

**DA ABORDAGEM REATIVA À PREDITIVA: UM FRAMEWORK
INTEGRADO DE MODELAGEM PREDITIVA MICROBIOLÓGICA PARA
SUPORTE À ESTRATÉGIA DE CONTROLE DE CONTAMINAÇÃO EM
PRODUTOS ESTÉREIS**

**FROM REACTIVE TO PREDICTIVE: AN INTEGRATED PREDICTIVE
MICROBIOLOGICAL MODELLING FRAMEWORK TO SUPPORT THE
CONTAMINATION CONTROL STRATEGY IN STERILE PRODUCTS**

Cíntia Cardoso da Costa

Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), Instituto de Tecnologia em Fármacos
(Farmanguinhos)

Rio de Janeiro - RJ - Brasil

<https://orcid.org/0000-0001-9513-8827>

cintia.costa@fiocruz.br

Marcelo Luiz Lima Brandão*

Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos
(Bio-Manguinhos)

Rio de Janeiro - RJ - Brasil

<https://orcid.org/0000-0003-1121-7312>

marcelo.brandao@bio.fiocruz.br

Elezer Monte Blanco Lemes

Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos
(Bio-Manguinhos)

Rio de Janeiro - RJ - Brasil

<https://orcid.org/0000-0002-6012-2961>

elemes@bio.fiocruz.br

***Autor por correspondência**

ARTIGO CIENTÍFICO

Submetido em: 20.06.2026

Aprovado em: 15.07.2026

RESUMO

A revisão do Anexo 1 referente às Boas Práticas de Fabricação de medicamentos estéreis da União Europeia exige justificativa científica quantitativa para limites de biocarga e *hold times*, enquanto a modelagem preditiva microbiológica (MPM), madura em alimentos, permanece fragmentada no setor farmacêutico. O objetivo do trabalho foi propor um *framework* integrado de MPM baseada em risco para suporte à Estratégia de Controle de Contaminação (CCS) em produtos estéreis. O estudo combinou revisão integrativa da literatura, análise documental do *corpus* regulatório e síntese conceitual abdutiva no paradigma *Design Science Research*. O *framework* resultante organiza-se em três eixos e cinco blocos, articulando uma árvore de decisão para seleção de técnicas de MPM e uma técnica semiquantitativa ponderada para avaliação da aderência à CCS, com interfaces explícitas e retroalimentação. Os resultados operacionalizam o deslocamento da abordagem reativa para a preditiva e fundamentam as decisões para o CCS em fabricação estéril.

Palavras-Chave: Controle preditivo da biocarga. Produtos estéreis. Estratégia de controle de contaminação. Gerenciamento de riscos à qualidade. Indústria farmacêutica.

ABSTRACT

The revision of Annex 1 concerning the European Union Good Manufacturing Practice guidelines for sterile medicines requires quantitative scientific justification for bioburden limits and hold times, whereas predictive microbiological modelling (PMM), mature in the food sector, remains fragmented in the pharmaceutical sector. The objective was to propose an integrated risk-based PMM framework to support the Contamination Control Strategy (CCS) in sterile product manufacturing. The study combined an integrative literature review, documentary analysis of the regulatory corpus and abductive conceptual synthesis within the Design Science Research paradigm. The resulting framework is organised in three axes and five blocks, articulating a decision tree for PMM technique selection and a weighted semi-quantitative technique for assessing CCS adherence, with explicit inter-block interfaces and a feedback loop. The results operationalise the shift from a reactive to a predictive approach and underpin the decisions for the CCS in sterile manufacturing.

Keywords: Predictive bioburden control. Sterile products. Contamination control strategy. Quality risk management. Pharmaceutical industry.

1 INTRODUÇÃO

A fabricação de medicamentos estéreis opera sob uma exigência regulatória que os demais segmentos farmacêuticos não enfrentam com a mesma intensidade: demonstrar, com justificativa científica documentada, que o sistema de controle microbiológico é capaz de prevenir falhas a partir de evidência quantitativa, ao longo de todo o ciclo de vida do produto (Brasil, 2022; European Commission, 2022). A garantia de que produtos parenterais, oftálmicos e implantáveis cheguem ao paciente livres de contaminação viável depende de um sistema integrado de controles que transcende a verificação por amostragem ao final do processo e exige compreensão dos fatores que direcionam o comportamento microbiano em toda a cadeia

produtiva (Sandle, 2015; USP, 2023b). A tensão entre a necessidade de decisões baseadas em ciência e a persistência de práticas empíricas e conservadoras intensificou-se com a revisão do arcabouço regulatório internacional no início desta década.

A revisão do Anexo 1 das Boas Práticas de Fabricação (BPF) de medicamentos estéreis da União Europeia, publicada em agosto de 2022, introduziu uma transformação paradigmática ao estabelecer como requisito a implementação de uma Estratégia de Controle de Contaminação (*Contamination Control Strategy*, CCS) holística e baseada em risco, que contemple, de forma integrada, as fontes potenciais de contaminação, os pontos críticos de controle e a eficácia das barreiras tecnológicas aplicadas à fabricação (European Commission, 2022). O Esquema de Cooperação de Inspeção Farmacêutica (*Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme*, PIC/S) adotou versão harmonizada desse mesmo anexo, reforçando o alcance internacional do requisito (PIC/S, 2022). No Brasil, a RDC n.º 658/2022 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) transpôs ao contexto nacional as diretrizes gerais de BPF alinhadas a esse padrão, criando ambiente regulatório convergente para a adoção de abordagens quantitativas de controle microbiológico (Brasil, 2022).

A exigência da CCS insere-se no movimento promovido pelo Conselho Internacional para Harmonização (*International Council for Harmonisation*, ICH), cujos guias da Qualidade Q8(R2), Q9(R1) e Q10 consolidaram o *Quality by Design* como paradigma do desenvolvimento farmacêutico, incorporando o Gerenciamento de Riscos à Qualidade (GRQ) como pilar metodológico e a gestão do ciclo de vida como princípio operacional do sistema de qualidade (ICH, 2008, 2009, 2023). A CCS é a manifestação concreta desses princípios na fabricação de produtos estéreis: ao exigir que o controle de contaminação seja fundamentado em análise de risco sistemática e baseada em ciência, converte as diretrizes ICH em requisito operacional verificável em inspeção. Essa convergência criou demanda crescente por ferramentas quantitativas sustentadas por dados e por modelos validados.

Essa fundamentação científica deixou de ser facultativa. O Anexo 1 condiciona o estabelecimento de limites de biocarga, de *hold times* (tempos de espera/retenção) e de estratégias de mitigação à demonstração de que as barreiras de controle são proporcionais ao risco, e o Q9(R1) reforça que a formalidade da avaliação deve ser proporcional à criticidade da decisão (European Commission, 2022; ICH, 2023). Limites fixados por convenção ou por margem conservadora, sem suporte em modelo que descreva o comportamento esperado da população microbiana, tornaram-se difíceis de sustentar em inspeção, o que transfere ao fabricante o ônus de produzir evidência preditiva auditável (Bechtold-Peters *et al.*, 2024; Hamilton *et al.*, 2024).

A Modelagem Preditiva Microbiológica (MPM) responde diretamente a essa demanda. Trata-se de disciplina científica consolidada que combina microbiologia, matemática e estatística para descrever e prever o comportamento de populações microbianas sob diferentes condições de processo, com repertório que abrange desde modelos clássicos de crescimento e inativação até abordagens estocásticas, bayesianas e de aprendizado de máquina (*Machine Learning*, ML) (Attah *et al.*, 2025; Baranyi; Roberts, 1994; McMeekin; Ross, 2002; Pérez-Rodríguez; Valero, 2013; Ross, 2014). Na indústria de alimentos, essas técnicas estão consolidadas em bancos de dados públicos como o ComBase, em *softwares* de uso rotineiro e em guias emitidos por agências como a Autoridade Europeia de Segurança Alimentar, configurando uma infraestrutura científica madura que sustentou a incorporação rotineira da Avaliação Quantitativa de Risco Microbiológico (AQRM) em decisões de segurança e em validação de processos (Filter *et al.*, 2022; Membré; Boué, 2018; Messens *et al.*, 2023; Possas; VALERO; Pérez-Rodríguez, 2022).

No setor farmacêutico, a aplicação dessas ferramentas permanece fragmentada e não sistematizada, limitada pela ausência de bancos de dados específicos para matrizes farmacêuticas, devido a heterogeneidade dos processos produtivos e pela sensibilidade regulatória em torno de produtos estéreis (Arnaboldi; Benincà; Evers, 2023; Dao *et al.*, 2018; Hamilton *et al.*, 2024). Revisões recentes documentam que, mesmo em instalações de alta complexidade tecnológica, a integração de dados microbiológicos em sistemas preditivos formais permanece incipiente (Pashang; Gilbride; Wenk, 2024; Wajiej; Aburagaegah, 2025). A transposição direta de modelos entre matrizes é limitada pelas diferenças de contexto regulatório, natureza das matrizes e objetivos de risco, o que configura uma lacuna translacional entre a MPM madura do setor de alimentos e as necessidades específicas da ccs farmacêutica (garre; zwietering; den Besten, 2020; McMeekin; ROSS, 2002).

A lacuna central não está na falta de técnicas de MPM nem na ausência de diretrizes regulatórias, mas na inexistência de um *framework* integrado que articule MPM, GRQ e CCS em uma estrutura operacionalizável para o setor farmacêutico (Hamilton *et al.*, 2024; Tian *et al.*, 2019). Falta ao setor um arcabouço que organize o fluxo decisório desde a identificação do problema microbiológico até a recomendação de ações, conectando técnicas quantitativas a ferramentas de gestão de riscos e traduzindo resultados em linguagem acessível a equipes multidisciplinares (Membré; Boué, 2018). Os instrumentos tradicionais de GRQ, como a Análise de Modos de Falha e Efeitos (FMEA, do inglês *Failure Mode and Effects Analysis*) e a Análise de Perigos e Pontos Críticos de Controle (HACCP, do inglês *Hazard Analysis and Critical Control Point*), não foram concebidos para incorporar, em sua estrutura formal, as

saídas quantitativas de modelos preditivos, o que mantém modeladores e praticantes operando em planos desconectados (ISO, 2019; Sandle; Di Mattia; Leavy, 2019; Tidswell; McGarvey, 2006).

Essa desconexão sustenta a noção de Controle Preditivo da Biocarga (CPB), aqui definido como aplicação sistemática de modelos matemáticos e estatísticos para antecipar, monitorar e mitigar o crescimento microbiano, possibilitando decisões proativas sobre *hold times*, condições de armazenamento e intervenções corretivas antes que limites críticos sejam excedidos. A biocarga, população de microrganismos viáveis presente em matérias-primas, produtos, superfícies ou ambientes de produção antes da esterilização, é atributo crítico para a garantia de esterilidade, dado que aumentos não controlados corroem a margem do ciclo de esterilização validado e comprometem o Nível de Garantia de Esterilidade (*Sterility Assurance Level*, SAL) (Hentz, 2013; Marsit; Saadawi; Alennabi, 2025; Yang; Li; Chang, 2013). O movimento em direção ao controle preditivo de processos biofarmacêuticos encontra respaldo crescente (Eslami; Jungbauer, 2024; Mattoso *et al.*, 2025).

O objetivo deste trabalho foi propor um *framework* conceitual integrado para MPM baseada em risco no setor farmacêutico, articulando três eixos complementares: um eixo de modelagem preditiva, sustentado por uma árvore de decisão para seleção de técnicas de MPM em função de objetivos, disponibilidade de dados e contexto regulatório; um eixo de avaliação da aderência da CCS, operacionalizado por uma técnica semiquantitativa baseada em critérios ponderados; e um eixo de integração, que conecta os resultados da modelagem às avaliações de conformidade e às recomendações operacionais e regulatórias.

2 METODOLOGIA

O estudo é de natureza metodológico-conceitual e sua validade repousa sobre a sistematicidade e a transparência do processo de revisão e síntese da literatura, o rigor da análise documental regulatória e a consistência interna dos instrumentos desenvolvidos. O desenho combinou três procedimentos articulados: revisão integrativa da literatura, análise documental do *corpus* regulatório e síntese conceitual abductiva, conduzida no paradigma *Design Science Research* (DSR), reconhecido para o desenvolvimento e a avaliação de artefatos metodológicos em pesquisa aplicada (Dresch; Lacerda; Antunes Júnior, 2015; Hevner *et al.*, 2004).

A escolha pela revisão integrativa, em detrimento de protocolos como o PRISMA (do inglês, *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) (Page *et al.*, 2021), decorreu de razões metodológicas substantivas. Protocolos orientados por pergunta estruturada pressupõem grau de comparabilidade e homogeneidade epistemológica entre as

fontes que tornaria inviável a inclusão de documentos regulatórios e normativos, cuja exclusão representaria perda inaceitável de ancoragem para os objetivos do trabalho (Botelho; CUNHA; Macedo, 2011; Tricco *et al.*, 2018). A revisão integrativa, conforme proposta por Whittemore e Knafl (2005) e operacionalizada por Mendes, Silveira e Galvão (2008), reconhece explicitamente a diversidade metodológica das fontes e é o método compatível com a construção de *frameworks* conceituais em campos nos quais a evidência é pluralista e dispersa.

A busca bibliográfica foi conduzida nas bases: *PubMed*, *Scopus*, *Web of Science* e *ScienceDirect*. O recorte temporal abrangeu o período de 2015 a 2025, com o objetivo de privilegiar a literatura alinhada ao marco regulatório introduzido pelo Anexo 1 (European Commission, 2022) e pelas atualizações das diretrizes ICH (ICH, 2008, 2009, 2023), admitidas exceções justificadas para obras seminais de caráter fundador. As estratégias de busca foram organizadas em seis eixos temáticos, correspondentes às dimensões centrais do *framework*: modelagem preditiva aplicada à produção estéril; CCS e risco; biocarga e garantia de esterilidade; métodos quantitativos bayesianos e estocásticos em qualidade farmacêutica; árvores de decisão e seleção de modelos em microbiologia; e avaliação semiquantitativa de risco e CCS. As buscas incidiram sobre títulos, resumos e palavras-chave, com cobertura multilíngue em inglês, português e espanhol e priorização deliberada de sensibilidade sobre especificidade. A triagem e a avaliação de elegibilidade seguiram critérios de inclusão e exclusão definidos, e a síntese foi conduzida por categorização temática indutiva, com leitura crítica orientada por perguntas estruturantes sobre técnica, contexto, dados de entrada, parâmetros de saída, limitações reconhecidas e posicionamento regulatório de cada estudo. O processo seguiu as cinco fases preconizadas para a revisão integrativa, da identificação à síntese. (Mendes; Silveira; Galvão, 2008; Whittemore; Knafl, 2005).

A análise documental incidiu sobre o *corpus* regulatório primário de maior relevância para o setor de produtos estéreis: os guias ICH Q8(R2), Q9(R1) e Q10, o Anexo 1 e a RDC n.º 658/2022 (Brasil, 2022; European Commission, 2022; ICH, 2008, 2009, 2023). Como *corpus* técnico complementar, foram incorporadas as referências farmacopeicas estruturantes para os critérios de biocarga e garantia de esterilidade, os capítulos <1116>, <1211> e <71> da USP, e o guia de processamento asséptico da FDA, além do Guia de Gestão de Riscos da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) adotado como referência calibradora (FDA, 2004; FIOCRUZ, 2019; USP, 2023a, b, c, d). A análise não se restringiu à identificação de menções explícitas ao uso de modelagem, mapeando também oportunidades implícitas derivadas de exigências de justificativa científica, de análise de tendências e de avaliação formal de riscos que transcendem

abordagens puramente qualitativas, organizadas em uma matriz de correspondência entre exigência regulatória e implicação para a MPM e a CCS.

A síntese conceitual integrou os achados da revisão e da análise regulatória por raciocínio abduutivo: a partir dos padrões identificados na literatura e nos documentos normativos, foram inferidos os critérios decisórios que os autores mobilizam para justificar a escolha de técnicas, mesmo quando não os enunciam de forma explícita, tornando essa lógica transferível a novos contextos. A incorporação do conhecimento tácito do pesquisador-praticante como componente legítimo do processo analítico é reconhecida no paradigma da DSR, que considera a expertise prática elemento constitutivo da construção e da avaliação de artefatos em pesquisa aplicada (Dresch; Lacerda; Antunes Júnior, 2015; Hevner *et al.*, 2004). A avaliação dos artefatos foi de natureza conceitual, realizada por confronto sistemático com os requisitos dos guias regulatórios, por verificação da consistência interna do fluxo decisório e por demonstração de viabilidade de aplicação em cenários hipotéticos com parâmetros tecnicamente plausíveis, modalidade reconhecida no paradigma da DSR como avaliação que antecede a validação empírica em escala (Hevner *et al.*, 2004).

3 RESULTADOS

A revisão integrativa identificou 1.847 registros nas quatro bases de dados. Após remoção de duplicatas, restaram 1.243 registros; destes, 312 foram selecionados na triagem por título e resumo e 931 excluídos. Na avaliação do texto completo, 197 estudos foram avaliados e 115 excluídos por escopo fora do domínio farmacêutico ou alimentar com análise de transferibilidade, metodologia insuficiente para avaliação crítica ou sobreposição com trabalhos mais recentes já incluídos. Foram aprovados 82 textos científicos para a síntese integrativa. A esses, somaram-se 28 documentos regulatórios, guias e normas incorporados por busca direta em sítios institucionais, totalizando 225 documentos incluídos na revisão final.

3.1 CONTROLE PREDITIVO DA BIOCARGA

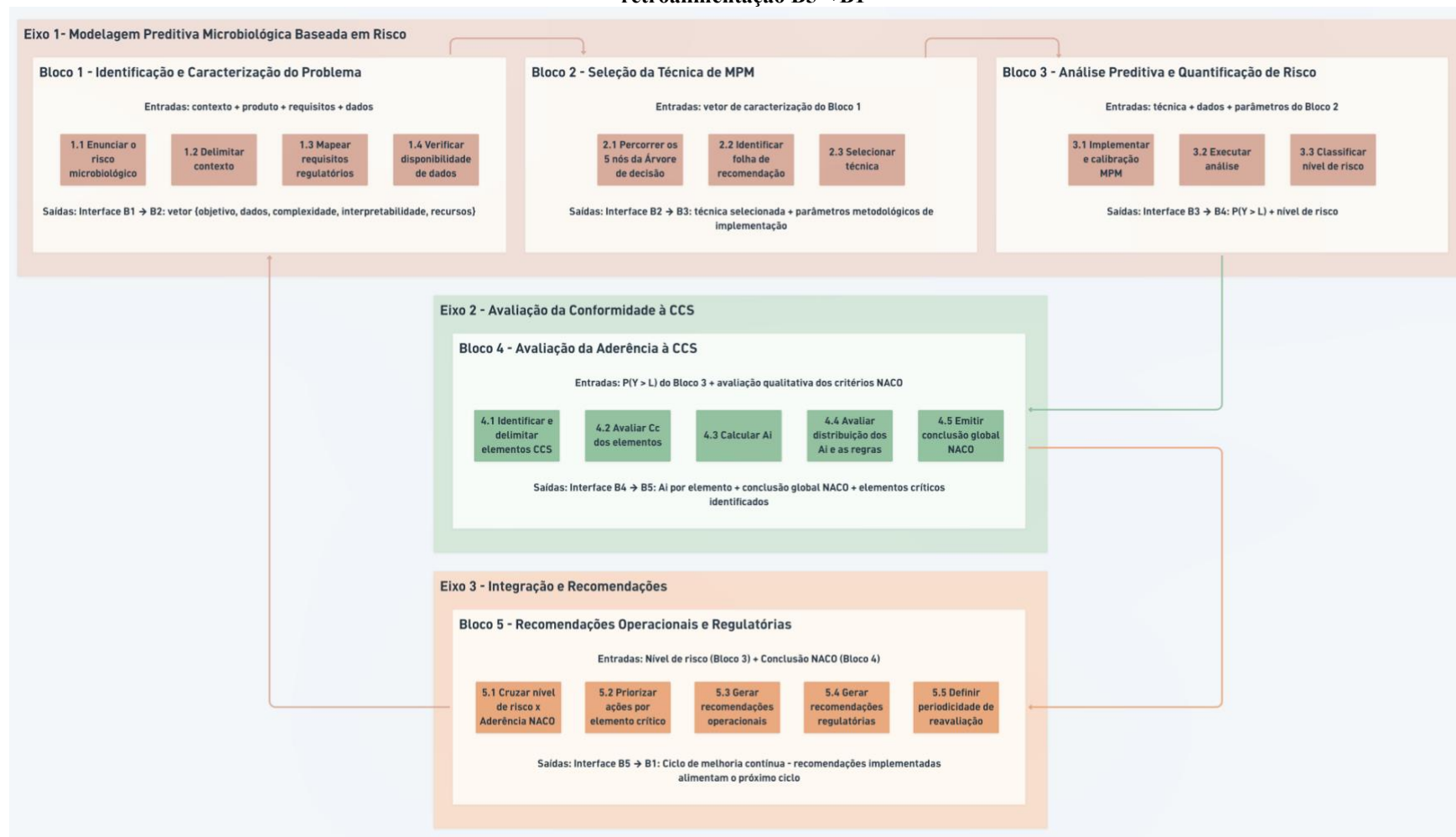
O CPB, proposto nesse trabalho como conceito articulador do *framework*, desloca o controle microbiológico do registro retrospectivo para a antecipação fundamentada: enquanto o controle reativo tradicional depende de testes microbiológicos realizados após o fato, com tempos de incubação de 48 a 72 h, o CPB integra dados de processo a modelos preditivos validados para gerar alertas precoces e recomendações baseadas em risco (Clontz, 2009; Miller, 2019).

A relação operacional do CPB decorre da relação quantitativa entre a biocarga pré-esterilização, SAL desejado e o número de reduções logarítmicas requeridas. Para assegurar o SAL exigido a produtos parenterais, a intensidade do processo de esterilização deve ser dimensionada em função da carga microbiana inicial, de modo que qualquer aumento não controlado dessa carga corrói a margem de segurança do ciclo validado (European Commission, 2022; USP, 2023a). Antecipar a evolução da biocarga em sistemas hídricos, em granéis pré-filtração estéril e em ambientes de salas limpas converte essa relação em decisão de processo, e não em constatação posterior (Bechtold-Peters *et al.*, 2024; Hamilton *et al.*, 2024).

A revisão integrativa conduzida não identificou equivalente que articule, sob denominação unificada, a aplicação sistemática de modelos preditivos para antecipação, monitoramento e mitigação do crescimento microbiano no contexto da CCS. Estratégias baseadas em modelos preditivos avançam no domínio físico-químico na produção biofarmacêutica (Eslami; Jungbauer, 2024), sem extensão consolidada ao domínio microbiológico. Operacionalmente, o CPB posiciona a modelagem preditiva como instrumento de decisão antecipada integrado à CCS, função que a arquitetura do *framework*, apresentada na seção a seguir, organiza de forma operacional.

3.2 ARQUITETURA DO FRAMEWORK INTEGRADO MPM-GRQ-CCS

O *framework* integrado MPM-GRQ-CCS organiza o fluxo decisório em cinco Blocos funcionais, percorridos de forma progressiva e documentável da identificação do problema à recomendação de ações, com retroalimentação. A lógica de integração entre os Blocos é categorizada em três eixos complementares: 1) eixo de MPM baseada em risco; 2) eixo de avaliação da conformidade da CCS; e 3) eixo de integração e recomendação (Figura 1). Os Blocos 1, 2 e 3 correspondem ao 1º eixo, onde o Bloco 3 articula entre o 1º e o 2º eixo; o Bloco 4 opera o 2º; e o Bloco 5 realiza a síntese no 3º eixo. A apresentação em cinco Blocos foi adotada como estrutura principal por ser mais intuitiva para equipes multidisciplinares e mais coerente com a representação visual do conjunto (Figura 1).

Figura 1 - Framework integrado MPM-GRQ-CCS: três eixos, cinco Blocos operacionais, interfaces de transferência de dados entre Blocos e ciclo de retroalimentação B5→B1

Legenda: MPM - Modelagem Preditiva Microbiológica; $P(Y > L)$ - Probabilidade P da biocarga Y exceder o limite crítico L; CCS - Estratégia de Controle de Contaminação; Cc - Classificação do critério; Ai - Aderência individual do elemento da CCS; NACO - Nível de Aderência à Conformidade Operacional.

Fonte: Elaborado pelos autores (2026).

O Bloco 1, Identificação do problema microbiológico, é o ponto de entrada do *framework*. Nele, se caracteriza o produto ou processo envolvido, o histórico de desvios microbiológicos relevantes, a natureza e o nível da contaminação identificada ou esperada e a etapa da cadeia produtiva em que o risco se manifesta com maior probabilidade. Essa caracterização define o problema, delimita o escopo da análise e estabelece o nível de formalidade regulatória requerido, alinhado ao Anexo 1 e ao Q9(R1) (European Commission, 2022; ICH, 2023). A qualidade dessa entrada determina a pertinência das recomendações geradas nos Blocos finais.

O Bloco 2, Seleção da técnica de MPM, operacionaliza a árvore de decisão. A partir da caracterização do problema, a equipe percorre cinco Nós sequenciais de perguntas encadeadas até identificar a classe de técnica mais adequada, entre abordagens determinísticas/mecanicista-empíricas, estocásticas, bayesianas e de ML. O resultado é uma recomendação fundamentada, ajustável em função de restrições não contempladas nos critérios gerais, desde que o ajuste seja documentado e justificado, atributo que responde às exigências de rastreabilidade do Q9(R1) (ICH, 2023).

O Bloco 3, Análise preditiva e quantificação do risco microbiológico, corresponde à execução do modelo selecionado. Dados de biocarga, parâmetros cinéticos, condições de processo e estimativas de variabilidade e incerteza são integrados para produzir previsões quantitativas, como trajetórias de crescimento ou inativação, estimativas de *hold times* e probabilidades de exceder limites críticos. As saídas do Bloco compreendem dois produtos: a classificação do nível de risco microbiológico em elevado, moderado ou baixo, utilizada no Bloco final para orientar a priorização de ações; e a estimativa probabilística de excedência de limite, que alimenta diretamente a avaliação de conformidade conduzida no Bloco seguinte. A transferência dessa estimativa para o critério de avaliação é o ponto em que a evidência preditiva e julgamento de conformidade se encontram, traço que distingue o *framework* de uma justificativa qualitativa de adequação (Hamilton *et al.*, 2024).

O Bloco 4, Avaliação da aderência à CCS, opera a técnica Nível de Aderência à Conformidade Operacional (NACO). Para cada elemento da CCS selecionado como relevante no escopo definido no Bloco 1, a equipe multidisciplinar avalia um conjunto de critérios ponderados com base em dados de monitoramento, registros de auditorias, resultados de análises de risco formais e nas previsões do Bloco 3. A avaliação produz um índice de aderência por elemento e uma conclusão global sobre a CCS, que orientam o mapa de prioridades de ação transmitido ao Bloco 5 (ISO, 2019).

O Bloco 5, Recomendações operacionais e regulatórias, sintetiza os resultados anteriores em recomendações de dois tipos. As recomendações operacionais incluem ajustes de processo, revisão de controles da CCS, adequação de *hold times* e priorização de investimentos em monitoramento e em formação de equipes. As recomendações regulatórias abrangem a documentação das justificativas científicas dos limites estabelecidos, a preparação de evidências para submissão e o alinhamento das práticas documentais às exigências do Anexo 1, do Q9(R1), do Q10 e da RDC n.º 658/2022 (Brasil, 2022; European Commission, 2022; ICH, 2008, 2023).

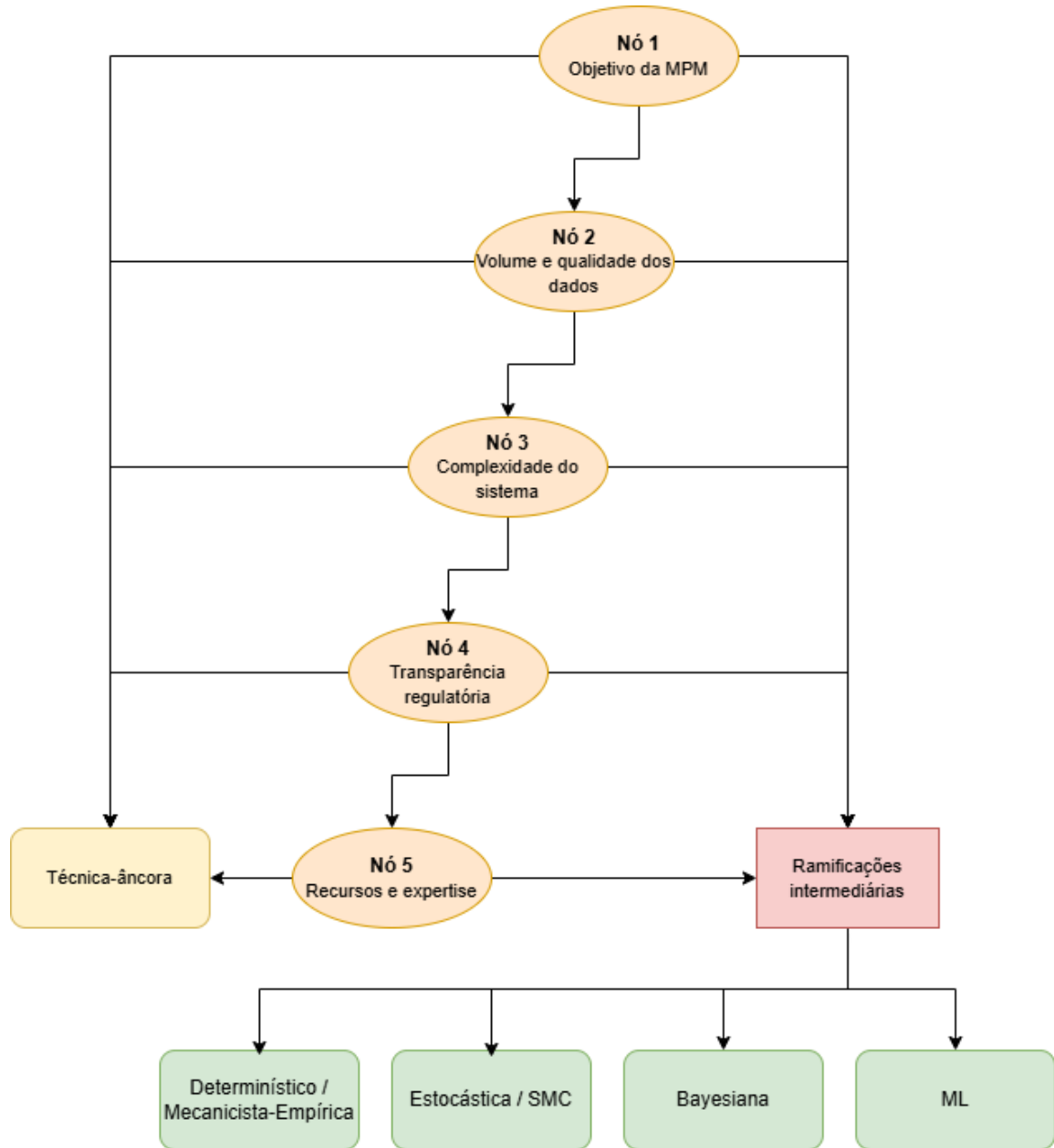
O ciclo de retroalimentação que conecta o Bloco 5 ao Bloco 1 distingue o *framework* de uma ferramenta de avaliação pontual. As recomendações implementadas não encerram o processo: alimentam o ciclo seguinte, atualizando a caracterização do problema com novos dados de monitoramento, resultados de ações corretivas e eventuais mudanças no contexto regulatório. Esse mecanismo confere ao conjunto caráter de melhoria contínua, em consonância com o Q10 (ICH, 2008). Cada Bloco recebe entradas, aplica critérios e gera saídas que constituem as entradas do Bloco subsequente, o que torna o fluxo logicamente coerente e auditável em cada etapa. Construído sobre a linguagem dos guias ICH, do Anexo 1, da RDC n.º 658/2022 (Brasil, 2022; European Commission, 2022; ICH, 2008, 2023) e do referencial institucional de governança de risco, o *framework* é independente de *software* específico e adaptável a diferentes contextos organizacionais e de maturidade analítica.

3.3 ÁRVORE DE DECISÃO PARA SELEÇÃO DE TÉCNICAS DE MPM

A seleção de técnicas de MPM em publicações farmacêuticas é, conforme identificado na revisão integrativa conduzida, realizada por preferência do pesquisador ou por disponibilidade de expertise, sem critérios explícitos, hierarquia de prioridades ou rastreabilidade da decisão. Em um contexto regulatório que exige que cada decisão técnica seja justificável, auditável e proporcional ao risco, a escolha não sistematizada de um MPM configura vulnerabilidade metodológica (European Commission, 2022; ICH, 2023). A árvore de decisão responde a essa lacuna como protocolo de triagem que traduz critérios de seleção em uma lógica sequencial acessível a equipes multidisciplinares que não dominam a formalização matemática de todas as técnicas.

A lógica do instrumento organiza-se em cinco Nós sequenciais, encadeados em ordem crescente de especificidade, cada um filtrando progressivamente o espaço de técnicas aplicáveis (Figura 2).

Figura 2 - Árvore de decisão para seleção de técnicas de MPM: configuração geral dos cinco Nós sequenciais, quatro classes de técnicas resultantes e técnica-âncora



Legenda: MPM - Modelagem Preditiva Microbiológica; SMC - Simulação de Monte Carlo; ML - *Machine Learning*.

Fonte: Elaborado pelos autores (2026).

O 1º Nó interroga o Objetivo da modelagem, pois define o tipo de saída que o modelo precisa fornecer, seja uma trajetória temporal média, uma distribuição de probabilidades ou uma estimativa de tempo até um evento crítico; uma técnica estruturalmente inadequada para produzir a saída requerida permanece inadequada qualquer que seja o volume de dados ou a expertise disponível.

O 2º Nó avalia o Volume e a qualidade dos dados, fator mais restritivo na prática farmacêutica, uma vez que dados insuficientes não se compensam com *software* avançado; a disponibilidade de conhecimento prévio informativo, oriundo da literatura, de dados históricos de processo ou de setores análogos, conduz a abordagens capazes de incorporá-lo de forma rigorosa, formalizando a transferência metodológica do setor de alimentos para o farmacêutico (den besten *et al.*, 2018; Garre; Zwietering; Den Besten, 2020).

O 3º Nó caracteriza a Complexidade do sistema microbiológico, distinguindo sistemas simples, com organismo único e variáveis controladas, de sistemas multifatoriais, com múltiplos organismos em interação, variáveis ambientais de difícil controle ou dados heterogêneos. Essa distinção tem consequência direta sobre a estrutura matemática recomendada: sistemas simples comportam abordagens de menor dimensionalidade, ao passo que sistemas complexos demandam estruturas hierárquicas ou algoritmos capazes de capturar padrões de alta dimensionalidade (Allen, 2010; Ross, 2014).

O 4º Nó classifica a Interpretabilidade e a transparência regulatória do contexto de uso em dois perfis: o de alta exigência, característico de submissões regulatórias, auditorias e justificativas formais de limites; e o de uso interno ou fase exploratória, sem exigência formal de rastreabilidade do modelo.

O 5º Nó avalia os Recursos e a expertise disponíveis, operando como filtro de viabilidade operacional que garante que a recomendação seja realizável, e não apenas teoricamente adequada, sendo aplicado somente após os critérios de maior impacto técnico e regulatório. Ele captura, de forma explícita, a restrição do Anexo 1 e do Q9(R1) de que modelos de baixa interpretabilidade são inadequados para suporte a dossiês regulatórios, racionalizando a limitação do uso de ML a contextos de menor exigência ou condicionando-o a estratégias de Inteligência Artificial Explicável (XAI) (European Commission, 2022; ICH, 2023; Kolluri *et al.*, 2022). A distinção é crítica em relação ao setor de alimentos, no qual simulações estocásticas são adotadas em avaliações de risco públicas sem a mesma pressão de interpretabilidade exigida em dossiês farmacêuticos (Messens *et al.*, 2023).

O percurso conduz a quatro grandes classes de técnicas de saída. A classe determinístico/mecanicista-empírica reúne os modelos primários e secundários clássicos da MPM, recomendada quando os dados são abundantes e bem caracterizados, o sistema é simples e o objetivo é a descrição da cinética média com interpretabilidade máxima dos parâmetros (Baranyi; Roberts, 1994; Pérez-Rodríguez; Valero, 2013). A classe estocástica, ancorada na Simulação de Monte Carlo (SMC), é indicada quando a quantificação explícita de incerteza e variabilidade é o objetivo central e os dados permitem estimar distribuições de entrada com

razoável confiabilidade, com aceitação regulatória estabelecida em contextos de AQRM (MEMBRÉ; BOUÉ, 2018; VOSE, 2008). A classe bayesiana é recomendada sempre que um conhecimento prévio informativo está disponível, condição que, por si só, orienta o percurso a essa classe a partir do 2º Nó e formaliza o aproveitamento de conhecimento prévio quando dados específicos são escassos (Gelman *et al.*, 2013; Hiura *et al.*, 2021; Karamcheti *et al.*, 2025). A classe de ML reúne métodos de conjunto, modelos híbridos e redes neurais, indicada para problemas de alta dimensionalidade e detecção de padrões complexos em bases extensas; seu uso em contextos regulatórios está condicionado à adoção de estratégias de XAI, exigência decorrente dos requisitos de rastreabilidade e transparência do Q9(R1) e do Anexo 1 (Attah *et al.*, 2025; European Commission, 2022; Kolluri *et al.*, 2022).

A árvore foi construída sobre síntese sistemática da literatura e análise documental regulatória, e não sobre pressupostos arbitrários: cada Nó e cada critério de ramificação têm fundamentação bibliográfica e regulatória rastreável, o que confere validade de conteúdo ao instrumento (ISO, 2019). Para cenários de difícil enquadramento, situações de incerteza em qualquer Nó ou como referência técnica de entrada, a técnica-âncora direciona para que nenhuma aplicação fique sem recomendação técnica defensável. A rastreabilidade do percurso converte a árvore em instrumento auditável: cada recomendação registra as respostas dos cinco Nós que a conduziram, atendendo à exigência de justificativa do Q9(R1) em contraste com a escolha tácita baseada em julgamento que predomina na literatura farmacêutica revisada (ICH, 2023).

3.4 NÍVEL DE ADERÊNCIA À CONFORMIDADE OPERACIONAL (NACO)

A técnica NACO avalia a aderência dos elementos da CCS à conformidade operacional e ao apetite de risco institucional. Trata-se de instrumento semiquantitativo concebido para o contexto farmacêutico, que incorpora as lições das ferramentas tradicionais de GRQ e supera limitações específicas dessas ferramentas por meio de critérios explicitamente fundamentados, escalas calibradas com descritores qualitativos e integração prevista com as saídas dos modelos preditivos. A NACO não substitui a FMEA, a HACCP ou as matrizes de risco, que permanecem válidas para suas finalidades originais; ela ocupa o espaço de avaliação da aderência global dos elementos da CCS, que esses instrumentos não foram concebidos para preencher.

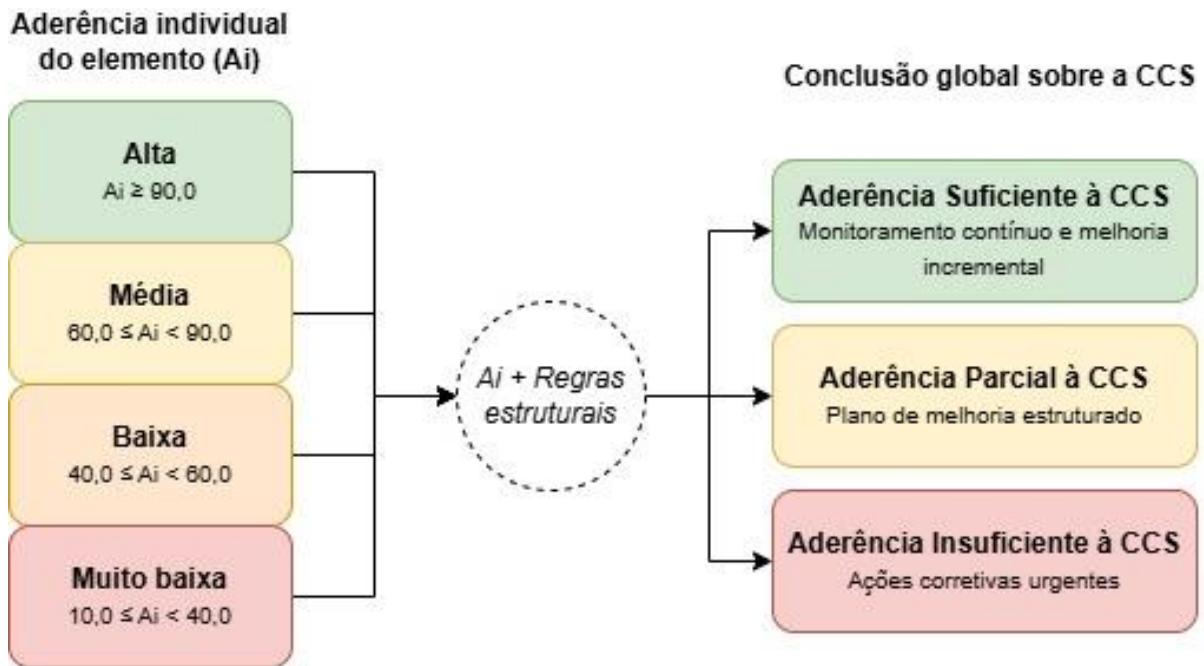
A estrutura avaliativa compreende cinco critérios, cada um calibrado ao contexto farmacêutico. A conformidade regulamentar é tratada como condição necessária à validade operacional de qualquer controle, o que justifica seu peso predominante. A eficácia das medidas

de controle existentes e propostas, a frequência de ocorrência de desvios e o impacto na qualidade do produto e no controle de contaminação são ponderados em ordem decrescente de proximidade ao risco direto ao produto e ao paciente, conforme a lógica de proporcionalidade do Q9(R1) (ICH, 2023). A detectabilidade recebe o menor peso relativo, por ser condição habilitadora da resposta a falhas, e não barreira preventiva. Essa hierarquia reflete a assimetria real do contexto de produtos estéreis, na qual a não conformidade regulatória e o risco direto ao paciente não admitem compensação por desempenho favorável em dimensões de menor criticidade (European Commission, 2022; ICH, 2023).

As escalas de classificação de cada critério adotam cinco valores numéricos discretos associados a descritores qualitativos específicos, redigidos para permitir atribuição coordenada por equipes multidisciplinares sem exigir domínio técnico especializado. A escala é deliberadamente não linear, alinhada ao referencial institucional de gestão de risco adotado, e fundamenta-se no princípio de que as diferenças de impacto regulatório e de risco ao produto não são uniformes ao longo do espectro de aderência, ou seja, a distância entre a ausência de aderência e a aderência mínima tem consequências práticas muito mais graves do que a distância entre a aderência substancial e a máxima (FIOCRUZ, 2019; Vose, 2008). A escala não linear captura essa assimetria de consequências, em coerência com a proporcionalidade entre esforço analítico e nível de risco preconizada pelo Q9(R1) (ICH, 2023).

A avaliação de cada elemento da CCS gera um índice de aderência individual, interpretado em quatro faixas calibradas ao apetite de risco: alta, média, baixa e muito baixa (Figura 3). A conclusão global sobre a CCS resulta de regras de agregação aplicadas ao conjunto de índices individuais e produz três classificações operacionais. A classificação de Aderência Suficiente à CCS é atribuída quando os elementos apresentam, em sua maioria, índice elevado e nenhum elemento se situa em faixa de baixa aderência, indicando conformidade operacional robusta, com monitoramento contínuo e melhoria incremental como recomendação. A classificação de Aderência Parcial à CCS aplica-se quando os índices se concentram em faixa intermediária, sem nenhum elemento em faixa baixa, e demanda plano de melhoria estruturado, com prazos e responsáveis definidos. A classificação de Aderência Insuficiente à CCS é atribuída quando ao menos um elemento registra índice baixo, independentemente dos demais resultados, ou quando um elemento apresenta não conformidade regulatória grave, situação que requer ação corretiva urgente antes de qualquer avaliação de conformidade.

Figura 3 - Faixas de aderência individual e classificações operacionais da NACO.



Legenda: CCS - Estratégia de Controle de Contaminação; A_i - Aderência individual do elemento da CCS.

Fonte: Elaborado pelos autores (2026).

A lógica de agregação opera de modo que nenhuma média favorável de critérios compense a falha em um elemento individual, operacionalizando o princípio do elo mais fraco: o desempenho global de uma CCS é determinado pelo elemento de menor aderência, e não pela média do conjunto. Essa propriedade é funcionalmente consoante com o referencial de gestão de risco utilizado, que determina ação obrigatória para riscos de criticidade elevada sem que o desempenho satisfatório em outras dimensões dispense essa obrigação (FIOCRUZ, 2019). A consistência interna da técnica foi verificada por confronto com cenários hipotéticos de CCS construídos com parâmetros plausíveis para instalações de produção estéril, confirmando que as classificações produzidas são coerentes com os descritores qualitativos e que as regras de conclusão global operam de forma lógica e não ambígua, modalidade de avaliação reconhecida no paradigma da DSR como anterior à validação empírica em escala (Hevner *et al.*, 2004).

Posicionada na articulação entre a evidência quantitativa da modelagem e a avaliação operacional da CCS, a NACO funciona como ponte entre análises quantitativas e decisões

operacionais, traduzindo as saídas da MPM em indicadores de aderência acessíveis a equipes multidisciplinares.

4 DISCUSSÃO

A questão central do trabalho não encontrou, na literatura coberta pela revisão, resposta publicada que a endereçasse de forma estruturada, rastreável e regulatoriamente fundamentada. A MPM possui tradição científica robusta no setor de alimentos, com infraestrutura de bancos de dados e ferramentas que não encontra paralelo no setor farmacêutico. O GRQ farmacêutico consolidou-se em torno de FMEA, HACCP e matrizes de risco; e a CCS emergiu como exigência explícita a partir da revisão do Anexo 1 (European Commission, 2022; ICH, 2023; Membré; Boué, 2018; Pérez-Rodríguez; Valero, 2013). Esses domínios permanecem compartimentados. As revisões mais próximas dessa ambição tratam MPM e GRQ como campos paralelos, com pontos de contato identificados na retórica metodológica, mas não operacionalizados em mecanismos de interface formalizados, e mesmo as contribuições mais recentes sobre CCS reconhecem a necessidade de abordagens quantitativas sem propor a integração com a modelagem preditiva (Hamilton *et al.*, 2024; Nauta, 2005; Tidswell; McGarvey, 2006; Van Der Galiën *et al.*, 2025). Publicações recentes confirmam que mesmo instalações tecnologicamente avançadas carecem de sistemas integrados de predição microbiana (Pashang; Gilbride; Wenk, 2024).

O posicionamento do *framework* frente às ferramentas tradicionais de GRQ esclarece sua especificidade. A FMEA combina três escalas independentes em um produto único, o que pode atribuir prioridades equivalentes a perfis de risco qualitativamente distintos e permitir que a pontuação alta em um critério mascare a falha grave em outro (Hamilton *et al.*, 2024; Vyawhare, 2025). As matrizes de probabilidade e severidade operam em lógica bidimensional que não contempla a multidimensionalidade da aderência regulatória dos elementos da CCS, e a HACCP opera em lógica binária quanto à existência do ponto crítico, sem gradação da adequação parcial (Dahiya; Khar; Chhikara, 2009; ISO, 2019). Nenhuma dessas ferramentas foi concebida para responder à pergunta que emerge da interface entre MPM e CCS: dado um nível de risco microbiológico quantificado por um modelo preditivo, os elementos da CCS existentes são adequados, individual e conjuntamente, para controlá-lo? A NACO endereça essa pergunta ao incorporar pesos explícitos por critério, regra de não compensação entre dimensões

de criticidade distinta e tradução direta da saída probabilística do modelo em critério formal de avaliação.

A atribuição das classificações por critério depende de julgamento de especialistas habilitados, fonte de variabilidade interavaliador que o protocolo de aplicação mitiga por meio de descritores redigidos para permitir atribuição coordenada e rastreável por equipes multidisciplinares com diferentes perfis de formação, sem que a convergência dependa de domínio técnico especializado.

A fundamentação da NACO repousa em três referenciais complementares. A ISO 31010:2019 reconhece a análise multicritério ponderada como técnica válida de avaliação de riscos em sistemas complexos, conferindo legitimidade metodológica à abordagem semiquantitativa (ISO, 2019). O Q9(R1) demanda proporcionalidade entre a formalidade da avaliação e a criticidade da decisão, o que justifica a escala de critérios com pesos diferenciados conforme a relevância regulatória de cada dimensão (ICH, 2023). O referencial de gestão de riscos calibra os critérios e as faixas de apetite de risco ao contexto do setor brasileiro (FIOCRUZ, 2019). Essa triangulação permite que a NACO seja simultaneamente defensável perante agências reguladoras globais e operacionalizável em ambientes de produção de medicamentos.

A aderência do *framework* ao arcabouço regulatório é explícita e verificável. O Q8(R2) introduz o conceito de espaço de desenho, compatível com a definição de limites probabilísticos de aceitação que a MPM pode calcular (ICH, 2009). O Q9(R1) fortaleceu a ênfase em metodologias quantitativas e no princípio de proporcionalidade entre esforço analítico e nível de risco, que acomoda naturalmente o uso de MPM para problemas de alto risco microbiológico (ICH, 2023). O Q10 estabelece a melhoria contínua baseada em dados de desempenho (ICH, 2008), ciclo que o *framework* implementa pela retroalimentação entre o último e o primeiro Bloco (Figura 1). O Anexo 1 exige que a CCS seja abordagem holística e baseada em ciência e em risco, com demonstração de eficácia das barreiras de controle, requisito que a articulação entre quantificação preditiva e avaliação de conformidade atende diretamente (European Commission, 2022). A ISO 31010:2019 legitima a análise multicritério ponderada adotada na NACO (ISO, 2019), e o Guia de Gestão de Riscos da Fiocruz calibra a técnica ao contexto brasileiro (FIOCRUZ, 2019), ao passo que a RDC n.º 658/2022 cria, no plano nacional, ambiente regulatório favorável à incorporação dessas abordagens (Brasil, 2022). A convergência regulatória transatlântica reforça a pertinência do argumento: o guia de processamento asséptico da FDA já reconhecia, em 2004, a análise de tendências de dados

históricos como pressuposto do controle microbiológico em processamento asséptico (FDA, 2004), exatamente a lógica que o CPB implementa como instrumento preditivo integrado.

Três contribuições concretas decorrem dessa articulação. A primeira é a justificativa científica de limites: ao quantificar a probabilidade de excedência de limites de biocarga e ao fundamentar *hold times*, o *framework* converte exigências regulatórias de justificativa científica em evidência documentável, fechando a distância entre a obrigação normativa de quantificar e a prática corrente de estabelecer limites por convenção (Bechtold-Peters *et al.*, 2024; European Commission, 2022). A segunda é a redução do empirismo decisório: a árvore de decisão torna explícita e auditável a seleção de técnicas, e a NACO fornece linguagem quantitativa comum para a comunicação sobre adequação da CCS entre equipes de produção, qualidade e assuntos regulatórios, reduzindo a subjetividade das avaliações qualitativas (ICH, 2023). A terceira é a aplicabilidade industrial: o *framework* requer que a organização estruture suas práticas em arquitetura rastreável, sem exigir sua substituição, e contempla diferentes níveis de maturidade analítica, da implementação de ML interpretável em instalações com dados longitudinais extensos à aplicação da técnica-âncora e das escalas qualitativas da NACO com ferramentas de planilha em organizações de maturidade básica (Kolluri *et al.*, 2022).

Para a fabricação farmacêutica brasileira, o alinhamento com os princípios de BPF da Anvisa cria oportunidade concreta de adoção, à medida que a harmonização com as normas internacionais avança, processo já em curso com a adesão ao PIC/S e com a incorporação dos guias ICH (Brasil, 2022; PIC/S, 2022). A estratificação das recomendações por nível de maturidade preserva a equidade regulatória entre fabricantes de diferentes portes, em coerência com o princípio de proporcionalidade do Q9(R1), evitando que a sofisticação metodológica privilegie apenas organizações de alta capacidade analítica (ICH, 2023).

As limitações do trabalho são reconhecidas e proporcionais à sua natureza metodológico-conceitual. A avaliação dos instrumentos é conceitual, realizada por confronto sistemático com requisitos regulatórios e por verificação de consistência interna, e ainda não foi convertida em validação empírica em instalações reais; a tradição de desenvolvimento de *frameworks* reconhece a legitimidade de contribuições conceituais que antecedem a validação empírica, como ocorreu com os próprios guias ICH antes de sua adoção em escala global (Hevner *et al.*, 2004; ICH, 2008, 2009; ISO, 2019; Nauta, 2005). A ponderação dos critérios da NACO derivou de princípios regulatórios calibrados por julgamento especializado, procedimento que difere de métodos formais de elicitación de preferências, cuja aplicação é prevista como perspectiva futura. O escopo restringe-se ao risco microbiológico em fabricação de produtos estéreis, delimitação intencional que sustenta a riqueza técnica dos instrumentos,

ainda que a árvore de decisão e a NACO admitam operação autônoma e adaptação a outros domínios de avaliação de aderência baseada em risco.

A perspectiva de pesquisa futura deriva diretamente dessas limitações. A prioridade imediata é a validação empírica do *framework* em instalações reais, com verificação da concordância da árvore de decisão com escolhas independentes de especialistas e da reprodutibilidade interavaliador dos índices da NACO, acompanhada da derivação dos pesos por método formal de elicitación (Linstone; Turoff, 2002; Saaty, 2008). A incorporação de modelos de ML interpretáveis ao Bloco de análise preditiva, mediante desenvolvimento de protocolos de explicabilidade adaptados às exigências do Q9(R1) e do Anexo 1, e a integração com sistemas de análise de tendências em tempo real configuram extensões de alta relevância para o monitoramento ambiental longitudinal (Attah *et al.*, 2025; Kolluri *et al.*, 2022).

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O *framework* integrado MPM-GRQ-CCS articula, em uma estrutura unificada de três eixos e cinco Blocos, a seleção de técnicas de modelagem preditiva, a quantificação do risco microbiológico e a avaliação da aderência da CCS, com interfaces explícitas e ciclo de retroalimentação. A árvore de decisão e a técnica NACO operacionalizam, respectivamente, a escolha rastreável de técnicas e a avaliação ponderada da conformidade, enquanto o CPB confere unidade conceitual ao conjunto ao posicionar a modelagem preditiva como instrumento de decisão antecipada integrado à estratégia de controle.

A proposta endereça uma lacuna documentada na interface entre MPM, GRQ e CCS no setor farmacêutico, oferecendo aos fabricantes um instrumento metodológico que fundamenta cientificamente limites de biocarga e *hold times*, reduz o empirismo das decisões de controle e mantém aplicabilidade em organizações de diferentes níveis de maturidade analítica. O deslocamento da abordagem reativa para a preditiva que o *framework* operacionaliza converge com as expectativas crescentes dos reguladores expressas no Anexo 1, na RDC n.º 658/2022 e nos princípios do Q10, e estabelece base coerente para a validação empírica e para as extensões metodológicas que constituem a agenda de pesquisa subsequente.

A consolidação dessa abordagem depende do diálogo entre fabricantes, pesquisadores e órgãos reguladores sobre as condições de uso, os requisitos de documentação e os critérios de aceitação de modelos preditivos microbiológicos em submissões regulatórias. Para esse diálogo, a estrutura aqui descrita oferece referência metodológica concreta, ao tornar explícitos o percurso de seleção de técnicas, os critérios de avaliação da conformidade e as interfaces que

conectam a quantificação do risco à decisão de controle, contribuindo para o amadurecimento do conhecimento que eventualmente se cristaliza em orientações regulatórias específicas para a microbiologia farmacêutica.

AGRADECIMENTOS

Cintia C. da Costa agradece ao Programa de Pós- Graduação Profissional em Gestão, Pesquisa e Desenvolvimento na Indústria Farmacêutica, de Farmanguinhos da Fundação Oswaldo Cruz – FIOCRUZ. Marcelo L. L. Brandão agradece ao suporte do CNPq em forma de Bolsa de Produtividade em Pesquisa (PQ-C) (Processo: 304877/2024-7) e a FAPERJ em forma de Bolsa de Jovem Cientista do Nosso Estado (Processo: E-26/204.245/2025-BOLSA N.º de Matrícula: 2005.03225.2).

REFERÊNCIAS

- ALLEN, L. J. S. **An introduction to stochastic processes with applications to biology**. 2. ed. Boca Raton: Chapman & Hall/CRC, 2010. 496 p. ISBN 978-1-4398-1882-4.
- ARNABOLDI, S.; BENINCÀ, E.; EVERS, E. G. Improvement of quantitative microbiological risk assessment (QMRA) methodology through integration with genetic data. **EFSA Journal**, v. 21, n. S1, p. e211003, 2023. DOI: 10.2903/j.efsa.2023.e211003.
- ATTAH, F. *et al.* From traditional to artificial intelligence-based microbial contamination control in pharma: Driving a new era. **African Journal of Medical Research**, v. 1, n. 1, p. 7-31, 2025. DOI: 10.31920/2978-347X/2025/v1n1a1.
- BARANYI, J.; ROBERTS, T. A. A dynamic approach to predicting bacterial growth in food. **International Journal of Food Microbiology**, v. 23, n. 3-4, p. 277-294, 1994. DOI: 10.1016/0168-1605(94)90157-0.
- BECHTOLD-PETERS, K.; *et al.* Risk-based approach to setting sterile filtration microbial bioburden limits - Focus on biotech-derived products. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 198, p. 114151, 2024. DOI: 10.1016/j.ejpb.2023.11.016.
- BOTELHO, L. L. R.; CUNHA, C. C. A.; MACEDO, M. O método da revisão integrativa nos estudos organizacionais. **Gestão e Sociedade**, v. 5, n. 11, p. 121-136, 2011. DOI: 10.21171/ges.v5i11.1220.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 658, de 30 de março de 2022. Dispõe sobre as diretrizes gerais de boas práticas de fabricação de medicamentos. **Diário Oficial da União**: Seção 1, Brasília, DF, 31 mar. 2022.
- CLONTZ, L. **Microbial limit and bioburden tests**: validation approaches and global requirements. 2. ed. Boca Raton: CRC Press, 2009. ISBN 978-1-4200-5348-7.

DAHIYA, S.; KHAR, R. K.; CHHIKARA, A. Opportunities, challenges and benefits of using HACCP as a quality risk management tool in the pharmaceutical industry. **The Quality Assurance Journal**, v. 12, n. 2, p. 95-104, 2009. DOI: 10.1002/qaj.446.

DAO, H. *et al.* Microbial stability of pharmaceutical and cosmetic products. **AAPS PharmSciTech**, v. 19, p. 60-78, 2018. DOI: 10.1208/s12249-017-0875-1.

DEN BESTEN, H. M. W. *et al.* Next generation of microbiological risk assessment: potential of omics data for exposure assessment. **International Journal of Food Microbiology**, v. 287, p. 18-27, 2018. DOI: 10.1016/j.ijfoodmicro.2017.10.006.

DRESCH, A.; LACERDA, D. P.; ANTUNES JÚNIOR, J. A. V. **Design Science Research: método de pesquisa para avanço da ciência e tecnologia**. Porto Alegre: Bookman, 2015. ISBN 978-85-8260-298-0.

ESLAMI, M.; JUNGBAUER, A. Control strategy for biopharmaceutical production by model predictive control. **Biotechnology Journal**, Weinheim, v. 40, n. 2, p. e3426, 2024. DOI: 10.1002/btpr.3426.

EUROPEAN COMMISSION. **EudraLex. Volume 4 - EU Guidelines for good manufacturing practice for medicinal products for human and veterinary use**. Annex 1: Manufacture of Sterile Medicinal Products. Brussels: European Commission, 2022. Disponível em: https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-08/20220825_gmp-an1_en_0.pdf. Acesso em: 19 out. 2023.

FILTER, M. *et al.* Towards efficient use of data, models and tools in food microbiology. **Current Opinion in Food Science**, v. 46, p. 100834, 2022. DOI: 10.1016/j.cofs.2022.100834.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). **Guidance for Industry: Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing - Current Good Manufacturing Practice**. Rockville: FDA, 2004. Disponível em: <https://www.fda.gov/media/71026/download>. Acesso em: 21 ago. 2024.

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ (FIOCRUZ). **Guia de gestão de riscos da Fiocruz**. Rio de Janeiro: Fiocruz, 2019. Disponível em: <https://fiocruz.br/documento/2019/03/guia-de-gestao-de-riscos-da-fiocruz>. Acesso em: 26 jul. 2023.

GARRE, A.; ZWIETERING, M. H.; DEN BESTEN, H. M. W. Multilevel modelling as a tool to include variability and uncertainty in quantitative microbiology and risk assessment. Thermal inactivation of *Listeria monocytogenes* as proof of concept. **Food Research International**, v. 137, p. 109374, 2020. DOI: 10.1016/j.foodres.2020.109374.

GELMAN, A. *et al.* **Bayesian Data Analysis**. 3. ed. Boca Raton: CRC Press, 2013. 675 p. ISBN 978-1-4398-4095-5.

HAMILTON, K. A. *et al.* Research gaps and priorities for quantitative microbial risk assessment (QMRA). **Risk Analysis**, v. 44, p. 2521-2536, 2024. DOI: 10.1111/risa.14318.

HENTZ, N. G. Pharmaceutical bioburden testing. In: FLICKINGER, M. C. (ed.). **Encyclopedia of industrial biotechnology**. Hoboken: Wiley, 2013. p. 757-774. DOI: 10.1002/9780470054581.eib655.

HEVNER, A. R. *et al.* Design science in information systems research. **MIS Quarterly**, v. 28, n. 1, p. 75-105, 2004. DOI: 10.2307/25148625.

HIURA, S. *et al.* Bayesian generalized linear model for simulating bacterial inactivation/growth considering variability and uncertainty. **Frontiers in Microbiology**, v. 12, p. 674364, 2021. DOI: 10.3389/fmicb.2021.674364.

INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE (ICH). **ICH Q8(R2): Pharmaceutical development**. Geneva: ICH, 2009. Disponível em: <https://database.ich.org/sites/default/files/Q8%28R2%29%20Guideline.pdf>. Acesso em: 12 maio 2023.

INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE (ICH). **ICH Q10: Pharmaceutical quality system**. Geneva: ICH, 2008. Disponível em: <https://database.ich.org/sites/default/files/Q10%20Guideline.pdf>. Acesso em: 12 maio 2023.

INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE (ICH). **ICH Q9(R1): Quality risk management**. Geneva: ICH, 2023. Disponível em: https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_Q9%28R1%29_Guideline_Step4_2025_0115_0.pdf. Acesso em: 14 maio 2023.

INTERNATIONAL ORGANIZATION FOR STANDARDIZATION (ISO). **ISO 31010:2019: Risk management - Risk assessment techniques**. Geneva: ISO, 2019.

KARAMCHETI, S. T. *et al.* Hierarchical Bayesian linear mixed model to estimate variability in the thermal inactivation parameters for *Listeria* species. **Food Microbiology**, v. 128, p. 104731, 2025. DOI: 10.1016/j.fm.2025.104731.

KOLLURI, S. *et al.* Machine learning and artificial intelligence in pharmaceutical research and development: A review. **AAPS Journal**, v. 24, n. 1, p. 19, 2022. DOI: 10.1208/s12248-021-00644-3.

LINSTONE, H. A.; TUROFF, M. **The Delphi Method: techniques and applications**. Newark: New Jersey Institute of Technology, 2002. 618 p.

MARSIT, N. M.; SAADAWI, S.; ALENNABI, K. Challenges of growth-based microbiological methods in sterility assurance of pharmaceutical product manufacturing. **Discover Pharmaceutical Sciences**, v. 1, p. 13, 2025. DOI: 10.1007/s44395-025-00020-6.

MATTOSO, J. M. V. *et al.* Comparison of Statistical Process Control Models for Monitoring the Biological Burden of a Buffer Solution Used as Input to Produce an Attenuated Viral Vaccine. **Processes**, v. 13, n. 9, p. 2917, 2025. DOI: 10.3390/pr13092917.

McMEEKIN, T. A.; ROSS, T. Predictive microbiology: providing a knowledge-based *framework* for change management. **International Journal of Food Microbiology**, v. 78, n. 1-2, p. 133-153, 2002. DOI: 10.1016/S0168-1605(02)00231-3.

- MEMBRÉ, J. M.; BOUÉ, G. Quantitative microbiological risk assessment in food industry: Theory and practical application. **Food Research International**, v. 106, p. 1-12, 2018. DOI: 10.1016/j.foodres.2017.11.025.
- MENDES, K. D. S.; SILVEIRA, R. C. C. P.; GALVÃO, C. M. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. **Texto & Contexto - Enfermagem**, Florianópolis, v. 17, n. 4, p. 758-764, 2008. DOI: 10.1590/S0104-07072008000400018.
- MESSENS, W.; *et al.* Use of risk assessment and predictive microbiology in regulatory science related to the scientific opinions of the EFSA BIOHAZ Panel. **International Journal of Food Microbiology**, v. 403, 110302, 2023. DOI: 10.1016/j.ijfoodmicro.2023.110302.
- MILLER, M. J. **Microbiology for the pharmaceutical industry**. 2. ed. Bethesda: PDA/DHI, 2019. 2 v. ISBN 978-1933722894.
- NAUTA, M. J. Microbiological Risk Assessment Models for Partitioning and Mixing During Food Handling. **International Journal of Food Microbiology**, v. 100, n. 1-3, p. 311-322, 2005. DOI: 10.1016/j.ijfoodmicro.2004.10.027.
- PAGE, M. J. *et al.* The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **BMJ**, v. 372, n. 71, p. 372, 2021. DOI: 10.1136/bmj.n71.
- PASHANG, R.; GILBRIDE, K. A.; WENK, J. Microbial dynamics and quality monitoring in biopharmaceutical production. **ChemBioEng Reviews**, v. 11, n. 6, p. e202400022, 2024. DOI: 10.1002/cben.202400022.
- PÉREZ-RODRÍGUEZ, F.; VALERO, A. **Predictive Microbiology in Foods**. New York: Springer, 2013. 238 p. ISBN 978-1-4614-5519-6.
- PHARMACEUTICAL INSPECTION CO-OPERATION SCHEME (PIC/S). **PE 009-17: Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products**. Annex 1: Manufacture of Sterile Medicinal Products. Geneva: PIC/S, 2022.
- POSSAS, A.; VALERO, A.; PÉREZ-RODRÍGUEZ, F. New software solutions for microbiological food safety assessment and management. **Current Opinion in Food Science**, v. 44, p. 100814, 2022. DOI: 10.1016/j.cofs.2022.100814.
- ROSS, S. M. **Introduction to probability models**. 11. ed. Amsterdam: Academic Press, 2014. 800 p. ISBN 978-0-12-407948-9.
- SAATY, T. L. Decision making with the analytic hierarchy process. **International Journal of Services Sciences**, Geneva, v. 1, n. 1, p. 83-98, 2008. DOI: 10.1504/IJSSCI.2008.017590.
- SANDLE, T. **Pharmaceutical microbiology: essentials for quality assurance and quality control**. Amsterdam: Elsevier, Woodhead Publishing, 2015. 316 p. ISBN 978-0-08-100022-9.
- SANDLE, T.; DI MATTIA, M.; LEAVY, C. Use of Hazard Analysis Critical Control Point (HACCP) methodology for biocontamination control: assessing microbial risks and determining environmental monitoring locations. **European Journal of Parenteral and Pharmaceutical Sciences**, v. 24, n. 3, p. 18-45, 2019. DOI: 10.37521/ejpps.24302.

SNYDER, H. Literature review as a research methodology: an overview and guidelines. **Journal of Business Research**, v. 104, p. 333-339, 2019. DOI: 10.1016/j.jbusres.2019.07.039.

TIAN, G. et al. Quality risk assessment and mitigation of pharmaceutical continuous manufacturing using flowsheet modeling approach. **Computers & Chemical Engineering**, v. 129, p. 106508, 2019. DOI: 10.1016/j.compchemeng.2019.06.033.

TIDSWELL, E. C.; MCGARVEY, B. Quantitative risk modeling in aseptic manufacture. **PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology**, v. 60, n. 5, p. 267-283, 2006.

TRICCO, A. C. *et al.* PRISMA extension for scoping reviews (PRISMA-ScR): checklist and explanation. **Annals of Internal Medicine**, v. 169, n. 7, p. 467-473, 2018. DOI: 10.7326/M18-0850.

UNITED STATES PHARMACOPEIA (USP). **{1115}: Bioburden control of nonsterile drug substances and products**. Rockville: USP, 2023a.

UNITED STATES PHARMACOPEIA (USP). **{1116}: Microbiological Control and Monitoring of Aseptic Processing Environments**. Rockville: USP, 2023b.

UNITED STATES PHARMACOPEIA (USP). **{1211}: Sterility assurance**. Rockville: USP, 2023c.

UNITED STATES PHARMACOPEIA (USP). **{71}: Sterility tests**. Rockville: USP, 2023d.

VAN DER GALIËN, R.; *et al.* Practical application of setting up an annual Contamination Control Strategy (CCS) assessment. **PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology**, v. 79, n. 2, p. 208-217, 2025. DOI: 10.5731/pdajpst.2024-003018.

VOSE, D. **Risk analysis: A quantitative guide**. 3. ed. Chichester: Wiley, 2008. 752 p. ISBN 978-0-470-51284-5.

VYAWHARE, N. A. An FMEA-driven holistic approach to quality risk management for new product introduction in pharmaceutical commercial plant: navigating global regulatory landscapes. **International Journal of Research in Pharmaceutical Sciences**, v. 16, n. 3, p. 24-45 2025. DOI: 10.26452/ijrps.v16i3.4788.

WAJIEJ, A.; ABURAGAEGAH, S. Predictive computational approaches in pharmaceutical microbiology: machine learning and in silico integration: a review study. **AJMAS**, v. 8, n. 2, p. 1017-1021, 2025. DOI: 10.54361/ajmas.258274.

WHITTEMORE, R.; KNAFL, K. The integrative review: updated methodology. **Journal of Advanced Nursing**, v. 52, n. 5, p. 546-553, 2005. DOI: 10.1111/j.1365-2648.2005.03621.x.

YANG, H.; LI, N.; CHANG, S. A risk-based approach to setting sterile filtration bioburden limits. **PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology**, Bethesda, v. 67, p. 601-609, 2013. DOI: 10.5731/pdajpst.2013.00942.