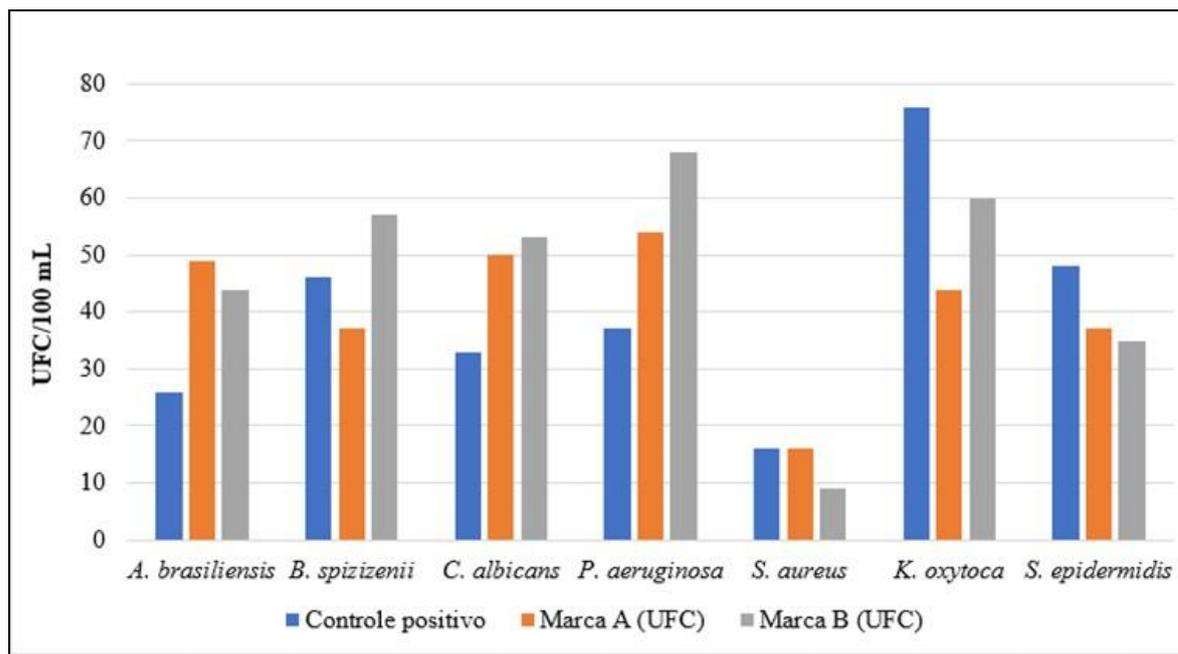
**Tabela 1** – Contagens das suspensões das cepas para determinação no inóculo.

Cepa	Origem	Contagem 1	Contagem 2	Média
<i>A. brasiliensis</i>	ATCC <sup>1</sup> 16404	49	61	55
<i>B. spizizenii</i>	ATCC 6633	57	62	59,5
<i>C. albicans</i>	ATCC 10231	59	61	60
<i>P. aeruginosa</i>	ATCC 9027	55	53	54
<i>S. aureus</i>	ATCC 6538	20	39	29,5
<i>K. oxytoca</i>	B892/21	44	43	43,5
<i>S. epidermidis</i>	B1225/21	23	24	23,5

<sup>1</sup>- American Type Culture Collection.

Os resultados das contagens em UFC de cada cepa avaliada nos frascos controles e nos frascos testes das marcas A e B expostos a água a 85 °C estão apresentados na Figura 1. Após avaliação pela Anova, não foram observadas diferenças significativas entre os valores de *P* (*P* = 0,76).

**Figura 1.** Resultados das contagens (UFC) de cada cepa avaliada nos controles (adição de água em temperatura ambiente (~25 °C) e nos frascos dos fabricantes A e B após adição de água a 85 °C e posterior resfriamento para o teste.



Todos os micro-organismos apresentaram recuperação  $\geq 50\%$  em comparação com o controle, apresentando resultados satisfatórios dentro dos critérios preconizados para avaliação dos resultados, conforme visualizado na Tabela 2.

**Tabela 2.** Resultados do percentual de recuperação de cada cepa avaliada nos controles nos frascos dos fabricantes A e B após adição de água a 85 °C e posterior resfriamento para o teste.

Cepa	% de recuperação	
	Marca A	Marca B
<i>A. brasiliensis</i>	188,5	169,2
<i>B. spizizenii</i>	80,4	123,9
<i>C. albicans</i>	151,5	160,6
<i>P. aeruginosa</i>	145,9	183,8
<i>S. aureus</i>	100,0	56,3
<i>K. oxytoca</i>	57,9	78,9
<i>S. epidermidis</i>	77,1	72,9

O percentual de recuperação nos frascos do fabricante A variou de 57,9 a 188,5% e de 56,3 a 183,8% para o fabricante B. Após avaliação pela Anova, não foram observadas diferenças significativas entre os valores de % de recuperação entre os fabricantes A e B ( $P = 0,81$ ). Estes percentuais variam por se tratar de um ensaio de contagem microbiológica, que está sujeito a variações devido a influências dos operadores e faixa de contagem das colônias (JARVIS; HEDGES; CORRY, 2007).

A avaliação prévia de uma possível atividade inibitória devido a presença de substâncias provenientes dos recipientes de coleta e/ou da matriz do produto a ser analisada deve ser realizada para evitar que um resultado analítico possa ser subestimado (REBELLO, 2015; ANVISA, 2019). No presente estudo, foram estudados frascos de coleta oriundos de dois fabricantes distintos, de forma a avaliar se estes estariam aptos para utilização na rotina de análise de amostras de água que fossem coletadas em altas temperaturas. Os frascos do fabricante A já eram utilizados rotineiramente pelo laboratório, mas ainda não haviam sido testados quanto à possível liberação de substâncias inibitórias após o aquecimento, pois estes frascos são autoclaváveis. Como houve a necessidade de introdução dos frascos do fabricante B, por serem de utilização única, ou seja, não serem autoclaváveis, houve a necessidade desse ensaio para avaliar a possível liberação de substância inibitórias à temperatura de 85°C, que é a temperatura de coleta de amostras de água para injetáveis. No presente ensaio, os frascos do fabricante A também foram utilizados na etapa de esterilização da água utilizada no teste, logo se houvesse a liberação de substância inibitórias, esta variável estaria presente no ensaio com os frascos de ambos os fabricantes, o que não interferiria na comparação dos resultados.

O desenho experimental incluiu a utilização de cepas autóctones, cuja recomendação de utilização em ensaios de promoção de crescimento, validações de limpeza, validação de métodos de identificação, entre outros, tem sido cada vez mais frequente na indústria farmacêutica, uma vez que estas cepas representam a microbiota real que é encontrada no local (LAGE et al., 2021). No presente estudo, foram selecionadas as cepas de *S. epidermidis* e *K. oxytoca* por serem algumas das espécies que podem ser encontradas em amostras de água provenientes de indústrias farmacêuticas (MEDEIROS et al., 2015; COSTA et al., 2017; SELIM; SAEED; IBRAHIM, 2020), representando cada uma, o grupo das bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, respectivamente.

#### **4 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Nos frascos de ambos os fabricantes avaliados (A e B), após exposição a água a 85 °C, não foi verificada atividade inibitória em nenhuma das cepas avaliadas, indicando que esses estariam aptos para utilização na coleta de amostras de água em temperaturas de até 85° C.

## REFERÊNCIAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Microbiologia Clínica para o Controle de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde**. Módulo 8: Detecção e identificação de fungos de importância médica. Brasília: Anvisa, 2013. 46p. 9 volumes

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Farmacopeia Brasileira**. 6ª Ed. Brasília: 2019.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Resolução nº. 658, de 30 de março de 2022. Dispõe sobre as Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. **Diário Oficial da União** 31 mar 2022; Seção 1.

COSTA, L. V.; et al. Avaliação da diversidade microbiana presente em sistema gerador de água purificada de uma indústria farmacêutica. **Rev Bras Farm**. 2017;98(1):1919-1937.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). **Science Medicines Health. Good Manufacturing Practice, Annex 1: Manufacture of Sterile Medicinal Products**. Bruxelles, European Union, 2022.

JARVIS, B.; HEDGES, A. J.; CORRY, J. E. Assessment of measurement uncertainty for quantitative methods of analysis: comparative assessment of the precision (uncertainty) of bacterial colony counts. **Int J Food Microbiol**. 2007;116(1):44-51. doi: 10.1016/j.ijfoodmicro.2006.12.037.

LAGE, R. V. et al. Phenotypic characterization of *Stenotrophomonas maltophilia* as a tracking tool for investigation in a pharmaceutical industry. Resumo (**Anais**). II Congresso Online Nacional de Ciências Farmacêuticas, 2021a.

LAGE, R. V., et al. Avaliação da atividade bactericida e esporocida em superfícies de inox e polietileno de baixa densidade de um produto desinfetante à base de peróxido de hidrogênio presente em lenços embebidos. In: VIII Simpósio de Microbiologia da UFMG. CONECTA SIM 2021, 2021. **Caderno de resumos do VIII Simpósio de Microbiologia da UFMG**. CONECTA SIM 2021. Belo Horizonte: UFMG, 2021. p. 139-139.

MEDEIROS, L. M. et al. Distribuição das bactérias isoladas do monitoramento ambiental e de águas de uma indústria biofarmacêutica no período de 2010 a 2014. In: SEMINÁRIO ANUAL CIENTÍFICO E TECNOLÓGICO DE BIO-MANGUINHOS, 3., 2015, Rio de Janeiro. **Anais...** Rio de Janeiro: Bio-Manguinhos, 2015. p. 40-41.

PINTO, T. J. A.; KANEKO, T. M. & PINTO, A. F. **Controle Biológico de Qualidade de Produtos Farmacêuticos, Correlatos e Cosméticos**. 4a ed. São Paulo, 2015.

REBELLO, F. R. Otimização e verificação dos métodos microbiológicos empregados no controle de qualidade de medicamentos de uso oral. 2015. xvi, 72 f. **Dissertação (Mestrado em Gestão, Pesquisa e Desenvolvimento na Indústria Farmacêutica)** - Instituto de Tecnologia em Fármacos/Farmanguinhos, Rio de Janeiro, 2015.

SELIM, N. A.; SAEED, A. M.; IBRAHIM, M. K. Monitoring and controlling bacteria in pharmaceutical industries water system. **J Appl Microbiol.** 2020 Oct;129(4):1079-1090. doi: 10.1111/jam.14686.

THE UNITED STATES PHARMACOPEIA (USP). USP36-NF31, Chapter <1227> 2014. Validation of Microbial Recovery from Pharmacopeial Articles. **United States Pharmacopoeia 36/National Formulary 31**, Baltimore, MD, USA.

THE UNITED STATES PHARMACOPEIA (USP). **Water for Pharmaceutical Purposes**, USP 31, 1231, 2020.

VASCONCELOS, L. et al. Phenotypic characterization of *Pseudomonas aeruginosa* as a tracking tool for investigation in a pharmaceutical industry. Resumo (**Anais**). V International Symposium on Immunobiologicals, p, 48, 2021.

WHO. World Health Organization. Good Manufacturing Practices for Sterile Pharmaceutical Products. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. **Twenty-second report. 2010 Annex** (WHO Technical Report Series, No. 957).