



Guia de Inspeção em Bancos de Células e Tecidos

Boas Práticas em Células e Tecidos

The background of the entire page is a light teal color with a pattern of white, irregular, interconnected lines that resemble a microscopic view of cells or a network of fibers. The lines vary in thickness and form a complex, organic structure.

Guia de Inspeção em Bancos de Células e Tecidos

Boas Práticas em Células e Tecidos

Copyright © 2017. Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte.

Diretor-Presidente

Jarbas Barbosa da Silva Júnior

Adjunto do Diretor-Presidente

Pedro Ivo Sebba Ramalho

Diretores

Fernando Mendes Garcia Neto
Ivo Bucareski
José Carlos Magalhães da Silva Moutinho
Renato Alencar Porto

Adjuntos

Alfredo Souza de Moraes Junior
Trajano Augustus Tavares
Roberto César Vasconcelos
Luciana Shimizu Takara

Chefe de Gabinete

Leonardo Batista Paiva

Assessor-Chefe de Comunicação

Carlos Estênio Freire Brasilino

Colaboradores

Ana Camila Teixeira de Campos
Andréia Viana Pires
João Henrique Campos de Souza
Marcelo Mario Matos Moreira
Marina Leal Bicelli de Aguiar
Taciana Ribeiro Silva

Gerência de Sangue, Tecidos, Células e Órgãos (GSTCO)

João Batista da Silva Júnior

Coordenação técnica

Marília Rodrigues Mendes Takao
Renata Miranda Parca

Sugestões e críticas

sangue.tecidos@anvisa.gov.br

Revisão

Dulce Bergmann

Projeto gráfico

Roberta Alpino

Sumário

APRESENTAÇÃO	7
--------------------	---

PARTE I - A INSPEÇÃO SANITÁRIA

Capítulo 1 - O inspetor sanitário - comportamento e práticas	11
--	----

Fernanda Louise Voos

Jaqueline Shinnae de Justi

Capítulo 2 - Inspeção sanitária em bancos de células e tecidos – planejamento e preparação	17
--	----

Marília Rodrigues Mendes Takao

Daniel Roberto Coradi de Freitas

Capítulo 3 - Inspeção sanitária em bancos de células e tecidos – reunião inicial entre a equipe de inspeção e o estabelecimento	29
---	----

Marília Rodrigues Mendes Takao

Daniel Roberto Coradi de Freitas

Capítulo 4 - Relatório de inspeção e reunião de encerramento	35
--	----

Marília Rodrigues Mendes Takao

Marina Ferreira Gonçalves

Daniel Roberto Coradi de Freitas

Capítulo 5 - Sistema de gestão da qualidade	45
---	----

Marília Rodrigues Mendes Takao

Marcelo Vogler de Moraes

PARTE II - A GARANTIA DA QUALIDADE

Capítulo 6 - Gestão de pessoal	59
--------------------------------------	----

Marília Rodrigues Mendes Takao

Valéria Oliveira Chiaro

Capítulo 7 - Gestão de documentos– registros e rastreabilidade	69
<i>Marilia Rodrigues Mendes Takao</i>	
<i>Lara Alonso da Silva</i>	
Anexos A - Modelo de Procedimento Operacional Padrão	83
Capítulo 8 - Validação, qualificação e calibração	103
<i>Marcelo Vogler de Moraes</i>	
Capítulo 9 - Infraestrutura física e gestão de equipamentos	121
<i>Marilia Rodrigues Mendes Takao</i>	
<i>Glaucia Pacheco Buffon</i>	
Capítulo 10 - Sistemas de tratamento de ar em bancos de células e tecidos	135
Sistema de tratamento de ar	141
Monitoramento Ambiental em Ambientes Limpos	167
<i>Nélio César de Aquino</i>	
<i>Marilia Rodrigues Mendes Takao</i>	
Capítulo 11 - Materiais, produtos para diagnóstico de uso <i>in vitro</i> e outros produtos para a saúde	177
<i>Denise Ferreira Leite</i>	
<i>Valéria Oliveira Chiaro</i>	
Capítulo 12 - Biossegurança e Higiene	187
<i>Marilia Rodrigues Mendes Takao</i>	
<i>Marina Ferreira Gonçalves</i>	
Capítulo 13 - Terceirização de atividades	201
<i>Marilia Rodrigues Mendes Takao</i>	
<i>Valéria Oliveira Chiaro</i>	

Capítulo 14 - Gestão de não conformidades, reclamações e sistema de biovigilância	207
<i>Marília Rodrigues Mendes Takao</i>	
<i>Marcelo Augusto Nunes Medeiros</i>	
<i>Auristela Maciel Lins</i>	

PARTE III - AS ATIVIDADES EM BANCOS DE CÉLULAS E TECIDOS

Capítulo 15 - Seleção de doadores de células e tecidos	219
<i>Lara Alonso da Silva</i>	
<i>Valéria Oliveira Chiaro</i>	
<i>Marília Rodrigues Mendes Takao</i>	

Capítulo 16 - Coleta/retirada de células e tecidos	241
<i>Lara Alonso da Silva</i>	
<i>Valéria Oliveira Chiaro</i>	
<i>Taciana Ribeiro Silva</i>	
<i>Marina Ferreira Gonçalves</i>	

Capítulo 17 - Embalagem e rotulagem	251
<i>Glaucia Pacheco Buffon</i>	
<i>Lara Alonso da Silva</i>	

Capítulo 18 - Transporte	261
<i>Glaucia Pacheco Buffon</i>	
<i>Lara Alonso da Silva</i>	

Capítulo 19 - Recepção	275
<i>Lara Alonso da Silva</i>	
<i>Marina Ferreira Gonçalves</i>	

Capítulo 20 - Processamento de células e tecidos.....	279
<i>Glaucia Pacheco Buffon</i>	
<i>Valéria Oliveira Chiaro</i>	

Capítulo 21 - Armazenamento	289
<i>Marília Rodrigues Mendes</i>	
<i>Valéria Oliveira Chiaro</i>	
Capítulo 22 - Liberação e disponibilização	297
<i>Valéria Oliveira Chiaro</i>	
<i>Glaucia Pacheco Buffon</i>	
Capítulo 23 - Limpeza e desinfecção de superfícies em bancos de células e tecidos.....	307
<i>Glaucia Pacheco Buffon</i>	
<i>Marcelo Vogler de Moraes</i>	
<i>Rosa Aires Borba Mesiano</i>	
Anexo B - Resoluções sanitárias de bancos de células e tecidos	323
Glossário	327

Apresentação

Este documento é parte da estratégia da área de Tecidos, Células e Órgãos da Anvisa para apoiar os inspetores do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS) na verificação da aplicação das Boas Práticas em Células e Tecidos adotadas pelos bancos de células e tecidos. A publicação deve ser útil, também, para que os bancos em questão compreendam e apliquem as boas práticas no seu processo produtivo.

Quando mencionados neste guia, os bancos de células e tecidos referem-se aos:

- centros de processamento celular, dentre os quais os laboratórios de processamento de células progenitoras hematopoéticas de medula óssea e sangue periférico, os bancos de sangue de cordão umbilical e placentário e os centros de tecnologia celular;
- bancos de células e tecidos germinativos;
- bancos de tecidos oculares;
- bancos de tecidos musculoesqueléticos;
- bancos de tecidos cutâneos;
- bancos de tecidos cardiovasculares;
- bancos que processam mais de um tipo de células ou de tecidos dentre os citados e outros.

As atividades destes estabelecimentos compreendem a coleta/retirada, avaliação, processamento, preservação, armazenamento, liberação e fornecimento de células e tecidos de origem humana para uso em procedimentos terapêuticos e em reprodução humana assistida.

A base do regime jurídico da qualidade e segurança relativas à doação e às atividades acima mencionadas é composta pela seguinte legislação:

- Lei 9.434, de 4 de fevereiro de 1997, que dispõe sobre a remoção de órgãos, tecidos e partes do corpo humano para fins de transplante e tratamento;
- Lei 10.205, de 21 de março de 2001, relativa à coleta, processamento, estocagem, distribuição e aplicação do sangue, seus componentes e derivados;
- Lei 11.105, de 24 de março de 2005, que estabelece normas de segurança e mecanismos de fiscalização de atividades que envolvam organismos geneticamente modificados – OGMs e seus derivados, e cria o Conselho Nacional de Biossegurança;

- Lei 6.360, de 23 de setembro de 1976, que dispõe sobre a vigilância sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos, saneantes e outros produtos;
- Lei 6.437, de 20 de agosto de 1977, que configura infrações à legislação sanitária federal e estabelece as sanções respectivas; e
- Lei 9.782, de 26 de janeiro de 1999, que define o SNVS e cria a Anvisa.

Da base jurídica representada pelas leis emanam os ordenamentos político e sanitário, compostos pelas Portarias Ministeriais e Resoluções da Diretoria Colegiada da Anvisa, que determinam que as atividades acima referidas apenas podem ser realizadas em serviços que tenham sido autorizados, quando couber, pelo Ministério da Saúde, e licenciados pela autoridade sanitária competente e integrante do SNVS.

Para além da verificação dos requisitos constantes no ordenamento jurídico de ordem sanitária com o propósito de emissão de licenciamento sanitário, o SNVS deve observar, sobretudo, o cumprimento das Boas Práticas em Células e Tecidos. As boas práticas devem assegurar o cumprimento dos requisitos exigidos pela legislação aplicável e, adicionalmente, garantir a implementação de um sistema de controle e acompanhamento de todas as atividades realizadas pelo estabelecimento, com o objetivo de garantir a qualidade e a segurança das células e tecidos.

Cumpra esclarecer que este guia não deverá ser visto como um regulamento; portanto, o seu cumprimento não é de caráter compulsório pelos bancos de células e tecidos do país. Ademais, reconhece-se que sistemas e metodologias diferentes dos descritos nesta publicação estejam em condições de responder aos princípios de qualidade exigidos, desde que realizados com base numa análise de risco documentada. As orientações, as situações e as regras de Boas Práticas em Células e Tecidos especificadas não visam, de forma alguma, travar a evolução de novas tecnologias ou de novos conceitos, desde que estes sejam validados e correspondam a um nível de garantia e de eficácia pelo menos equivalente ao previsto por esta publicação, e cumpram os requisitos legais aplicáveis. As revisões que porventura venham a ser promovidas nas referências e documentos citados ao longo desta publicação devem ser consideradas.

Espera-se que, dessa forma, seja possível contribuir para que os agentes do SNVS contem com mais uma referência técnica que venha auxiliá-los no desempenho de suas funções e, ao mesmo tempo, que os bancos de células e tecidos do Brasil compreendam as exigências sanitárias para o cumprimento dos requisitos conferidos pela legislação.



Parte I

A Inspeção Sanitária



Capítulo 1

O inspetor sanitário - comportamento e práticas

*Fernanda Louise Voos¹
Jaqueline Shinnæe de Justi¹*

“Posso saber pedagogia, biologia como astronomia, posso cuidar da terra como posso navegar. Sou gente. Sei que ignoro e sei que sei. Por isso, tanto posso saber o que ainda não sei como posso saber melhor o que já sei. E saberei tão melhor e mais autenticamente quanto mais eficazmente construa minha autonomia em respeito à dos outros”.

(Paulo Freire)

¹Centro Estadual de Vigilância Sanitária/PR

Não há cartilha, nem vem escrito em um manual. Sequer é possível instalar com algum arquivo executável. Quando você adentra o mundo da vigilância sanitária como inspetor sanitário e cabe-lhe a sua primeira inspeção, você lê e relê as legislações sanitárias aplicáveis ao estabelecimento que você e sua equipe irão fiscalizar, e pronto! Pronto? A partir de qual momento estaremos aptos para o ato da fiscalização sanitária por meio de uma inspeção? De fato, dificilmente a vida brindará os inspetores sanitários com todos os requisitos essenciais para a realização de uma inspeção eficiente.

Alguns atributos individuais certamente são natos, outros terão que ser conquistados, e caberá a cada um reconhecer suas limitações para desenvolver um aprendizado diário. Que este capítulo possa oferecer a você, inspetor sanitário, a oportunidade da inquietação. E, para manter sua tranquilidade, escolha percorrer o caminho no qual seja possível reconhecer seus pontos fracos, refletir sobre sua postura em uma inspeção e seguir adiante com o desejo de conquistar e refinar práticas até então não incorporadas no seu trabalho. Cada inspeção sanitária deve ser encarada como parte de um processo de aprendizagem contínuo. Nada do que será discutido adiante é completamente novo; afinal, tomando emprestadas as palavras de Richard Bach, *aprender é descobrir aquilo que já se sabe*.

O INSPETOR SANITÁRIO

Qual a formação ideal de um inspetor sanitário? A formação profissional do inspetor deve ser compatível com o tipo de estabelecimento a ser inspecionado. Para a fiscalização de estabelecimentos e produtos de interesse à saúde devem ser indicados aqueles profissionais de vigilância sanitária que tenham familiaridade com os procedimentos realizados nestes locais. Quanto maior o conhecimento do inspetor sanitário sobre os processos e os procedimentos realizados, mais eficiente será o ato da fiscalização sanitária.



Formação profissional: compatível com o estabelecimento a ser inspecionado; inspetor como eterno aprendiz.

Conhecimento: legislação sanitária; boas práticas; sistemas da qualidade; outros idiomas.

Dificilmente a formação profissional de base destes profissionais irá contemplar todo o conhecimento necessário para uma inspeção sanitária eficiente. É preciso que os inspetores conheçam a legislação sanitária aplicável e as regras de boas práticas, bem como os sistemas da qualidade e administração. Mais do que simplesmente conhecer a legislação, cabe ao inspetor dominar o arsenal técnico-legal aplicável, de modo que sua inspeção identifique os pontos de melhoria no estabelecimento inspecionado e aponte os possíveis riscos à saúde. Ainda assim, poderá haver ocasiões em que o inspetor enfrente situações desconhecidas e, para ultrapassá-las, deve ser humilde e correr atrás do prejuízo. Aprenda o que você não sabe, atue em equipes multiprofissionais sempre que possível, participe de programas de treinamento, enfim, seja um eterno aprendiz.

Uma boa comunicação oral e escrita, permeada por um bom relacionamento interpessoal, é uma habilidade tão primordial quanto saber trabalhar em equipe. O domínio de outros idiomas é outra característica que reconhecidamente diferencia um bom inspetor. A equipe pode estar composta pelos melhores e mais diplomados técnicos, no entanto, se estes não estabelecerem diálogos construtivos entre si e com os profissionais entrevistados, os resultados podem ser catastróficos. Saber, sobretudo, como questionar é tão importante quanto o conteúdo da pergunta e ajuda muito a obter as informações necessárias durante a inspeção.



Como você se comunica?

O modo como nos comunicamos está atrelado às interpretações de nossa linguagem corporal. Não precisamos proferir palavras para repassar uma mensagem. Nosso corpo fala, e muito. Quando nossos gestos e expressões estão condizentes com nosso discurso verbal, transmitimos confiança e determinação, qualidades indispensáveis ao bom inspetor.

Saiba correlacionar fatos. Ao entrevistar os responsáveis pelo estabelecimento inspecionado, o inspetor deverá associar se as informações prestadas coincidem com as evidências documentais e de estrutura física, por exemplo. Toda suspeita de irregularidade deve ser investigada e, sendo esta confirmada, o inspetor deverá registrar dados que substanciem suas afirmações, coletando provas tais como cópias de documentos, notas fiscais e amostras de produtos, se necessário.

Portanto, podemos citar como outras qualidades importantes para um inspetor: a capacidade de percepção, a visão analítica, o enfoque disciplinado, a persistência, o bom senso e a destreza investigativa.

E o que dizer sobre a ética de um inspetor? Podemos dizer que ética é a principal virtude do inspetor, fazendo-se visível no seu trabalho de rotina e tomando destaque em situações de conflito. Por exemplo, o inspetor tem uma conduta ética quando analisa documentos de um estabelecimento e mantém sigilo técnico sobre tudo o que viu ou leu. Todas as informações fornecidas durante a inspeção são confidenciais e, portanto, devem ser tratadas como tal.

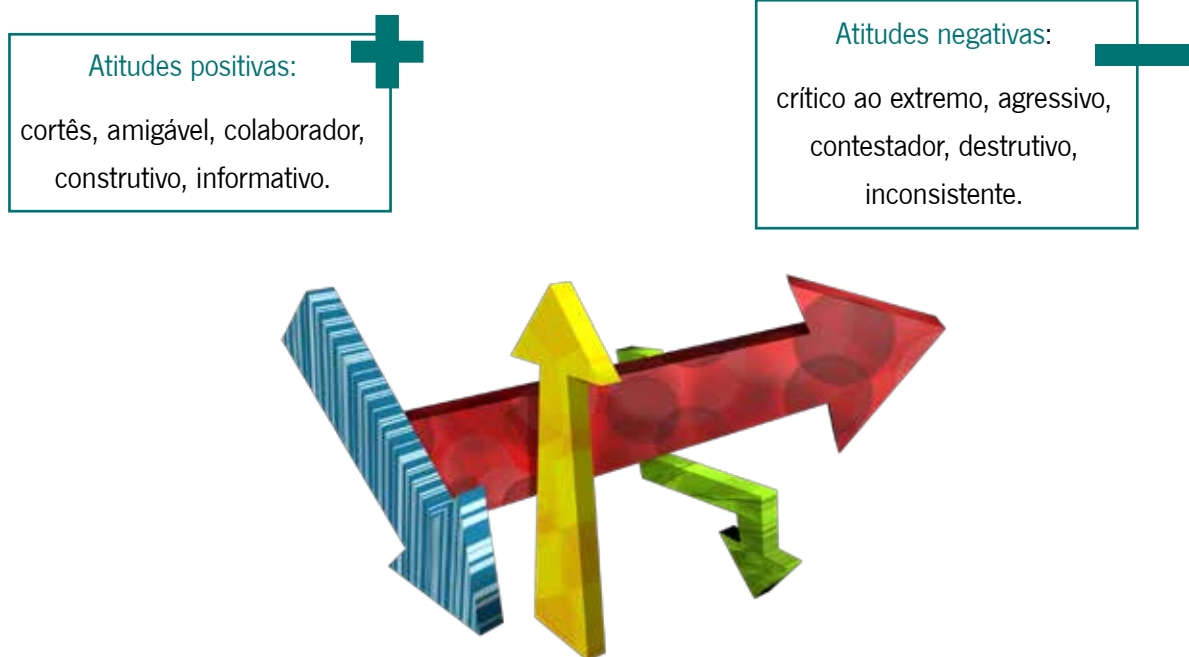
Opiniões pessoais sobre este ou aquele estabelecimento devem continuar sendo pessoais. Contenha-se ao julgar e tecer opinião sobre o que não seja relevante no aspecto sanitário. Diante de situações em que o inspecionado desabafe com você, discordando sobre a postura e o posicionamento de outras pessoas da empresa, procure ser imparcial e restrinja seus comentários ao aspecto legal. Além de deselegante, pode ser visto como antiético e imoral direcionar um comentário ofensivo a outro profissional que não esteja presente. Fique atento!

Em resumo, a ética está presente na maneira de falar e de ouvir do inspetor sanitário, de ele se relacionar com seus pares, e em todos os momentos do seu trabalho: ao tecer opiniões, na hora de analisar documentos e de elaborar relatórios. Ser ético é exercer o papel de autoridade sanitária com dignidade e respeito com você mesmo e com a equipe de trabalho.

OPINIÕES NÃO SÃO FATOS

Sem dúvida, o inspetor deve exercitar sua capacidade de análise crítica, seja em situações em que exista a dúvida em aceitar o que está estabelecido nas instruções escritas do estabelecimento, seja quando as observações encontradas não constituam evidências suficientes de cumprimento dos itens de inspeção. Importante enfatizar, no entanto, que a análise crítica de um ponto polêmico irá demandar discussão técnica. Se respaldado por um discurso consistente e munido de uma postura colaborativa e amigável, o inspetor poderá viabilizar a tomada de decisões por meio de uma relação construtiva com o estabelecimento inspecionado.

Figura 1 – Atitudes positivas e negativas de um inspetor sanitário.



Saiba, entretanto, estabelecer limites. O inspecionado deve compreender o seu papel desde o início. Uma postura amigável pode ser confundida. Por isso, sempre obedeça aos códigos de ética profissionais e lembre-se: atue como inspetor e não como consultor.

Seja discreto nas suas ações e cumpra as normas do estabelecimento. Os melhores ensinamentos são reforçados pelo exemplo. Há determinações quanto à lavagem das mãos para adentrar determinada área? Siga o indicado. Obedeça ao intervalo de almoço e ao horário de funcionamento. Ao final do expediente, a equipe deve se despedir dos inspecionados e retomar as atividades no dia seguinte. Em casos excepcionais, o horário pode ser extrapolado, mas isto deve ser combinado previamente. Ninguém é obrigado a fazer hora extra porque você não concluiu seus trabalhos. Se houver necessidade de estender o período de inspeção, isto também deve ser acordado com os envolvidos, para que ninguém se sinta prejudicado.

Posicione-se de maneira firme e nunca perca a compostura. Caso o inspetor e o inspecionado não cheguem a um ponto comum, não se preocupe. Explique seu entendimento sobre a não conformidade evidenciada. O inspecionado também terá seu direito de defesa. Diante de situações de conflito entre aqueles que compõem a equipe inspecionada, mantenha-se neutro. A imparcialidade é outro requisito básico de um inspetor sanitário.

Exponha seu ponto de vista de maneira clara e objetiva, sem ferir ou criar atritos. Havendo discordâncias, o que é perfeitamente normal, lembre-se de valorizar este espaço como uma oportunidade para a discussão construtiva. Um ponto discordante, quando sanado durante a inspeção, pode evitar desentendimentos posteriores. Procure escutar mais e falar menos.

Finalmente, mantenha-se flexível e aberto para o novo. Cada movimento da inspeção e da ação sanitária pode ser encarado como uma descoberta que impulsiona o inspetor de vigilância sanitária ao cumprimento de sua maior tarefa: a proteção da saúde dos cidadãos, o que lhe compete realizar com a maior excelência.

APRESENTAÇÃO DO INSPETOR SANITÁRIO

Alguns cuidados devem ser listados no que se refere à apresentação do inspetor sanitário nas inspeções:

- *Documento de identificação (crachá)* – é importante estar sempre munido de documento de identificação, pois alguns estabelecimentos exigem inclusive um cadastramento prévio.
- *Roupas e calçados adequados* – as roupas devem ser discretas e os calçados devem ser preferencialmente fechados e sem salto.
- *Maquiagem e adornos* – as mulheres devem usar pouca ou nenhuma maquiagem, dependendo dos controles determinados pelo estabelecimento. Na dúvida, questione o estabelecimento, previamente à inspeção, sobre a possibilidade de usar ou não maquiagem, perfumes, esmaltes etc. Reserve os brincos e colares grandes para os momentos informais.
- *Barba ou bigode* – sendo necessário, os homens deverão utilizar equipamentos de proteção individual (EPIs) adequados para cobri-los.
- *Hábito de fumar* – alguns estabelecimentos de células e tecidos possuem cuidados que devem ser mantidos, como, por exemplo, reservar um período para entrar no estabelecimento após fumar, visto que odores fortes e emissão de partículas podem influenciar a qualidade das células e tecidos manipulados.
- *Uso de paramentação fornecida pelo estabelecimento* – é obrigatório que o estabelecimento inspecionado forneça os EPIs adequados para acessar determinadas áreas. Todas as condições referentes à paramentação deverão ser acatadas.
- *Material para anotações e legislação pertinente* – mantenha seu kit de inspeção organizado e atualizado, por tipo de estabelecimento a ser inspecionado. Ter um bom material de apoio sempre à mão favorece a prática e o bom desenvolvimento de uma inspeção. Dica: elabore uma pasta contendo a legislação sanitária aplicável (leis, decretos e resoluções pertinentes), roteiro de inspeção, prancheta com papel para anotação, caneta e auto/termo.



Capítulo 2

Inspeção sanitária em bancos de células e tecidos – planejamento e preparação

Marília Rodrigues Mendes Takao²
Daniel Roberto Coradi de Freitas²

²Agência Nacional de Vigilância Sanitária

A condução das inspeções sanitárias em bancos de células e tecidos é responsabilidade de cada estado da federação onde o estabelecimento está localizado, podendo também ser exercida pelos municípios, considerando o grau de descentralização dessas ações naquele estado. A Anvisa pode ser solicitada a participar dessas inspeções, compondo a equipe de inspeção, caso o estado ou o município considere necessário, observando também o motivo da inspeção (Leis 8.080, de 19 de setembro de 1990, e 9.782, de 26 de janeiro de 1999).

As inspeções em bancos de células e tecidos devem ser planejadas pela autoridade sanitária, mediante a elaboração de um programa. Esse programa deve ser apropriado ao órgão sanitário, de acordo com a temporalidade preestabelecida (anual, bianual etc.). Também é fundamental que seja baseado no risco sanitário dos estabelecimentos e nas disposições contidas nas Leis 6.360, de 23 de setembro de 1976, e 6.437, de 20 de agosto de 1977, nos decretos que as regulamentam e na legislação complementar (federal, estadual, distrital e municipal).

O tempo necessário para cada inspeção pode variar, de acordo com o motivo da inspeção e o número de inspetores e seu nível de capacitação. Geralmente, é aceitável que os inspetores permaneçam de dois a três dias (nos dois períodos, matutino e vespertino) no estabelecimento inspecionado. Períodos de tempo maiores devem ser considerados, a depender da complexidade das atividades realizadas pelo banco; períodos menores podem ser adequados para verificações pontuais.

TIPOS DE INSPEÇÃO

Inspeções de rotina

A ordem de prioridade para a programação das inspeções de rotina deve ser definida com base em critérios ou indicadores documentados e preexistentes, e que se relacionam com o risco sanitário do estabelecimento. São exemplos de critérios a serem considerados:

- complexidade do estabelecimento;
- cumprimento da legislação vigente;
- evidências de não conformidades ou avaliação do risco sanitário potencial com desempenho insatisfatório em inspeções prévias;
- número de eventos e reações adversas notificados ou procedimentos de recolhimento de produtos (*recall*) realizados;
- análise de indicadores de qualidade definidos e avaliados pela autoridade sanitária federal ou local (dados de produção de bancos de células e tecidos, volume de atividades do estabelecimento etc.);
- mudanças significativas de atividade ou infraestrutura.

As inspeções de rotina podem ter finalidade de renovação de licença de funcionamento (licença sanitária, alvará de funcionamento ou alvará sanitário). Em certas situações, pode ser necessária a realização de uma reinspeção, também denominada de “acompanhamento” ou “monitoramento”, para monitorar as ações corretivas demandadas durante a inspeção anterior.

Inspeções adicionais ou não rotineiras

Um inspetor deve ser capaz de conduzir inspeções não rotineiras em determinadas circunstâncias e possuir a autoridade para realizá-las. Essas inspeções podem ser anunciadas ou não anunciadas.

As inspeções anunciadas podem ser agendadas junto ao estabelecimento nas seguintes situações:

- como solicitação de licenciamento inicial;
- em resposta a um evento adverso ou a uma reação adversa, para permitir à autoridade sanitária revisar a investigação do evento ou reação ou para verificar que as ações corretivas planejadas foram satisfatoriamente postas em prática;
- em resposta a uma notificação de alteração significativa em determinada atividade ou solicitação de alteração de finalidade de serviços prestados;
- para investigar aspectos específicos, atendendo a uma requisição de outra autoridade sanitária, como Vigilância Sanitária (Visa) municipal, estadual, distrital ou Anvisa.

Já as inspeções não anunciadas podem ser comunicadas ao estabelecimento em um curto prazo (no máximo com um dia útil de antecedência) ou ser realizadas sem aviso prévio. Essas inspeções devem ser feitas com o objetivo de, por exemplo, verificar denúncia ou suspeita de uma atividade ilegal ou fraudulenta, de violações graves de exigências legais as quais podem expor os doadores ou pacientes a risco, de uma reação adversa grave resultando em morte de paciente ou de um recolhimento (*recall*) de produto.

REUNINDO INFORMAÇÕES SOBRE O BANCO DE CÉLULAS E TECIDOS

Uma vez que a data da inspeção foi determinada, a equipe de inspeção deve ser definida considerando o tipo de inspeção a ser realizada. A equipe composta para realizar a inspeção deverá reunir o maior número de informações sobre o estabelecimento a ser inspecionado, incluindo, sempre que disponíveis:

a) documentação do estabelecimento: contrato social; descrição das atividades do banco de células e tecidos; Projeto Básico de Arquitetura (PBA), composto de representação gráfica e relatório técnico, protocolado na Vigilância Sanitária conforme a RDC 51, de 2011; e parecer técnico de avaliação do PBA emitido pela Visa.

b) documentos anteriormente emitidos pela Vigilância Sanitária, como relatórios de inspeção, autos de infração e termos de notificação, interdição e apreensão, entre outros.

Desta forma, pode-se orientar a inspeção para a verificação de correção das não conformidades anteriormente observadas, com um olhar mais atento aos pontos críticos de controle para cada etapa dos processos realizados pelo estabelecimento, e avaliar os problemas prevalentes.

c) dados de produção e indicadores de qualidade: os regulamentos sanitários dispõem que os bancos de células e tecidos devem encaminhar à Anvisa relatórios de produção. Esses relatórios, encaminhados por meio de ferramentas ou planilhas de dados de produção, discriminam e quantificam as principais atividades relacionadas a cada banco de células e tecidos.

A partir dos dados de produção de cada estabelecimento, é possível gerar e avaliar indicadores de qualidade relacionados às suas atividades. Neste contexto, o termo “indicador” é usado para representar ou medir aspectos não sujeitos à observação direta, e explicita uma informação relevante sobre aspectos do estabelecimento de saúde. Em consequência, um indicador é capaz de levar o inspetor a criticar determinada situação observada, bem como avaliar o desempenho geral do estabelecimento.

Os indicadores de qualidade, em associação à realização das inspeções sanitárias, possibilitam uma melhor avaliação dos quesitos de qualidade e segurança relacionados aos procedimentos técnicos.

A metodologia utilizada para o desenvolvimento dos indicadores de qualidade foi fundamentada em um modelo organizado pela Rede Interagencial de Informações para a Saúde (Ripsa) – <http://www.ripsa.org.br>. Cada indicador encontra-se detalhado no formato de uma ficha de qualificação, a qual contempla os seguintes aspectos:

Conceituação: informações que definem o indicador e a forma como ele se expressa, se necessário agregando elementos para a compreensão de seu conteúdo.

Interpretação: explicação sucinta do tipo de informação obtida e seu significado.

Usos: principais finalidades de utilização dos dados, a serem consideradas na análise do indicador.

Limitações: fatores que restringem a interpretação do indicador, referentes tanto ao próprio conceito quanto às fontes utilizadas.

Fontes: instituições responsáveis pela produção dos dados utilizados no cálculo do indicador e pelos sistemas de informação a que correspondem.

Método de cálculo: fórmula utilizada para calcular o indicador, definindo precisamente os elementos que a compõem.

Categorias sugeridas para análise: níveis de interpretação dos dados e que estão efetivamente disponíveis.

Dados estatísticos e comentários: tabela resumida e comentada, que ilustra a aplicação do indicador em uma situação real observada. Idealmente, a tabela apresenta dados para grandes regiões do Brasil, em anos selecionados desde o início da série histórica.

São exemplos de indicadores de qualidade em bancos de células e tecidos:

- indicador de volume de atividade do estabelecimento;
- indicador de eficácia de efetivação da doação ou obtenção de tecidos;
- coeficiente de recuperação celular pós-criopreservação;
- coeficiente de fornecimento de tecidos para uso terapêutico;
- coeficiente de desqualificação de doadores e de lotes de tecidos por motivo;
- coeficiente de desqualificação de lotes de células por motivo;
- percentual de lotes de células ou tecidos com microbiologia positiva;

- coeficiente de desqualificação de lotes de células ou tecidos por etapa de processamento;
- taxas de fertilização e de clivagem embrionária in vitro em reprodução humana assistida;
- coeficiente de incidência de reações adversas decorrentes do uso de células ou tecidos em transplante.

Para facilitar a tarefa do inspetor, a Anvisa elencou alguns indicadores de qualidade para os bancos de células e tecidos e elaborou as respectivas fichas de qualificação. Os indicadores de qualidade elencados foram predefinidos de acordo com as características do serviço prestado. Isto não impede que outros indicadores sejam propostos e avaliados pela equipe de inspeção, conforme o interesse.

As fichas de indicadores de qualidade encontram-se anexas aos relatórios de dados de produção dos bancos de células e tecidos, disponíveis no portal da Anvisa.

ROTEIROS DE INSPEÇÃO E METODOLOGIA DE AVALIAÇÃO DO RISCO SANITÁRIO POTENCIAL

Nos últimos anos, a Anvisa tem trabalhado na construção de novos roteiros de inspeção em bancos de células e tecidos, baseados no Método de Avaliação do Risco Potencial (Marp), também proposto para a área de Sangue, cujas ações principais fundamentam-se nas informações obtidas de inspeções sanitárias nos serviços de hemoterapia brasileiros.

O formato modular dos roteiros buscou perpassar todo o ciclo de atividades de cada tipo de estabelecimento e nasceu da experiência de inspetores das Vigilâncias Sanitárias de estados e municípios e da Anvisa, que propuseram uma reorganização dos itens dos roteiros de inspeção para facilitar seu manuseio e aplicação.

De acordo com a complexidade estrutural e organizacional apresentada pelos bancos de células e tecidos no Brasil, os roteiros de inspeção foram estruturados com o objetivo de facilitar a avaliação em seus pontos críticos de controle e contribuir com a agilidade no ato da inspeção.

Os roteiros de inspeção são compostos por módulos que abordam, de forma resumida, os seguintes temas:

Informações gerais: contemplam a identificação do estabelecimento e dos responsáveis legal e técnico, as atividades que executa e as que terceiriza, e os ambientes próprios e os compartilhados.

Documentação geral: registros e arquivos referentes ao contrato social do estabelecimento aos comprovantes de responsabilidade técnica e de qualificação e treinamento da equipe técnica e demais funcionários, ao Regimento Interno, aos procedimentos operacionais padrão (POPs), aos termos de consentimento livre e esclarecido (TCLEs), ao Plano de Gerenciamento de Resíduos de Serviço de Saúde (PGRSS), entre outros.

Infraestrutura: refere o projeto arquitetônico do estabelecimento, a análise de fluxo e circulação de pessoas e materiais, a presença de sistema de energia elétrica de emergência, depósito de material de limpeza (DML) e centro de material e esterilização (CME).

Triagem clínica e laboratorial: contempla os quesitos para a seleção de pacientes e doadores, os critérios de triagem laboratorial e a existência de formulários e registros específicos.

Coleta de material e amostras: aborda os POPs para a realização desta atividade, os materiais e reagentes utilizados, a utilização de EPI (quando necessário), a identificação do material biológico, a existência de formulários e registros específicos, entre outros.

Processamento e criopreservação: este módulo faz referência aos POPs para a realização desta atividade, às condições e aos critérios para processamento e criopreservação, aos materiais, aos reagentes e aos equipamentos utilizados e necessários, à utilização de EPIs, à identificação do material, à existência de formulários e registros específicos, entre outros.

Armazenamento: refere os POPs para a realização desta atividade, as condições de estocagem, os equipamentos necessários, a utilização de EPI e a guarda de alíquotas para testes laboratoriais futuros.

Transporte: contempla os POPs para a realização desta atividade, as condições de transporte, as normas de biossegurança relacionadas e a documentação.

Sistema de gestão ou garantia da qualidade: avalia a validação de processos, a proteção de informações confidenciais, a supervisão de pessoal técnico por profissional de nível superior, os procedimentos para detecção, registro, correção e prevenção de não conformidades, e a rastreabilidade de todos os processos realizados pelo banco de células e tecidos.

Para compor a metodologia adotada, trabalhou-se com a atribuição de níveis de criticidade específicos para cada item de controle do roteiro de inspeção. Esta idéia fundamentou-se na utilização dos conceitos de risco probabilístico, intuitivo ou objetivo e racional, na identificação de potenciais fontes de erros no processo.

Os níveis de criticidade atribuídos aos itens de controle dos roteiros de inspeção encontram-se categorizados em nível I, nível II e nível III, de acordo com o risco associado ao não cumprimento da referida exigência. O Quadro 1 apresenta o conceito adotado para os níveis de criticidade.

Quadro 1. Descrição dos conceitos adotados para os níveis de criticidade.

NÍVEL	CONCEITO
III	Determina exposição imediata ao risco, influenciando em grau crítico na qualidade e segurança dos serviços e produtos.
II	Contribui para o risco, mas não determina exposição imediata a ele, interferindo na qualidade e segurança dos serviços e produtos.
I	Afeta em grau não crítico o risco, podendo ou não interferir na qualidade e segurança dos serviços e produtos.

De acordo com o exposto no quadro acima, percebe-se a possibilidade de avaliação dos itens de controle nos processos afetos ao ciclo das células e tecidos, de forma ascendente, onde os itens classificados em nível I são os itens com menor grau crítico em relação ao risco potencial, enquanto, em contrapartida, itens classificados no nível III são os itens com grau crítico maior. Ressalta-se que, embora haja a categorização dos itens de controle em maior e menor criticidade ou grau crítico, todos os itens são baseados na legislação vigente e devem ser cumpridos para garantir a qualidade e a segurança dos produtos oferecidos e dos serviços prestados à sociedade.

Conjuntamente a cada roteiro de inspeção em banco de células e tecidos, foi elaborado um documento de orientações com o objetivo de instruir os inspetores para o seu preenchimento. As orientações elaboradas são específicas para cada roteiro, pois se considera o tipo de estabelecimento, as atividades realizadas e suas particularidades.

Ao final da inspeção e com o roteiro de inspeção preenchido em uma planilha informatizada específica, obtém-se uma pontuação ou proporção de controle (PC) referente aos itens cumpridos do roteiro, por meio de cálculo estatístico. A partir da PC obtida, o estabelecimento inspecionado será distribuído em intervalos de pontos que o classificam em faixas de risco potencial, segundo o Quadro 2.

O cálculo estatístico adotado para a classificação em faixas de risco considerou módulos e itens críticos, que são aqueles aos quais se atribuiu maior peso:

Módulos críticos:

- triagem clínica e laboratorial;
- sistema de gestão ou garantia da qualidade.

Itens críticos relacionam-se a:

- triagem laboratorial realizada seguindo-se os critérios técnicos definidos na legislação específica vigente;
- registros referentes à triagem laboratorial;
- rotulagem pós-coleta (informações contidas no rótulo);
- código de identificação dos lotes de células e tecidos;
- informações e registros sobre as soluções e reagentes preparados ou aliquotados pelo próprio estabelecimento;
- processamento de células e tecidos de diferentes tipos ou diferentes doadores em áreas separadas;
- tempo entre o término da coleta e o início do processamento;
- processamento das células e tecidos em ambiente ISO 5;
- rotulagem pós-processamento (informações contidas no rótulo);
- processo de preservação ou criopreservação;
- condições de armazenamento;
- manutenção de alíquotas, quando couber;
- identificação e documentação durante o transporte;
- condições de transporte.

Quadro 2. Descrição dos intervalos percentuais de pontos e sua correspondente categorização de risco sanitário potencial.

PROPORÇÃO DE CONTROLE (PC)	CLASSIFICAÇÃO DE RISCO POTENCIAL
PC ≥ 95%	Baixo
80% ≤ PC < 95%	Médio-baixo
70% ≤ PC < 80%	Médio
60% ≤ PC < 70%	Médio-alto
PC < 60%	Alto

PC = referente aos pontos cumpridos pelo estabelecimento de saúde.

A partir da classificação de risco potencial, é possível prever a adoção de medidas preventivas e de segurança cabíveis, considerando – e sem perder de vista – a discricionariedade do inspetor sanitário, com o objetivo de orientar racionalmente a sua tomada de decisão, de forma a facilitar a definição das ações a serem adotadas diante de não conformidades prevalentes detectadas durante a inspeção sanitária.

A implantação deste método de avaliação é uma ferramenta de geração de informação para instrumentalizar o relatório de inspeção que será elaborado. Além de relatar as não conformidades observadas no momento da inspeção, o relatório poderá conter a análise e a classificação de risco potencial do estabelecimento avaliado.

Com base nessa avaliação de risco, o inspetor poderá definir o tipo de ação da Vigilância Sanitária, como, por exemplo, uma ação imediata para estabelecimentos com problemas de alto risco, uma ação corretiva para aqueles que devem melhorar a qualidade devido a problemas de médio risco e ações de monitoramento para os estabelecimentos que apresentam problemas de baixo impacto para a qualidade do produto, exigindo acompanhamento e estímulo para melhoria. O Quadro 3 demonstra alguns exemplos de condutas frente à situação sanitária de determinados estabelecimentos, com base na avaliação de risco proposta.

Quadro 3. Exemplos de condutas da Vigilância Sanitária frente à situação de risco encontrada nos bancos de células e tecidos.

CLASSIFICAÇÃO DE RISCO POTENCIAL	CONDUTAS POSSÍVEIS
Baixo	Cronograma de adequações.
Médio-baixo	Autuação, intimação, cronograma de adequações.
Médio	Autuação, intimação e cronograma de adequações, podendo ser necessárias medidas imediatas, de acordo com o risco percebido.
Médio-alto	Autuação, interdição do estabelecimento, apreensão ou inutilização de produtos, multa.
Alto	Autuação, interdição do estabelecimento, apreensão ou inutilização de produtos, multa, cassação da licença sanitária.

Em algumas situações, entretanto, pode-se verificar que estabelecimentos avaliados nas faixas de baixo risco, médio-baixo risco ou médio risco podem descumprir itens críticos, como, por exemplo, itens relacionados à seleção do doador, em especial se envolver a triagem laboratorial. Os principais itens críticos foram discriminados anteriormente neste capítulo; outros podem ser considerados pela equipe de inspeção. Nestes casos, é importante que a equipe de inspeção avalie a aplicação de condutas mais rígidas frente a tais irregularidades, condutas estas que, geralmente, seriam cabíveis apenas em situações observadas como de médio-alto risco ou alto risco sanitário potencial, conforme exemplificado no Quadro 3.

Os roteiros de inspeção contendo as ferramentas informatizadas para avaliação do risco potencial em bancos de células e tecidos, assim como as orientações para preenchimento, estão disponíveis no portal da Anvisa (www.anvisa.gov.br > Sangue, Tecidos e Órgãos > Inspeção).

AGENDA DA INSPEÇÃO

É importante que a equipe de inspeção organize uma agenda com a descrição e a ordem de visita aos setores do Banco de Células e Tecidos, bem como a previsão do período do dia em que tais visitas devem acontecer.

Se necessário, e considerando a estrutura e o porte do estabelecimento a ser inspecionado, além de eventuais conhecimentos específicos por parte dos integrantes da equipe, pode-se optar pela subdivisão da equipe, para um melhor aproveitamento do tempo disponível.

Deve-se verificar a possibilidade de implementação da agenda proposta junto ao estabelecimento, uma vez que é essencial que a visita do inspetor sanitário aos diversos setores seja sempre acompanhada por um funcionário do banco de células e tecidos, devidamente autorizado.

Nos casos de ausência imprevista de um dos integrantes da equipe ou qualquer outro incidente que venha a prejudicar a realização da inspeção, os inspetores deverão contatar seus superiores ou respectivos substitutos para a definição das ações a serem tomadas.

Resumo das operações essenciais para a organização da inspeção:

- a) mantenha um programa (anual) das inspeções, aprovado pela chefia do setor;
- b) obtenha previamente a planta física, com o parecer técnico de avaliação do PBA, a descrição detalhada das atividades do banco, os relatórios de inspeção anteriores e outros documentos relacionados, e os indicadores de qualidade;
- c) revise as normas pertinentes;
- d) prepare os materiais e equipamentos necessários para a inspeção (roteiros, normas, dados de produção etc.) e não se esqueça do motorista, se for o caso;
- e) anote as dúvidas e pontos críticos que devem ser verificados;
- f) prepare a agenda da inspeção;
- g) comunique a data da inspeção ao Banco de Células e Tecidos com a antecedência adequada, se for o caso, para garantir que as pessoas necessárias estejam presentes no momento da inspeção.

REFERÊNCIAS

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. ABNT NBR ISO 19001:2012. *Diretrizes para auditoria de sistemas de gestão.*

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. *Resolução – RDC 51*, de 6 de outubro de 2011. Dispõe sobre os requisitos mínimos para a análise, avaliação e aprovação dos projetos físicos de estabelecimentos de saúde no Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS) e dá outras providências.

EUROPEAN UNION. European Union Standards and Training in the Inspection of Tissue Establishments (EUSTITE). Inspection of Tissue and Cell Procurement and Tissue Establishments. *Guidelines for Competent Authorities*. Edition II, 2008.

SILVA JÚNIOR, J. B.; RATTNER, D. Segurança transfusional: um método de Vigilância Sanitária para avaliação de riscos potenciais em serviços de hemoterapia. *Vig Sanit Debate*, Rio de Janeiro, v. 2, n. 2, p. 43-52, 2014.

Capítulo 3

Inspeção sanitária em bancos de células e tecidos – reunião inicial entre a equipe de inspeção e o estabelecimento

*Marilia Rodrigues Mendes Takao²
Daniel Roberto Coradi de Freitas²*

²Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Inspeção: processo de avaliação e verificação da capacidade técnico-operacional do estabelecimento, bem como do cumprimento dos critérios técnicos e legais de seleção de doador/paciente, coleta/retirada, processamento, acondicionamento, armazenamento, transporte, distribuição, implementação de Boas Práticas em Células e Tecidos, entre outras atividades afetas aos bancos de células e tecidos sujeitos ao regime de vigilância sanitária.

A equipe de inspeção, munida das informações previamente obtidas, referidas no Capítulo 2 deste documento, deverá solicitar ao banco de células e tecidos uma reunião inicial com a participação, no mínimo, do responsável técnico e do responsável pela gestão da qualidade e, caso necessário, de outros integrantes da equipe do banco de células e tecidos ou de um representante desta.

A reunião inicial tem como objetivo expor a finalidade da inspeção, apresentar a agenda predefinida, possibilitar o esclarecimento de dúvidas e estabelecer um clima amigável com os inspecionados. O coordenador (geralmente) da equipe de inspeção deve:

- a) apresentar os membros da equipe de inspeção, especificando o coordenador e os demais inspetores; principalmente nos casos em que a equipe de inspeção é numerosa e composta por autoridades sanitárias de diferentes instituições reguladoras (secretaria municipal, secretaria estadual ou Anvisa), é muito importante eleger o líder da inspeção. Este deverá coordenar a equipe, distribuir as responsabilidades e monitorar a execução das atividades, em concordância com a agenda definida – a condução de uma inspeção requer, além dos conhecimentos técnicos, habilidade para gerenciar o tempo na condução dos trabalhos;
- b) delinear a finalidade da inspeção e prestar todos os esclarecimentos sobre o processo de inspeção, sobre a geração e a entrega do relatório de inspeção, a possibilidade de sanar dúvidas referentes às irregularidades apontadas e a interposição de recursos;
- c) revisar a estrutura organizacional do estabelecimento e, quando couber, solicitar informações sobre a ocorrência de modificações funcionais ou estruturais desde a última inspeção realizada;
- d) solicitar detalhamentos sobre os horários de funcionamento dos setores técnicos para que sejam acordados os pormenores das visitas às diversas áreas – inclusive com a designação do pessoal autorizado responsável por acompanhar os inspetores durante a inspeção – e a aprovação do cronograma previamente estabelecido pela equipe de inspeção; é interessante que o inspetor verifique se ocorrerá o processamento de materiais (célula ou tecido) durante o período da inspeção e acorde com o estabelecimento o acompanhamento do respectivo procedimento. Além de se fazer os ajustes necessários na agenda da inspeção, deve-se informar ao estabelecimento o tempo médio de duração da inspeção e o horário de permanência dos inspetores. É possibilitado à equipe de inspeção realizar um breve *tour* para verificar os fluxos e as instalações;
- e) solicitar ao banco de células e tecidos que providencie a disponibilização da documentação a ser analisada pelos inspetores;
- f) confirmar que toda informação será tratada como confidencial.

De imediato, a equipe de inspeção pode repassar ao estabelecimento uma listagem de documentos a serem providenciados. A listagem sugerida abaixo não é restritiva, sendo que, no decorrer da inspeção e preenchimento do roteiro, outros documentos poderão ser demandados para análise.

Os documentos a serem analisados devem reunir o conjunto de procedimentos e registros relativos a:

- Regimento interno.
- Certificado de responsabilidade técnica.
- Comprovantes de qualificação e capacitação dos funcionários – responsável técnico, demais responsáveis e seus substitutos, colaboradores dos setores técnicos do banco de células e tecidos, pessoal da limpeza, entre outros.
- Manual da Qualidade.
- Lista mestra de POPs.
- POPs detalhando todas as atividades do banco de células e tecidos.
- Plano Mestre de Validação (PMV) e registros de validação dos processos críticos realizados pelo estabelecimento.
- Registros de calibração, de qualificação, aferição e limpeza de equipamentos e instrumentos.
- Plano de manutenção preventiva e corretiva de equipamentos e registros de sua implementação.
- Relatórios de dados de produção.
- Modelos de termos de consentimento livre e esclarecido (TCLEs).
- Programa de Gerenciamento de Resíduos de Serviços em Saúde (PGRSS).
- Programa de Controle Médico e Saúde Ocupacional (PCMSO) e registros de sua implementação.
- Plano de Prevenção de Risco Ambiental (PPRA).
- Registros relativos ao transporte de células e tecidos.
- Registros de controles realizados no ambiente e nos equipamentos (testes microbiológicos, aferição de temperatura e umidade relativa em intervalos de tempo, outros).
- Registros de queixas técnicas e eventos adversos ocorridos no banco de células e tecidos, incluindo os registros de ações corretivas e preventivas; e de reações adversas ocorridas durante a coleta/retirada ou utilização de células e tecidos.
- Registros de notificações ao Vigipós referentes às queixas técnicas.
- Relatórios de realização de auditorias internas.
- Registros referentes à origem, à validade e ao número de lote dos materiais, reagentes e produtos para diagnóstico de uso *in vitro*; e origem e série dos equipamentos.
- Contratos, convênios ou termos de compromisso com os serviços terceirizados e com aqueles aos quais presta serviços.
- Comprovante de limpeza de caixa d'água.

- Comprovante de controle de vetores e pragas.
- Portaria de autorização, quando couber, para a realização de atividade de banco de células e tecidos, emitida em conformidade com a Portaria 2.600, de 21 de outubro de 2009, que aprova o Regulamento técnico do Sistema Nacional de Transplantes, ou a que vier a substituí-la.
- Certificações existentes no âmbito do sistema de qualidade – certificações ISO, ONA, *Joint Commission International*, participação em avaliações externas de qualidade (AEQ), BPL e outras certificações em nível nacional ou internacional –, quando houver.
- Outros.

REFERÊNCIAS

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. ABNT NBR ISO 19001:2012. *Diretrizes para auditoria de sistemas de gestão*.

EUROPEAN UNION STANDARDS AND TRAINING IN THE INSPECTION OF TISSUE ESTABLISHMENTS - EUSTITE. *Inspection of Tissue and Cell Procurement and Tissue Establishments*. Guidelines for Competent Authorities. Edition II. May 2008.



Capítulo 4

Relatório de inspeção e reunião de encerramento

Marília Rodrigues Mendes Takao²

Marina Ferreira Gonçalves²

Daniel Roberto Coradi de Freitas²

²Agência Nacional de Vigilância Sanitária

RELATÓRIO DE INSPEÇÃO

Uma vez concluída a inspeção, a equipe de inspetores, sob a coordenação do inspetor-coordenador, deve acordar como será organizada a elaboração do relatório de inspeção, com responsabilidades definidas a cada um dos inspetores.

O relatório de inspeção é um documento próprio a cada Vigilância Sanitária estadual, municipal ou do Distrito Federal, segundo seus procedimentos internos, e, portanto, este guia não tem a pretensão de padronizar um modelo e um formato a serem seguidos, considerando que não há base legal vigente que sustente a condição de padronização de relatórios de inspeção em bancos de células e tecidos.

Não obstante, os seguintes elementos são considerados fundamentais em um bom relatório:

a) Logotipo e nome da Visa responsável pela inspeção. O formato pode variar, conforme o procedimento de cada órgão de vigilância sanitária.

b) Identificação do estabelecimento (incluindo razão social, nome fantasia, CNPJ, endereço, entre outros) **e das pessoas responsáveis pelo banco de células e tecidos** (responsável legal, responsável técnico e substituto, entre outros, como o chefe do setor de garantia da qualidade e o chefe do controle de qualidade).

c) Informações da inspeção. Deve incluir o período da inspeção e o tipo de inspeção. Pode-se discorrer brevemente sobre o motivo e o objetivo da inspeção e outros detalhes relevantes que deram causa à inspeção, citar as bases legais que suportam a respectiva inspeção e, ainda, identificar as pessoas que receberam e acompanharam a equipe de inspeção aos diversos setores do estabelecimento (nome/cargo).

d) Descrição do estabelecimento. Deve conter um breve relato das atividades que realiza e uma descrição sucinta das áreas físicas e da organização de seus setores, compartilhados e exclusivos do banco de células e tecidos; se há terceirização de serviços, deve-se descrever o tipo de atividade e identificar a empresa terceirizada.

e) Relato das não conformidades. Deve basear-se nas observações evidenciadas durante a inspeção e ser realizado de forma clara e objetiva. Os itens não conformes da legislação em vigor (artigos, parágrafos e demais itens) devem ser apontados no corpo do relatório, imediatamente após a descrição da não conformidade respectiva, devendo ser evitadas generalizações. Os verbos devem ser usados no passado.

Quanto mais detalhada a não conformidade, mais consistente se apresenta e menos contestação gera por parte do estabelecimento inspecionado, em relação ao que foi evidenciado na inspeção. Além disso, facilita ao inspetor rastrear ou verificar posteriormente algum detalhe relatado, para fim de investigação ou lavratura de auto de infração, caso necessário.

Em certas situações, a equipe responsável pela realização da inspeção pode considerar necessário fazer uma segunda visita ao estabelecimento ou solicitar informações adicionais sobre uma determinada não conformidade ou ação corretiva antes de fazer uma recomendação ou levar a cabo uma tomada de decisão.

São exemplos de detalhamentos passíveis de relato, entre outros: o código de identificação de um equipamento; o código de identificação ou de revisão de um POP; a identificação do prontuário de um paciente com as iniciais de seu nome; o período de análise de determinada medição (temperatura, umidade relativa, nível de gases ambientais).

f) **Avaliação (objetiva) de riscos.** Ao se utilizar o roteiro de inspeção contendo a metodologia de avaliação do risco sanitário potencial (Marp), descrita no Capítulo 2 deste guia, fica possibilitado à equipe de inspeção expor no relatório, com vistas a enriquecê-lo:

1) a criticidade de cada não conformidade observada (em nível I, II ou III); sugere-se também a organização, por módulos do roteiro de inspeção, das não conformidades, para facilitar a sua percepção.

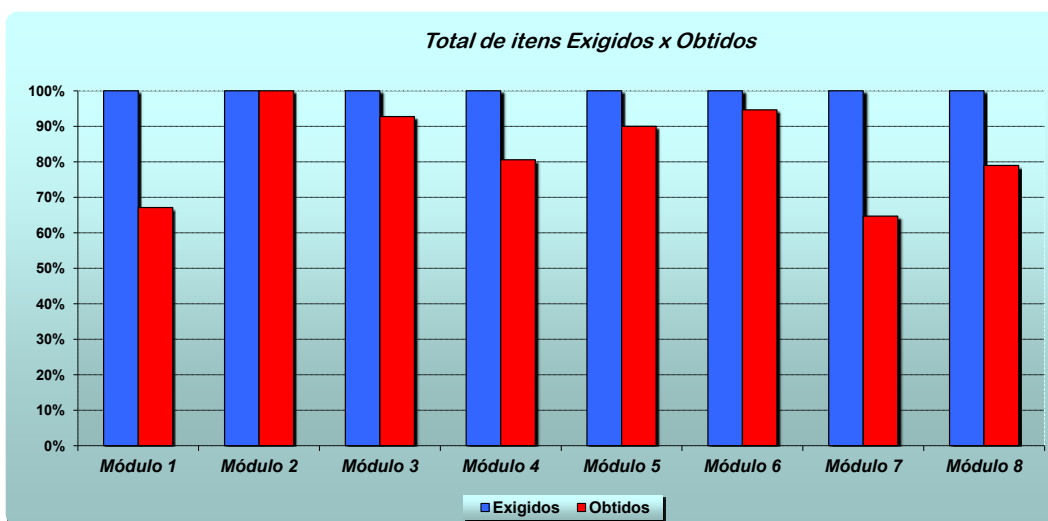
2) a estatística dos itens do roteiro de inspeção não cumpridos pelo banco de células e tecidos (ver modelo de quadro demonstrativo a seguir).

Quadro (exemplificativo). Percentual de itens não cumpridos pelo banco de células e tecidos, cidade/UF, inspeção realizada de dd a dd/mm/aaaa.

NÍVEL	TOTAL DE ITENS PRESENTES NO ROTEIRO	TOTAL DE ITENS NÃO CUMPRIDOS	ITENS NÃO CUMPRIDOS (%)
III	14	9	64,3
II	46	26	56,5
I	90	50	55,6
Total	150	85	56,7

3) a avaliação obtida por módulo do roteiro de inspeção, juntamente com a classificação quanto ao risco potencial, segundo as respostas obtidas nos módulos. O quadro abaixo e a classificação do estabelecimento podem ser obtidos e copiados da aba “Resultado”, constante do roteiro de inspeção com avaliação de risco potencial.

Gráfico e quadro (exemplificativos) de comparação entre os pontos exigidos e os pontos obtidos pelo banco de células e tecidos, cidade/UF, inspeção realizada de dd a dd/mm/aaaa.



	DESEMPENHO (%)
Módulo 1 – Documentação	67,1
Módulo 2 – Infraestrutura	100,0
Módulo 3 – Triagem clínica e laboratorial – seleção de doador	92,7
Módulo 4 – Coleta/Retirada de material e amostras	80,5
Módulo 5 – Processamento e criopreservação	90,0
Módulo 6 – Armazenamento	94,6
Módulo 7 – Transporte	64,7
Módulo 8 – Sistema de gestão ou garantia da qualidade	78,9

Classificação (exemplificativa) quanto ao risco potencial, segundo as respostas obtidas nos módulos: *médio-baixo risco potencial*.

Pontuação alcançada: *85,6% de itens cumpridos*.

Gráficos e quadros demonstrativos de avaliações de risco potencial obtidos em inspeções anteriores podem ser reproduzidos no relatório de inspeção e comparados ao resultado da avaliação de risco obtido na inspeção atual, para a demonstração de evidências de melhorias ou agravos na situação sanitária do estabelecimento, se a equipe de inspeção possuir resultados seriados.

g) Conclusão. Deve conter, sucintamente, as constatações da equipe de inspeção quanto ao cumprimento da legislação vigente e das Boas Práticas em Células e Tecidos. Deve relatar as condutas tomadas diante das não conformidades observadas, ou seja, da situação de risco potencial encontrada. Se houver necessidade de adequações, deve solicitar cronograma de adequações. Se houver não conformidades críticas ou de alto risco, deve relatar as medidas imediatas a serem tomadas. Deve ainda, quando for o caso, fazer uma breve descrição dos termos, autos de infração e outros documentos legais lavrados no momento ou após a inspeção, bem como apontar os seus respectivos números.

A conclusão deve ser coerente com o conteúdo do relatório e, portanto, deve refletir a quantidade e a criticidade das não conformidades detectadas, levando-se em conta e sem perder de vista a discricionariedade do inspetor sanitário.

A constatação de recorrência de não conformidades em pontos críticos de controle pode demandar e embasar ações punitivas mais severas do que aquelas tomadas em caso de incidência primária de não conformidade.

h) Anexos. Caso seja necessário anexar documentos ao relatório de inspeção, estes deverão ser descritos e identificados. Registros fotográficos são interessantes, quando o inspetor considerá-los pertinentes.

i) Base legal. Incluindo as leis federais, leis complementares, decretos, resoluções sanitárias e outras legislações pertinentes.

As não conformidades devem ter suporte legal (legislação federal, estadual e municipal).

A inobservância dos preceitos da Lei 6.360, de 23 de setembro de 1976, do Decreto 8.077, de 14 de agosto de 2013, dos demais regulamentos e das normas complementares ou outras pertinentes configura infração de natureza sanitária, ficando os estabelecimentos ou pessoas naturais sujeitos ao processo e penalidades descritos na Lei 6.437, de 20 de agosto de 1977, sem prejuízo das prescrições penais e civis cabíveis.

j) Equipe inspetora. Deve identificar os inspetores que realizaram a inspeção, contendo, minimamente, as seguintes informações: nome, número da inscrição funcional, instituição que representa e assinatura.

k) Campos para informações sobre a entrega do relatório de inspeção ao banco de células e tecidos, como data de recebimento, nome do responsável pelo recebimento, função e assinatura.

REUNIÃO DE ENCERRAMENTO DA INSPEÇÃO E ENTREGA DO RELATÓRIO

Idealmente e sempre que possível, a reunião de encerramento da inspeção deve ser acompanhada da entrega e leitura do relatório de inspeção, devendo ser adotadas as orientações a seguir. Caso seja necessário entregar o relatório de inspeção em momento posterior ao encerramento da inspeção, aplicam-se as orientações abaixo, no que couber.

Durante a reunião de encerramento, sugere-se que o coordenador da inspeção:

- agradeça a assistência e a colaboração com a inspeção;
- relate os pontos positivos do estabelecimento inspecionado;
- enfatize o caráter amostral da inspeção e deixe claro que o estabelecimento pode apresentar outras não conformidades não detectadas no momento da inspeção;
- faça a entrega do relatório de inspeção, seguido da leitura deste documento, especialmente das não conformidades detectadas;
- ao final, colete a(s) assinatura(s) que comprove(m) a entrega do relatório.

ENTREGA DO RELATÓRIO DE INSPEÇÃO

Após a finalização do relatório de inspeção, a equipe de inspetores deve convocar uma reunião com o banco de células e tecidos, preferencialmente com a presença do responsável técnico e da pessoa encarregada do sistema de garantia da qualidade, para o procedimento de entrega do relatório de inspeção.

A reunião de entrega do relatório é uma parte importante da inspeção. Algumas vezes pode ser um momento tenso, mas é essencial que se proceda à leitura do relatório e, especificamente, das não conformidades observadas, com os devidos esclarecimentos e comentários. A equipe deve estar aberta a avaliar argumentações e a reconsiderar não conformidades apontadas no relatório, desde que os responsáveis pelo banco apresentem argumentos comprovados documentalmente, plausíveis para tal.

Considera-se adequado que a equipe de inspeção discuta oralmente a gravidade das irregularidades detectadas. Fatos e evidências objetivas apoiando as observações, em especial em relação às não conformidades mais importantes ou críticas, devem ser apontados durante esta reunião.

O banco de células e tecidos, se desejado, pode discutir propostas iniciais para a prática de medidas corretivas, mas a equipe deve ser cautelosa ao sugerir oralmente qualquer adequação a não conformidades, em especial adequações na estrutura. Com relação ao cronograma de adequação, a equipe de inspeção deve informar o estabelecimento sobre prazos e sobre a necessidade da realização de uma reinspeção para a verificação da adequação das não conformidades.

REFERÊNCIAS

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. ABNT NBR ISO 19001:2012. *Diretrizes para auditoria de sistemas de gestão*.

BRASIL. *Lei Federal 6.437*, de 20 de agosto de 1977. Configura infrações à legislação sanitária federal e estabelece as sanções respectivas, e dá outras providências.

_____. *Lei Federal 6.360*, de 23 de setembro de 1976. Dispõe sobre a vigilância sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos, saneantes e outros produtos, e dá outras providências.

EUROPEAN UNION. European Union Standards and Training in the Inspection of Tissue Establishments (EUSTITE). *Inspection of Tissue and Cell Procurement and Tissue Establishments*. Guidelines for Competent Authorities. Edition II. 2008.



Parte II

A Garantia da Qualidade

Capítulo 5

Sistema de gestão da qualidade

Marília Rodrigues Mendes Takao²

Marcelo Vogler de Moraes²

²Agência Nacional de Vigilância Sanitária

De acordo com os regulamentos técnicos que versam sobre bancos de células e tecidos, estes estabelecimentos são responsáveis pelo planejamento, pela implementação e pela manutenção de um sistema integrado de ações coordenadas para estabelecer e controlar suas atividades, buscando a qualidade e a segurança de seus produtos e serviços. Esse sistema operacional é chamado de sistema de gestão da qualidade.

Qualidade: é o grau em que um produto específico está de acordo com o projeto ou especificação.

Sistema de gestão da qualidade: sistema de gestão para dirigir e controlar as atividades de uma organização, no que diz respeito à qualidade.

Garantia da qualidade: soma de ações organizadas adotadas com o objetivo de garantir que as células e os tecidos disponibilizados para uso terapêutico possuam a qualidade requerida (especificações técnicas previamente definidas) para seu uso pretendido.

Boas Práticas em Células e Tecidos: parte da garantia da qualidade que assegura que as células e os tecidos sejam consistentemente manipulados e controlados com padrões de qualidade apropriados para o uso pretendido. O cumprimento das boas práticas está orientado primeiramente à diminuição dos riscos inerentes à manipulação de células e tecidos, os quais não podem ser detectados somente pela realização de análise visual e/ou laboratorial nos produtos finais.

Controle de qualidade: parte das boas práticas que utiliza técnicas e atividades operacionais para monitorar o cumprimento dos requisitos de qualidade especificados. Abrange as etapas de amostragem, especificações e testes em materiais, insumos e nas células e tecidos processados, bem como a organização, a documentação e os procedimentos de liberação das células e tecidos.

O sistema de gestão da qualidade inclui:

- a definição da política de qualidade do estabelecimento e quais os objetivos a serem alcançados, ou seja, as intenções e diretrizes globais relativas à qualidade, formalmente expressas pela alta direção. A política de qualidade geralmente é consistente com a política geral da organização e fornece uma estrutura para se estabelecer os objetivos da qualidade. Sua formulação leva em conta a visão e a missão da instituição;
- a implementação de um sistema de qualidade, englobando instalações, processos, procedimentos e recursos organizados;
- a realização de ações sistemáticas necessárias para assegurar que um produto ou serviço cumpre seus requisitos de qualidade. À totalidade dessas ações chamamos de garantia da qualidade.

Os seguintes documentos fazem parte do sistema de gestão da qualidade:

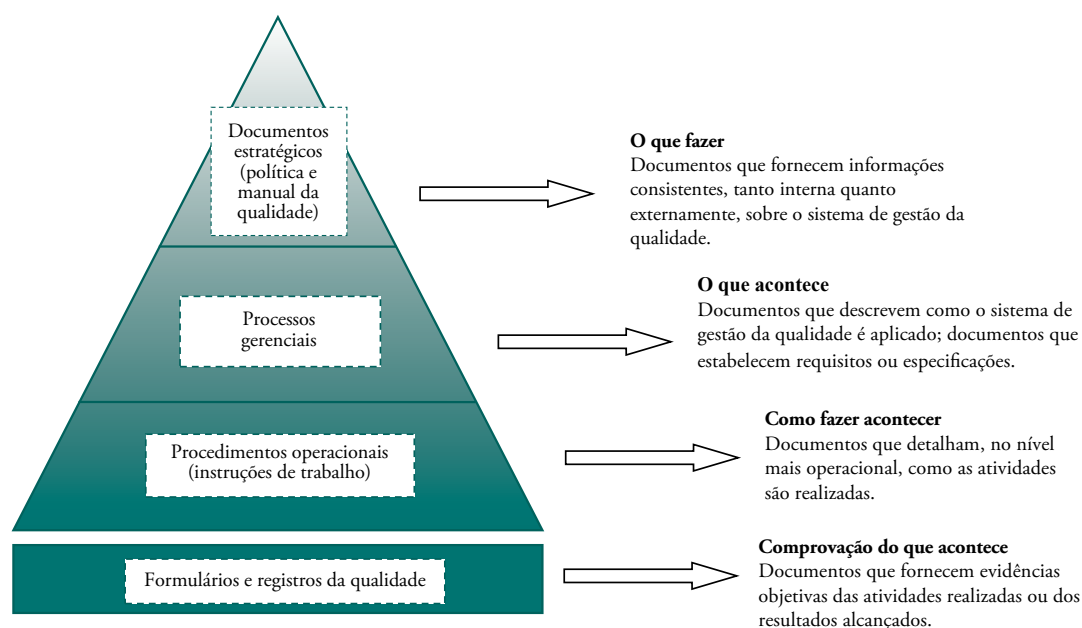
- documento formalmente expresso e autorizado pela direção do banco de células e tecidos, contendo a política de qualidade e os objetivos da qualidade;
- manual da qualidade: documento que provê informações consistentes sobre a garantia da qualidade. Deve identificar e documentar quais os processos que farão parte das ações de garantia da qualidade, qual a sequência e interação entre eles, a forma como as exigências da qualidade serão alcançadas, além de prever infraestrutura e recursos adequados para tal, incluindo o pessoal definido para realizar as atividades de garantia da qualidade. Um manual da qualidade deve, ainda, conter ou referenciar o código de ética e conduta do

estabelecimento, e os detalhes dos procedimentos e controle da documentação, além de definir a obrigatoriedade de registros relativos às atividades do banco de células e tecidos;

- procedimentos padronizados e baseados em referências, para realização dos processos do estabelecimento, incluindo os processos críticos.

O controle da documentação e dos registros é imprescindível para a manutenção da rastreabilidade de todos os processos.

Figura 1. Níveis de documentos no sistema de gestão da qualidade.



Quando um banco de células e tecidos está inserido em um serviço de saúde de maior porte – por exemplo, um hospital, centro de transplantes ou serviço de hemoterapia – como uma das atividades desenvolvidas por este estabelecimento, a gestão da qualidade de ambos pode ser, e geralmente é, compartilhada.

GARANTIA DA QUALIDADE

As ações da garantia da qualidade devem assegurar:

- que todas as atividades do banco de células e tecidos sejam planejadas e desenvolvidas de forma que sejam consideradas as exigências legais, bem como as Boas Práticas em Células e Tecidos;
- que as funções e responsabilidades dos profissionais envolvidos em cada processo sejam definidas e descritas. Estas informações devem estar contidas no documento que chamamos de regimento interno;
- que a qualificação e a capacitação dos profissionais sejam adequadas às funções que desempenham;

- que sejam realizados todos os controles necessários nos materiais, reagentes, demais produtos utilizados e nos equipamentos, inclusive calibrações e qualificações;
- que os fornecedores de serviços terceirizados ou reagentes, materiais e equipamentos que causam impacto na qualidade das células e tecidos também sejam submetidos a avaliação e controle;
- que seja implantada a gestão de documentos, para que todos os processos dos bancos de células e tecidos sejam clara e detalhadamente especificados em documentos formalmente aprovados, e que os registros sejam armazenados de forma legível, segura e possam ser rapidamente disponibilizados, se necessário;
- que os processos do banco de células e tecidos, especialmente os considerados críticos, sejam validados e assegurados, por meio de monitoramento, controle e registros, e que seus procedimentos sejam feitos conforme os POPs estabelecidos;
- que somente células e tecidos em conformidade com as especificações do estabelecimento sejam processados, liberados e distribuídos, salvo em situações especialmente avaliadas;
- que as células e os tecidos não sejam liberados ou distribuídos antes de sua revisão e aprovação pelos responsáveis;
- que sejam emitidas orientações e tomadas as providências necessárias para que as células e os tecidos fornecidos sejam transportados, armazenados e utilizados de forma que a qualidade seja mantida durante todo o prazo de validade;
- que haja um procedimento de autoinspeção e/ou auditoria interna de qualidade que avalie regularmente a efetividade e a aplicabilidade da garantia da qualidade, quando estas são exigidas pela legislação específica vigente; auditorias extras também podem ser implementadas, uma vez que seja detectado algum problema em relação à qualidade. A atividade de auditoria deve ser realizada por pessoas qualificadas, que não sejam diretamente responsáveis pelo objeto da auditoria, de forma objetiva e imparcial;
- que as regras de biossegurança e higiene sejam cumpridas;
- que as não conformidades – incluindo erros, acidentes, reclamações e as reações adversas ocorridas após a utilização de células e tecidos liberados pelo estabelecimento – sejam relatadas, investigadas e registradas, e ainda que sejam tomadas as providências cabíveis para a prevenção de recorrências;
- que as informações sejam notificadas aos órgãos competentes, quando e como necessário e/ou definido em legislação;
- que seja disponibilizado um sistema eficiente de recolhimento de produtos (*recall*);
- que haja um sistema de controle de mudanças; e
- que sejam conduzidas avaliações regulares da qualidade das células e tecidos liberados e distribuídos, com o objetivo de verificar a consistência do processo e assegurar sua melhoria contínua.

Para um desenvolvimento adequado de suas ações, a responsabilidade pelo setor de garantia da qualidade do banco de células e tecidos deve ser assumida por pessoas não envolvidas com as atividades dos demais setores, principalmente os técnicos. Ao mesmo tempo, é importante que todos os membros do banco sejam comprometidos com os objetivos da qualidade e responsabilizados por suas atividades, as quais devem estar claramente descritas e entendidas.

A garantia da qualidade abrange todos os aspectos que podem impactar na qualidade e na segurança dos produtos e serviços disponibilizados, como infraestrutura e pessoal, gestão de documentos, triagem e seleção do doador, coleta/retirada, manipulação, preservação, armazenamento, controle de qualidade, distribuição de células e tecidos, auditorias, avaliação de contratos e de não conformidades, validações, entre outros.

A implementação e a manutenção de um sistema de garantia da qualidade requerem a participação e o compromisso dos profissionais envolvidos em todos os setores do banco de células e tecidos, incluindo a direção.

São responsabilidades do setor de garantia da qualidade:

- estabelecer a política de qualidade, assegurando que seja apropriada aos objetivos do banco;
- implementar e manter todos os requisitos de garantia da qualidade;
- manter as atividades do banco de células e tecidos em conformidade com a legislação vigente;
- implementar estudos de validação de processos e de qualificação de equipamentos críticos;
- conferir se as atividades são realizadas de acordo com os POPs;
- aprovar ou rejeitar células e tecidos quando ocorrerem desvios nos protocolos estabelecidos;
- conduzir revisões periódicas, por meio de autoavaliações e análises críticas, por exemplo, e controlar os elementos da garantia da qualidade relacionados às atividades de coleta/retirada, processamento, preservação/criopreservação, armazenamento e distribuição de células e tecidos, as atividades laboratoriais e os limites de tolerância;
- avaliar os resultados de auditorias, verificações, não conformidades, ações preventivas e corretivas, entre outros, detectando e implementando pontos de melhoria nos processos;
- garantir a disponibilidade dos recursos e da infraestrutura necessários para assegurar que as exigências do sistema da qualidade sejam alcançadas;
- garantir a compreensão e o comprometimento de toda a equipe com a qualidade, bem como assegurar a designação clara de responsabilidades;
- gerenciar a interface entre as pessoas de diferentes setores, assegurando a boa comunicação.

BOAS PRÁTICAS EM CÉLULAS E TECIDOS

As Boas Práticas em Células e Tecidos, parte integrante da garantia da qualidade, asseguram que as células e os tecidos sejam consistentemente selecionados, coletados/retirados, manipulados, controlados, liberados e fornecidos de acordo com padrões de qualidade apropriados para o seu uso pretendido e de acordo com a sua especificação. Abrangem, em suma, todas as atividades envolvendo o ciclo das células e tecidos, incluindo o controle da qualidade do produto, importantes para a obtenção de um produto seguro, eficaz e confiável.

O foco das boas práticas é a prevenção ao invés da detecção de problemas e, conseqüentemente, a diminuição dos riscos inerentes à manipulação de células e tecidos, os quais não podem ser detectados somente pela realização de análise visual e/ou laboratorial nos produtos finais. Esses riscos podem ser, entre outros: contaminação cruzada; contaminação por partículas ou micro-organismos não usualmente testados por meio dos testes empregados na rotina; troca ou mistura de produto.

Em consequência, a implantação das boas práticas resulta em uma diminuição do desperdício de recursos e em ganho de competitividade, o que facilita até mesmo o intercâmbio de produtos em âmbito internacional.

Como as células coletadas e os tecidos retirados não possuem natureza uniforme ou constante, os processos envolvidos têm uma variabilidade intrínseca. Por esta razão, em um banco de células e tecidos, é bastante crítico o cumprimento, durante todas as etapas do ciclo das células e tecidos, das recomendações estabelecidas pelas boas práticas. Essas recomendações são abordadas ao longo dos capítulos deste guia.

CONTROLE DE QUALIDADE

O controle de qualidade abrange o conjunto de testes ou checagens implementado em cada etapa das atividades desenvolvidas pelo banco de células e tecidos para verificar se as especificações – ou seja, as exigências às quais se encontram submetidos os elementos que são objetos de controle (tecidos, células, produtos de terapias avançadas, produtos que entram em contato com as células e os tecidos, circuito de transporte, ambientes laboratoriais etc.) – foram alcançadas.

O controle pode ser documental, visual ou analítico.

Dentre os requisitos básicos para o controle de qualidade, podem ser citados:

- infraestrutura apropriada;
- corpo funcional treinado e capacitado para desempenhar determinada função;
- procedimentos e métodos aprovados e documentados;
- testes validados ou verificados;
- limites de tolerância definidos;
- células e tecidos disponibilizados somente após checagem final por pessoa competente.

Métodos compendiais são métodos analíticos descritos na Farmacopeia Brasileira ou em monografia oficial, em sua última edição, de códigos farmacêuticos estrangeiros nacionalmente reconhecidos, não sendo necessário *validar* a sua exatidão e confiabilidade; no entanto, é preciso *verificar* a sua adequabilidade, conforme as condições de uso.

Os objetivos do controle de qualidade são:

- contribuir para que células e tecidos só sejam liberados e disponibilizados depois que todos os parâmetros relacionados com a segurança e a qualidade do produto, ao longo de todos os processos realizados, tenham sido alcançados e julgados satisfatórios; e
- contribuir para que a variabilidade dos diversos processos seja mantida sob controle e dentro de limites aceitáveis. Para isso, atua nas possíveis causas de variabilidade: pessoas, equipamentos, materiais e reagentes, metodologias/procedimentos e ambientes.

O controle de qualidade não se resume às operações laboratoriais, devendo ter participação e ser envolvido em todas as decisões que possam estar relacionadas à qualidade das células e tecidos.

O controle de qualidade deve:

- Definir os parâmetros de análise e métodos analíticos para materiais, reagentes, produtos para diagnóstico de uso *in vitro*, células e produtos de terapias avançadas, e controles em processo.
- Definir os procedimentos de amostragem.
- Verificar o cumprimento dos requisitos mínimos (especificações) para segurança e qualidade de cada tipo e finalidade de célula e tecido, os quais devem estar claramente definidos em POPs e de acordo com o disposto na legislação específica vigente.
- Monitorar os ambientes e equipamentos críticos em intervalos específicos, para que se mantenham dentro dos limites de tolerância definidos em POPs. O banco de células/tecidos deve realizar o controle microbiológico de seus ambientes e equipamentos críticos que necessitem desse controle (monitoramento ambiental), a intervalos de tempo definidos pelo estabelecimento, de acordo com seu fluxo de trabalho. Quando da realização de controle microbiológico de ambientes (salas e áreas) classificados, este deve ser executado durante a atividade de processamento (condição “em operação”) – ver detalhes no **Capítulo 10. Sistemas de tratamento de ar em bancos de células e tecidos**. Os equipamentos devem ser monitorados, ainda, considerando outros parâmetros, tais como controle de temperatura para aqueles da cadeia de frio, verificação do funcionamento rotineiro do equipamento dentro da normalidade, presença de ruídos ou vazamentos aparentes de fluidos ou gases, presença de sujidade etc. Este monitoramento não deve ser confundido com o programa de manutenção preventiva de equipamentos, sendo uma medida a mais de controle e devendo ser realizado em intervalos de tempo mais curtos que aqueles definidos para a realização da manutenção preventiva.
- Realizar qualificações, validações e verificações necessárias relacionadas ao controle de qualidade.
- Estabelecer os requisitos para aceitação de lote de materiais, reagentes e produtos para diagnóstico de uso *in vitro* antes de entrarem em uso.
- Verificar, antes da liberação do produto, o cumprimento dos requisitos mínimos para a segurança e a qualidade das células e tecidos, por meio da revisão dos registros das etapas críticas e dos controles de qualidade.
- Emitir laudos de análise de cada lote de materiais, reagentes, produtos para diagnóstico de uso *in vitro*, células e produtos de terapias avançadas.

- Monitorar o desempenho dos serviços terceirizados.
- Avaliar os controles de qualidade, incluindo os controles em processo, sendo que, quando resultados ou medições se apresentarem fora dos limites aceitáveis, deve-se determinar o impacto deste desvio nas células e tecidos, implementar e registrar as ações corretivas.
- Aprovar mudanças que afetam a qualidade das células e tecidos.
- Assegurar que as reclamações e devoluções de células e tecidos relacionadas à qualidade sejam registradas, investigadas e, quando necessário, sejam implementadas ações corretivas e preventivas.

O inspetor deve checar os POPs relacionados ao controle de qualidade, inclusive dos controles em processo, sendo que estes devem explicitar, minimamente:

- a) lista de parâmetros, processos ou testes a serem analisados;
- b) forma de controle e frequência de análises;
- c) especificações de amostragem, quando couber;
- d) limites e critérios de aceitação para os resultados dos controles;
- e) avaliação e registro dos resultados dos controles.

Aplicação de controles de qualidade

Amostragem e realização de controles, registros e cuidados

A amostragem para a realização do controle de qualidade, seja de materiais e reagentes, de amostras de sangue ou de lotes de células e tecidos, ou para a análise de determinado processo laboratorial intermediário, deve ser um procedimento elaborado pela pessoa responsável pelo controle de qualidade, ou estabelecido em articulação com este por profissional habilitado. O procedimento de amostragem consiste na definição das condições de coleta, de amostragem propriamente dita, de transporte e de armazenamento das amostras previamente à sua análise.

As amostras devem ser devidamente adaptadas aos métodos de controle utilizados, sendo identificadas de forma a assegurar a sua rastreabilidade e evitar qualquer risco de erro ou troca. A identificação deve permitir associar a amostra ao lote de células/tecido e a uma determinada etapa do ciclo produtivo, devendo ser efetuada no momento de sua obtenção, pela pessoa que a realizou.

Cada amostra de controle deve ser associada a um documento de registro que mencione os dados abaixo, além de todas as informações necessárias à boa execução das análises e à interpretação dos resultados:

- a natureza e a identificação da amostra;
- a data e a hora da coleta ou obtenção;
- o diagnóstico do doador, se for o caso;

- as condições de transporte e armazenamento;
- a data e a hora de recepção no laboratório de controle.

As condições pré-analíticas devem ser validadas ou estar em conformidade com as recomendações do fabricante do reagente de análise.

Análises, incluindo o controle de qualidade de células e tecidos

As análises de controle também devem ser efetuadas por pessoal devidamente qualificado e capacitado, e os registros relacionados devem ser mantidos de forma que se permita rastrear a amostra ao longo de toda a execução da análise.

Os controles das células e tecidos baseiam-se na verificação das suas características essenciais e mínimas para a garantia de segurança e qualidade. Deve ser observada a legislação específica vigente de bancos de células e tecidos quanto às exigências relacionadas à realização de controles em processo e dos controles de qualidade no produto final.

Controle em processo é um tipo de controle de qualidade; os testes são realizados durante o ciclo das células e tecidos usando especificações e métodos preestabelecidos.

O objetivo do controle em processo é monitorar o processo continuamente e, por isso, pode ser considerado ainda mais importante que os resultados do controle de qualidade do produto final.

Os controles em processos críticos intermediários, de escolha do banco de células e tecidos, devem ser realizados nas diferentes etapas do ciclo das células e tecidos, a fim de verificar o cumprimento de determinados parâmetros, sempre que estes constituam um indicador representativo da qualidade do produto, isto é, sejam suscetíveis de alterar características finais do produto.

A opção pela aplicação de algoritmos de decisão facilita e permite verificar a sua conformidade de acordo com as especificações definidas.

A liberação de um produto com base apenas na realização de controles em processo, ou liberação paramétrica, geralmente não é permitida para produtos à base de células e tecidos. Quando previstos em legislação específica, os testes de controle de qualidade no produto final são obrigatórios.

Os relatórios dos testes do controle de qualidade devem incluir:

- título;
- nome e endereço do estabelecimento que realizou a análise;
- natureza e identificação da amostra;
- data da coleta, da recepção da amostra e da execução de cada análise;
- método de análise e denominação comercial dos materiais, reagentes e produtos para diagnóstico de uso *in vitro* utilizados;
- resultados das análises, com as unidades de medida apropriadas; quando existentes, devem ser utilizadas as unidades do Sistema Internacional (SI);

- especificações;
- nome, função e assinatura do responsável pela análise.

Os relatórios dos testes de controle devem ser devidamente registrados, analisados e aprovados em relação às especificações definidas. Constituem provas da adequação dos processos realizados nas células e tecidos e, portanto, sempre que necessário, devem ser associados aos respectivos produtos. Por exemplo, um CQ realizado de forma a comprovar a ausência de contaminação microbiana de um produto final deverá ser utilizado como evidência quando ocorre uma infecção no receptor, de forma a assegurar que a infecção não teve origem na célula ou tecido transplantado.

Controle interno de qualidade (CIQ) e controle externo de qualidade (CEQ)

Segundo as exigências da legislação específica vigente, quando aplicável, deve ser implementado, em complementação às demais ações do controle de qualidade, o controle interno de qualidade (CIQ), de forma a verificar os desempenhos dos processos e análises realizados. Os regulamentos sanitários atuais sobre bancos de células e tecidos não preveem a obrigatoriedade de realização de controle externo de qualidade (CEQ), embora este seja um importante tipo de controle, que poderá vir a ser considerado em próximas revisões da legislação.

Os controles interno e externo de qualidade não agregam qualidade às células e tecidos, mas servem como alerta da presença de possíveis irregularidades ou inconsistências ao longo do ciclo das células e tecidos. Em síntese, o CIQ mede a precisão e o CEQ mede a exatidão do que se está medindo ou avaliando. Uma característica típica de programas de avaliação externa da qualidade (AEQ) é o seu caráter educacional.

O controle interno de qualidade deve contemplar:

- a) monitoramento dos ensaios/testes laboratoriais, quando realizados no banco de células e tecidos (são exemplos os ensaios microbiológicos, os ensaios sorológicos, os ensaios de contagem celular, fenotipagem, entre outros), por meio da análise de amostras-controle, com registro dos resultados obtidos e análise dos dados;
- b) definição dos critérios de aceitação dos resultados por tipo de ensaio/teste laboratorial e de acordo com a metodologia utilizada;
- c) liberação ou rejeição das análises após avaliação dos resultados das amostras-controle.

Quando for impossível fazê-lo de forma a representar o todo, o CIQ pode ser realizado em parte do exame laboratorial. Um exemplo é o caso do exame de espermograma – como não é possível aplicar um CIQ para o parâmetro *motilidade*, este controle é realizado apenas para o parâmetro *morfologia*.

Para o CIQ, o estabelecimento deve utilizar amostras-controle comerciais, que podem ser próprias do *kit* do teste laboratorial ou adquiridas em separado, regularizadas junto à Anvisa de acordo com a legislação vigente. Formas alternativas descritas na literatura podem ser utilizadas, desde que permitam a avaliação da precisão do ensaio laboratorial ou do processo. São exemplos de formas alternativas de CIQ:

- a análise de amostras conhecidas (positivas e negativas e em vários níveis de controle – normal, alto ou baixo); neste caso, como fica difícil estabelecer a validade da amostra do controle interno, o banco deve estabelecer uma metodologia de análise, que pode ser por

meio de um gráfico de desempenho de controles (ou carta-controle) que permitirá tirar as conclusões;

- a comparação entre observadores – quando uma leitura é realizada por dois ou mais técnicos do estabelecimento, por exemplo, a análise de um mesmo tecido ou uma contagem microscópica de células, ou mesmo um exame por microscopia (*Venereal Disease Research Laboratory* - VDRL);
- o uso de “amostra cega” ou “duplo cego” (quando uma determinada amostra é dividida em duas com identificações distintas, sendo uma fictícia).

O CIQ de cada teste laboratorial deve ser realizado diariamente. As demais formas de controle interno podem ter frequências mais espaçadas.

Para os testes laboratoriais não contemplados por programas de ensaios de proficiência, o banco pode adotar formas alternativas de CEQ descritas na literatura científica. A forma clássica de alternativa ao CEQ comercial é a realização de comparação, entre estabelecimentos, de uma mesma amostra do material que está sendo analisado.

Não há regra que defina a periodicidade de realização do CEQ, geralmente sendo realizado a cada três ou quatro meses.

As amostras-controle (CIQ e CEQ) devem ser analisadas da mesma forma que as amostras dos doadores/pacientes.

Definições importantes relacionadas ao controle de qualidade

Ensaio de proficiência: determinação do desempenho de um estabelecimento, na realização de um determinado teste laboratorial, por avaliação feita através de ensaio de comparação interlaboratorial.

Comparação interlaboratorial: organização, desempenho e avaliação de medições ou ensaios nos mesmos itens ou em itens similares, por dois ou mais estabelecimentos diferentes, sob condições predeterminadas.

Controle alternativo: processo de avaliação da adequação do resultado de uma análise para a qual não está disponível amostra de controle da qualidade analítica.

Precisão/imprecisão: grau de concordância entre indicações ou valores medidos, obtidos por medições repetidas, no mesmo objeto ou em objetos similares, sob condições especificadas. São geralmente expressas numericamente por características como a dispersão, o desvio-padrão, a variância ou o coeficiente de variação.

Exatidão/inexatidão: consiste no grau de conformidade de um valor medido ou calculado e o valor verdadeiro ou real. Uma medição é dita mais exata quando fornece um erro de medição menor.

Calibradores: padrões de medição utilizados em calibrações. São substâncias ultrapuras dissolvidas em uma matriz sem interferentes. Por isso não podem substituir o CIQ, o qual deve ter, idealmente, as mesmas condições das amostras analisadas na rotina.

Terceirização

O banco de células e tecidos pode terceirizar a realização de testes analíticos relacionados ao controle de qualidade, como, por exemplo, os controles das células e tecidos: ensaios microbiológicos, ensaios de contagem celular, fenotipagem, entre outros.

Todas as atividades do controle de qualidade devem ser realizadas em conformidade com os POPs e registradas.

Importante: as informações sobre controle de qualidade contidas neste guia são apenas uma introdução a alguns dos conceitos que abarcam o tema, sendo que de forma alguma se pretendeu esgotar ou restringir os conhecimentos. Para um melhor entendimento, recomenda-se ao inspetor sanitário a leitura de referências sobre estes e outros conceitos, a saber: tendência, limites de controle, níveis de controle, desvio-padrão e distribuição gaussiana, erro aleatório e erro sistemático, Regras Múltiplas de Westgard, Mapa ou Gráfico de Levey-Jennings, entre outros.

REFERÊNCIAS

AGENCE FRANÇAISE DE SÉCURITÉ SANITAIRE DES PRODUITS DE SANTÉ. Ministère du Travail, de l'Emploi et de la Santé. *Décision du 27 octobre 2010 définissant les règles de bonnes pratiques relatives à la préparation, à la conservation, au transport, à la distribution et à la cession des tissus, des cellules et des préparations de thérapie cellulaire.*

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. ABNT NBR ISO 9000:2005. *Sistemas de gestão da qualidade – Fundamentos e vocabulário.*

_____. ABNT NBR ISO 9001:2008. *Sistemas de gestão da qualidade – Requisitos.*

_____. ABNT NBR ISO/IEC 17043:2011. *Avaliação da conformidade – Requisitos gerais para ensaios de proficiência.*

AUTORIDADE PARA OS SERVIÇOS DE SANGUE E TRANSPLANTAÇÃO. Ministério da Saúde de Portugal. *Manual de Boas Práticas.* Unidades de Colheita, Bancos de Tecidos e Células, Unidades de Aplicação. Lisboa, 2011.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. *Resolução da Diretoria Colegiada - RDC 17*, de 16 de abril de 2010. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos.

INSTITUTO PORTUGUÊS DE QUALIDADE. *Vocabulário Internacional de Metrologia (VIM)*. 1ª edição luso-brasileira, autorizada pelo BIPM, da 3ª edição internacional do VIM - International Vocabulary of Metrology - Basic and general concepts and associated terms - JCGM 200:2012.

RESOLUÇÕES SANITÁRIAS DE BANCOS DE CÉLULAS E TECIDOS (ver Anexo B).

THE UNITED STATES PHARMACOPEIA - National Formulary (USP-NF). <1225> Validation of compendial procedures. In: *United States Pharmacopeia*. 37th ed. Rockville: USP Convention, 2014.

_____. <1226> Verification of compendial methods. In: *United States Pharmacopeia*. 37th ed. Rockville: USP Convention, 2014.



Capítulo 6

Gestão de pessoal

Marília Rodrigues Mendes Takao²

Valéria Oliveira Chiaro²

²Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Os integrantes da equipe do banco de células e tecidos devem ser qualificados e capacitados para o desempenho das atividades exercidas, e em número suficiente para o funcionamento do estabelecimento, de acordo com o volume de atividade, os equipamentos e os métodos utilizados.

Da mesma forma, as pessoas que exercem a função de substitutas devem possuir a qualificação e a capacitação adequadas à realização das tarefas e responsabilidades que estão incumbidas de realizar ou de assumir no âmbito da substituição.

Não devem existir lacunas ou duplicações injustificadas nas funções e responsabilidades dos profissionais. O compartilhamento de funções é permitido, desde que esteja de acordo com o disposto na legislação específica vigente.

REGIMENTO INTERNO

O regimento interno do banco de células e tecidos deve conter a definição e a descrição das funções e responsabilidades dos profissionais envolvidos em cada procedimento, incluindo o responsável legal e o responsável técnico, além das qualificações necessárias para a execução das atividades. Também deve constar deste documento um organograma nominativo, onde são definidas claramente as estruturas administrativa e técnico-científica do estabelecimento, com relações de hierarquia. A relação nominal de todo o pessoal administrativo e técnico-científico deve ser acompanhada da correspondente assinatura dos profissionais.

É fundamental que o regimento interno seja do conhecimento de todo o pessoal, sendo necessário assegurar o completo entendimento das funções e responsabilidades de cada profissional e as implicações de suas atividades com os objetivos da garantia da qualidade. De igual forma, as tarefas atribuídas a cada profissional devem ser documentadas e entendidas, assim como o conhecimento das Boas Práticas em Células e Tecidos e dos fatores de risco associados às atividades que desempenham. É aconselhável que esteja associada a cada profissional uma descrição de funções e responsabilidades que evidencie os requisitos enunciados.

QUALIFICAÇÃO E CAPACITAÇÃO DOS PROFISSIONAIS

Para fins deste guia, um profissional é considerado qualificado se tiver a formação necessária para a realização das atividades que lhe competem.

Por sua vez, a capacitação (ou treinamento) pode ser definida como uma ação presencial voltada ao desenvolvimento de habilidades predominantemente motoras e ao aprendizado de atividades operacionais, sem dispensar a parte cognitiva. Assim, são considerados, para fins de comprovação de capacitações ou treinamentos: registros de estágio ou trabalho no próprio banco de células e tecidos ou em outro banco, cartas de recomendação, cartas oficiais, certificados de participação em cursos externos, bem como em congressos, simpósios, seminários, palestras, entre outros. Os documentos comprovantes de capacitações devem conter informações sobre a duração e a carga horária atendida, os tutores ou responsáveis e os conteúdos e práticas aprendidos, assinados por um responsável e datados.

Em complemento às capacitações externas, o estabelecimento deve ainda planejar e implementar um programa de capacitação interno, sendo que o conjunto de capacitações internas e externas planejadas é chamado de “programa de capacitação periódica” ou “processo contínuo de capacitação”.

De forma geral, os objetivos do programa de capacitação periódica são:

- transmitir os conhecimentos globais necessários para a compreensão, a execução e o controle das técnicas e dos procedimentos realizados no banco de células e tecidos a todos os profissionais, incluindo os substitutos, funcionários recentemente contratados ou que regressam após ausência prolongada;
- responder aos requisitos de qualificação e atualização dos conhecimentos dos profissionais, compatíveis com as atividades desempenhadas nas diferentes funções.

O programa de capacitação deve detalhar, mediante um documento formal elaborado por pessoa responsável, os conhecimentos mínimos a serem adquiridos em relação ao desempenho de cada função ou atividade. É importante que o referido documento estabeleça as aptidões dos profissionais e, se necessário, defina os complementos de formação teórica e prática necessários para o início das atividades.

A capacitação, que inclui os aspectos teóricos e práticos relativos às atividades realizadas pelos profissionais e às regras de biossegurança e higiene, deve ser aplicada ao pessoal inicialmente e, após, de forma regular, conforme definido em POP. Exemplo: os profissionais encarregados da limpeza das instalações deverão receber formação específica, tendo em conta os aspectos particulares associados às atividades que realizam. Esta capacitação deverá ser aplicada e reavaliada a cada seis meses/anualmente.

Deve ser estabelecido um plano de capacitação para todos os profissionais. Depois de realizadas as capacitações, os conteúdos lecionados, os certificados de presença e as avaliações devem ser mantidos em um arquivo.

A capacitação deve permitir aos funcionários conhecer:

- a organização da instituição;
- as noções de biossegurança e higiene, as quais incluem informações sobre métodos seguros para situações de risco que o pessoal do laboratório frequentemente tem de enfrentar, nomeadamente: riscos de inalação (durante a produção de aerossóis, por exemplo, ou manipulação de nitrogênio líquido); riscos de acidentes ao manusear amostras, esfregaços e culturas; riscos de perfurações cutâneas ao utilizar seringas, agulhas e material cirúrgico; outros riscos associados à manipulação de produtos químicos e produtos biológicos;
- os aspectos gerais relativos às células e aos tecidos processados, armazenados e distribuídos, incluindo regras básicas de qualidade e segurança nas diferentes etapas que ocorrem desde a coleta ao uso;
- os aspectos éticos, jurídicos e administrativos associados às atividades;
- as regras de utilização dos sistemas informatizados da instituição;
- as noções relativas à garantia da qualidade.

Para os aspectos práticos das capacitações ministradas em nível interno, o certificado de capacitação é emitido em função de um programa específico, também previamente definido, e a eficácia das capacitações deve ser avaliada formalmente pela pessoa responsável.

É interessante que seja estabelecido um plano de integração para novos profissionais, onde são definidos o tempo de integração, o orientador e a avaliação que deve ser feita uma vez terminado o período de integração.

FUNÇÕES E RESPONSABILIDADES

Abaixo são definidas as funções e responsabilidades críticas em um banco de células e tecidos. Cabe ressaltar que o profissional responsável por uma função também pode executá-la, observando as exceções previstas em legislação específica.

Responsável técnico

É o profissional legalmente habilitado – inscrito no respectivo conselho de classe, com competências atribuídas por lei – que assume a responsabilidade técnica do banco de células e tecidos.

O banco de células e tecidos deve nomear um responsável técnico (RT), de acordo com as especificações legais para cada tipo de estabelecimento. Esta pessoa deve ser qualificada e capacitada para realizar suas atividades em conformidade com as necessidades do estabelecimento e, ainda, possuir o certificado ou anotação de responsabilidade técnica no respectivo conselho de classe.

O RT deve, essencialmente, assegurar o cumprimento da legislação vigente no que diz respeito à qualidade e à segurança das células e tecidos, competindo a ele garantir:

- a aplicação das Boas Práticas em Células e Tecidos e outras recomendações (guias ou manuais) aplicáveis às atividades desenvolvidas, assim como a verificação da realização das atividades conforme definido em POPs e o cumprimento das regras de biossegurança e higiene;
- o cumprimento dos requisitos em matéria de formação de pessoal, sistema de qualidade, documentação, conservação dos registros, rastreabilidade, notificações necessárias, proteção de dados e confidencialidade;
- que as atividades médicas, nomeadamente a seleção do doador e as demais atividades que o banco julgar necessárias, sejam efetuadas sob a responsabilidade de um médico;
- a responsabilidade final pela qualidade e pela segurança das células e tecidos obtidos ou aceitos para processamento, processados, armazenados, liberados e disponibilizados;
- que seja realizada a notificação dos resultados de testes laboratoriais positivos, suspeitos ou confirmados de doenças transmissíveis de notificação compulsória, conforme estabelece a Lei 6.259, de 30 de outubro de 1975, e a Portaria 104, de 25 de janeiro de 2011. A primeira delas dispõe sobre a organização das ações de vigilância epidemiológica, sobre o Programa Nacional de Imunizações, estabelece normas relativas à notificação compulsória de doenças e dá outras providências; já a segunda define as terminologias adotadas em legislação nacional, conforme o disposto no Regulamento Sanitário Internacional 2005 (RSI 2005), a relação de doenças, agravos e eventos em saúde pública de notificação compulsória em todo o território nacional e estabelece fluxo, critérios, responsabilidades e atribuições aos profissionais e serviços de saúde;

- que sejam prestadas às autoridades sanitárias e demais autoridades as informações necessárias.

Responsável pela garantia da qualidade

Este profissional, responsável por assegurar que a garantia da qualidade cumpra todos os requisitos exigidos na legislação, tem como competências:

- a gestão da documentação e da rastreabilidade;
- a aplicação de todas as disposições que asseguram o controle do ambiente, o controle de qualidade dos processos e procedimentos e das células e tecidos;
- a aprovação final de relatórios de qualificação e validação, em conjunto com os profissionais responsáveis pelos respectivos setores interessados, ou onde os trabalhos de qualificação e validação foram desenvolvidos;
- o planejamento e o acompanhamento de auditorias internas (autoinspeções), quando estas são exigidas pela legislação específica, e externas, quando o estabelecimento optar por implementar estas ações;
- a gestão de não conformidades – incluindo erros, acidentes, reclamações e a ocorrência de eventos adversos –, garantindo que estas sejam relatadas, investigadas e registradas, e a implementação de medidas e ações corretivas e preventivas;
- a verificação do cumprimento do plano de capacitação dos profissionais, incluindo o planejamento, o registro e a avaliação das ações de capacitação.

As funções do responsável pela garantia da qualidade e do responsável técnico devem ser independentes entre si, sempre que possível, a menos que haja previsão expressa, em legislação específica, quanto à obrigatoriedade da execução destas atividades por profissionais distintos.

Médico

O banco de células e tecidos deve nomear um médico para aconselhamento e supervisão das atividades médicas do estabelecimento, conforme as exigências da legislação específica vigente. Em casos onde o responsável técnico for médico, esta função poderá ser exercida por ele próprio.

Podem ser designados um ou mais médicos de referência, se assim considerado necessário, de forma a assegurar que as atividades médicas, em específico a seleção do doador, a avaliação de reações adversas, as providências relativas a testes com resultados confirmatórios positivos e demais atividades que o estabelecimento julgar necessárias, sejam efetuadas sob a responsabilidade de um médico.

São responsabilidades deste profissional:

- a aprovação de POPs que definam os critérios de seleção do doador, quando a obtenção dos materiais biológicos se encontra sob a responsabilidade do banco de células e tecidos;

- a realização de julgamento referente à avaliação e à aceitabilidade de cada doador, com base em uma comparação com os critérios predeterminados por meio dos POPs suprarreferenciados;
- o conhecimento e a aprovação de POPs referentes a reações adversas, os quais devem requerer que todas as potenciais reações adversas sejam investigadas e documentadas;
- a revisão e a aprovação de relatórios finais das investigações de potenciais reações adversas.

Responsável pelo processamento

É o profissional cujas competências são:

- a verificação da qualidade das células e tecidos coletados/retirados, antes do seu processamento, de acordo com os critérios de qualificação e desqualificação predefinidos, segundo a legislação específica vigente e POPs;
- a verificação da qualificação e manutenção dos equipamentos, instrumentos e instalações e da validação dos processos críticos envolvidos no processamento;
- a checagem, aprovação e assinatura da documentação associada ao processamento de células e tecidos;
- zelar para que as células e tecidos somente sejam processados por pessoal devidamente capacitado;
- a elaboração da definição dos critérios e das especificidades necessárias relativas aos serviços terceirizados que participem nas diferentes etapas do processamento, como, por exemplo, processos de irradiação e outras formas de esterilização, quando couber.

De acordo com o tipo de célula e tecido manipulado, o estabelecimento pode optar por nomear pessoas distintas responsáveis pelo processamento de cada tipo de material.

Responsável pelo controle de qualidade

É o profissional responsável por assegurar que as células e tecidos só sejam liberados e fornecidos para uso depois que todos os parâmetros relacionados com a qualidade e segurança, ao longo de todos os processos realizados, tenham sido julgados satisfatórios e que a variabilidade dos diversos processos seja mantida sob controle e dentro de limites aceitáveis. Tem como competências:

- a definição das instruções para amostragem, parâmetros controlados, métodos de análise, e de outros procedimentos de controle de qualidade;
- a verificação dos resultados obtidos no controle de qualidade de acordo com as especificações e, se for o caso, do contexto biológico e clínico;
- a qualificação e a verificação de equipamentos e instrumentos, de materiais, reagentes e produtos para diagnóstico de uso *in vitro*, antes de serem colocados em uso;

- a organização e o acompanhamento do controle ambiental dos ambientes críticos;
- a verificação da manutenção das instalações afetas ao controle de qualidade;
- zelar para que os profissionais envolvidos no controle de qualidade sejam devidamente capacitados;
- a checagem de toda a documentação necessária para a liberação do produto final, aprovação e assinatura da documentação associada ao controle de qualidade do produto final.

É permitido ao banco de células e tecidos terceirizar atividades relacionadas ao controle de qualidade. Neste caso, o responsável pelo controle de qualidade é igualmente responsável pela definição dos critérios e das especificidades necessárias referentes às empresas terceirizadas que realizam as respectivas análises.

Vale ressaltar que as funções de responsável pelo processamento e de responsável pelo controle de qualidade devem ser independentes entre si, sempre que possível, a menos que haja previsão expressa, em legislação específica, quanto à obrigatoriedade da execução destas atividades por profissionais distintos.

REFERÊNCIAS

AGENCE FRANÇAISE DE SÉCURITÉ SANITAIRE DES PRODUITS DE SANTÉ. Ministère du Travail, de l'Emploi et de la Santé. *Décision du 27 octobre 2010 définissant les règles de bonnes pratiques relatives à la préparation, à la conservation, au transport, à la distribution et à la cession des tissus, des cellules et des préparations de thérapie cellulaire.*

AUTORIDADE PARA OS SERVIÇOS DE SANGUE E TRANSPLANTAÇÃO. Ministério da Saúde de Portugal. *Manual de Boas Práticas*. Unidades de colheita, Bancos de Tecidos e Células, Unidades de aplicação. Lisboa, 2011.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. *Resolução da Diretoria Colegiada - RDC 17*, de 16 de abril de 2010. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos.

RESOLUÇÕES SANITÁRIAS DE BANCOS DE CÉLULAS E TECIDOS (ver Anexo B).



Capítulo 7

Gestão de documentos – registros e rastreabilidade

Marília Rodrigues Mendes Takao²
Lara Alonso da Silva²

²Agência Nacional de Vigilância Sanitária

A gestão de documentos, estabelecida no âmbito da garantia da qualidade, possui o objetivo de garantir que apenas as versões em curso dos documentos sejam utilizadas e que a rastreabilidade de todos os processos realizados pelo banco de células e tecidos e de seus produtos seja mantida.

Para esse fim, a gestão de documentos deve definir, de maneira precisa e documentada, na forma de procedimento operacional padrão (POP), as regras de elaboração, modificação, divulgação e utilização, bem como de registro de documentos. O objetivo desta prática é garantir um nível de segurança e de confidencialidade adaptado a cada tipo de dados ou de documentos.

Documento: testemunho evidenciado por qualquer meio, com o qual se prova, se estabelece ou se faz constar alguma coisa. Exemplos: documentos da qualidade como manuais e guias, POPs, instruções de trabalho e planos de trabalho; registros diversos como prontuários e formulários preenchidos, declarações, certificados, atestados, resultados, diagramas de fluxo, tabelas, figuras, gravações magnéticas, fotografias, etiquetas e rótulos, entre outros.

Razões para documentar:

- comprovar o cumprimento das especificações de um produto ou serviço;
- assegurar a segurança e a qualidade;
- facilitar o treinamento de pessoal;
- manter a rastreabilidade de processos e produtos;
- evitar danos à saúde de doadores e pacientes;
- cumprir os padrões e requisitos legais.

A rastreabilidade somente é comprovada por meio de documentos.

A forma definida pelo estabelecimento para o gerenciamento e o controle da documentação deve assegurar:

- que todas as atividades do banco de células e tecidos estejam descritas em procedimentos operacionais padrão; livros-texto, artigos científicos, manuais, guias e outras referências podem ser usadas complementarmente aos POPs. A relação dos POPs em uso, incluindo os respectivos códigos de identificação do documento, deve estar descrita em uma lista mestra; convém que os POPs estejam ordenados conforme a sequência dos processos, refletindo as atividades desenvolvidas;
- que a geração de documentos siga as etapas recomendadas de desenvolvimento;
- que as versões atuais da documentação da qualidade estejam disponíveis em todos os locais de uso, aos funcionários que executarão as atividades referenciadas ou necessitem consultar os documentos;
- que seja evitado o uso não intencional de documentos da qualidade obsoletos, devendo-se aplicar identificação adequada nos casos em que forem retidos por qualquer propósito;
- que todos os documentos revisados ou as alterações dos documentos sejam corretamente aprovados;

- que as alterações efetivadas sejam controladas e destacadas, e que o histórico de documentos e de todas as suas versões seja mantido;
- que apenas as pessoas autorizadas tenham acesso aos documentos, dados e registros.

ETAPAS PARA DESENVOLVIMENTO DE DOCUMENTOS DA QUALIDADE

O desenvolvimento de documentos da qualidade (ou o ciclo de vida dos documentos) é constituído pelas seguintes etapas:

a) *Elaboração*: define os documentos a serem elaborados e identifica seu conteúdo, procede à análise e ao consenso sobre o documento; esta etapa contempla também a escritura do documento e a definição de anexos necessários.

Exemplos de anexos: do Manual da Qualidade – leis, resoluções, portarias, normas, requisitos, padrões, entre outros; dos POPs – instruções de trabalho, técnicas operacionais, manuais de operação de equipamentos, bulas, planilhas, registros, pesquisas etc.

b) *Revisão e formatação*: revisão do conteúdo proposto na etapa de elaboração, e formatação. A formatação é a padronização visual dos documentos, quando se define o formato a ser utilizado – capas de documentos, cabeçalhos, rodapés, estilo, código numérico ou alfanumérico para identificação etc. Após a revisão e a formatação, deve haver um consenso entre o elaborador e o revisor. Em caso de anulação de determinado documento, não se pode reutilizar a numeração que lhe cabia.

c) *Aprovação*: etapa de revisão final, na qual será verificada a aplicabilidade do documento e se existem conflitos com as normas legais vigentes e com outras áreas/setores de atuação da instituição.

d) *Treinamento*: esta etapa compreende o treinamento ou retreinamento de pessoal na aplicabilidade do documento, seguida da avaliação e comprovação de sua eficácia; é de responsabilidade da área emissora do procedimento.

e) *Distribuição e controle*: publicação aos funcionários das cópias atualizadas, em número adequado, de acordo com a demanda de cada setor, e recolhimento das cópias obsoletas. Esta etapa compreende também o arquivamento de toda a documentação gerada em arquivo de documentos originais e na forma de *backup*. A distribuição poderá ser realizada por meio físico e/ou por meio eletrônico. Recomenda-se ao estabelecimento que optar pela distribuição de cópias por meio físico que seja definida a quantidade adequada de documentos a serem impressos, por exemplo, o número de cópias do POP de uma determinada atividade, de acordo com a quantidade de funcionários a utilizá-lo. Na necessidade de reimpressão de documentos (confeção de novas cópias não previstas no POP), deve haver o registro da quantidade reimpressa, a finalidade da reimpressão, a data, o nome e a assinatura da pessoa que realizou a reimpressão. Da mesma forma, deve-se proceder ao descarte das cópias não necessárias, mantendo-se o seu devido registro. Os documentos impressos devem conter a informação “cópia controlada” ou “cópia não controlada”, conforme definido pelo estabelecimento. Entende-se por cópias controladas as cópias dos documentos constituintes da garantia da qualidade e que estão em plena utilização e validade. Já as cópias não controladas são as cópias dos documentos distribuídos para fins de propostas ou minutas, uso fora

do local de trabalho e outra distribuição especial onde o controle de alterações não seja pretendido.

f) *Efetivação*: corresponde à aplicação do procedimento na rotina.

g) *Revisão*: o banco de células e tecidos deve determinar o prazo para implementação das revisões periódicas, em geral anualmente ou conforme estabelecido na legislação vigente, e sempre que houver alguma necessidade ou modificação de procedimento.

Histórico de documentos da qualidade

A manutenção do histórico do documento, bem como a guarda da cópia de todas as versões do documento, tem o objetivo de manter a condição de rastreabilidade.

Há diversas formas de se manter o histórico de documentos. Uma delas é a confecção de uma folha para cada documento gerado, onde seja possível fazer, no mínimo, as seguintes anotações: código de identificação do documento, título, se é cópia controlada ou não controlada, data de vigência, data da próxima revisão, data da revisão, data da anulação (se couber), data da suspensão.

Uma vez que os POPs têm uma determinada vigência, é importante manter uma cópia, pelo menos em meio eletrônico, de cada versão do documento para que seja possível identificar, em detalhes, o histórico de todos os procedimentos que foram empregados para a execução de determinada atividade no respectivo tempo da execução.

Em resumo, os documentos do banco de células e tecidos definidos como aqueles que fazem parte da garantia da qualidade, discriminados no Capítulo 5 deste guia, devem ser aprovados, assinados e datados pelas pessoas responsáveis – que são, idealmente, o elaborador do documento, o responsável pelo setor onde o documento será utilizado, o responsável pela garantia da qualidade e o responsável técnico. Devem também ser legíveis, compreensíveis e inequívocos, com título, natureza e objeto claramente indicados.

MODELO DE POP

O Anexo A traz um modelo de formato de POP que aborda o gerenciamento de documentos, descrevendo os elementos essenciais que devem estar presentes em um POP, bem como as explicações relacionadas aos elementos: conteúdo do cabeçalho, introdução, objetivo, campo de aplicação, referências, definições, símbolos e abreviaturas, itens de controle, principais passos, recursos necessários, desvios e ações necessárias, cuidados especiais, anexos e histórico.

REGISTROS E RASTREABILIDADE

Os registros são um tipo especial de documento e suas funções principais são demonstrar que o sistema da qualidade está funcionando satisfatoriamente e que a rastreabilidade de todos os lotes de células e de tecidos é mantida.

Rastreabilidade relacionada ao produto – lote de células ou de tecido: capacidade de recuperação do histórico, desde a seleção do doador/paciente e coleta/retirada do material biológico até a liberação para uso daquilo que está sendo considerado, por meio de identificações e registros.

Os registros devem ser acessíveis às autoridades sanitárias, no âmbito da aplicação de medidas de inspeção e de controle.

Os registros, preferencialmente, não devem ser manuscritos, exceto pelos prontuários médicos e demais documentos (por exemplo, formulários) que preveem uma transcrição de dados; neste caso, os dados transcritos também devem ser legíveis e indelévels. Quando necessário rasurar certa anotação, a correção introduzida deve permitir a leitura do texto original, e ao lado da rasura deve haver a identificação da pessoa que rasurou (assinatura ou rubrica identificável), a hora e a data da rasura. Os documentos reproduzidos devem ser claros, legíveis e geridos da mesma forma que os documentos originais.

Não é recomendável ao banco de células e tecidos manter apenas a transcrição dos resultados dos exames e testes laboratoriais, quando estes são providenciados pelo doador ou paciente. Caso não seja possível manter os laudos originais, o estabelecimento deve manter, idealmente, cópia destes.

Qualquer modificação introduzida em um documento deve ser controlada, datada, aprovada, justificada e executada sem demora, pelas pessoas competentes.

Documentos críticos e não críticos

Os documentos considerados críticos em termos de rastreabilidade e de segurança das células e dos tecidos devem ser arquivados durante todo o tempo de armazenamento do produto no banco de células e tecidos, por um período de 20 anos após o fornecimento para uso terapêutico, descarte ou outra destinação não terapêutica. Outros documentos considerados não críticos podem ser armazenados por um período menor de tempo, sendo estabelecido o prazo mínimo de guarda de cinco anos, exceto quando forem objeto de regulamentação específica.

Exemplos de documentos considerados críticos são os relacionados aos itens abaixo:

- doador/paciente, incluindo triagem clínica e laboratorial e prontuários clínicos;
- coleta de células e retirada de tecidos;
- acondicionamento e transporte dos materiais biológicos do local de retirada ao banco de células e tecidos;

- processamento, preservação/criopreservação, acondicionamento e armazenamento dos tecidos;
- registros do controle de qualidade de células e tecidos;
- solicitação e fornecimento de células e tecidos para transplante, contendo a identificação do receptor para o qual o produto foi destinado e a data e o serviço de saúde previsto para a utilização;
- notificações de transplantes realizados e não realizados, nesse caso acompanhadas do registro do reingresso do produto, quando couber;
- eventos adversos associados à coleta/retirada, no caso de doador vivo, e ao uso terapêutico ou em pesquisa clínica;
- motivo do descarte de células e tecidos, quando couber;
- solicitação e fornecimento de produtos para pesquisa, ensino, treinamento ou validação de processos;
- queixas técnicas dos equipamentos, instrumentos, materiais, reagentes e produtos para diagnóstico de uso *in vitro*;
- relatórios de não conformidades e medidas adotadas;
- termos de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

É aceitável como forma de documentar, também, a manutenção de cópia de um documento original ou até mesmo informação datada e assinada sobre a existência do referido documento, o qual se encontra mantido em outro estabelecimento ou serviço de saúde. Exemplo desta última situação seria a existência de um documento atestando que o TCLE para coleta de células progenitoras hematopoéticas de medula óssea foi obtido, contém todas as informações necessárias e encontra-se guardado no centro de coleta (hospital) e disponível ao banco de células, caso solicitado.

Além dos documentos descritos acima, o estabelecimento pode definir, em POP, outros documentos críticos a serem armazenados por tempo necessário após a utilização clínica das células ou tecidos, descarte ou outra destinação não terapêutica.

São documentos considerados não críticos:

- dados de validação de processos obsoletos;
- dados de temperatura de equipamentos e de controle ambiental;
- registros de limpeza;
- registros de treinamento de pessoal;
- registros de manutenção de equipamentos;
- manuais e POPs obsoletos;
- outros.

CONDIÇÕES DE ARMAZENAMENTO, ACONDICIONAMENTO, MANUSEIO E SEGURANÇA

Todos os documentos devem ser arquivados em condições que garantam a sua rastreabilidade, segurança e confidencialidade, e de forma que sejam facilmente recuperáveis. Também é importante que estejam protegidos por meios físicos ou eletrônicos contra danos acidentais ou voluntários, sendo mantidos em condições ambientais apropriadas às suas necessidades de preservação, e em conformidade com a regulamentação em vigor relativamente à proteção contra incêndios. As mesmas exigências são aplicáveis no caso de arquivamento realizado por um prestador de serviços.

Os documentos podem ser mantidos na forma eletrônica, impressa, por microfilmagem ou outro meio, não havendo restrição na legislação sanitária de bancos de células e tecidos referente a sistema de gestão e de arquivamento da documentação, desde que mantidas as condições mencionadas no parágrafo anterior.

O banco de células e tecidos deve realizar um treinamento que contemple a descrição das formas de arquivamento utilizadas, de modo a sensibilizar e formar os profissionais em relação à importância dos registros, qualidade de dados descritos, manutenção, medidas de proteção postas em prática, e às suas obrigações em matéria de confidencialidade e de respeito pelo sigilo profissional.

Outros procedimentos relacionados aos registros incluem a existência de POP que defina, no mínimo, o local de arquivamento ou banco de dados referente a cada documento ou grupo de documentos, o tempo de arquivamento, a frequência de realização de *backups* informáticos (quando aplicável), o método, o suporte e as pessoas autorizadas a consultar os arquivos. Os documentos originais devem ser mantidos em locais diferentes dos locais de guarda dos respectivos *backups*.

Para detalhamentos sobre as condições de armazenamento, acondicionamento, manuseio e segurança de arquivos, sugere-se consulta aos seguintes documentos produzidos e disponibilizados pelo Conselho Nacional de Arquivos (Conarq), ou suas versões mais atuais:

Recomendações para a produção e o armazenamento de documentos de arquivo (www.conarq.gov.br/images/publicacoes_textos/recomendaes_para_a_produo.pdf).

Carta para a preservação do patrimônio arquivístico digital (www.conarq.arquivonacional.gov.br/images/publicacoes_textos/Carta_preservacao.pdf).

Recomendações para a construção de arquivos (www.conarq.arquivonacional.gov.br/images/publicacoes_textos/recomendaes_para_construo_de_arquivos.pdf).

SISTEMA INFORMATIZADO

Quando sistemas informatizados substituam operações manuais, não pode haver impacto na qualidade do produto. Deve-se considerar o risco de perder aspectos de qualidade do sistema anterior pela redução do envolvimento dos operadores.

Outro ponto importante é assegurar que pessoas com conhecimento necessário estejam disponíveis para assessorar o banco de células e tecidos nos aspectos de projeto, desenvolvimento, validação e operação do sistema informatizado.

O estabelecimento deve possuir um documento (ou cópia) que contenha a descrição detalhada e atualizada do sistema, com os princípios, objetivos, itens de segurança, alcance do sistema e suas principais características de uso, bem como a existência de interface com outros sistemas e procedimentos. Esta descrição pode incluir diagramas do sistema e sua infraestrutura tecnológica (*hardware, software* etc.).

No caso da contratação de serviços de desenvolvimento e manutenção de sistemas informatizados, deve existir contrato formal entre as partes, conforme o Capítulo 13 deste guia e especificações da legislação vigente.

Exigências em matéria de segurança

Instalações e equipamentos

O sistema informatizado deve ser instalado de modo que fatores externos não possam causar interferências. Medidas preventivas e corretivas de proteção do sistema devem ser colocadas em prática.

Compete ao administrador do sistema informatizado rever, vigiar e testar os sistemas de controles para assegurar a sua eficácia, bem como estabelecer e manter atualizada a descrição escrita e detalhada do sistema.

Gestão dos acessos

O acesso ao sistema informatizado, assim como a introdução ou modificação de dados, deve ocorrer apenas por pessoas autorizadas. Os meios mais apropriados para o controle de acesso compreendem a utilização de uma senha pessoal intransferível ou de um cartão de acesso, limitando, ainda, o acesso aos terminais e a certas aplicações. Para cada usuário do sistema devem ser definidas permissões de acordo com as funções e responsabilidades do profissional (por exemplo, a um técnico administrativo não devem ser concedidas permissões para alterar parâmetros relativos às análises de um produto).

É interessante que o estabelecimento elabore um procedimento para a concessão, alteração e cancelamento de autorização para introduzir ou modificar os dados, e para a modificação das senhas pessoais. O banco de células e tecidos também deve dar preferência a sistemas que permitam registrar a tentativa de acesso de pessoas não autorizadas.

Se dados críticos, tais como os dados clínicos e laboratoriais de um doador ou os resultados do controle da qualidade, forem conservados apenas em formato informatizado, é necessário prever um controle para verificar a exatidão do que é registrado. Esse controle pode ser efetuado por um segundo operador ou por meios eletrônicos validados.

O sistema deve registrar a identidade dos operadores que introduzem ou confirmam dados críticos, e a autorização para modificar os dados deve ficar reservada a profissionais particularmente designados. Qualquer modificação de dados críticos deve ser autorizada e registrada, juntamente com o motivo de alteração, a identidade do operador, a data e a hora das modificações.

Quando for usado sistema informatizado para a guarda e o manuseio de prontuários de doadores e receptores, deve ser seguido o disposto na Resolução 1.821 do Conselho Federal de Medicina (CFM), de 2007, que autoriza a eliminação da obrigatoriedade do registro em papel, desde que esse sistema atenda integralmente aos requisitos do Nível de Garantia de Segurança 2 (NGS2), estabelecido no *Manual de Certificação para Sistemas de Registro Eletrônico em Saúde*, de 2007, disponível em portal.tcu.gov.br/biblioteca-digital/manual-de-certificacao-para-sistemas-de-registro-eletronico-em-saude.htm.

Falhas do sistema

Devem existir alternativas para os sistemas que estejam em operação, no caso de incidentes em seu funcionamento. Neste sentido, devem ser previstos planos de urgência e medidas de substituição adequadas, que permitam o funcionamento do sistema, ou alternativas que mantenham o acesso às informações necessárias. Esses planos devem ser testados periodicamente, de forma a assegurar sua eficácia.

O tempo necessário para implementar o uso de alternativas, no caso de falha do sistema, deve estar relacionado com a possível urgência da necessidade em utilizá-lo. Esse tempo deve considerar o fato de uma possível necessidade de recolhimento de produto (*recall*), sendo que, nestas situações, as informações necessárias devem estar disponíveis em um curto espaço de tempo.

As falhas e a interrupção do funcionamento do sistema, bem como a perda de dados, devem ser tratadas como não conformidades, devendo ser adotadas e registradas as medidas corretivas tomadas.

A decisão de deixar de utilizar um determinado sistema informatizado deve ser precedida de uma reflexão sobre a perenidade dos dados, em particular sobre os meios de migração dos dados para uma nova versão ou um novo sistema e sobre o impacto causado nos dados arquivados.

Arquivamento dos dados informatizados

A documentação conservada por meio de um sistema informatizado, principalmente aquela considerada crítica ou que não se encontra disponível de outra forma, deve ser protegida contra qualquer perda ou alteração dos dados, por meio da existência de arquivos *backup*, efetuados em intervalos regulares e claramente definidos.

O arquivo dos dados informatizados deve ser assegurado sobre um suporte perene, e a capacidade de leitura das informações durante todo o período legal de arquivamento deve ser devidamente demonstrada.

É recomendado utilizar formatos-padrão de troca de dados, tais como os formatos PDF ou XML, a fim de permitir, se for o caso, a migração dos dados sobre um novo suporte. Neste caso, a boa execução da transferência dos dados deve ser verificada, e a capacidade de ler as informações deve ser mantida durante todo o período previsto pela legislação vigente.

Validação do sistema informatizado

Todas as funções do sistema informatizado (rastreadibilidade, reposição de dados através de *backups*, manutenção da confidencialidade, confiabilidade de dados importados etc.) devem ser validadas pelo banco de células e tecidos, por meio de ensaios devidamente planejados. A validação consiste em comprovar formalmente a eficácia de todas essas funções.

Situações em que dados são importados de entidades terceiras (por exemplo, controles ou testes laboratoriais realizados em estabelecimentos contratados ou não) devem igualmente ser validadas, de forma a evitar a troca ou perda de informações relativas aos produtos.

A validação deve incluir todas as etapas do ciclo de vida de um sistema informatizado, que são: o planejamento, as especificações, a programação, os ensaios, a qualificação e os procedimentos relativos à gestão das alterações e dos incidentes. Quando da introdução inicial de um sistema informatizado, é interessante que o sistema não substitua totalmente o sistema manual implantado e que os dois funcionem em paralelo durante certo tempo, no âmbito dos procedimentos de ensaio e de validação.

Alterações do sistema

Qualquer alteração de um sistema ou programa informatizado deve ser efetuada em conformidade com os procedimentos e as metodologias de desenvolvimento de sistemas que definam a validação, principalmente das alterações significativas, a verificação, a aprovação e a implementação da mudança.

Uma alteração deve ser sempre documentada e colocada em prática somente com a concordância da pessoa responsável pela parte envolvida do sistema.

A validação do sistema informatizado consiste, basicamente, em provar que o sistema foi desenhado e confeccionado conforme solicitado pelo banco de células e tecidos, e que possui, principalmente, a capacidade de armazenar todos os dados desejados.

Embora essa validação não seja algo simples, não é necessário que o inspetor sanitário seja especialista em informática. O importante é que a condição de validação do sistema informatizado seja verificada no momento da inspeção, mediante observação documental apresentada e explanada pelo estabelecimento.

Sugere-se que os seguintes documentos e condições relacionadas aos sistemas informatizados sejam verificados pelo inspetor sanitário:

- documento descritivo detalhado do sistema, incluindo os princípios, objetivos, itens de segurança, alcance do sistema e suas principais características de uso, interface com outros sistemas e procedimentos, e informando se este encontra-se atualizado;
- contrato formal de terceirização com a empresa que desenvolveu o sistema, se for o caso;
- registros da validação implementada pelo estabelecimento para comprovar que o sistema foi desenhado e confeccionado conforme solicitado pelo banco de células e tecidos;

- registros de treinamentos dos funcionários em gestão de documentos e sistema informatizado, sua periodicidade, avaliação e outros critérios cabíveis;
- acompanhamento dos acessos ao sistema, a fim de verificar, entre outros aspectos: os itens de segurança mencionados no documento descritivo, por exemplo, se o acesso é restrito (uso de senhas, nível de acesso de cada funcionário); a forma como os dados são inseridos e se há conferência por outro funcionário; a possibilidade de alterações ou exclusão de dados anteriormente gravados; o registro da identificação do funcionário que efetuou determinada inserção ou alteração de dados;
- verificação das condições de rastreabilidade dos lotes de células e tecidos, por meio das informações armazenadas.

A Anvisa publicou, em 2010, o Guia de Validação de Sistemas Computadorizados, disponível em:

portal.anvisa.gov.br/documents/33836/2501339/Guia+de+valida%C3%A7%C3%A3o+de+sistemas+computadorizados/034889a7-6b3f-439d-b8e5-32a0061ab395

REFERÊNCIAS

AGENCE FRANÇAISE DE SÉCURITÉ SANITAIRE DES PRODUITS DE SANTÉ. Ministère du Travail, de l'Emploi et de la Santé. *Décision du 27 octobre 2010 définissant les règles de bonnes pratiques relatives à la préparation, à la conservation, au transport, à la distribution et à la cession des tissus, des cellules et des préparations de thérapie cellulaire.*

ANVISA. Gerência-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos (GGMED). Procedimento Operacional Padrão – Título: *Gerenciamento de documentos no âmbito da GGMED*. POP-GGMED-001. Versão: 0. Data de efetividade 8/6/2016.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. ABNT ISO/TR 10013:2002. *Diretrizes para a documentação de sistema de gestão da qualidade.*

AUTORIDADE PARA OS SERVIÇOS DE SANGUE E TRANSPLANTAÇÃO. Ministério da Saúde de Portugal. *Manual de Boas Práticas*. Unidades de Colheita, Bancos de Tecidos e Células, Unidades de Aplicação. Lisboa, 2011.

BRASIL. Ministério da Justiça. Conselho Nacional de Arquivos. Arquivo Nacional. *Recomendações para a construção de arquivos*. Rio de Janeiro: Arquivo Nacional, 2000.

_____. Ministério da Justiça. Conselho Nacional de Arquivos. Arquivo Nacional. *Carta para a Preservação do Patrimônio Arquivístico Digital*. Rio de Janeiro: Arquivo Nacional, 2004.

_____. Ministério da Justiça. Conselho Nacional de Arquivos. Arquivo Nacional. *Recomendações para a produção e o armazenamento de documentos de arquivo*. Rio de Janeiro: Arquivo Nacional, 2005.

CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA. *Resolução CFM 1.821/2007*. Aprova as normas técnicas concernentes à digitalização e uso dos sistemas informatizados para a guarda e manuseio dos documentos dos prontuários dos pacientes, autorizando a eliminação do papel e a troca de informação identificada em saúde.

RESOLUÇÕES SANITÁRIAS DE BANCOS DE CÉLULAS E TECIDOS (ver Anexo B).

Anexo A

Modelo de Procedimento Operacional Padrão

Título: Gerenciamento de documentos no âmbito do Banco de Células e Tecidos

LOGOTIPO DO BANCO	NOME DO BANCO DE CÉLULAS E TECIDOS				
	PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO (POP)				
	Código: PO-O-001	Localizador: SQ-O-BCT1	Versão: 0	Folha: 1/15	Data de efetividade: dd/mm/aaaa
Título: Gerenciamento de documentos no âmbito do <i>Banco de Células e Tecidos</i> (Nome do estabelecimento)					

FOLHA DE APROVAÇÃO

Elaborador:

NOME	CARGO	ÁREA	ASSINATURA/DATA

Revisor técnico:

NOME	CARGO	ÁREA	ASSINATURA/DATA

Revisor da qualidade:

NOME	CARGO	ÁREA	ASSINATURA/DATA

Aprovador:

NOME	CARGO	ÁREA	ASSINATURA/DATA

LOGOTIPO DO BANCO	NOME DO BANCO DE CÉLULAS E TECIDOS				
	PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO (POP)				
	Código: PO-O-001	Localizador: SQ-O-BCT1	Versão: 0	Folha: 2/15	Data de efetividade: dd/mm/aaaa
Título: Gerenciamento de documentos no âmbito do <i>Banco de Células e Tecidos</i> (Nome do estabelecimento)					

1. INTRODUÇÃO

O gerenciamento de documentos é primordial dentro do sistema da qualidade de uma organização, pois permite uma comunicação efetiva e uma consistência de ação. Sua utilização contribui para:

- proporcionar evidências objetivas;
- verificar o cumprimento de especificações de um produto ou serviço;
- fornecer a informação apropriada;
- assegurar a segurança e a qualidade;
- manter a rastreabilidade de processos e produtos;
- evitar danos à saúde de doadores e pacientes;
- cumprir com os padrões e requisitos legais.

2. OBJETIVO

Estabelecer critérios para a gestão e o controle de documentos da qualidade, com atenção aos seguintes aspectos:

- elaboração de documentos técnicos da qualidade;
- revisão de documentos técnicos da qualidade;
- aprovação de documentos técnicos da qualidade;
- codificação de documentos técnicos da qualidade;
- treinamento dos procedimentos;
- controle e distribuição de cópias de documentos técnicos da qualidade;
- arquivo dos procedimentos originais e obsoletos.

LOGOTIPO DO BANCO	NOME DO BANCO DE CÉLULAS E TECIDOS				
	PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO (POP)				
	Código: PO-O-001	Localizador: SQ-O-BCT1	Versão: 0	Folha: 3/15	Data de efetividade: dd/mm/aaaa
Título: Gerenciamento de documentos no âmbito do <i>Banco de Células e Tecidos</i> (Nome do estabelecimento)					

3. ABRANGÊNCIA

Este procedimento se aplica a toda a equipe técnico-administrativa e gerencial do...
Nome do Banco.

4. REFERÊNCIAS

NBR ISO 9000:2005 – Sistema de Gestão da Qualidade – Fundamentos e Vocabulários.

NBR ISO 9001:2008 – Sistemas de Gestão da Qualidade – Requisitos.

NBR ISO 9004:2010 – Gestão para o sucesso sustentado de uma organização – Uma abordagem da gestão da qualidade.

NBR ISO/TR 10013:2002 – Diretrizes para a documentação de sistemas de Gestão da Qualidade.

5. DEFINIÇÕES

Para melhor entendimento desta instrução/deste procedimento, aplicam-se as seguintes definições:

- **Aprovador:** profissional responsável pela aprovação dos procedimentos, encarregado de fazer uma análise crítica antes da emissão do documento, assegurando sua clareza, precisão, adequação e estrutura apropriada; é obrigatoriamente *o responsável técnico do banco de células e tecidos ou o responsável pelo setor ou o profissional médico* (conforme definido), ou seus substitutos formalizados.
- **Arquivo de documentos originais:** local, físico ou virtual, determinado pelo setor de qualidade do banco de células e tecidos, onde são armazenadas as versões originais dos procedimentos aprovados, dotado de acesso restrito aos profissionais do setor da qualidade e pessoas designadas.
- **Cópia controlada** (em caso de distribuição de documentos físicos): cópia do original do procedimento, controlada quanto à distribuição pelo setor da qualidade, e que está em plena utilização e validade. É facilmente reconhecível, pelo efeito gerado pelo papel de segurança ao ser copiado.

LOGOTIPO DO BANCO	NOME DO BANCO DE CÉLULAS E TECIDOS				
	PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO (POP)				
	Código: PO-O-001	Localizador: SQ-O-BCT1	Versão: 0	Folha: 4/15	Data de efetividade: dd/mm/aaaa
Título: Gerenciamento de documentos no âmbito do <i>Banco de Células e Tecidos</i> (Nome do estabelecimento)					

- **Cópia informativa:** arquivo PDF usado para consulta pelos profissionais do estabelecimento, disponível no repositório de documentos localizado em <http://www20.xxxxx.com.br/exemplo/moodle/login/index.php> (*link* “Procedimentos Banco”). Para acesso, é necessário que o profissional possua senha de acesso ao sistema e permissão de acesso concedida pelo setor da qualidade.
- **Documento:** informação e seu meio de suporte. O meio de suporte pode ser físico ou eletrônico.
- **Elaborador:** profissional designado para a elaboração ou revisão de um procedimento, que detenha conhecimento e trabalhe diretamente com o processo de trabalho descrito. O elaborador de um procedimento no âmbito do banco de células e tecidos pode ser o responsável pelo setor, um técnico de nível superior ou de nível médio.
- **Fluxograma:** representação gráfica da definição, análise e solução de um problema na qual são empregados símbolos geométricos – diagrama de fluxo; normalmente construído no aplicativo Microsoft Visio.
- **Formulário:** modelo de documento para padronizar o conteúdo mínimo de pedidos, requerimentos, declarações etc.
- **Instrução de trabalho - IT:** versão simplificada do procedimento operacional padrão, contendo um número menor de tópicos obrigatórios, que fornece instruções diretas à execução de um processo de trabalho específico.
- **IT Cancelada:** IT que foi substituída por outro documento ou extinta e que não pode mais ser seguida.
- **Lista mestra de controle de documentos:** listagem contendo a descrição nominal e o código de todos os documentos do sistema de gestão da qualidade do banco de células e tecidos, fornecendo rastreabilidade ao histórico de todas as versões.
- **Original do procedimento:** documento, físico ou eletrônico, que dispõe de assinaturas (de punho ou eletrônicas) dos elaboradores, revisores e aprovadores. Deve ser guardado no arquivo de documentos (originais ou digitais, de acordo com a escolha do banco) do setor da qualidade, em diretório apropriado e *backup* externo.
- **Pasta pública de procedimentos:** arquivo digital localizado em diretório apropriado da rede, onde os procedimentos compilados do banco serão disponibilizados em formato PDF, para consulta e impressão de cópias informativas.
- **Procedimento:** diretrizes para a realização de uma determinada atividade ou processo de trabalho, podendo ser, no contexto do banco de células e tecidos, por exemplo, um procedimento operacional padrão, uma instrução de trabalho ou podendo ter outra denominação, conforme definido pelo estabelecimento.

LOGOTIPO DO BANCO	NOME DO BANCO DE CÉLULAS E TECIDOS				
	PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO (POP)				
	Código: PO-O-001	Localizador: SQ-O-BCT1	Versão: 0	Folha: 5/15	Data de efetividade: dd/mm/aaaa
Título: Gerenciamento de documentos no âmbito do <i>Banco de Células e Tecidos</i> (Nome do estabelecimento)					

- **Procedimento operacional padrão (POP):** procedimento elaborado conforme a padronização descrita neste procedimento.
- **POP cancelado:** POP que foi substituído por outro documento ou extinto e que não pode mais ser seguido.
- **POP obsoleto:** POP que foi substituído por uma nova versão e que não pode mais ser seguido.
- **POP vigente:** POP que deve ser seguido por todos os profissionais das áreas listadas no seu item *Abrangência*.
- **Rastreabilidade:** capacidade de recuperar o histórico, a aplicação ou a localização das informações da qualidade.
- **Registro de treinamento:** documento que fornece evidência da realização de um treinamento.
- **Revisão:** atividade realizada para assegurar que o conteúdo de um procedimento é capaz de atender ao seu objetivo e também para garantir que as padronizações de qualidade estabelecidas foram seguidas.
- **Revisor:** pessoa que detém a responsabilidade de revisar os procedimentos e encaminhá-los para melhorias por parte do elaborador ou para aprovação.

6. SIGLAS E ABREVIATURAS

- IT: instrução técnica.
- POP: procedimento operacional padrão.

7. ITENS DE CONTROLE

Não aplicáveis a este procedimento.

LOGOTIPO DO BANCO	NOME DO BANCO DE CÉLULAS E TECIDOS				
	PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO (POP)				
	Código: PO-O-001	Localizador: SQ-O-BCT1	Versão: 0	Folha: 6/15	Data de efetividade: dd/mm/aaaa
Título: Gerenciamento de documentos no âmbito do <i>Banco de Células e Tecidos</i> (Nome do estabelecimento)					

8. PRINCIPAIS PASSOS

8.1 Padronização visual e de conteúdo dos procedimentos e anexos

Todos os POPs do banco de células e tecidos devem obedecer ao modelo de conteúdo padronizado no Anexo A1 deste procedimento. Os procedimentos devem apresentar o mesmo padrão de cabeçalho e conter os mesmos itens, com exceção daqueles que não forem aplicáveis ao documento. O preenchimento dos campos do cabeçalho é de responsabilidade do revisor da qualidade.

Os procedimentos devem ser escritos em letra *tipo* tamanho *xx*, com espaçamento entre linhas *xxxxx* e espaçamento entre parágrafos igual a *xx* (antes e depois). A margem superior deverá ser configurada para *x,x* cm, a esquerda para *x,x* cm, a medianiz para *x*, a inferior para *x,x* cm, a direita para *x,x* e a posição da medianiz deverá ser colocada para a esquerda.

Figuras, tabelas e gráficos, quando presentes no corpo de um procedimento, devem receber numeração sequencial, de acordo com a sua classe. Com relação à formatação, devem dispor de legenda escrita em letra *tipo* tamanho *xx*, com alinhamento (por exemplo) à esquerda.

O conteúdo básico dos tópicos presentes no corpo de um procedimento deve seguir as instruções abaixo. Não são aplicáveis às ITs os tópicos “b” e “e”.

- a. **Folha de aprovação:** siga o padrão descrito no Anexo A1. Cabe ao elaborador definir o número apropriado de campos para os elaboradores, revisores e aprovadores do documento.
- b. **Introdução:** descreva a importância do POP em questão para as atividades desempenhadas pelo núcleo de trabalho.
- c. **Objetivo:** descreva, de maneira clara e sucinta, o que se pretende padronizar com o uso do procedimento.
- d. **Abrangência:** descreva o campo de aplicação do procedimento em questão, ou seja, as áreas e as pessoas que devem observar e seguir as diretrizes do procedimento.
- e. **Referências:** descreva todos os documentos que foram consultados para a elaboração do procedimento. Caso outros procedimentos sejam citados, o código, o título e a revisão devem ser incluídos. Para a citação de normas técnicas ou legislação, o tipo de norma, o número, o título e data da publicação devem ser incluídos.
- f. **Definições:** defina neste campo os termos não comuns ou que necessitam de padronização no contexto do procedimento.

LOGOTIPO DO BANCO	NOME DO BANCO DE CÉLULAS E TECIDOS				
	PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO (POP)				
	Código: PO-O-001	Localizador: SQ-O-BCT1	Versão: 0	Folha: 7/15	Data de efetividade: dd/mm/aaaa
Título: Gerenciamento de documentos no âmbito do <i>Banco de Células e Tecidos</i> (Nome do estabelecimento)					

- g. Siglas e abreviaturas:** descreva o significado das siglas e abreviaturas utilizadas no procedimento.
- h. Itens de controle:** descreva, caso aplicável ao tipo de procedimento e à atividade realizada, o indicador utilizado para o monitoramento da atividade-fim do procedimento, as formas de coleta e o cálculo deste, assim como suas metas, caso existentes.
- i. Principais passos:** descreva detalhadamente as diretrizes que devem ser seguidas para que o objetivo do procedimento seja cumprido. A descrição deve ser direta, simples e completa. Use, preferencialmente, verbos no imperativo.
- j. Recursos necessários:** descreva os recursos humanos e materiais necessários para a execução do procedimento.
- k. Desvios e ações necessárias:** descreva os desvios potenciais previstos durante a execução do procedimento e as ações corretivas que devem ser realizadas caso os mesmos venham a acontecer.
- l. Anexos:** descreva de forma sucinta, conforme o modelo abaixo, os anexos pertencentes ao POP.

Anexo 1 – “*Formulário...*”

Anexo 2 – “*Fluxograma...*”

Anexo 3 – “*Modelo...*”

- a. Histórico:** descreva as mudanças que foram executadas no procedimento de uma revisão em relação à seguinte. O texto deve ser escrito de maneira que permita a rastreabilidade das mudanças executadas.

Os anexos dos procedimentos são de livre criação pelos elaboradores, não sendo obrigatório seguir o padrão de conteúdo e a formatação aqui estipulados.

8.2 Ciclo de vida dos procedimentos

O ciclo de vida dos procedimentos do banco de células e tecidos é descrito na Figura 1.

LOGOTIPO DO BANCO	NOME DO BANCO DE CÉLULAS E TECIDOS				
	PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO (POP)				
	Código: PO-O-001	Localizador: SQ-O-BCT1	Versão: 0	Folha: 8/15	Data de efetividade: dd/mm/aaaa
Título: Gerenciamento de documentos no âmbito do <i>Banco de Células e Tecidos</i> (Nome do estabelecimento)					

Figura 1 – Ciclo de vida dos procedimentos do banco de células e tecidos.



8.2.1 Elaboração

A etapa de elaboração de um novo procedimento deve ser iniciada com o preenchimento do formulário de solicitação de novo procedimento, disposto no Anexo A2. Todos os campos devem ser preenchidos pelo proponente do novo procedimento, conforme abaixo:

- Objetivo: descreva o que se pretende alcançar com o novo procedimento.
- Descrição básica: faça um breve relato das diretrizes do novo procedimento.
- Abrangência: descreva as áreas/profissionais envolvidos.
- Elaborador: após discussão com o chefe da área, preencha o nome do responsável pela elaboração do novo procedimento. Quando for considerado que o procedimento é aplicável também a outras áreas independentes da área do solicitante, poderão ser apontados outros profissionais para compor um grupo de elaboração.

Cabe ao setor da qualidade emitir um parecer favorável ou contrário à criação do novo procedimento. Tal parecer deve ser embasado nos seguintes aspectos: necessidade, inovação, aplicabilidade e conflito das diretrizes do procedimento com outros já existentes ou com normas vigentes.

LOGOTIPO DO BANCO	NOME DO BANCO DE CÉLULAS E TECIDOS				
	PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO (POP)				
	Código: PO-O-001	Localizador: SQ-O-BCT1	Versão: 0	Folha: 9/15	Data de efetividade: dd/mm/aaaa
Título: Gerenciamento de documentos no âmbito do <i>Banco de Células e Tecidos</i> (Nome do estabelecimento)					

Aprovada a criação do novo procedimento pelo setor da qualidade, o Anexo A2 preenchido deve ser arquivado (em meio físico ou eletrônico) e uma cópia digital do formulário de solicitação de novo procedimento deve ser enviada por e-mail ao elaborador do documento, para que este prossiga com a elaboração.

O elaborador deve observar o conteúdo mínimo dos tópicos exigido por este procedimento. Uma vez elaborado, o procedimento deve ser devolvido por e-mail ao setor da qualidade, para que se inicie o processo de revisão.

8.2.2 Revisão e formatação

A revisão do documento é composta de duas etapas: revisão técnica e da qualidade. Após a conclusão da elaboração do procedimento, o mesmo deve ser encaminhado para a revisão técnica e, posteriormente, para a revisão da qualidade.

Cabe ao elaborador ou a sua chefia imediata apontar o nome do revisor técnico, que deve ser um membro da equipe citada no item *Abrangência* do procedimento. O revisor da qualidade deve, necessariamente, ser um profissional ligado ao setor da qualidade.

A circulação do documento entre o elaborador e os revisores pode ser efetuada por meio virtual, com cuidado para restringir a circulação a estes dois polos, de forma a evitar a utilização, o conhecimento ou a divulgação da proposta aos demais membros da equipe antes da sua aprovação.

O revisor técnico deve avaliar o procedimento, observando, principalmente, se as instruções escritas são claras, se são suficientes para o alcance dos objetivos definidos e se atendem às necessidades da área de abrangência do procedimento. Nos casos em que a abrangência de um documento se estender a mais de uma área ou setor, devem ser selecionados revisores técnicos, de modo que a representatividade destas diferentes áreas seja garantida. A ausência de revisores técnicos de todas as áreas abrangidas por um procedimento pode ser compensada pela escolha de aprovadores que representem as mesmas hierarquicamente.

Finalizada a revisão técnica, o procedimento deve ser encaminhado para o elaborador efetuar as alterações necessárias.

Após a conclusão das alterações recomendadas pelo revisor técnico, o elaborador deve encaminhar o documento, via e-mail, para o setor da qualidade, para que seja realizada a revisão da qualidade. Esta etapa de revisão deve avaliar, principalmente, se a padronização visual, a formatação e o conteúdo do procedimento estão de acordo com o estabelecido, e se há conflitos com os demais procedimentos ou com as normas vigentes.

Após esta primeira etapa de revisão, o documento deve ser formatado e o cabeçalho deve ser incluído.

LOGOTIPO DO BANCO	NOME DO BANCO DE CÉLULAS E TECIDOS				
	PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO (POP)				
	Código: PO-O-001	Localizador: SQ-O-BCT1	Versão: 0	Folha: 10/15	Data de efetividade: dd/mm/aaaa
Título: Gerenciamento de documentos no âmbito do <i>Banco de Células e Tecidos</i> (Nome do estabelecimento)					

O cabeçalho padrão está contido no Anexo A1 e deve ser preenchido de acordo com as instruções abaixo:

- o código deve obedecer ao padrão POP-O-XXX, onde “POP” significa Procedimento Operacional Padrão (por exemplo), “O” significa Operacional (por exemplo) e “XXX” representa um número sequencial obtido a partir da lista mestra de controle de documentos, cujo modelo se encontra no Anexo A3. O original da lista mestra é arquivado na pasta xxxxx (arquivo eletrônico). Esta pasta é de acesso restrito aos componentes do setor da qualidade.
- o localizador deve obedecer ao padrão SQ-O-ABCX, onde “SQ” diz respeito à sigla do setor onde o procedimento se encontra (por exemplo, setor da qualidade), “O” significa Operacional, “ABC” representa a sigla do setor de trabalho ao qual o POP se aplica e “X” trata-se de um algarismo sequencial dado de acordo com a ordem de inclusão do documento no setor.
- a versão deve ser preenchida com numeração a partir de 00 para a primeira versão, seguindo sequencialmente para cada uma das versões posteriores.
- a data da efetividade deve ser preenchida com a data em que o procedimento deve ser considerado vigente pelas áreas abrangidas.
- o título é de livre criação do elaborador, podendo ser alterado, entretanto, pelos revisores ou aprovadores.

Os anexos possuem codificação própria, obedecendo ao padrão POP-O-XXX – AN-WW-ZZ, onde a sequência “POP-O-XXX” corresponde ao código do procedimento ao qual o anexo está relacionado, “WW” corresponde ao número do anexo e “ZZ” à versão do anexo, a partir de 00.

A identificação do anexo é feita por meio da inclusão de rodapé seguindo os modelos abaixo e pode ser revisada de forma independente do procedimento. O rodapé deve ser escrito em letra xxxxx, tamanho x, espaçamento simples e alinhamento à direita.

Anexo (numeração em algarismo arábico) – NOME DO ANEXO – PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO: Nome do Procedimento. Identificador: POP-O-XXX – AN-WW-ZZ
--

As assinaturas devem ser obtidas de forma eletrônica (o banco pode optar também pela forma tradicional) no arquivo em PDF, por meio do programa Adobe Acrobat. Os profissionais que possuem *token* (chave eletrônica) devem utilizá-lo.

LOGOTIPO DO BANCO	NOME DO BANCO DE CÉLULAS E TECIDOS				
	PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO (POP)				
	Código: PO-O-001	Localizador: SQ-O-BCT1	Versão: 0	Folha: 11/15	Data de efetividade: dd/mm/aaaa
Título: Gerenciamento de documentos no âmbito do <i>Banco de Células e Tecidos</i> (Nome do estabelecimento)					

Após as assinaturas do original do procedimento, o revisor da qualidade deve preencher o rodapé da cópia a ser disponibilizada na pasta pública, conforme as instruções abaixo:

CÓPIA INFORMATIVA VÁLIDA APENAS SE CORRESPONDER À VERSÃO DISPONÍVEL NA PASTA PÚBLICA.
APÓS IMPRESSÃO, A RESPONSABILIDADE PELO USO E DESTRUIÇÃO É DO USUÁRIO.

A anotação de rodapé deve ter um espaço de uma linha entre a margem do rodapé e deve ser escrita em letra *xxxxx*, tamanho *x*, formatada com espaçamento simples entre linhas e centralizada.

8.2.3 Aprovação

A revisão final do procedimento é de responsabilidade do aprovador, que deve verificar a sua aplicabilidade, os conflitos com as normas técnicas e a legislação vigentes, e os conflitos com outros setores de atuação do banco de células e tecidos.

Após a avaliação, o aprovador deve assinar a folha de aprovação e encaminhar o documento para o setor da qualidade.

Em caso de solicitação de alterações ou não aprovação do procedimento, o arquivo deve ser encaminhado para o setor da qualidade com a especificação das alterações ou da justificativa para a reprovação. Fica a critério do setor da qualidade avaliar o fluxo do procedimento, podendo realizar as alterações solicitadas, encaminhar o procedimento ao elaborador para efetuar as alterações ou ainda arquivar o documento.

Caso o POP revisado esteja na forma impressa, o setor da qualidade, ao receber o documento final assinado, deverá converter o mesmo para formato PDF e movê-lo para a pasta *xxxxx*.

8.2.4 Treinamento

Após a aprovação do procedimento, o setor da qualidade deve informar à área emissora o prazo para realização do treinamento, que deve ser de até *xx* dias após a aprovação. O treinamento é de responsabilidade da área emissora do procedimento.

Podem ser realizados diferentes tipos de treinamento, conforme a complexidade da informação e a capacidade do público-alvo para a execução da tarefa. Os treinamentos podem ter os seguintes formatos:

- leitura e entendimento;

LOGOTIPO DO BANCO	NOME DO BANCO DE CÉLULAS E TECIDOS				
	PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO (POP)				
	Código: PO-O-001	Localizador: SQ-O-BCT1	Versão: 0	Folha: 12/15	Data de efetividade: dd/mm/aaaa
Título: Gerenciamento de documentos no âmbito do <i>Banco de Células e Tecidos</i> (Nome do estabelecimento)					

- treinamento expositivo;
- treinamento na posição de trabalho sob supervisão.

No caso apenas de mudança de formato do documento, nenhum tipo de treinamento é necessário.

O treinamento proposto deve abordar, também, como será monitorada a eficácia do procedimento. O setor da qualidade deve receber do elaborador, por meio físico ou eletrônico, o formulário de solicitação de treinamento preenchido, conforme o Anexo A5, manifestando-se a favor ou contra o tipo de treinamento escolhido pelo elaborador, bem como sugerindo e justificando qual tipo de treinamento seria mais efetivo para a situação.

Os registros de treinamentos gerados devem ser encaminhados para o setor da qualidade, que deve digitalizá-los e arquivá-los em diretório apropriado da rede, junto ao procedimento.

Caso seja comprovada a pouca eficácia do treinamento, deve ser realizado um novo treinamento, podendo ser alterado o tipo.

8.2.5 Distribuição e controle

Após o preenchimento integral da folha de aprovação do procedimento, o setor da qualidade deve arquivar toda a documentação no arquivo de documentos originais, no diretório apropriado da rede e *backup*. Deve ser mantido um *backup* dos documentos originais em dois locais diferentes. O primeiro corresponde ao disco rígido externo de guarda e propriedade do setor da qualidade. O segundo corresponde a um servidor de hospedagem na nuvem, de preferência do setor da qualidade.

A distribuição dos procedimentos não é realizada por meio físico (o banco pode optar por realizar a distribuição por meio físico). O acesso deve ser garantido por meio do compilado de procedimentos, disponível em versão eletrônica, em diretório da rede acessível a todos os membros da equipe do setor de Abrangência.

A atualização do compilado de procedimentos deve ser informada pelo setor da qualidade, via e-mail, a todas as áreas interessadas.

A distribuição da nova versão de um procedimento deve ser coordenada com a data de efetividade proposta para o documento e com a data de recolhimento da versão obsoleta, seja virtual ou física. O recolhimento da versão obsoleta é de responsabilidade do setor da qualidade do banco de células e tecidos.

LOGOTIPO DO BANCO	NOME DO BANCO DE CÉLULAS E TECIDOS				
	PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO (POP)				
	Código: PO-O-001	Localizador: SQ-O-BCT1	Versão: 0	Folha: 13/15	Data de efetividade: dd/mm/aaaa
Título: Gerenciamento de documentos no âmbito do <i>Banco de Células e Tecidos</i> (Nome do estabelecimento)					

8.2.6 Efetivação

O procedimento é considerado efetivo após a expiração do prazo para treinamento de xx dias. A área emissora deve coordenar a realização do treinamento antes da efetividade da nova versão.

Os atos necessários à efetivação de um procedimento são:

- realização do treinamento conjuntamente com a disponibilização de acesso ao respectivo procedimento, em formato PDF (compilado de procedimentos do banco), disponível em diretório apropriado da rede;
- recolhimento da versão obsoleta (a atualização do compilado faz com que a versão obsoleta seja excluída do arquivo);
- arquivo dos registros de treinamento.

Quando da efetivação de uma nova versão de procedimento, o setor da qualidade, simultaneamente, deve atualizar a lista mestra de controle de documentos e o compilado de procedimentos. Tal ação inclui a exclusão da versão obsoleta do procedimento atualizado e a inclusão da nova versão ou do novo procedimento no compilado.

Procedimentos cancelados ou unificados a outros documentos serão retirados da pasta xxxxx e movidos para a pasta xxxxx. Em caso de versão original impressa, a mesma será arquivada no arquivo de documentos originais, em pasta apropriada.

8.2.7 Revisão periódica e revisão a pedido

A revisão periódica deve ser realizada a cada xx anos (tempo definido pelo estabelecimento, de acordo com a legislação vigente). Cabe ao setor da qualidade verificar periodicamente as datas de revisão e informar à respectiva área sobre a necessidade de revisão. A solicitação dessa revisão é feita por meio do Anexo A4, devendo ser indicado qual procedimento se pretende revisar, a descrição da mudança e a justificativa. Caso a área não considere necessário propor alterações de conteúdo ao procedimento, esta comunicação deverá ser feita ao setor da qualidade, o qual realizará apenas a revisão de formato.

A revisão a pedido pode ser solicitada a qualquer momento por qualquer funcionário do banco, caso seja identificada a sua necessidade, também por meio do Anexo A4.

LOGOTIPO DO BANCO	NOME DO BANCO DE CÉLULAS E TECIDOS				
	PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO (POP)				
	Código: PO-O-001	Localizador: SQ-O-BCT1	Versão: 0	Folha: 14/15	Data de efetividade: dd/mm/aaaa
Título: Gerenciamento de documentos no âmbito do <i>Banco de Células e Tecidos</i> (Nome do estabelecimento)					

Cabe ao proponente da revisão preencher os campos *Descrição da Mudança* e *POPs Impactados*. O primeiro deles deve conter o que será alterado no documento, assim como o impacto desta alteração na área de abrangência. Já o segundo deve ser preenchido com a listagem dos documentos vigentes que podem ser impactados pela mudança proposta.

O preenchimento do campo *Autorização da Revisão* deve ser realizado pelo setor da qualidade. A autorização deve ser dada após a análise da aplicabilidade e da necessidade da mudança proposta. Esta somente deve ser aprovada se propiciar uma melhoria ao processo anteriormente empregado. Uma vez aprovada a revisão do procedimento, o setor da qualidade deve arquivar o Anexo A4 preenchido e deve emitir por e-mail, ao elaborador por ele designado, uma cópia digital do corpo do POP anterior.

9. RECURSOS NECESSÁRIOS

Os recursos necessários à execução e à manutenção das atividades descritas neste POP são:

- a. armário físico dotado de chave, localizado em sala do setor de qualidade, que funcione como o arquivo físico de documentos (quando houver);
- b. pastas na rede localizada no servidor do *Nome do Banco* e local da pasta (*se arquivo eletrônico*) para o armazenamento das versões editáveis e em PDF dos procedimentos elaborados;
- c. funcionários treinados neste POP.

10. AÇÕES EM CASO DE DESVIOS

Os potenciais desvios à execução deste procedimento são descritos abaixo, em negrito, e as ações corretivas a serem adotadas em cada caso são descritas na sequência.

- **Identificação da presença de procedimentos originais nos setores técnicos/laboratoriais do banco.** Identificação da razão de o procedimento estar localizado fora do arquivo de documentos originais, remoção imediata do mesmo para este arquivo e orientação dos envolvidos.
- **Identificação da presença de procedimentos impressos obsoletos nos setores técnicos/laboratoriais do banco.** Destruição imediata das formas impressas obsoletas, pelo próprio detentor, e orientação dos envolvidos, por parte do setor da qualidade, acerca dos termos deste procedimento, especialmente dos caminhos disponíveis para o acesso aos procedimentos efetivos.

LOGOTIPO DO BANCO	NOME DO BANCO DE CÉLULAS E TECIDOS				
	PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO (POP)				
	Código: PO-O-001	Localizador: SQ-O-BCT1	Versão: 0	Folha: 15/15	Data de efetividade: dd/mm/aaaa
Título: Gerenciamento de documentos no âmbito do <i>Banco de Células e Tecidos</i> (Nome do estabelecimento)					

- **Recebimento, por parte do setor da qualidade, de procedimentos elaborados ou revistos fora dos padrões previstos neste documento.** Devolução imediata do procedimento elaborado/revisto para o elaborador/revisor, com a descrição das não conformidades realizadas em relação a este procedimento. Em caso de novo desvio pelo mesmo elaborador/revisor, deverá ser oferecido a este profissional um novo treinamento neste POP.
- **Não execução da revisão periódica (bianual, por exemplo).** Comunicação de imediato ao responsável, para que reforce aos responsáveis do setor/área de trabalho a necessidade da revisão como prioridade.

Outros desvios notados em relação ao corpo deste procedimento devem ser tratados caso a caso, segundo a avaliação do setor da qualidade.

11. ANEXOS

Anexo A1 – Modelo de POP

Anexo A2 – Modelo de formulário de solicitação de novo POP

Anexo A3 – Modelo de lista mestra de controle de documentos

Anexo A4 – Modelo de formulário de solicitação de revisão

Anexo A5 – Modelo de formulário de proposição de treinamento

12. HISTÓRICO

REVISÃO	ALTERAÇÃO
Versão: 0 Revisão: --- Data da revisão: --- Elaborado por: Sr. Especialista Aprovado por: Sra. Chefe	Emissão inicial
Versão: 1 Revisão: 1 Data da revisão: 01/11/2012 Elaborado por: Sr. Especialista Aprovado por: Sra. Chefe	Formatação, cabeçalho e unificação de POP

Anexo A1 - Modelo de Pop

LOGOTIPO DO BANCO	NOME DO BANCO DE CÉLULAS E TECIDOS				
	PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO (POP)				
	Código: <i>PO-O-001</i>	Localizador: <i>Setor-O-BCT1</i>	Versão: 0	Folha: 1/xx	Data de efetividade: dd/mm/aaaa
Título:					

1. Introdução
2. Objetivo
3. Abrangência
4. Referências
5. Definições
6. Siglas e Abreviaturas
7. Itens de Controle
8. Principais Passos
9. Recursos Necessários
10. Ações em Caso de Desvios
11. Anexos
12. Histórico

Anexo A2 – Modelo de Formulário de Solicitação de Novo Pop

Formulário de Solicitação de Novo Procedimento

Passo 1 – Identificação do proponente	A ser preenchido pelo proponente
Nome:	Identificação:
Setor:	
Passo 2 – Objetivo	A ser preenchido pelo proponente
Passo 3 – Descrição básica	A ser preenchido pelo proponente
Passo 4 – Áreas de abrangência	A ser preenchido pelo proponente
_____ Assinatura do proponente Carimbo/Data	
Passo 5 – Aprovação	A ser preenchido pelo setor da qualidade
Análise (a solicitação é pertinente? A abrangência foi definida corretamente? Os responsáveis pela elaboração estão adequados à abrangência do documento?)	
Parecer final	
_____ Assinatura do responsável pela aprovação/Carimbo/ Data	

Anexo A4 – Formulário de Solicitação de Revisão

FORMULÁRIO DE SOLICITAÇÃO DE REVISÃO DE PROCEDIMENTO

Passo 1 – Identificação do proponente		A ser preenchido pelo proponente
Nome:		Identificação:
Setor:		
	Tipo de revisão <input type="radio"/> Periódica <input type="radio"/> Não Periódica	_____ Assinatura do proponente Carimbo/Data
Passo 2 – Descrição da mudança		A ser preenchido pelo proponente
Passo 3 – Procedimentos impactados		A ser preenchido pelo proponente
_____ Assinatura do proponente Carimbo/Data		
Passo 4 – Autorização para revisão		A ser preenchido pelo setor da qualidade
Parecer de aprovação ou recusa		
_____ Assinatura do responsável pela aprovação/Carimbo/ Data		

Parecer do revisor técnico	A ser preenchido pelo revisor técnico do procedimento
Parecer de aprovação ou recusa <input type="radio"/> Estou de acordo com a proposta <input type="radio"/> Não estou de acordo com a proposta	
<hr/> Assinatura do revisor técnico/Carimbo/Data	
Avaliação do setor da qualidade	A ser preenchido pelo setor da qualidade
Análise da proposta (avaliar se o tipo de treinamento solicitado e o seu conteúdo são adequados)	
Observações e comentários	
<hr/> Assinatura do revisor técnico/Carimbo/Data	

Capítulo 8

Validação, qualificação e calibração

Marcelo Vogler de Moraes²

²Agência Nacional de Vigilância Sanitária

O banco de células e tecidos deve desenvolver ações, além de documentar evidências, de que as especificações preestabelecidas para uma etapa crítica do processo, para um equipamento ou instrumento, para ambientes e sistemas, entre outros, foram alcançadas e irão constantemente produzir um resultado esperado. Com este objetivo surgem as ações de validação, qualificação e calibração.

Validação: conjunto de ações utilizadas para provar que *processos ou sistemas* produzam o resultado esperado. Exercícios de validação são normalmente conduzidos de acordo com protocolos previamente definidos e aprovados que descrevem testes e critérios de aceitação.

Qualificação: conjunto de ações realizadas para fornecer evidências documentadas de que todos os componentes de equipamentos, os materiais e os reagentes críticos usados para a obtenção do produto e que possam afetar a sua qualidade ou segurança funcionem realmente de acordo com o pretendido ou especificado, conduzindo aos resultados esperados.

Calibração: conjunto de operações que estabelece, sob condições especificadas, a relação tanto entre valores indicados por um instrumento ou sistema de medição quanto valores representados por uma medida materializada ou material de referência, e os valores conhecidos correspondentes de um padrão de referência.

De forma geral, é possível estabelecer a seguinte relação entre validação, qualificação e calibração: a validação e a qualificação possuem, essencialmente, o mesmo conceito, sendo que o termo validação se aplica a processos e sistemas, enquanto a qualificação é normalmente usada para equipamentos, materiais e reagentes. A qualificação constitui uma parte da validação. Necessariamente, a qualificação de equipamentos, materiais e reagentes deve preceder qualquer exercício de validação. Da mesma forma, a calibração de instrumentos presentes nos equipamentos a serem qualificados é indispensável para a realização de qualquer atividade de qualificação.

Instrumento: todo dispositivo utilizado para a realização de medição que não é considerado equipamento, tais como pipetas, termômetros e outros sensores, por exemplo.

Sistema: conjunto de equipamentos inter-relacionados que interagem no desempenho de uma determinada função (ex.: sistema de água, sistema de tratamento de ar, sistemas computadorizados etc.).

É impossível um guia ou qualquer outra referência definir categoricamente o que validar e qualificar, e quando e onde a validação e a qualificação são necessárias, uma vez que as operações e instalações variam consideravelmente em tamanho e complexidade. Esta avaliação deve ser feita por cada estabelecimento.

PLANO MESTRE DE VALIDAÇÃO (PMV)

O banco de células e tecidos deve definir e documentar em um plano mestre de validação os elementos essenciais de seu programa de qualificação e validação. Este PMV deve ser conciso e claro, e conter, no mínimo:

- uma política de validação que contemple as intenções e diretrizes globais relacionadas aos processos de qualificação e validação, podendo conter a relação de quais processos ou procedimentos críticos para a qualidade e segurança do produto devem ser validados, assim como quais equipamentos, materiais críticos ou reagentes devem ser qualificados;
- estrutura organizacional das atividades de validação e qualificação, com a definição das responsabilidades dos envolvidos neste tipo de atividade;
- modelos ou formulários de documentos relacionados à validação e à qualificação (ex.: modelo de protocolo e de relatório). Esses modelos podem constar no PMV ou estar referenciados em outro documento, assim como definido para os POPs, demais formulários etc.;
- sumário/relação das instalações, sistemas, equipamentos e processos que se encontram validados/qualificados e dos que ainda devem ser validados;
- planejamento e cronograma. O planejamento deve levar em conta a relação mencionada no item acima. O PMV requer atualização contínua e deve prever treinamentos e outros requisitos específicos para a condução da validação;
- controle de mudanças, o qual será abordado mais adiante neste capítulo; e
- referências de documentos relacionados ao PMV.

QUALIFICAÇÃO

O banco de células e tecidos deve certificar-se de que qualquer equipamento ou sistema com influência direta na qualidade do produto esteja sujeito a uma qualificação para o fim a que se destina: qualificação de desenho ou projeto (QD), qualificação de instalação (QI), qualificação de operação (QO) e qualificação de *performance* ou desempenho (QP).

Dependendo do equipamento que está sendo qualificado, em determinadas situações somente se fazem necessárias a qualificação de instalação e a qualificação de operação. Por exemplo, no caso de sistemas/equipamentos já existentes ou que não foram exclusivamente desenvolvidos para o banco de células e tecidos, a qualificação de desenho não é necessária, consistindo o processo de qualificação/validação nas fases de QI, QO e, se for o caso, na QP.

A qualificação deve estar completa antes de a validação ser conduzida.

Durante a qualificação, uma das etapas implica a elaboração dos POPs para as atividades relacionadas a operação, manutenção e calibração. Deve ser fornecido treinamento aos operadores e os registros desse treinamento devem ser arquivados.

Qualificação de desenho (QD)

A QD fornece evidências documentadas de que as especificações do desenho/projeto, ou seja, o documento aprovado pelo usuário que descreve os requisitos e as necessidades para aquisição, instalação e operação de um novo equipamento ou sistema, foram atendidas. Este tipo de exercício geralmente se aplica no momento da aquisição de novos equipamentos.

Uma maneira simples de iniciar esta etapa é listar as especificações definidas pelo usuário para o equipamento/sistema a ser adquirido e identificar os documentos de projeto que atendem as necessidades preestabelecidas. Durante as fases finais dessa etapa, precisam ser identificados os equipamentos e instalações que possuam necessidade de calibração e os requisitos para tal.

Quando necessário, deve ser estabelecido um procedimento efetivo de controle de mudanças.

O maior benefício desse estágio é permitir que eventuais não conformidades das especificações, considerando-se também a legislação vigente, sejam corrigidas ainda na etapa de projeto, economizando tempo e minimizando custos adicionais nas fases posteriores de qualificação (QI, QO e QP).

Qualificação de instalação (QI)

Uma qualificação de instalação satisfatória requer, como documentação mínima:

- identificação dos itens instalados;
- requerimentos de manutenção e calibração;
- relação de instruções de operação e trabalho dadas pelo fornecedor;
- requerimentos de limpeza.

Esta etapa normalmente é executada pelo pessoal de Engenharia & Manutenção.

Os elementos essenciais da QI são:

Instalação de equipamento

A instalação de um equipamento, isoladamente ou como um grupo, deve seguir planos bem definidos. Os planos devem ser desenvolvidos e finalizados seguindo-se uma progressão por determinadas etapas de desenho/projeto. Os planos, normalmente, devem estar disponíveis e documentados, com as especificações de equipamento, as especificações funcionais da planta e diagramas de instrumentos e tubulações.

Especificação funcional é um documento que descreve como o projeto arquitetônico atenderá ao documento aprovado pelo estabelecimento; esse documento descreve os requisitos e as necessidades para a aquisição, a instalação e a operação de um novo equipamento ou sistema. É um documento que deve ser elaborado pelo fornecedor do equipamento/sistema, com base nos requisitos descritos nas especificações do usuário, a fim de definir todas as funcionalidades necessárias para atender às necessidades requeridas.

Em caso de necessidade, todas as alterações dos critérios de desenho originais, previamente definidas, devem ser documentadas (controle de mudanças) e, após, devem ser feitas modificações apropriadas às especificações de equipamento, às especificações funcionais de planta e aos diagramas de instrumentos e tubulações.

Verificação no estabelecimento

A QI requer a verificação formal e sistemática de todos os equipamentos instalados com base nas especificações do fabricante do equipamento e nos critérios adicionais identificados pelo banco de células e tecidos como parte das especificações de compra. Na QI, todos os equipamentos e sistemas devem receber um código de identificação (ou outra referência) e é necessário realizar a verificação de todos os equipamentos a fim de confirmar se estes foram instalados de acordo com o que foi solicitado e aprovado.

Deve ser documentada a confirmação do cumprimento dos critérios de operação dos equipamentos instalados, com relação às especificações funcionais de planta e aos diagramas de fluxo de processo.

Elaboração/atualização de requisitos

No estágio de QI, o estabelecimento também deve documentar os requisitos de manutenção preventiva para os equipamentos instalados, e tais manutenções devem ser adicionadas ao cronograma de manutenção preventiva do estabelecimento.

Os requisitos de limpeza do equipamento, incluindo sanitização ou esterilização, devem ser desenvolvidos em formulário, a partir das especificações do fabricante. O formulário que irá compor a documentação de limpeza deve ser finalizado de acordo com a experiência e a observação no estágio de QO; essa documentação deverá ser verificada no estágio de QP.

Qualificação de operação (QO)

Corresponde às avaliações ou estudos das variáveis críticas (parâmetros) da operação de um equipamento ou sistema, com o objetivo de evidenciar, documentalmente, que todas as funções do equipamento/sistema estão em conformidade com o manual do fabricante. Todos os instrumentos de teste utilizados durante a QO devem ser identificados e estar calibrados antes do uso. Os métodos de teste devem ser aprovados e implementados e os dados resultantes, coletados e avaliados.

Nessa etapa, é importante garantir que todos os dados obtidos durante os testes operacionais estejam em conformidade com os critérios de aceitação predeterminados para os estudos realizados. Como referências para os critérios de aceitação, devem ser utilizados o manual de instruções e os desenhos técnicos fornecidos pela fabricante, as normas nacionais e internacionais para ensaios de qualificação e/ou as necessidades ou a política de qualidade do estabelecimento.

É esperado que, durante a QO, o estabelecimento desenvolva seus POPs, ainda em formato de rascunho, para os equipamentos, serviços de operação, atividades de limpeza, requerimentos de manutenção e cronogramas de calibração.

A condução da QO deve seguir protocolos devidamente aprovados, segundo a identificação dos parâmetros críticos de operação para o equipamento, instrumento ou sistema. Os protocolos para a QO devem identificar os estudos a serem conduzidos nas variáveis críticas, a sequência desses estudos e o instrumento de medição a ser usado, assim como os critérios de aceitação a serem cumpridos. Os estudos das variáveis críticas devem incorporar os detalhes específicos e os testes que tenham sido desenvolvidos a partir dos conhecimentos de um especialista sobre o processo e sobre como o equipamento funcionará.

É importante que as avaliações das variáveis críticas incluam uma condição ou um conjunto de condições englobando as circunstâncias e os limites superiores e inferiores de operação ou processamento, comumente referidas como condições de “pior caso”. Tais condições não induzem, necessariamente, às falhas no processo ou produto.

Quando aplicável, a obtenção de um produto pode ser simulada durante a QO.

O término de uma QO de sucesso deve permitir a conclusão da elaboração dos POPs a serem seguidos pelos operadores do equipamento, instrumento ou sistema. Estas informações devem ser usadas como base para o treinamento dos profissionais e, quando aplicáveis, esses procedimentos devem ser validados como parte da fase de QP.

A conclusão satisfatória de exercícios de QI e QO deve permitir uma liberação formal do equipamento, instrumento ou sistema para o próximo estágio no exercício de validação (validação de processo). A liberação não deve acontecer sem que os requerimentos de calibração, limpeza, manutenção preventiva e treinamento de profissionais tenham sido finalizados e documentados.

Qualificação de *performance* ou desempenho (QP)

A QP deve fornecer evidência documentada de que os equipamentos ou sistemas e todos os seus componentes possam funcionar de forma consistente com suas especificações e rotina de trabalho.

Os resultados de teste devem ser coletados por um período de tempo, em dias e horários diferentes, de forma a comprovar consistência.

Detalhes da qualificação e requalificação dos sistemas de tratamento de ar são descritos no **Capítulo 10 - Sistemas de tratamento de ar em bancos de células e tecidos**.

VALIDAÇÃO

A validação tem como objetivo demonstrar que os processos críticos definidos pelo banco de células e tecidos, usando-se os materiais e equipamentos especificados, atingem sistematicamente os seus objetivos, calculando o grau de certeza dos resultados esperados. O processo de validação pretende assegurar que sejam obtidos resultados consistentes e, portanto, que os produtos finais sejam seguros e de qualidade.

Escopo de validação

Os bancos de células e tecidos devem identificar quais as atividades de validação que devem ser conduzidas para provar que os aspectos críticos de suas operações estejam apropriadamente controlados.

Da mesma forma, qualquer procedimento cuja alteração possa afetar a qualidade das células ou tecidos deve ser revalidado como adequado, antes de sua implementação.

Validações devem ser realizadas:

- em todos os processos considerados críticos pelo banco de células e tecidos, exceto quando a realização da validação de um determinado processo crítico for impossibilitada por motivos técnicos justificados;
- em intervalos periódicos; e
- quando forem feitas mudanças significativas em processos ou procedimentos, estruturas físicas, instalações, equipamentos e outros produtos para a saúde, que possam afetar a qualidade do produto.

O estabelecimento deve identificar, em POPs, quais os processos críticos que devem ser validados.

Exemplos de processos críticos em um banco de células e tecidos (ou serviços terceirizados) passíveis de validação:

- procedimentos de processamento, preservação ou criopreservação, e armazenamento, tais como: tempo máximo entre a coleta e o processamento, quando for definido um tempo máximo diferente do previsto pela legislação; tempo máximo entre o fim do processamento e o início do congelamento/criopreservação; avaliação dos processos de processamento e de congelamento (avaliação da curva de congelamento, presença de intercorrências etc.);
- testes de triagem para marcadores de infecções transmissíveis pelo sangue (sorologia e biologia molecular);
- testes de controle de qualidade, tais como contagem mínima da célula de interesse, percentual de recuperação celular, viabilidade celular após o processamento, teste de potência do produto e volume final do produto após o processamento;
- transporte: manutenção das condições de temperatura interna da carga; avaliação da qualidade do material transportado.

A validação deve ser conduzida mediante planejamento e preparação prévios. As atividades de validação devem ocorrer de acordo com a política e a programação definida, de forma estruturada, segundo os POPs, em protocolos devidamente estabelecidos e documentados.

O resultado da validação realizada e demais informações relevantes devem estar contemplados em relatório escrito.

Tipos de validação

A validação pode ser baseada em evidências obtidas por meio de testes (validação prospectiva e concorrente) ou na análise de dados acumulados ao longo de determinado período de tempo (validação retrospectiva). Sempre que possível, deve-se optar pela validação prospectiva, uma vez que validações retrospectivas não são mais recomendadas pelos organismos internacionais.

A validação prospectiva deve incluir, minimamente:

- a. uma breve descrição do processo;
- b. a descrição do experimento: resumo dos passos críticos presentes no processo e no procedimento a ser investigado;
- c. a lista dos equipamentos/instalações a serem utilizados (incluindo os equipamentos de medição e monitoramento), juntamente com seu estado de calibração e manutenção; é essencial que os equipamentos, instrumentos e sistemas a serem utilizados durante a validação tenham sido corretamente qualificados anteriormente;
- d. os parâmetros do processo a serem monitoradas e a lista de testes laboratoriais a serem realizados no produto, conforme o caso; os testes realizados durante a validação devem incluir, no mínimo, os testes de controle de qualidade do respectivo produto, previstos em legislação específica, embora outros testes não realizados de forma rotineira possam ser necessários;
- e. controles em processo, com os respectivos critérios ou limites de aceitação; há distinção entre a validação e o controle em processo. O controle em processo consiste em testes realizados no produto durante o ciclo das células e tecidos, mediante especificações e métodos preestabelecidos. Esse controle não substitui os testes de controle de qualidade do produto final, quando previstos na legislação vigente. O objetivo do controle em processo – que pode ser considerado tão importante quanto os resultados do controle de qualidade do produto final – é monitorar o processo continuamente. Uma revisão cuidadosa dos dados obtidos pode fornecer pistas em relação à qualidade e à consistência dos processos;
- f. plano de amostragem, quando couber: amostras a serem obtidas – onde, quando, como e quantas;
- g. especificações relacionadas aos materiais, a fim de demonstrar que sejam utilizados no processo de validação materiais que atendam às especificações predefinidas;
- h. métodos para registro e avaliação dos resultados: detalhes sobre esses métodos (incluindo análises estatísticas);
- i. funções e responsabilidades dos profissionais executores;
- j. previsão de definição dos parâmetros do processo a serem monitorados durante a rotina para obter informações adicionais sobre a confiabilidade do processo; e
- k. cronograma de atividades.

A validação deve ser conduzida de forma que o número de amostras ou simulações utilizadas, bem como as diversas condições às quais o estudo de validação foi submetido e as observações feitas durante este, sejam suficientes para permitir estabelecer seus limites e tendências, fornecendo os dados necessários para sua avaliação. Processos em condições extremas (também denominados de testes desafio ou “pior caso”), nos quais se pode determinar a robustez do processo, devem ser considerados.

Uma vez definido e validado o processo, os procedimentos e atividades a ele relacionados devem ser executados na rotina do estabelecimento.

Em certos casos, pode ser adequado realizar a validação concorrente – aquela feita quando um processo ou procedimento que já existe deve ser validado durante a sua rotina, a exemplo de diferentes tamanhos ou concentrações do mesmo produto, tendo sido uma destas condições validada anteriormente, ou em outros tipos de processos bem conhecidos do estabelecimento.

No caso de se optar pela validação concorrente, sua realização deve ser justificada, documentada e aprovada pelos responsáveis.

As exigências de documentação para a validação concorrente são as mesmas especificadas para a validação prospectiva.

A validação retrospectiva é baseada na revisão histórica de dados, a fim de fornecer evidências documentadas de que o desempenho do processo objeto do estudo seja aquele esperado. Esse tipo de validação ainda requer a preparação de protocolos, relatórios contemplando resultados dos dados revisados, conclusão e recomendações.

A validação retrospectiva não é o método de escolha para estudos de validação de processo, e deve ser utilizada apenas em casos excepcionais. A escolha desse tipo de estudo somente é aceitável para processos bem conhecidos, sendo inadequada quando houverem ocorrido mudanças recentes na composição do produto, nos procedimentos de produção ou em equipamentos ou materiais utilizados.

As fontes de dados para esse tipo de validação podem incluir registros de controles em processo, registros dos controles de qualidade das células e tecidos (produto final), registros de manutenção, registros de mudança de pessoal e relatórios de desvios de qualidade.

O banco deve definir a quantidade de dados consecutivos analisados para avaliar a regularidade do processo, não esquecendo as exigências quanto à obrigatoriedade de homogeneidade nos processos selecionados. Igualmente, o estabelecimento deve avaliar a necessidade de utilizar ensaios adicionais em amostras de referência futura para obter a quantidade ou o tipo de da

Quando os resultados da validação retrospectiva forem satisfatórios, isso servirá somente como uma indicação de que o processo não necessitará ser objeto de uma validação (concorrente) imediata.

Um procedimento efetivo de controle de mudanças deve ser implementado desde o estágio de pré-planejamento até a aprovação final do exercício de validação.

PROTOCOLOS DE QUALIFICAÇÃO E VALIDAÇÃO

Devem existir protocolos de qualificação e validação que descrevam os estudos a serem conduzidos.

Em termos gerais, os protocolos devem contemplar informações básicas, tais como:

- a. objetivo do estudo;
- b. local/planta onde será conduzido o estudo;
- c. pessoas responsáveis;

- d. relação dos POPs a serem seguidos;
- e. equipamentos, instrumentos e materiais a serem usados, critérios e padrões para produtos e processos;
- f. tipo de qualificação/validação;
- g. descrição de processos ou parâmetros a serem monitorados;
- h. requisitos de monitoramento;
- i. tipos de ensaios e medições, condições de medição, amostragem e critérios de aceitação, como, por exemplo, no caso de ensaios em ambiente limpo, o quantitativo e a localização dos pontos de medição, a distância da face do filtro e o estado de ocupação quando o ensaio foi realizado (“em repouso” ou “em operação”);
- j. referências utilizadas, como identificação de normas ISO, NBR ISO, recomendações de sociedades etc.

Deve haver uma descrição de como os resultados serão analisados.

O protocolo deve estar aprovado antes do início da validação propriamente dita, assim como qualquer mudança no protocolo deve ser aprovada antes de ser adotada.

RELATÓRIOS DE QUALIFICAÇÃO E VALIDAÇÃO

Os relatórios devem refletir os protocolos utilizados e contemplar, no mínimo e quando couber:

- a. Título.
- b. Identificação da empresa, quando o serviço for terceirizado.
- c. Identificação do técnico que realizou o ensaio.
- d. Data da realização do ensaio.
- e. Objetivo do estudo.
- f. Referência do respectivo protocolo de validação empregado, o qual deve conter a descrição dos procedimentos e métodos que foram utilizados; o banco de células e tecidos deve manter arquivado o protocolo de validação utilizado.
- g. Identificação clara da localização da área/local ou objeto do ensaio.
- h. Detalhes sobre materiais, equipamentos, programas e ciclos utilizados; inclui a descrição do tipo de cada dispositivo e instrumento de medição utilizado, bem como sua condição de calibração.
- i. Descrição e avaliação dos desvios em relação ao planejado; qualquer não conformidade ocorrida durante o processo de validação deve ser documentada como tal e as ações corretivas podem ser necessárias.

- j. Conclusões e recomendações, particularmente em relação ao monitoramento necessário ou atividades de validação posteriores, se necessário. Os resultados devem ser analisados e comparados com os critérios de aceitação previamente estabelecidos, que devem estar presentes no protocolo de validação. Esses resultados devem atender aos critérios de aceitação. Desvios e resultados fora dos limites devem ser investigados. Caso o estabelecimento aceite os resultados ou os descarte, isto deve ser justificado e, quando necessário, estudos adicionais devem ser conduzidos. A conclusão do relatório deve expressar de forma clara se a qualificação ou validação foi considerada bem-sucedida.
- k. Aprovação formal pelo setor/profissionais responsáveis pelos trabalhos de qualificação e validação; a aprovação do relatório após a revisão final deve, ainda, ser feita pelo responsável pelo setor de garantia da qualidade.

A partir dos relatórios de qualificação e validação, devem ser estabelecidos os limites e critérios a serem adotados na rotina.

REQUALIFICAÇÃO

A requalificação deve ser realizada de acordo com um cronograma definido. A frequência de requalificação deve ser determinada com base em fatores como a análise de resultados relacionados com a calibração, verificação e manutenção.

Deve haver requalificação periódica, bem como requalificação após mudanças (tais como mudanças em sistemas, equipamentos, trabalhos de manutenção e deslocamentos).

A requalificação deve ser considerada como parte do procedimento de controle de mudanças.

REVALIDAÇÃO

Processos e procedimentos devem sofrer revalidação periódica, bem como devem ser revalidados após a realização de mudanças, para garantir que se mantenham capazes de atingir os resultados esperados.

A revalidação deve ser feita de acordo com um cronograma definido, sendo que a sua frequência e extensão devem ser determinadas em uma avaliação de risco e na revisão de dados históricos.

Revalidação periódica

Devem ser realizadas revalidações periódicas, pois mudanças no processo podem ocorrer gradualmente, ao longo de um período de tempo, ou devido ao desgaste do equipamento.

Quando ocorre uma revalidação periódica, devem ser analisados os seguintes fatores: as especificações do produto ou características do processo; os POPs relacionados; os registros (por exemplo, registros de calibração, manutenção e limpeza); os métodos laboratoriais ou analíticos.

Revalidação após mudanças

A revalidação após uma mudança deve ser realizada quando essa mudança for capaz de afetar o processo, o procedimento, a qualidade do produto e/ou as características do produto, devendo ser considerada como parte do procedimento de controle de mudança.

A extensão da revalidação depende da natureza e da significância da mudança.

O banco de células e tecidos deve definir as mudanças consideradas críticas que requeiram revalidação, como por exemplo:

- alteração do fabricante de material utilizado;
- transferência de processo para outra planta física, incluindo mudança de instalações, que influencie o processo;
- alterações do material de embalagem primária (ex.: substituição de plástico por vidro);
- alterações no processo/procedimento ou método de análise (ex.: alterações no tempo de centrifugação; substituição do processo de contagem celular manual pelo informatizado);
- alterações em equipamento (ex.: instalação de novo equipamento, revisões maiores do maquinário ou dos aparatos e quebras);
- alterações na área de processamento/manipulação e sistemas de suporte (ex.: rearranjo de áreas, novo sistema de tratamento de ar);
- aparecimento de tendências de qualidade negativas;
- aparecimento de novas descobertas ou novas tecnologias baseadas no conhecimento corrente;
- alterações em sistemas de suporte.

Alterações de equipamentos que envolvam a substituição do equipamento por um equivalente geralmente não requerem revalidação. Por exemplo, uma bomba centrífuga nova que esteja substituindo um modelo mais antigo não necessariamente implica revalidação.

O banco de células e tecidos deve comprovar que as mudanças não afetam adversamente a qualidade do produto ou as características do processo/procedimento.

CONTROLE DE MUDANÇAS

As mudanças podem ser necessárias para o cumprimento de exigências regulamentares e para garantir a qualidade dos produtos, bem como para atender às propostas de mudanças ou minimizar custos (implementação de melhorias). Uma mudança pode ser definitiva ou temporária (aquela que pode perdurar por um tempo definido, ou por um número de lotes).

Independentemente da natureza da mudança, porém, a mesma deve ser avaliada, documentada e aprovada.

A empresa deve estabelecer um sistema de gerenciamento de mudanças com o objetivo de manter sob controle as alterações que venham a ter impacto sobre equipamentos qualificados ou componentes de um equipamento, bem como sobre sistemas e processos já validados, podendo ou não ter influência na qualidade dos produtos fabricados.

O gerenciamento de mudanças implica na adoção de POP que defina de que maneira as mudanças serão realizadas, bem como estabeleça as ações a serem tomadas, prevendo a necessidade e a extensão da (re)qualificação e (re)validação a serem realizadas, uma vez avaliada a necessidade das mesmas.

O POP para implementação de uma mudança deve descrever as etapas a serem seguidas, incluindo:

a. Elaboração.

Na etapa de elaboração das mudanças, deve estar descrita a proposta de mudança propriamente dita e sua respectiva justificativa. Qualquer setor do banco pode solicitar, desde que formalmente, uma mudança.

b. Avaliação da mudança.

A avaliação deve ser realizada pelo setor de qualidade do banco de células e tecidos, prevendo-se todas as ações necessárias para a implantação da mudança e observando-se sua interface com as demais áreas. Devem ser definidos o responsável por cada ação e a data prevista de conclusão;

A mudança deve ser avaliada quanto aos seguintes aspectos:

- impacto na qualidade do produto;
- necessidade da realização de novos processos de (re)qualificação e ou (re)validação;
- alteração de especificações (por exemplo, parâmetros ou critérios de qualidade e segurança do produto) e documentos;
- realização de novo treinamento de pessoal.

c. Aprovação/reprovação.

A etapa de aprovação/reprovação deve ser realizada por pessoa devidamente qualificada e autorizada, observando o resultado da avaliação conduzida, bem como os demais aspectos operacionais. Deve ser dada atenção especial aos casos de reprovação, uma vez que esses registros (“solicitação” e respectiva “avaliação”) não devem ser descartados, mas mantidos durante um período de tempo determinado pelo estabelecimento.

d. Execução.

Durante a etapa de execução da mudança, os responsáveis têm o papel de observar o cumprimento das ações previstas, juntamente com os prazos preestabelecidos.

e. Monitoramento.

Uma vez concluída a mudança, faz-se necessário o monitoramento de todos os aspectos que possuam interface com a mudança proposta. Tal monitoramento deve ser devidamente documentado.

O processo de controle de mudanças pode ser adaptado ou alterado, de acordo com o tipo de mudança envolvida e as peculiaridades do processo em questão.

CALIBRAÇÃO

Os equipamentos e instrumentos dotados de uma função de medida crítica devem ser capazes de alcançar a exatidão requerida e de atender às especificações exigidas. Para isso, eles devem ser rotineiramente verificados e, quando for o caso, calibrados a intervalos específicos, de acordo com uma periodicidade definida, a fim de poder garantir o controle de eventuais desvios. Normalmente, o manual do equipamento contém a descrição de sua verificação e calibração.

Exemplos de equipamentos e instrumentos críticos, passíveis de calibração, são: sensores de temperatura (em refrigeradores, ambientes etc.) e outros sensores, pipetas, balanças, dispositivos de medição de tempo.

Entre cada período de calibração é necessária a realização de verificações intermediárias, quer seja de forma cíclica (diária, semanal, mensal etc.), quer em caso de dúvida, sobre um eventual desvio do equipamento ou instrumento.

Verificação é o conjunto de operações que estabelece se os valores medidos por um equipamento correspondem aos valores medidos por este mesmo equipamento quando se usam padrões. As verificações são feitas no próprio estabelecimento. Por exemplo: as “calibrações” diárias, realizadas em peagômetros utilizando padrões de pH 4,0, 7,0 e 11,0, são na verdade verificações.

Os dispositivos utilizados para a verificação, tais como os pesos-controle (ou pesos- padrão) usados para a verificação de balanças, devem ser certificados quanto à precisão (com teste em relação a um padrão conhecido). Se a verificação consiste em utilizar um método de medição de comparação com um segundo dispositivo, então deve ser definido o desvio máximo permitido entre as duas medidas.

O banco de células e tecidos deve realizar e manter registro das datas, dos resultados e dos responsáveis pelas verificações efetuadas.

Relatórios de ensaio e certificados de calibração

Os resultados de cada ensaio, calibração ou séries de ensaios ou calibrações devem ser relatados com exatidão, clareza, objetividade e sem ambiguidade, normalmente por meio de um relatório de ensaio ou de um certificado de calibração. O relatório ou certificado deve incluir toda a informação necessária à interpretação dos resultados do ensaio ou calibração e toda a informação requerida pelo método utilizado.

O Boletim Informativo de Tecnovigilância (BIT) 06/2004/Anvisa apresenta o item 5.10 (Apresentação de Resultados) da Norma NBR ISO/IEC 17025/2001*, que trata dos Requisitos Gerais para Competência de Laboratórios de Ensaio e Calibração e explicita as informações que devem estar contidas em um relatório de ensaio ou certificado de calibração (disponível em: www.anvisa.gov.br/divulga/public/tecnovigilancia/bit/2004/06_04.pdf).

* A edição atualizada da NBR ISO/IEC 17025/2005 cancela e substitui a edição de 2001; no entanto, a edição de 2005 não apresenta alterações quanto às informações constantes no BIT 06/2004.

Rastreabilidade dos padrões de medição

A calibração deve ser efetuada com padrões de medição rastreáveis ou, na ausência destes, de acordo com um protocolo validado pelo estabelecimento.

Rastreabilidade da medição, segundo a NBR ISO/IEC 17025:2005:

- “Todo equipamento utilizado em ensaios e/ou em calibrações, incluindo os equipamentos para medições auxiliares, que tenha efeito significativo sobre a exatidão ou validade do resultado do ensaio, calibração ou amostragem, deve ser calibrado antes de entrar em serviço”.
- “Para laboratórios de calibração, o programa de calibração do equipamento deve ser projetado e operado de forma que assegure que as calibrações e medições feitas pelo laboratório sejam rastreáveis ao SI (Sistema Internacional de Unidades)”.

A excelência em termos de laboratórios que realizam análise de ensaio e calibração é conseguida por meio de laboratórios certificados conforme a NBR ISO/IEC 17025:2005.

Desta forma, esta norma, apesar de não estabelecer a obrigatoriedade de certificação do Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia (Inmetro) para os laboratórios que analisam os instrumentos de calibração, exige que as calibrações utilizem padrões rastreáveis ao Sistema Internacional de Unidades.

Além dos laboratórios credenciados pelo Inmetro na referida norma, há ainda aqueles credenciados pelas redes metrológicas dos estados, que possuem padrões rastreáveis à Rede Brasileira de Calibração (RBC) e, nesse sentido, também são aptos para a calibração de equipamentos de medição.

REFERÊNCIAS

AGENCE FRANÇAISE DE SÉCURITÉ SANITAIRE DES PRODUITS DE SANTÉ. Ministère du Travail, de l'Emploi et de la Santé. *Décision du 27 octobre 2010 définissant les règles de bonnes pratiques relatives à la préparation, à la conservation, au transport, à la distribution et à la cession des tissus, des cellules et des préparations de thérapie cellulaire.*

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. ABNT NBR ISO/IEC 17025. *Requisitos gerais para competência de laboratórios de ensaio e calibração.* 2005.

AUTORIDADE PARA OS SERVIÇOS DE SANGUE E TRANSPLANTAÇÃO. Ministério da Saúde de Portugal. *Manual de Boas Práticas.* Unidades de Colheita, Bancos de Tecidos e Células, Unidades de Aplicação. Lisboa, 2011.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Gerência-Geral de Inspeção e Controle de Medicamentos e Produtos – GGIMP. *Guias relacionados à Garantia de Qualidade.* Brasília, 2006.

_____. Anvisa. *Resolução da Diretoria Colegiada - RDC 17*, de 16 de abril de 2010. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos.

_____. Ministério da Indústria, Comércio Exterior e Serviços. Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia – Inmetro. *Portaria 232*, de 8 de maio de 2012. Adota, no Brasil, a 1ª edição luso-brasileira do Vocabulário Internacional de Metrologia – Conceitos fundamentais e gerais e termos associados (VIM 2012).

MORETTO, Lauro D.; CALIXTO, J. *Boas Práticas de Fabricação: Guia de Autoinspeção na Indústria Farmacêutica*, v. 8.1. São Paulo: Sindusfarma, 2011.

PHARMACEUTICAL INSPECTION CONVENTION/PHARMACEUTICAL INSPECTION CO-OPERATION SCHEME – PIC/S. *Guide to Good Manufacture Practice for Medicinal Products – Annex 15 Qualification and Validation*. PI 009-9. 2009.

_____. *Recommendations on Validation Master Plan - Installation and Operational Qualification - Non-sterile Process Validation - Cleaning Validation.* PI 006-3. 2007.

RESOLUÇÕES SANITÁRIAS DE BANCOS DE CÉLULAS E TECIDOS (ver Anexo B).

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. *Fortieth Report of the WHO Expert Committee on specifications for pharmaceutical preparations - WHO Technical Reports Series 937*, Annex 4 (Supplementary guidelines on good manufacturing practices: validation), 2006.

_____. *Forty-fifth report of the WHO Expert Committee on specifications for pharmaceutical preparations - WHO Technical Reports Series 961*, 2011.



Capítulo 9

Infraestrutura física e gestão de equipamentos

Marília Rodrigues Mendes Takao²

Glaucia Pacheco Buffon²

²Agência Nacional de Vigilância Sanitária

A infraestrutura física de um banco de células e tecidos, incluindo as instalações e o espaço físico de trabalho, deve ser localizada, concebida, construída, adaptada e mantida de forma a estar sempre em conformidade com as atividades e os procedimentos que serão realizados, seguindo os objetivos da garantia da qualidade no intuito de minimizar os riscos associados às atividades realizadas.

CONCEPÇÃO E INSTALAÇÃO DA INFRAESTRUTURA FÍSICA DO BANCO DE CÉLULAS E TECIDOS

Ao conceber um banco de células e tecidos e atribuir-lhe um determinado número de atividades, é necessário prestar atenção especial às condições suscetíveis de provocar problemas de segurança e ocorrência de não conformidades, sobretudo àquelas relacionadas abaixo:

- fluxo intenso de atividades;
- atividades com grandes volumes de material biológico ou altas concentrações de microrganismos;
- superlotação de pessoal e equipamentos;
- infestação de vetores de pragas;
- entradas não autorizadas;
- fluxos relacionados a material biológico e amostras, a materiais e reagentes, a profissionais e resíduos, e a pacientes, quando couber, por exemplo, no caso dos bancos de células e tecidos germinativos;
- formação de aerossóis;
- formação de turbulência de ar que possa prejudicar o sistema de operação de determinado equipamento ou instalação, como, por exemplo, turbulências que interfiram na manutenção do *status* de cabines de segurança biológica, módulos de fluxo unidirecional ou classificação de salas ou áreas.

Ao se analisar um projeto ou uma estrutura física já montada, é importante estar atento às seguintes características:

- o espaço deve ser amplo e necessário para empreender as atividades laboratoriais de forma segura;
- as paredes, o teto e o pavimento devem ser lisos, fáceis de limpar, impermeáveis e resistentes a produtos químicos e desinfetantes normalmente utilizados em laboratórios. O pavimento deve ser antiderrapante;
- o mobiliário deve ser robusto, com alguma resistência a choques mecânicos. O espaço entre bancadas, câmaras e equipamentos e debaixo destes deve ser acessível para a limpeza e a manutenção;

- as bancadas devem ser impermeáveis e resistentes a desinfetantes, ácidos, álcalis, solventes orgânicos e calor moderado. As cadeiras também devem ser de material impermeável e de fácil limpeza;
- a iluminação deve ser adequada a todas as atividades e deve evitar reflexos e brilho indesejáveis. Não são permitidas janelas que se abrem para o exterior nos ambientes técnicos e laboratoriais, no almoxarifado ou em outros locais de guarda de materiais de uso técnico e laboratorial, sendo que as janelas existentes devem ser lacradas/vedadas;
- o espaço de armazenamento de materiais a serem utilizados em determinado ambiente deve ser apropriado para guardar o material de uso corrente e evitar material amontoadado nas bancadas e passagens. Deve igualmente ser previsto, caso necessário, um espaço de armazenagem em longo prazo (almoxarifado), localizado fora do ambiente laboratorial;
- espaço e meios para manuseio seguro e armazenagem de solventes, material radioativo e gás comprimido e liquefeito, caso necessário;
- instalações, fora do ambiente laboratorial, para guardar roupas e objetos pessoais, sanitários e locais para comer, beber e descansar;
- portas com painéis transparentes, proteção antifogo adequada e de preferência com um sistema de fecho automático;
- sistemas de segurança para combate a incêndios e emergências elétricas;
- é essencial dispor de um abastecimento seguro de água de boa qualidade;
- a existência de um plano emergencial em caso de falha do sistema de energia elétrica, conforme previsto em legislação. Além disso, o banco de células e tecidos deve observar as instruções do fabricante dos equipamentos e mapear os equipamentos críticos com relação à exigência ou necessidade de uso de *nobreak*, como, por exemplo, para a câmara de resfriamento programado de células (equipamento de congelamento gradual).

O estabelecimento deve comprovar a adequação das instalações elétricas e emergenciais e suas respectivas manutenções às especificações da legislação de bancos de células e tecidos, por meio de documentos (laudos ou certificados de instalação e validação das instalações) devidamente instruídos, assinados e datados por técnicos ou firmas legalmente habilitados pelo Conselho Regional de Engenharia, Arquitetura e Agronomia (Crea) local, com a anotação de responsabilidade técnica (ART) do responsável pela manutenção do sistema elétrico e do gerador.

O acionamento do gerador pode ser solicitado como forma de complementar a análise no sistema emergencial de energia elétrica. É possível, ainda, realizar uma inspeção visual na casa de máquinas; neste caso, sugere-se verificar a presença de materiais em desuso ou alheios, bem como a presença de sujidades.

- os lavatórios devem ter acionamento automático ou ser acionados com o cotovelo ou o pé;
- as cabines de segurança biológica devem ser instaladas de forma que as flutuações de ar da sala não interfiram em seu funcionamento, devendo as mesmas permanecer distantes e/ou em posição não frontal a portas e áreas movimentadas;

- no planejamento das instalações, devem ser considerados sistemas de ventilação que proporcionem um fluxo de ar sem que haja uma recirculação para outras áreas internas da edificação;
- a área administrativa deve ser localizada fora da área laboratorial, a não ser que haja previsão em contrário na legislação específica vigente.

SALA E ÁREA DE PROCESSAMENTO E PRESERVAÇÃO

A concepção, as características principais e a forma de condução dos testes de qualificação (qualificação de instalação, de operação e de *performance*) em salas e áreas de processamento e preservação de células e tecidos são expostos nos Capítulos 8 e 10 deste guia; já os detalhes sobre a atividade de processamento e de preservação estão descritos no Capítulo 20.

SALA OU ÁREA DE CRIOPRESERVAÇÃO E/OU ARMAZENAMENTO

O detalhamento sobre o processo de criopreservação e armazenamento está descrito nos capítulos 20 e 21 deste guia.

A área de armazenamento somente pode ser estabelecida no interior de uma sala ou de um ambiente técnico ou laboratorial se esta sala ou ambiente não exigir estrutura de ambiente limpo, conforme estabelece o Capítulo 10.

INSTALAÇÕES DE CRIOPRESERVAÇÃO COM NITROGÊNIO LÍQUIDO

A organização geral dessas instalações deve ser feita de forma a permitir a livre circulação dos profissionais, favorecer o acesso aos dispositivos de segurança e facilitar as manipulações ao redor e nos recipientes criogênicos. Os perigos nestas salas ou áreas e os EPIs necessários para uso nesses locais devem ser devidamente identificados, por meio de sinalização correspondente. Devem existir, ainda, POPs que definam as normas de acesso às instalações e as medidas a serem adotadas em caso de acidentes e de acionamento de alarmes (mais detalhes no Capítulo 12 deste guia).

De acordo com a legislação sanitária, se o estabelecimento possuir sistema de armazenamento de células e tecidos em tanques de nitrogênio líquido, ou se houver um sistema de segurança de nitrogênio para congelador mecânico, a sala de criopreservação/armazenamento deve contar com:

- a. Piso revestido por material de fácil manutenção e resistente a baixas temperaturas e a fortes cargas.
- b. Visualização externa do seu interior.
- c. Porta(s) de acesso com abertura do interior para o exterior, equipada(s) com um dispositivo antipânico, a fim de permitir a evacuação rápida dos usuários.

- d. Sistema de exaustão mecânica para diluição dos traços residuais de nitrogênio que promova a exaustão forçada de todo o ar da sala de criopreservação e armazenamento, com descarga para o ambiente externo do prédio.

O sistema de exaustão mecânica deve manter uma vazão mínima de ar total de 75 (m³/h)/m².

O estabelecimento deve manter o sistema de exaustão em funcionamento contínuo enquanto houver funcionários em atividade no local (funcionários das áreas técnicas do banco de células e tecidos, funcionários da limpeza, técnicos em manutenção e outros), independentemente da obrigatoriedade da presença de sensores de nível de oxigênio ambiental e alarmes, uma vez que pode ocorrer falha ou pane em um ou outro sistema, com o conseqüente risco à saúde dos profissionais.

Caso o estabelecimento opte por desligar o sistema de exaustão mecânica durante o período em que não há atividade de pessoal no local, é necessário que haja o conhecimento do tempo de recuperação do ar ambiente para níveis seguros, após a ligação da exaustão. Os POPs devem ser claros quanto ao tempo a decorrer entre a ligação da exaustão e a entrada de pessoal na sala de criopreservação/armazenamento.

As grelhas de captação do sistema de exaustão mecânica devem ser instaladas próximas ao piso, visto que o nitrogênio, por ser mais denso que o oxigênio, acumula-se na parte inferior da sala. O ar de reposição deve ser proveniente dos ambientes vizinhos ou suprido por insuflação de ar exterior e com filtragem mínima com filtro classe G1 (filtro grosso, apenas para filtração de partículas maiores); filtros com classes maiores poderão vir a ser exigidos quando das revisões da legislação sanitária e, neste caso, o inspetor deve ficar atento a tais alterações. A entrada de ar novo de compensação deve ser realizada, idealmente, através de orifícios localizados na parte superior da sala, distribuídos, se possível, sobre a fachada oposta das bocas de exaustão, de modo a assegurar a renovação eficaz da atmosfera do local e a evitar a existência de áreas estáticas.

- e. Sensor do nível de oxigênio ambiental com alarmes sonoro e visual, interno e externo à sala de criopreservação e armazenamento.

Estes detectores devem ser calibrados, no mínimo, uma vez por ano.

O banco de células e tecidos deve avaliar a necessidade de:

- Existência de um ou mais sensores de nível de oxigênio ambiental (oxímetros), de acordo com a configuração e a área da sala. Estes devem ser colocados nas áreas menos ventiladas e a uma altura inferior à altura habitual das vias respiratórias (entre 1 e 1,10 metros), perto dos locais de passagem, na proximidade de fontes de vapores, e à distância de saídas de exaustão e de entradas de ar. O número de detectores é definido em função da configuração e do volume da sala, sendo recomendável uma sonda por fração de 50 m³.

As saídas de exaustão de ar, localizadas em locais mais baixos, devem ser capazes de acionar um mecanismo de exaustão mais potente em situações de diminuição da concentração de oxigênio. Da mesma forma, deve existir um alarme sonoro e visual, o qual é acionado sempre que uma operação provoque uma evaporação de nitrogênio líquido que conduza a um conteúdo de oxigênio igual ou inferior a 19%. A entrada nas áreas nestas condições deve ser interdita quando o teor de oxigênio for inferior a 19%, salvo em situações de emergência. Este valor representa uma margem de segurança quando relacionado ao valor crítico definido pela Norma Regulamentadora 15 (NR15) - Atividades e Operações Insalubres.

O Anexo 11 da NR 15 considera o nitrogênio como asfixiante simples e não impõe limites de exposição; entretanto, no ambiente de trabalho, deve-se garantir que a concentração mínima de oxigênio seja de 18% em volume. As situações nas quais a concentração de oxigênio estiver abaixo deste valor são consideradas de risco grave e iminente. Em caso de superexposição ao nitrogênio, pode ocorrer asfixia, sendo que os sintomas são náuseas e pressão na testa e nos olhos, podendo ainda haver perda de consciência e morte.

- Interligação entre os alarmes sonoros e visuais dos sistemas de vigilância do teor de oxigênio ambiental e um sistema de vigilância contínua, o qual deve permitir, se necessário, alertar os profissionais encarregados de intervir nestas áreas, assim como os serviços de socorro e/ou assistência.

O banco de células e tecidos deve realizar e registrar, rotineiramente, conforme definido em POPs, as verificações do bom funcionamento do sensor de oxigênio ambiental e o acionamento dos alarmes.

- f. quando aplicável, alarmes sonoro e visual ou outro sistema de segurança, que alertem para possíveis falhas no suprimento de nitrogênio líquido ou do equipamento de armazenamento;

Para produtos armazenados em nitrogênio líquido, o monitoramento da temperatura não tem que ser contínuo, mas em intervalos determinados pelo estabelecimento, para assegurar que os níveis de nitrogênio líquido não caiam abaixo dos limites definidos, entre as medições. Estudos de validação podem ser especialmente importantes para determinar o nível limite de nitrogênio para que ocorra o acionamento de alarmes ou alerta de funcionário do setor, assim como para garantir que este nível permita, em tempo hábil, o resgate dos produtos ou o desencadeamento de uma ação corretiva antes que as temperaturas caiam o suficiente para comprometer a viabilidade e a funcionalidade dos produtos.

Contêineres ou tanques de nitrogênio líquido que não possuam dispositivo de controle e registro contínuos do nível de nitrogênio, ou *displays* adaptados a sensores que indiquem a temperatura interna, devem ter seu nível de nitrogênio monitorado e registrado. Ao se determinar o nível de nitrogênio líquido por meio de procedimento manual, o banco de células e tecidos deve definir, mediante justificativa, o intervalo de tempo entre cada medição – por exemplo, duas a três vezes por semana ao invés de períodos menores, como diariamente, a cada período do dia ou a cada quatro horas. Deve-se evitar o escape de nitrogênio em fase de vapor que ocorre durante a abertura do tanque, bem como o carreamento de agentes contaminantes ao nitrogênio líquido por meio do sistema de medição, geralmente régua não estéril. Ao inserir instrumentos de medição no interior do contêiner, deve-se tomar cuidado no sentido de evitar esbarrões e quedas das embalagens dos produtos no fundo do tanque.

- g. termômetro para monitoramento de temperatura ambiental, que indique valores máximo e mínimo.

Salvo em situação particular, definida pelo banco de células e tecidos, a temperatura no local deve ser mantida em $+21^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ (de 18°C a 24°C), a fim de evitar uma condensação sobre as partes mais frias dos equipamentos criogênicos.

Deve existir POP que defina as medidas a adotar em caso de acidentes ou acionamento de alarmes.

Precauções no manuseio e na estocagem

Apesar de o nitrogênio ser um gás inerte, em concentrações muito elevadas ele é asfixiante e, portanto, deve ser estocado em uma área bem ventilada. Em sendo inodoro, nunca se saberá, através do olfato, se houve ou não vazamento.

O nitrogênio líquido deve somente ser armazenado em tanques criogênicos especialmente desenhados para este fim.

Cuidados na utilização de cilindros de nitrogênio:

- os cilindros não devem ser colocados onde exista o risco de entrarem em contato com um circuito elétrico, pois um curto-circuito sobre o cilindro pode ocasionar um aquecimento localizado muito elevado, comprometendo a resistência da parede do mesmo;
- como devem ser evitados impactos, os cilindros devem ser sempre fixados adequadamente, de forma a evitar quedas acidentais.

Nunca se deve manusear nitrogênio líquido sem a assistência de uma pessoa treinada; em caso de dúvidas, deve-se solicitar assistência do fornecedor.

RDC 50, DE 21 DE FEVEREIRO DE 2002

A Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) 50 da Anvisa, de 2002, que dispõe sobre o Regulamento Técnico para planejamento, programação, elaboração e avaliação de projetos físicos de estabelecimentos assistenciais de saúde, não referencia, especificamente, os aspectos de projetos físicos ou as instalações de bancos de células e tecidos. Não obstante, conforme a legislação sanitária de bancos de células e tecidos, essa RDC deve ser seguida como referência no que for comum entre estes estabelecimentos e os estabelecimentos assistenciais de saúde, por exemplo: programa básico de instalações elétrica e eletrônica, hidrossanitárias e hidráulicas, instalações contra descarga elétrica, instalações de gases medicinais, instalações de climatização, condições de segurança contra incêndio, biossegurança em laboratórios, entre outros.

Normas complementares devem ser utilizadas para estabelecer os parâmetros de avaliação de projetos, de acordo com o que for aplicável ao fluxo de atividades e à rotina de funcionamento dos bancos de células e tecidos. As principais legislações e outras referências complementares sugeridas são as seguintes:

- RDC 51, de 6 de outubro de 2011 – Dispõe sobre os requisitos mínimos para análise, avaliação e aprovação dos projetos físicos de estabelecimentos de saúde no Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS) e dá outras providências;
- ABNT/NBR ISO 14644-4 - Salas limpas e ambientes controlados associados - Parte 4: Projeto, construção e partida;
- ABNT/NBR 7256 - Tratamento de ar em estabelecimentos assistenciais de saúde (EAS) - Requisitos para projeto e execução das instalações;
- RDC 17, de 16 de abril de 2010 – Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos;
- Manual de Segurança Biológica em Laboratórios – 3ª edição, OMS/2004.

Devem ser observadas as alterações à RDC 50, de 2002, conforme as RDCs 307, de 14 de novembro de 2002, e 51, de 2011.

A RDC 50, de 2002, encontra-se em processo de revisão durante a confecção deste guia. Quando da publicação de outra resolução que a substitua, orienta-se que sejam observadas as alterações quanto ao disposto na resolução atual.

GESTÃO DE EQUIPAMENTOS

O banco de células e tecidos deve implementar a gestão de seus equipamentos com o objetivo de, quando bem realizada, possibilitar a otimização do uso desses equipamentos, o aumento de sua vida útil, a redução dos custos com manutenção e as consequentes paradas indesejáveis, agregando segurança e qualidade aos processos de trabalho.

Durante a inspeção, o inspetor deve ser capaz de evidenciar a implantação da gestão de equipamentos, como também verificar se o banco de células e tecidos possui todos os equipamentos e instrumentos mínimos necessários ao seu funcionamento. A listagem dos equipamentos mínimos encontra-se descrita nos roteiros de inspeção dos estabelecimentos, ressaltando-se que o inspetor deve avaliar a necessidade dos equipamentos, de acordo com as atividades realizadas.

A constatação da presença dos equipamentos deve ser realizada tanto visualmente quanto por meio de uma lista escrita, atualizada, dos equipamentos disponíveis. É importante que esta listagem contenha as características de todos os equipamentos: suas especificações, funcionamento, *status* de qualificação, manutenção e localização.

Todas as intervenções associadas a um equipamento, tais como operações de verificação, calibração, qualificação, requalificação, manutenção (preventiva e corretiva) e controle, devem ser planejadas antes da sua realização e registradas.

Para cada equipamento, devem existir documentos relativos aos seguintes elementos técnicos:

- nome, modelo, origem e série ou referência do equipamento;
- finalidade;
- especificações funcionais e técnicas;
- data de início da sua atividade;
- contatos do fornecedor e responsáveis pela manutenção;
- condições de instalação;
- duração e condições de garantia do fornecedor;
- procedimentos a serem realizados em situações de avaria;
- comportamento dos profissionais em caso de incidentes;
- formas de verificação e manutenção, e respectiva periodicidade;

- instruções de limpeza;
- controles que devem ser realizados, sua periodicidade e os responsáveis.

Se não for possível dispor de todas estas informações no formato de lista, o banco deve mantê-las disponíveis de modo organizado e com fácil acesso.

MANUTENÇÃO DE EQUIPAMENTOS

Manutenção preventiva

É a manutenção programada para manter o equipamento dentro das condições normais de utilização, com o objetivo de que sejam minimizadas as possibilidades de ocorrência de defeitos por desgaste ou envelhecimento de seus componentes.

Ministério da Saúde, 2012

As manutenções preventivas de todos os equipamentos (e instrumentos) críticos suscetíveis de terem um impacto direto ou indireto sobre a qualidade das células e tecidos devem ser realizadas com periodicidade definida e registrada.

Essas manutenções devem ser discriminadas por meio de um plano de manutenções (pode ser por meio de uma planilha padrão, por exemplo) para cada tipo de equipamento. O plano para execução destas operações deve ser estabelecido anualmente e mencionar, no mínimo, as seguintes informações:

- código do equipamento;
- nome do equipamento;
- fabricante;
- série;
- periodicidade das intervenções de manutenção;
- natureza das intervenções a realizar;
- data da última intervenção realizada;
- nome do responsável pela manutenção e, eventualmente, contatos da empresa contratada.

Geralmente, a manutenção preventiva prevista pelo fornecedor discrimina as peças a substituir ou os parâmetros e condições a verificar, em detalhes.

Manutenção corretiva

É a manutenção realizada por meio de reparos de defeitos funcionais ocorridos durante a utilização do equipamento.

Ministério da Saúde, 2012

Em situações de avaria, o equipamento que aguarda conserto ou remoção deve ser retirado da área de atividade ou rotulado como fora de utilização. As reparações devem ser realizadas, na medida do possível, no exterior da área de atmosfera controlada.

Deve existir POP que descreva todas as ações a serem adotadas a fim de assegurar a continuidade da atividade nas melhores condições de segurança para os produtos. A intervenção deve ser devidamente registrada na ficha de manutenção, conforme observado a seguir.

Ficha de manutenção

Qualquer intervenção, preventiva ou corretiva, deve ser objeto de um relatório técnico datado e assinado, justificando a intervenção e descrevendo o tipo de desvio ao funcionamento constatado, se for o caso, assim como as eventuais ações corretivas postas em prática. Estes documentos devem ser devidamente arquivados.

Para cada intervenção devem ser registradas na ficha de manutenção (pode ser por meio de um *check list*, por exemplo), no mínimo, as seguintes informações:

- código e nome do equipamento;
- local do equipamento (setor do estabelecimento);
- data da intervenção;
- data da próxima intervenção agendada;
- natureza da intervenção realizada (rol de verificações, limpeza ou troca de peças, calibração);
- nome do operador e da empresa de manutenção especializada, se for o caso.

Quando a verificação do equipamento tem de ser realizada em um ambiente de atmosfera controlada, suspeitando-se que as condições de higiene necessárias ou de esterilidade não se mantêm no decorrer das operações, esse ambiente deve ser objeto de uma limpeza profunda, e de controles ambientais, microbiológicos e de partículas antes da realização de uma nova atividade.

Condições particulares da instalação de equipamentos

Os equipamentos, especialmente os da cadeia de frio destinados à conservação de células e tecidos ou ao armazenamento de reagentes, devem ser devidamente identificados e dispostos em áreas que sejam beneficiadas por um sistema de ventilação ou de climatização, para evitar

superaquecimento. O banco de células e tecidos deve observar as condições para as instalações, conforme as instruções do fabricante.

A legislação vigente exige que, para alguns equipamentos críticos, como os de conservação de células e tecidos – entre eles os refrigeradores, congeladores e ultracongeladores, os tanques criogênicos e as incubadoras de CO₂ –, os dispositivos de monitorização contínua de temperatura, do nível de nitrogênio líquido e do nível de CO₂ sejam associados a alarmes sonoros e visuais.

Para os equipamentos que não dispõem de um registrador automático, os registros de temperatura, nível de nitrogênio e CO₂ devem ser efetivados manualmente, em intervalos de tempo definidos.

O banco de células e tecidos deve definir em POP os limiares de disparo para cada dispositivo de alarme. Esses dispositivos devem ser verificados periodicamente quanto ao seu funcionamento. É necessário que os alarmes sejam audíveis e visíveis localmente. Por questão de segurança, alguns estabelecimentos, quando não dispõem de pessoal de vigilância fora dos horários de funcionamento, optam por ter seus dispositivos de alarme interligados a uma central de vigilância contínua; geralmente, trata-se de um dispositivo acoplado a um sistema de telefonia com discagem automática para os números de telefones de pessoas predefinidas, em caso de disparo do sistema de alarme.

Em caso de falha mecânica ou deficiência na alimentação elétrica dos equipamentos críticos, devem ser estabelecidos procedimentos de emergência a fim de evitar qualquer variação de temperatura ou nível de CO₂ além dos valores-limite previamente definidos. Esses procedimentos devem definir as condições e as circunstâncias de transferência dos produtos para outro equipamento, bem como os limites de alerta e os prazos de ação.

Recomenda-se que alguns equipamentos críticos, como a câmara (incubadora) com atmosfera de CO₂ do banco de células e tecidos germinativos, o tanque criogênico do banco de sangue de cordão umbilical, o ultracongelador do banco de tecidos – considerando-se sobretudo o porte do estabelecimento e suas condições financeiras – estejam presentes em duplicata, em caso de quebra, manutenção preventiva ou limpeza do equipamento em uso.

O estabelecimento deve avaliar e descrever quais equipamentos ou instrumentos devem estar presentes em duplicata.

As instalações e os equipamentos do banco de células e tecidos – por exemplo, o equipamento que libera gás ou nitrogênio, os tanques de armazenamento, os ultracongeladores, entre outros, não devem perturbar o bom funcionamento e o desempenho das salas e áreas limpas. Por conseguinte, não podem ser instalados na sala de processamento ou em uma parte contígua do ambiente limpo se este não estiver separado por uma antecâmara.

QUALIFICAÇÃO

As instalações ou equipamentos cujas características condicionam ou têm influência direta na qualidade das células e tecidos, ou na segurança dos profissionais, devem estar claramente identificados e estão sujeitos a qualificação para o fim a que se destinam: qualificação de instalação (QI), qualificação de operação (QO) e qualificação de *performance* ou desempenho (QP).

No caso particular de um equipamento concebido especificamente para o estabelecimento, a validação é complementada previamente por uma qualificação de desenho ou projeto (QD).

Exemplos de equipamentos e instalações que devem ser qualificados:

- salas ou áreas classificadas;
- cabines de segurança biológica;
- incubadoras;
- *freezers*;
- câmaras de resfriamento controlado;
- instalações de nitrogênio líquido com aporte de nitrogênio automatizado;
- outros definidos em POP do estabelecimento.

Cada instalação e equipamento qualificado devem ser objeto de uma documentação descritiva, que deve ser atualizada sempre que ocorrerem alterações e que inclui:

- plano das instalações, com indicação da localização do equipamento;
- lista dos materiais necessários à realização da atividade;
- lista de critérios/parâmetros ou exigências do utilizador;
- protocolos de qualificação;
- relatórios de qualificação e os dados obtidos;
- conclusão, onde são definidas: as condições de utilização do equipamento, demonstrando que corresponde à utilização para a qual é previsto; o número máximo de profissionais que podem operar simultaneamente o equipamento dentro das instalações; outras especificações previstas para o bom funcionamento das atividades.

Esta documentação deve ser datada e assinada pela pessoa encarregada da realização da qualificação, e aprovada pela pessoa responsável.

A qualificação e a validação das instalações não devem ser confundidas com a manutenção e o acompanhamento regular do desempenho do ambiente.

O Capítulo 8 aborda outros detalhes sobre o tema.

O Guia para Elaboração do Plano de Gestão de Equipamentos para Serviços de Hematologia e Hemoterapia, do Ministério da Saúde (2012) traz informações relevantes que podem ser utilizadas por todos os tipos de estabelecimentos de saúde (disponível em: bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/elaboracao_plano_gestao Equipamentos_servicos_hematologia_hemoterapia).

REFERÊNCIAS

AGENCE FRANÇAISE DE SÉCURITÉ SANITAIRE DE L'ENVIRONNEMENT ET DU TRAVAIL. *Risques sanitaires liés à l'utilisation de l'azote liquide*, 2008.

AGENCE FRANÇAISE DE SÉCURITÉ SANITAIRE DES PRODUITS DE SANTÉ. Ministère du Travail, de l'Emploi et de la Santé. *Décision du 27 octobre 2010 définissant les règles de bonnes pratiques relatives à la préparation, à la conservation, au transport, à la distribution et à la cession des tissus, des cellules et des préparations de thérapie cellulaire*.

AUTORIDADE PARA OS SERVIÇOS DE SANGUE E TRANSPLANTAÇÃO. Ministério da Saúde de Portugal. *Manual de Boas Práticas*. Unidades de Colheita, Bancos de Tecidos e Células, Unidades de Aplicação. Lisboa, 2011.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. *Resolução da Diretoria Colegiada - RDC 50*, de 21 de fevereiro de 2002. Dispõe sobre o Regulamento Técnico para planejamento, programação, elaboração e avaliação de projetos físicos de estabelecimentos assistenciais de saúde.

_____. Anvisa. *Resolução da Diretoria Colegiada - RDC 17*, de 16 de abril de 2010. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos.

_____. Anvisa. *Resolução da Diretoria Colegiada - RDC 51*, de 6 de outubro de 2011. Dispõe sobre os requisitos mínimos para a análise, avaliação e aprovação dos projetos físicos de estabelecimentos de saúde no Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS) e dá outras providências.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. *Guia para elaboração do plano de gestão de equipamentos para serviços de hematologia e hemoterapia*. Brasília, 2012. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/elaboracao_plano_gestao Equipamentos_servicos_hematologia_hemoterapia>.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE - OMS. *Manual de Segurança Biológica em Laboratórios*. 3. ed. 2004. Disponível em: <<http://www.who.int/csr/resources/publications/biosafety/BisLabManual3rdwebport.pdf>>.

RESOLUÇÕES SANITÁRIAS DE BANCOS DE CÉLULAS E TECIDOS (ver Anexo B).

Capítulo 10

Sistemas de tratamento de ar em bancos de células e tecidos

Nélio César de Aquino²

Marília Rodrigues Mendes Takao²

²Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Os sistemas de tratamento de ar – muitas vezes referenciados pela sigla Avac (aquecimento, ventilação e ar condicionado) ou, em inglês, HVAC (*heating, ventilation and air conditioning*) – possuem um papel importante na qualidade das células e tecidos para fins terapêuticos. Esses sistemas, além de oferecerem proteção ao produto durante etapas de processamento e preservação, também fornecem condições confortáveis e seguras aos profissionais.

Desenhos dos sistemas de tratamento de ar influenciam significativamente o projeto de arquitetura de uma planta física, uma vez que tais sistemas devem estar diretamente vinculados à posição, à localização e ao dimensionamento de áreas técnicas ou laboratoriais, antecâmaras e portas. É necessário que se leve em conta, também, no projeto de áreas técnicas ou laboratoriais e respectivos sistemas de tratamento de ar, a criticidade dos produtos que nelas serão processados, preservados ou criopreservados e armazenados.

Portanto, o planejamento é uma etapa essencial na idealização de um projeto arquitetônico, já que alterações pós-construção, além de dispendiosas, dificultam e por vezes inviabilizam o cumprimento integral das Boas Práticas em Bancos de Células e Tecidos.

A prevenção das contaminações cruzada, microbiana ou de qualquer outra fonte é uma consideração essencial a ser feita durante a elaboração de um projeto para a construção de um sistema de tratamento de ar. Parâmetros importantes relacionados aos sistemas de tratamento de ar que podem afetar a qualidade das células e tecidos durante as etapas de processamento ou preservação, tais como temperatura, umidade, diferenciais de pressão e renovação e limpeza do ar, devem ser adequadamente projetados, controlados e monitorados.

SISTEMA DE TRATAMENTO DE AR

Principais normas técnicas sobre sistemas de tratamento de ar

A norma vigente da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT) que regulamenta as atividades de condicionamento de ar é a NBR 16401. Essa norma, que possui diferentes partes, é aplicável a instalações de sistemas de ar condicionado em geral e, nos dispositivos não conflitantes, também aos sistemas de condicionamento de ar especiais, tais como de salas limpas, regidos por outras normas. Como normas específicas relevantes, destacam-se a NBR ISO 14644, que trata de testes a serem realizados na construção e na manutenção de ambientes (salas ou áreas) limpos, e a NBR 7256, que dispõe sobre tratamento de ar em estabelecimentos assistenciais de saúde.

Os padrões para projeto, construção e certificação de cabines de segurança biológica (CSBs) são definidos pela norma internacional NSF/ANSI 49 - 2014 (*NSF International Standard/ American National Standard for Biosafety Cabinetry*), largamente adotada como referência pelos principais fabricantes deste tipo de equipamento. Não há, ainda, uma norma técnica brasileira dedicada a cabines de segurança biológica. Ressalta-se que, embora a norma ISO 14644 não se aplique a CSBs e, portanto, não deva ser considerada como base para a certificação destes equipamentos, a metodologia ISO 14644 pode ser utilizada para a quantificação de partículas no interior de uma CSB.

Com relação aos isoladores, algumas referências para qualificação e uso incluem: ISO/DIS 14644-7; *Classification of Containment Enclosures*: ISO 10648-2; *Design and Validation of Isolator Systems for the Manufacturing and Testing of Health Care Products, Technical Report 34* – *PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, de 2001. Detalhes específicos referentes aos isoladores não serão abordados neste capítulo.

Além das normas técnicas, as Resoluções da Diretoria Colegiada (RDCs) da Anvisa específicas de bancos de células e tecidos tratam, em seus meandros, da qualidade do ar requerido para o abastecimento de áreas utilizadas no processamento, na preservação ou criopreservação e no armazenamento de células e tecidos. Portanto, as normas da ABNT e demais normas aplicáveis devem ser utilizadas em complemento às resoluções sanitárias publicadas pela Anvisa, e não devem ser consideradas isoladamente ou mesmo se sobrepor às RDCs quando houver dispositivos conflitantes.

Sistema de tratamento de ar

Um sistema de tratamento de ar é uma tecnologia destinada a proporcionar conforto e também qualidade do ar interior aceitáveis em ambientes fechados.

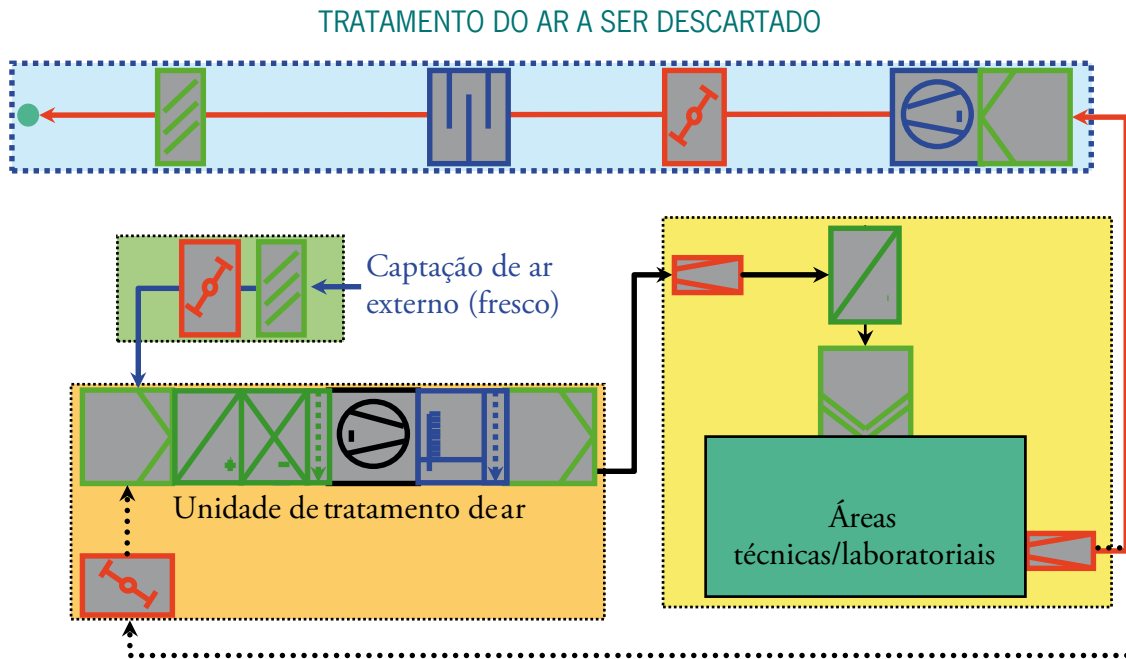
A qualidade do ar interior depende da contaminação do ar exterior (ar “fresco” que entra no edifício), da eficiência do sistema Avac em remover contaminantes do ar e das atividades realizadas nas áreas internas (poluição causada por materiais de construção, equipamentos, pessoas, sistemas energéticos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

O projeto e a especificação dos sistemas de tratamento de ar ficam normalmente a cargo de engenheiros especialistas, porém, devido às regras sanitárias específicas, é particularmente importante que outros profissionais, principalmente aqueles que exerçam atividades relacionadas à garantia da qualidade e às atividades técnicas, participem da concepção dos projetos de estabelecimentos de saúde.

Para atender aos requisitos de qualidade de ar em ambientes técnicos/laboratoriais, várias funções estão associadas aos sistemas de tratamento de ar, tais como aquecimento, arrefecimento, umidificação, renovação, filtragem, ventilação e desumidificação. Os sistemas podem ainda incluir outras funções, tal como a de pressurização do ar no interior de determinado espaço. Todas as máquinas que atendam aos sistemas de ar condicionado devem promover temperatura, umidade, movimentação, nível de ruído, renovação e grau de pureza do ar aceitáveis para os ambientes condicionados.

De forma geral, os sistemas de tratamento de ar utilizados para o abastecimento de plantas físicas em bancos de células e tecidos podem ser divididos em subsistemas. Os principais subsistemas, do ponto de vista das boas práticas, estão representados na Figura 1 e serão discutidos em detalhes neste capítulo.

Figura 1. Principais subsistemas de um sistema de tratamento de ar.



Captação de ar externo (ar fresco)

A captação do ar atmosférico deve ser feita em local distante de quaisquer tipos de fontes de contaminação ou calor, tais como ruas sem calçamento, torres de resfriamento de água, chaminés e escapes de motores de combustão, e de pontos de descarte de ar contaminado proveniente de outras áreas produtivas. O descuido com esse requisito gera problemas com a qualidade do ar tratado, danos no sistema de tratamento de ar (principalmente nos elementos filtrantes) e possível aumento no consumo de energia. A entrada do duto de captação de ar deve ser projetada de forma a prevenir, por meio de barreiras físicas, o ingresso de insetos e partículas de grandes dimensões no sistema.

Desta forma, durante a concepção do projeto de uma planta produtiva, devem ser consideradas as posições da tomada de ar fresco que irão abastecer o sistema de tratamento de ar.

Unidade de tratamento de ar

Uma unidade de tratamento de ar (UTA) é um dispositivo usado para condicionamento e circulação de ar, como parte de um sistema de tratamento de ar.

A maioria das UTAs consiste numa grande caixa metálica que contém um ventilador mecânico, elementos de aquecimento e arrefecimento (resfriamento), elementos de filtragem, atenuadores de ruído e grelhas de admissão e saída de ar. Geralmente elas estão conectadas a dutos de distribuição, captação e retorno de ar. Várias funções-chave de um sistema Avac são realizadas pelas UTAs, destacando-se a ventilação, a troca de calor (aquecimento e arrefecimento), a umidificação, a desumidificação e as etapas de filtração do ar.

Ventilação

As principais funções da ventilação são fornecer ar limpo (ar “fresco”) e, assim, garantir a movimentação e a renovação adequadas do ar, de forma a atender às necessidades dos ocupantes e a diluir e remover os contaminantes gerados no interior das salas, além de contribuir para a criação e a manutenção de diferenciais de pressão entre as áreas.

Desumidificação e umidificação

As funções de desumidificação e de arrefecimento do ar são realizadas frequentemente de forma simultânea, nos trocadores de calor das UTAs.

Devem ser evitados umidificadores, se possível, uma vez que eles podem se tornar fontes de contaminação, promovendo o crescimento microbiano. Quando requerida, a umidade deve ser fornecida por meios como a injeção de vapor. Contudo, uma avaliação do risco da possibilidade de contaminação de produtos deve ser feita quando for requerido vapor para fins de umidificação. Nos casos em que a utilização de umidificadores for imprescindível, o vapor não poderá conter hidrazina ou outras substâncias anticorrosão nocivas à saúde ou danosas aos produtos. Os filtros de ar não devem ser localizados imediatamente depois dos umidificadores, uma vez que a umidade pode favorecer o crescimento bacteriano na sua superfície. Os sistemas de umidificação devem ser de fácil acesso para manutenção e monitoramento, e somente materiais à prova de corrosão devem ser utilizados.

Não é recomendada a utilização de umidificadores do tipo de bandeja aquecida, uma vez que neste sistema há a permanência de água morna estagnada, que é uma fonte potencial para crescimento de microrganismos. Outros umidificadores, tais como sistemas de evaporação, atomizadores e *sprays* d'água, não devem ser usados porque também oferecem risco de contaminação microbiana.

Filtros

A filtragem do ar está sempre presente em sistemas Avac, com o objetivo de prover ar com níveis aceitáveis de contaminantes particulados ao interior de uma instalação. O grau de pureza do ar pode ser obtido através da correta utilização de filtros nas UTAs, nos dutos de abastecimento e retorno e também na tomada de ar exterior. O dimensionamento correto do sistema de filtragem é determinante para o estabelecimento de padrões de limpeza de áreas e para a redução de partículas no ar a níveis aceitáveis.

Os filtros possuem diferentes classificações, que estão relacionadas com suas eficiências e com os tipos de testes realizados pelos seus fabricantes.

Tabela 1. Comparação entre a nomenclatura utilizada para a classificação de filtros em diferentes normas e versões.

EN 779:2002 ABNT NBR 16401:2008 ABNT NBR 7256:2005		EN 779:2012 ABNT NBR 16101:2012	
Nomenclatura	Eficiência (%)	Nomenclatura	Eficiência (%)
G1	$50 < Am < 65$	G1	$50 \leq Am \leq 65$
G2	$65 < Am < 80$	G2	$65 \leq Am < 80$
G3	$80 < Am < 90$	G3	$80 \leq Am < 90$
G4	$90 < Am$	G4	$90 \leq Am$
F5	$40 < Em < 60$	M5	$40 \leq Em < 60$
F6	$60 < Em < 80$	M6	$60 \leq Em < 80$
F7	$80 < Em < 90$	F7	$80 \leq Em < 90$
F8	$90 < Em < 95$	F8	$90 \leq Em < 95$
F9	$95 < Em$	F9	$95 \leq Em$

Am – arrastância média; Em – eficiência média.

Nota: tabela apenas ilustrativa, uma vez que não foram levadas em consideração as diferenças entre os ensaios realizados para fins de determinação da eficiência dos filtros.

Tabela 2. Comparação entre diferentes versões das normas para as diferentes nomenclaturas e valores de eficiência (valores globais).

EN 1822:2002		EN 1822:2009	
Nomenclatura	Eficiência (%)	Nomenclatura	Eficiência (%)
H10	> 85	E10	> 85
H11	> 95	E11	> 95
H12	$> 99,5$	E12	$> 99,5$
H13	$> 99,95$	H13	$> 99,95$
H14	$> 99,995$	H14	$> 99,995$

Nota: tabela apenas ilustrativa, uma vez que não foram levadas em consideração as diferenças entre os ensaios realizados para fins de determinação da eficiência dos filtros.

As nomenclaturas utilizadas para filtros são diretamente relacionadas aos métodos empregados nos testes de eficiência. Dessa forma, referir-se apenas a eficiência dos filtros pode levar a equívocos, como, por exemplo, diferentes valores de eficiência para o mesmo filtro como resultado da utilização de métodos de ensaio diferentes em. Assim sendo, as nomenclaturas de filtros devem ser sempre claramente descritas em procedimentos operacionais padrão (POPs), devendo-se utilizar preferencialmente as classificações definidas nas versões vigentes da EN 779 (NBR 16101) e da EN 1822 (sem versão brasileira).

- Classificação dos filtros grossos, médios e finos

É frequente a menção, em normas de ensaios de filtros de ar, que os resultados obtidos pelo fabricante (pré-venda) não podem ser considerados como previsões de comportamento dos filtros em campo, isto é, eles não podem ser tomados como verdadeiros para prever a eficiência ou a vida útil durante o uso normal de um filtro em uma determinada instalação. A função principal desses ensaios é avaliar o desempenho de filtros produzidos por diferentes fabricantes (utilizando, por vezes, tecnologias e materiais diferentes), em condições padronizadas.

A norma NBR 16101 descreve os ensaios para a classificação de filtros grossos, médios e finos. Os filtros médios (classe M), que foram introduzidos na atualização dessa norma feita em 2012, apresentam eficiência intermediária entre os filtros grossos e finos.

A determinação da eficiência de filtros grossos (G1, G2, G3 e G4) é feita por meio da avaliação da sua capacidade de retenção (em massa) de um pó padronizado introduzido no túnel de ensaio, o aerossol DEHS – *DiEtilHexilSebacato*, utilizado para gerar partículas em concentrações apropriadas e faixas de diâmetros predominantemente entre 0,2 μm e 3 μm . O pó padronizado é utilizado, neste caso, para acelerar a saturação do filtro, visando atingir a perda de pressão final do ensaio de maneira mais rápida. Para a classificação dos filtros nas classes de eficiência média (M5 e M6), este ensaio é suficiente. No entanto, para a classificação dos filtros finos em F7, F8 e F9, deve ser realizado o ensaio do meio filtrante sem carga eletrostática.

O relatório do ensaio apresenta diversas informações importantes e, por este motivo, deve ser considerado como uma ferramenta fundamental para a seleção dos filtros de ar e deve ser objeto de avaliação pelo banco de células e tecidos quando do recebimento dos filtros adquiridos. Este documento deve trazer informações tais como modelo, dimensões do filtro ensaiado, classe de filtragem e eficiência.

- Classificação dos filtros absolutos

Com a publicação da norma NBR 16401, que tornou obsoleta a NBR 6401, deixou de existir uma norma brasileira para a classificação dos filtros absolutos (HEPA). Dessa forma, tornou-se frequente o uso da norma europeia EN 1822, atualizada em 2009, que trata do método de ensaio e classificação dos filtros EPA e HEPA. A novidade desta norma em relação à versão anterior foi a alteração da antiga categoria de filtros HEPA (do inglês *high efficiency particulate air*), que foi subdividida em filtros HEPA e em uma nova categoria de filtros, os EPA (*efficient air filters*) – Tabela 2.

Diferentemente dos filtros grossos, médios e finos, os filtros HEPA devem ser ensaiados após a instalação (testes em campo). Estes ensaios buscam detectar vazamentos no filtro, na selagem do filtro, na gaxeta de vedação e na estrutura de sustentação onde o filtro é montado.

- Monitoramento e trocas de pré-filtros

Os sistemas de tratamento de ar utilizados no abastecimento dos ambientes técnicos/laboratoriais possuem, normalmente, uma sequência de filtros instalados. Os filtros de menor eficiência são comumente chamados de pré-filtros e os filtros com maior eficiência (por exemplo, filtros HEPA) de filtros finais. A função dos pré-filtros é proteger o filtro de maior eficiência contra sua rápida saturação. Portanto, os pré-filtros são importantes para o correto funcionamento do sistema e devem fazer parte de um programa de monitoramento periódico, de forma a garantir que eles cumpram com seu papel.

O monitoramento dos pré-filtros é feito visualmente e também com o auxílio de medidores de diferenciais de pressão (analógicos, digitais ou sistemas supervisórios) que medem a pressão de saturação, um indicativo da quantidade de material particulado depositado no filtro que leva ao aumento da resistência à passagem do ar. Os fornecedores de filtros normalmente indicam um valor máximo de referência para esse parâmetro, sendo que valores mais restritivos podem ser adotados. Atingidos esses valores e não sendo possível a sua limpeza sem comprometimento da eficiência, os filtros devem ser substituídos.

Para estabelecer adequadamente a periodicidade de monitoramento dos filtros, devem ser considerados os dados históricos obtidos durante um período de monitoramento mais intensivo. Sempre que algum desvio for detectado nos filtros, o seu impacto deve ser investigado e registrado.

- Monitoramento e trocas de filtros HEPA

A vida útil dos filtros HEPA depende diretamente das condições ambientais, como o nível de limpeza das salas/áreas atendidas, da contaminação do ar externo, da porcentagem de renovação do ar pelo sistema, das condições da instalação (por exemplo, eficiência dos pré-filtros e vedação dos dutos) e das condições de manutenção da instalação (por exemplo, vigilância e troca dos pré-filtros, manutenção e limpeza da central de tratamento de ar).

Os filtros HEPA devem ser testados pelo banco de células e tecidos para a detecção de possíveis vazamentos. Estes testes são realizados com os filtros instalados; a periodicidade de sua execução deve ser claramente definida em POP. Os filtros HEPA instalados em ambientes limpos devem preferencialmente ser testados anualmente.

Uma vez reprovado no teste de integridade, um filtro HEPA pode ser reparado e testado novamente. Os reparos devem ser feitos de acordo com o recomendado pela EN 1822-4, respeitando-se os limites máximos de superfície reparada e também a superfície máxima de cada reparo individual. Se for adotado um critério alternativo, este deverá ser acordado entre o comprador e o fabricante do filtro, e devidamente justificado por ambos.

Dutos

As unidades de tratamento de ar estão ligadas a dutos de Avac, que distribuem o ar condicionado pelo edifício e retornam o ar de extração às UTAs. No entanto, ocasionalmente, uma UTA pode insuflar e extrair o ar para o espaço a ventilar diretamente, sem passar por dutos.

Os sistemas de dutos de abastecimento e retorno são frequentemente revestidos por mantas térmicas, a fim de evitar o ganho ou a perda de calor do ar tratado. Os dutos, incluindo os utilizados para descarte do ar, devem ser submetidos a um programa periódico de manutenção e limpeza, de forma a garantir a ausência de vazamentos e também que não haja acúmulo de contaminantes no sistema.

Ambientes limpos

Ambientes limpos são considerados salas ou áreas com condições ambientais definidas em termos de contaminação por partículas viáveis e não viáveis. Logo, é fundamental conhecer as fontes e os mecanismos que podem ocasionar contaminação. Alguns fatores como o tipo de instalação, operações de manutenção, processos, presença e atividade de pessoal são

fatores relevantes na geração de contaminação e dispersão de partículas em ambientes limpos. Portanto, nesses ambientes devem ser adotados requisitos adicionais para garantia das suas condições de operação, como o monitoramento ambiental rotineiro de partículas viáveis e não viáveis.

As atividades de processamento e preservação em um banco de células e tecidos devem ocorrer em um ambiente limpo. Esse ambiente limpo pode ser obtido de diversas formas, como, por exemplo, por meio de cabine de segurança biológica (idealmente classe II tipo A), de equipamento ou módulo de fluxo unidirecional, de isoladores ou de sala classificada (normas ISO), com os controles necessários incluindo a determinação de quantidade de partículas viáveis e não viáveis e o monitoramento microbiano ambiental.

Para garantir a qualidade de ambiente limpo em áreas de processamento e preservação de células e tecidos são necessárias medidas tais como: procedimentos de limpeza e desinfecção definidos; infraestrutura física e equipamentos qualificados e monitorados; fluxos adequados de pessoal e materiais; treinamento de pessoal e emprego de paramentação.

A infiltração de ar não filtrado em um ambiente limpo não deve ser uma fonte de contaminação. Portanto, tetos, paredes e sistemas selados de portas e de luminárias devem limitar a entrada e saída de ar. Na medida em que a eficiência do sistema e os níveis de pureza de ar obtidos são dependentes de um projeto correto e dos materiais de acabamento das instalações, os seguintes itens devem ser considerados:

- antecâmaras, vestiários e outros tipos de passagens devem estar disponíveis e fornecer passagens protegidas entre áreas com diferentes condições de limpeza. Estas áreas devem possuir sistemas adequados de insuflamento e extração de ar;
- áreas como antecâmaras, vestiários e passagens devem ser concebidas de modo que as cascatas de pressão necessárias sejam alcançadas e mantidas;
- diagramas detalhados contendo informações sobre cascatas de pressão, orientações de fluxo de ar e fluxo de pessoal e de materiais devem ser elaborados e mantidos atualizados;
- sempre que possível, pessoas e materiais não devem transitar de uma área de maior limpeza para outra de menor limpeza e novamente retornar para áreas de maior limpeza (o trânsito de uma área de menor limpeza para uma área de maior limpeza deve ser feito seguindo procedimentos de troca de paramentação e de descontaminação); e
- a sala/área utilizada como etapa final para paramentação deve, no estado “em repouso”, possuir o mesmo grau de limpeza da área para qual ela conduz.

Requisitos de acabamento

São considerados como acabamentos todos os materiais destinados aos revestimentos, recobrimentos, arremates, compartimentações internas, forros e complementos em geral. Esses acabamentos devem ser especificados pelo banco de células e tecidos atendendo às premissas de utilização que os ambientes limpos determinam.

É importante e imperioso manter os ambientes limpos com baixa concentração de poeira e de partículas. Desta forma, onde os produtos forem expostos ao ambiente, e os ambientes

limpos circundantes, as superfícies interiores (paredes, piso e teto e, portanto, os materiais de acabamento destes) devem ser:

- não geradoras e não retentoras de partículas;
- não favoráveis à proliferação bacteriana;
- revestidas com material liso, impermeável e de superfície não porosa;
- de cantos arredondados, com mínimas saliências, livres de juntas e rachaduras;
- resistentes aos impactos;
- de fácil limpeza e resistentes aos agentes de limpeza e desinfecção, o que requer compatibilidade com agentes químicos e biocidas utilizados;
- resistentes à corrosão atmosférica;
- compatíveis com os processos desenvolvidos;
- estáveis ao longo do tempo.

Os forros, por sua vez, também devem obedecer a critérios de estanqueidade, continuidade e uniformidade.

Há diversos tipos de materiais de acabamento disponíveis comercialmente, que devem ser selecionados considerando as necessidades do processo e também a sua resistência aos procedimentos de manipulação e de limpeza empregados pelo banco de células e tecidos. Alguns exemplos de materiais de acabamento são: aço inox, para revestimento de paredes e bancadas; aço galvanizado pintado, para revestimento de paredes; laminado melamínico (fórmica), para revestimento de paredes e bancadas; epóxi, para revestimento de paredes (tinta) e piso (resina para pisos monolíticos sem emendas); vinil, para revestimento de piso; alumínio anodizado, para revestimento de portas e cantos; vidro, para janelas e divisórias; e silicone, para vedação de juntas.

Vestimenta

A escolha da vestimenta adequada para utilização em um ambiente limpo ou quando se faz intervenções em um ambiente limpo, como é o caso dos trabalhos em cabines de segurança biológica ou equipamentos/módulos de fluxo unidirecional, com número de partículas e contaminantes controlados, é um fator muito importante.

Em um ambiente limpo de um banco de células e tecidos – categorizado como um estabelecimento que exige procedimentos padrão de nível de biossegurança 2 (NB2), conforme disposto no **Capítulo 12 - Biossegurança e higiene**: “a vestimenta deve promover, quando necessário, a proteção do operador em relação aos produtos que estão sendo processados e seus processos, além de minimizar a possibilidade de contaminação do produto pelo operador”.

Os requisitos da vestimenta (tecido, modelo, *performance* e necessidade) devem ser especificados, podendo variar de acordo com os processos realizados no ambiente e a classificação da área. O Quadro 1 traz recomendações de vestimentas, de acordo com as diferentes classes de limpeza.

Quadro 1. Modelos de vestimentas disponíveis, segundo a classe do ambiente limpo.

TIPO DE UNIFORME	ISO 5 E ISO 7 ASSÉPTICO	ISO 8 NÃO ASSÉPTICO
Touca de cabelo	R	R
Luvras barreira	R	AS
Máscara facial	R	AS
Capuz	R	AS
Avental	NR	R
Macacão	R	AS
Calça e camisa	NR	AS
Propé	NR	R
Bota	R	AS
Sapatos especiais	AS	AS

Adaptação da Tabela 2 em: HEAP, B. Sistemas de vestimentas para áreas classificadas e ambientes controlados. Revista SBCC, n. 25, 2006.

AS – aplicação específica, podendo variar de acordo com o processo realizado e avaliação de risco; R – recomendado; NR – não recomendado.

É preciso se certificar de que a vestimenta não é uma fonte de contaminação. Situações como vestimentas com ilhoses oxidados facilitam a aderência da carga microbiana; a gola e os punhos do uniforme devem barrar e efeito “fole” que, pelos movimentos do operador, sopraria o ar contaminado de dentro para fora do macacão diretamente em uma região alvo da atenção do manipulador. Portanto, é necessário que todos os envolvidos com as vestimentas, como os integrantes da garantia da qualidade, os manipuladores e os responsáveis pela lavagem e esterilização das vestimentas possuam treinamento de boas práticas e que os conceitos de controle de contaminação estejam muito bem fundamentados.

O processo de higienização pode ter um impacto significativo nas vestimentas. Ao terceirizar o processo de higienização e, quando aplicável, de esterilização, o estabelecimento deve qualificar o fornecedor deste serviço, por meio de visita à planta física, e acordar os critérios e controles a serem realizados. A empresa terceirizada deve cumprir o plano de qualidade estabelecido pelo contratante.

Os processos de vestir e retirar os uniformes, e a entrada e saída do ambiente limpo, também devem estar descritos em POPs, bem como ser assunto de treinamento específico.

Renovação e recirculação do ar

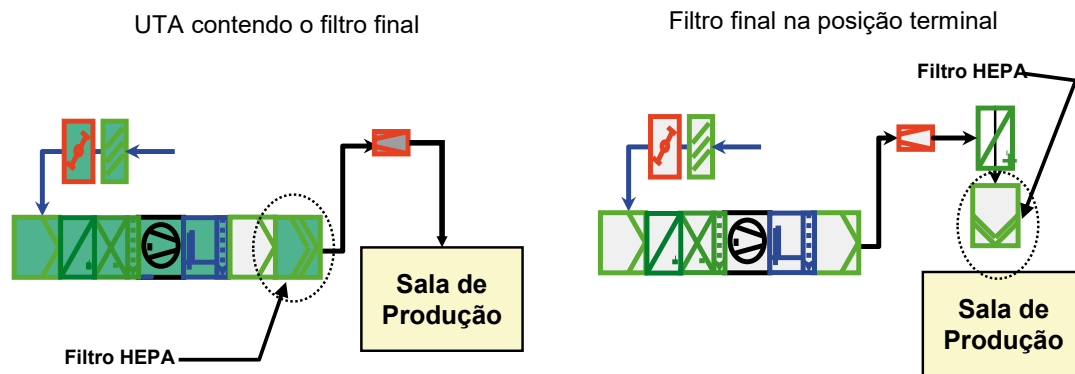
Depois de ser insuflado na área técnica/laboratorial, o ar tratado pode ser totalmente descartado ou ter uma parcela recirculada. A escolha da abordagem a ser adotada deve ser baseada em aspectos de boas práticas e também em razões econômicas e ecológicas.

Nos sistemas que recirculam ar, a porcentagem de ar fresco utilizado para a renovação não deve ser determinada arbitrariamente, devendo-se levar em conta, por exemplo, a quantidade

de ar fresco suficiente para compensar vazamentos da instalação e perda através de sistemas de exaustão, para cumprir os regulamentos legais de construção e para controle de odor.

Não deve haver nenhum risco de contaminação (inclusive por fumaça ou substâncias voláteis) e contaminação cruzada devido à recirculação do ar. Os filtros HEPA instalados no sistema de insuflamento podem estar localizados na unidade de tratamento de ar ou instalados terminalmente (Figura 2).

Figura 2. Posição dos filtros finais do tipo HEPA.



Parâmetros relevantes em um ambiente limpo

A seguir são relacionados os parâmetros relevantes relacionados aos sistemas de tratamento de ar em ambientes limpos, os quais afetam a segurança de produtos e, muitas vezes, dos próprios funcionários.

Número de partículas no ar

A concentração de partículas no ar é um dos elementos mais significativos no controle de risco à qualidade de produtos.

Para cumprimento do disposto nas resoluções de bancos de células e tecidos, preconiza-se que a quantidade de partículas de tamanhos de 0,5 μm e 5 μm deve ser avaliada em salas e áreas limpas, tanto para fins de classificação como também para o monitoramento rotineiro da qualidade do ar que as abastece.

Número de trocas de ar

É o número de vezes que o ar do ambiente é renovado pelo sistema de circulação do ar, durante uma hora. O número de trocas de ar deve ser definido no momento da concepção do projeto do ambiente limpo e é normalmente determinado pelos seguintes fatores:

- quando uma sala ou área requer classificação específica nas condições em repouso ou em operação, a taxa de troca de ar deve ser definida de acordo com a necessidade de limpeza;
- as características do produto processado, por exemplo, liberação de odores, facilidade de contaminação durante as atividades de processamento e preservação (uso de sistema aberto ou fechado) etc.;
- a qualidade e a filtração do ar de alimentação (ar “fresco”);
- a quantidade de partículas liberadas durante o processamento (notadamente em casos de manipulação de tecido ósseo);
- a quantidade de partículas geradas pelos profissionais que trabalham na área;
- a configuração da sala e os locais de insuflamento e exaustão de ar;
- quantidade de ar suficiente para “limpar” o ar da área;
- quantidade de ar suficiente para neutralizar a carga térmica gerada dentro da sala;
- quantidade de ar suficiente para equilibrar as taxas de exaustão;
- quantidade de ar suficiente para manter os diferenciais de pressão requeridos entre áreas.

O número necessário de trocas pode variar significativamente, dependendo da utilização das instalações. Devido a critérios mais rigorosos de limpeza, em ambientes limpos a taxa de trocas de ar deve ser maior que em áreas apenas controladas. As normas técnicas frequentemente adotam um valor de no mínimo 20 trocas por hora, porém, quanto maior for o grau de limpeza do ambiente, maior será o número de trocas de ar necessário.

Padrão do fluxo de ar

Contaminantes presentes dentro de ambientes técnicos/laboratoriais devem ser controlados pela diluição ou pela substituição do ar. Estas funções são realizadas através do insuflamento de ar tratado nas salas/áreas, sendo que o padrão de insuflamento pode ser o unidirecional ou o turbulento.

Normalmente, as CSBs devem prover um padrão de fluxo de ar unidirecional para fornecer proteção ao profissional e também ao produto. Elas também devem promover um ligeiro influxo de ar proveniente da sala onde estão instaladas, de forma a reforçar a contenção. A contenção de partículas dispersadas deve ser demonstrada por meio de testes de padrão de ar (testes de fumaça e de velocidade de fluxo de ar) ou outros testes adequados.

Os sistemas convencionais de fluxo de ar unidirecional utilizados quando uma pureza de ar ISO 5 é requerida têm uma velocidade homogênea de fluxo de ar de cerca de 0,36m/s a 0,54 m/s, a uma distância de 15 cm a 30 cm abaixo do filtro ou sistema distribuidor. A velocidade do ar neste mesmo sistema de fluxo laminar no nível de trabalho não deve ser inferior a 0,36 m/s.

Tipicamente, numa sala/área (classe ISO 6 ou maior) operando com um padrão de ar não unidirecional (turbulento), o ar deve ser introduzido a partir de difusores de teto, localizados próximos à entrada da sala, e extraído na parte dos fundos da sala, preferencialmente em uma

posição baixa. Essas condições proporcionam melhor “limpeza” do ar e devem ser verificadas por meio de testes de visualização do padrão do ar (testes de fumaça).

A posição em que o manipulador permanece em relação à fonte de liberação do fluxo de ar deve ser determinada de forma a assegurar que este profissional não fique no caminho do fluxo de ar, tornando-se uma fonte de contaminação do produto.

Filtros (tipos e posição)

Contaminantes externos devem ser removidos por meio de filtração eficaz do ar de alimentação e também pelo desenho adequado das instalações do ambiente limpo. O grau de filtração do ar desempenha um papel importante na prevenção da contaminação e no controle da contaminação cruzada.

Os tipos de filtros utilizados para diferentes aplicações dependem da qualidade do ar ambiente, do ar de retorno (quando aplicável) e também das taxas de troca de ar.

O banco de células e tecidos deve determinar e demonstrar o uso adequado de filtros em suas instalações. O nível de proteção e de limpeza de ar para diferentes áreas deve ser determinado de acordo com o produto processado e com a legislação específica vigente.

Áreas com classificação ISO 5 a ISO 8 devem ser submetidas a testes de classificação de ambiente.

Em ambientes limpos normalmente são utilizados os filtros descritos no Quadro 2. Ressalta-se, porém, que a sequência de filtros descritos nesse quadro pode não ser adequada a todas as instalações, nomeadamente quando o ar externo captado possui grande quantidade de contaminantes. Nesses casos, deve ser considerada a utilização de filtros mais eficientes. Para a comprovação da adequação da escolha dos sistemas filtrantes, devem ser realizados todos os testes preconizados para a qualificação do ambiente limpo e, posteriormente, testes para fins de requalificação periódica e também o monitoramento ambiental rotineiro.

Quadro 2. Necessidades mínimas de elementos filtrantes para áreas limpas com diferentes graus de limpeza.

CLASSIFICAÇÃO DA ÁREA	FORMA DE OPERAÇÃO DAS ÁREAS	FILTRAÇÃO MÍNIMA RECOMENDADA
ISO 5 (OPERAÇÃO)	Áreas operando com ar recirculado ou 100% renovado;	G4, F8 e H13 (filtro HEPA deve estar instalado terminalmente)
ISO 8 (OPERAÇÃO)	Áreas operando com ar recirculado ou 100% renovado;	G4, F8 e H13 (filtro HEPA pode estar localizado terminalmente ou na UTA)
ISO 8 (REPOUSO)	Áreas operando com ar recirculado mais ar fresco;	G4, F8 e H13 (filtro HEPA pode estar localizado terminalmente ou na UTA)
ISO 8 (REPOUSO)	Áreas produtivas operando com 100% de ar renovado;	G4 e F8
	Sala de fertilização <i>in vitro</i> (FIV) em BCTG	G3 + carvão ativado + F8 *

* RDC 23, de 27 de maio de 2011. O filtro de carvão ativado é necessário no ambiente do banco de células e tecidos germinativos (BCTG) para a filtração de gases voláteis, tóxicos aos oócitos, bem como aos embriões processados e em desenvolvimento neste ambiente.

Temperatura e umidade

Onde apropriado, a temperatura e a umidade relativa devem ser controladas e monitoradas. Devem ser realizados registros periódicos e, se pertinente, devem ser definidos limites de alerta e ação. Essas medidas visam assegurar o fornecimento das condições necessárias à qualidade dos materiais e produtos, ao correto funcionamento de equipamentos e, quando aplicável, ao conforto dos operadores.

A faixa de funcionamento ou tolerância entre os valores mínimo e máximo aceitáveis não deve ser demasiado estreita, uma vez que ela pode ser difícil de ser mantida e aumenta os custos de funcionamento.

Salas ou áreas nas quais produtos que exigem baixa umidade relativa são processados devem possuir paredes e tetos bem selados; a antecâmara também possui a finalidade de auxiliar na manutenção da temperatura e umidade relativa definidas.

Diferencial de pressão e barreiras físicas

Quando se fala em contaminação de produtos por meio do ar, é necessário ter em mente diferentes conceitos, principalmente os relativos às técnicas de controle de contaminação por diferencial de pressão e por barreiras físicas.

Instalações de processamento e preservação/criopreservação devem ser mantidas a uma pressão positiva em relação ao ambiente circundante e este em relação ao ambiente exterior, para limitar a entrada de contaminantes.

O conceito de diferencial de pressão (alta pressão e baixo fluxo de ar entre áreas) é normalmente utilizado em áreas em que há baixa ou nenhuma geração de pó. Esta técnica pode ser utilizada isoladamente ou em combinação com outras técnicas de contenção, como *airlock* de duas portas. Quando adotada, deve ser tomado cuidado para determinar a magnitude do diferencial de pressão, que deve ser suficiente para garantir a contenção de pós e a prevenção de inversão de fluxo, mas não deve ser tão alto que crie problemas de turbulência. Um diferencial de pressão de 10 Pa a 15 Pa é normalmente utilizado para alcançar a contenção entre dois ambientes adjacentes de classes diferentes, embora pressões entre 5 Pa e 20 Pa podem ser aceitáveis. Baixos diferenciais de pressão podem ser aceitos quando antecâmaras do tipo “pia” ou “bolha” são utilizadas para segregar diferentes áreas.

Para garantir que os diferenciais de pressão se mantenham dentro dos valores projetados para o ambiente, devem ser utilizados medidores de pressão devidamente calibrados. Tais instrumentos, preferencialmente, devem ser mantidos fixos em locais de fácil visualização e devem possuir uma faixa e graduação de medição que permitam a leitura adequada dos valores medidos. Faixas de operação de rotina e limites de alerta e ação devem ser estabelecidos e estar disponíveis nos pontos de verificação. Nestas situações, um sistema de codificação colorido (fitas de diferentes cores afixadas no próprio medidor de diferencial de pressão, que indiquem os limites inferior e superior de pressão) pode ser bastante útil. Outra forma comum de monitorar os diferenciais de pressão é por meio de sistemas informatizados centrais.

Antecâmaras podem ser importantes componentes no ajuste e na manutenção de sistemas de diferenciais de pressão e também para limitar a contaminação. Elas são projetadas e usadas para separação de áreas de diferentes graus de limpeza e para fluxo de pessoal e materiais. São classificadas de acordo com seus padrões de fluxo de ar, sendo que há basicamente três tipos: “cascata” (Figura 3), “bolha” (Figura 4) e “pia” (Figura 5).

Figura 3. Antecâmara com padrão do ar tipo “cascata”.

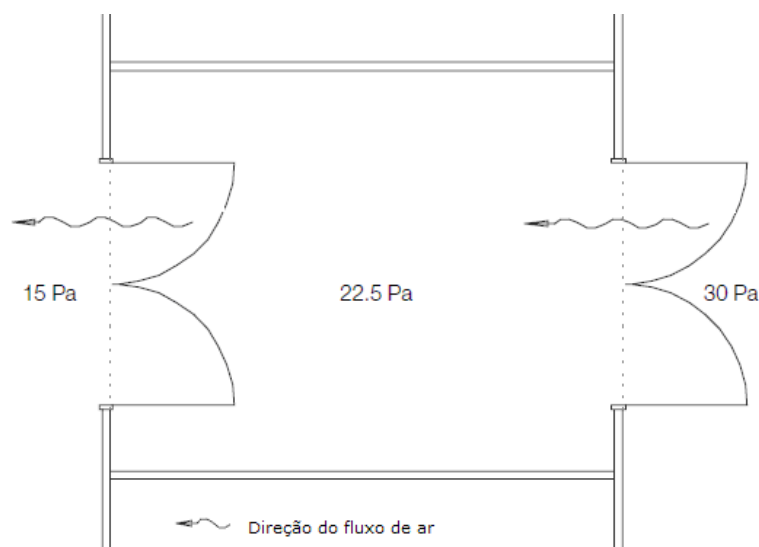


Figura 4. Antecâmara com padrão do ar tipo “bolha”.

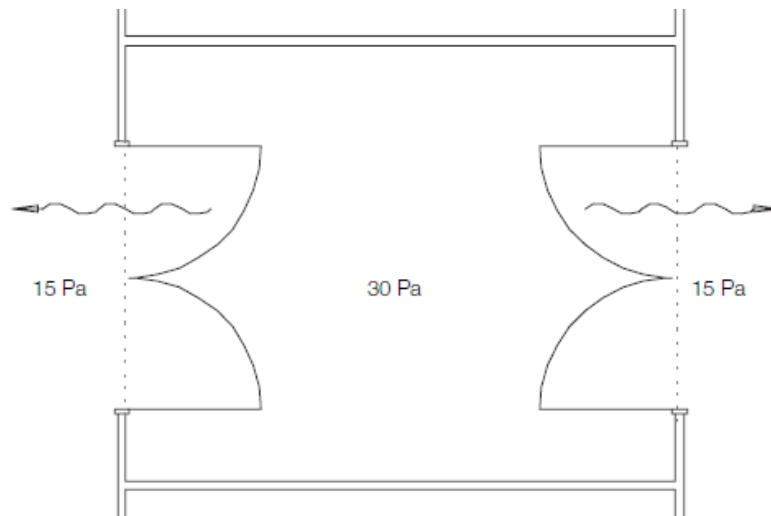
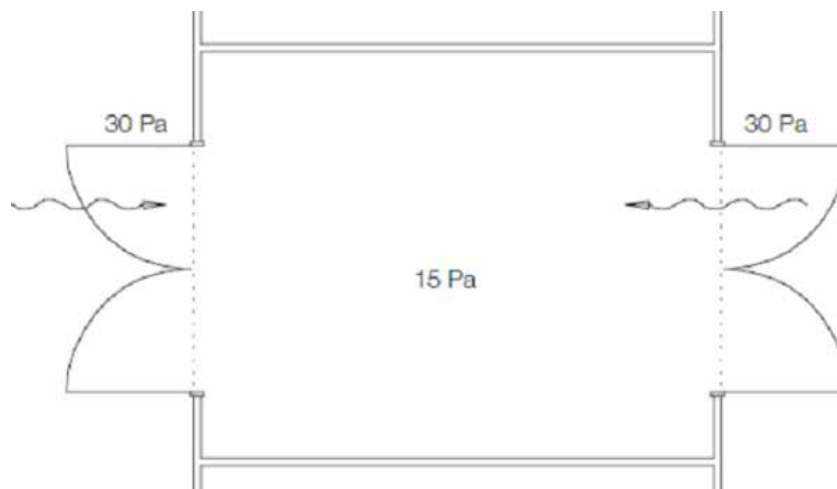


Figura 5. Antecâmara com padrão do ar tipo “pia”.



As portas das antecâmaras devem abrir na direção da área com maior pressão, de forma que, quando fechada, a pressão (juntamente com a fechadura) auxilie a mantê-las fechadas. As portas que abrem na direção da sala com menor diferencial de pressão devem possuir travas fortes o suficiente para manter a porta fechada e evitar que o diferencial de pressão a empurre e a abra. Deve haver um método para controlar que ambas as portas da antecâmara não sejam abertas ao mesmo tempo ou, alternativamente, elas devem ser intertravadas. A determinação de quais portas devem ser intertravadas deve ser objeto de um estudo de avaliação de risco. Caixas de passagens (*pass-through*) de materiais também podem ser usadas para separar duas áreas com diferentes classificações. Há basicamente dois tipos de caixas de passagem: dinâmicas (quando há abastecimento ou extração de ar na própria caixa) e passivas (quando não há insuflamento ou extração de ar). Caixas de passagem dinâmicas podem funcionar como antecâmaras do tipo bolha, pia ou cascata.

Quando apropriado, o banco pode optar por utilizar barreiras impermeáveis (chamadas conceitualmente de barreiras físicas) para prevenir contaminação entre dois ambientes diferentes. Exemplos dessa tecnologia são os sistemas fechados (isoladores e *gloveboxes*).

Microrganismos no ar ou superfícies

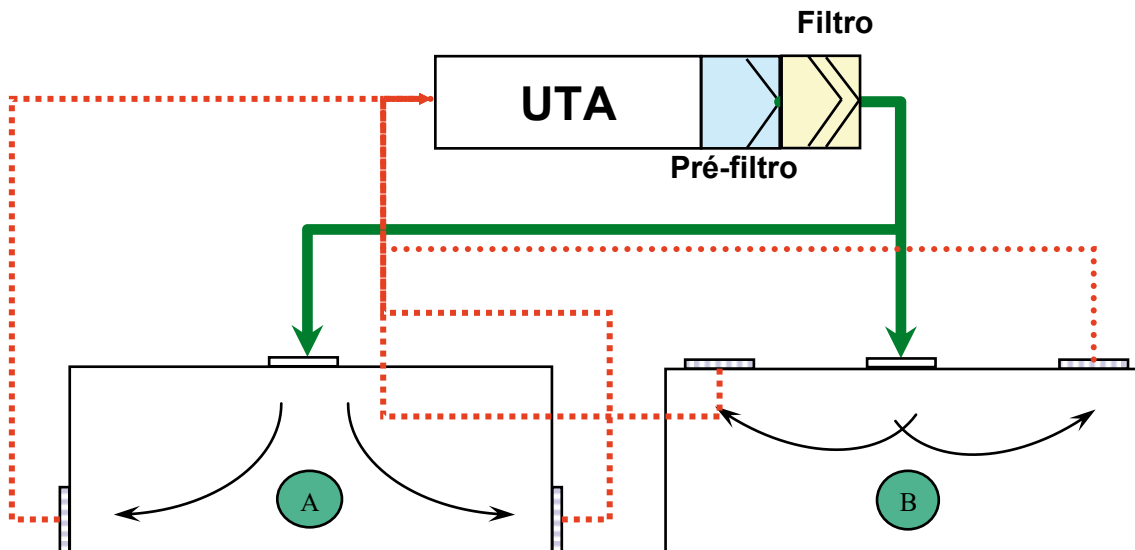
Considerando o risco que a contaminação de células e tecidos com microrganismos oferece aos pacientes receptores, é de particular importância o controle microbiológico de áreas técnicas/laboratoriais. Para tanto, são necessárias instalações que previnam a entrada desses microrganismos carregados pelo ar e outras medidas adequadas, tais como procedimentos de paramentação de operadores e descontaminação de materiais para controlar a quantidade de microrganismos introduzidos nas áreas produtivas.

Exaustão de ar

É preferível que a exaustão do ar insuflado em ambientes limpos seja feita em um nível baixo da sala. Caso contrário, o sistema deve prover um alto número de trocas de ar.

Pontos de captação do ar de exaustão localizados no teto podem ser empregados apenas em áreas com baixa geração de partículas. Essa posição de exaustão não é recomendada para áreas que necessitam de maior grau de limpeza, tais como áreas limpas.

Figura 6. Posições dos pontos de captação do ar de exaustão.



Limpeza e manutenção dos componentes dos sistemas de tratamento de ar

O banco de células e tecidos deve elaborar e implementar um programa de manutenção preventiva, e a execução das atividades definidas nesse programa deve ser registrada. Manuais de operação e manutenção, desenhos esquemáticos, protocolos e relatórios devem estar disponíveis e ser mantidos atualizados, contendo todas as alterações feitas no sistema.

O pessoal de manutenção deve possuir formação adequada. Quando necessário, especialistas ou pessoas devidamente treinadas devem substituir os filtros HEPA por, que devem ser testados para vazamentos depois de instalados. Qualquer atividade de manutenção deve ser avaliada criticamente para determinar seu impacto na qualidade do produto, incluindo possíveis contaminações.

As atividades de manutenção devem ser agendadas para horários em que não há atividades de processamento e preservação de células e tecidos. Como resultado de qualquer paralisação do sistema, deve ser feita uma avaliação de uma eventual necessidade de requalificação.

No Brasil, não estão disponíveis documentos publicados por autoridades reguladoras que definam um plano específico para manutenção, operação e controle de sistemas de tratamentos de ar em bancos de células e tecidos. No entanto, alguns documentos não específicos e direcionados à manutenção de outros sistemas de tratamento de ar podem ser adotados como diretrizes. São eles a Portaria GM/MS 3.523/1998, publicada pelo Ministério da Saúde, e a Resolução RE 9/2003, publicada pela Anvisa. Esta resolução, que define padrões referenciais de qualidade do ar interior em ambientes climatizados artificialmente de uso público e coletivo, apresenta algumas frequências de atividades a serem realizadas (Quadro 3).

Quadro 3. Periodicidade de manutenção dos componentes de sistemas de tratamento de ar, conforme a RE 9/2003.

COMPONENTE DO SISTEMA	PERIODICIDADE
Tomada de ar externo e unidades filtrantes (filtros grossos).	Limpeza mensal ou descarte em no máximo 3 meses.
Bandeja de condensação.	Mensal.
Umidificador e serpentinas de aquecimento e resfriamento.	Desincrustação semestral e limpeza trimestral.
Ventilador.	Semestral.
<i>Plenum</i> de mistura/casa de máquinas.	Mensal.

Ar condicionado de conforto – limitações de uso

Os sistemas de ar condicionado de conforto têm por finalidade proporcionar um ambiente interior cujas condições se mantenham relativamente constantes, dentro de padrões que ofereçam conforto às pessoas apesar das variações meteorológicas exteriores e das cargas térmicas interiores. Seus usos mais frequentes são em residências, comércios, escritórios e automóveis. A maioria desses sistemas utiliza o princípio da expansão direta, que se caracteriza por equipamentos que dispõem de serpentinas onde um fluido refrigerante de alto calor latente é expandido. Nessa mudança de estado, o fluido absorve calor e promove a refrigeração do ar em

contato com as serpentinas. A norma ABNT NBR 6401/80 utilizava o termo “evaporação direta” e a definia como aquela em que “o refrigerante entra em ebulição no próprio trocador de calor, o qual se encontra diretamente em contato com o ar a ser tratado”.

A exemplo dos aparelhos de ar condicionado de janela ou parede e os do tipo *split*, os sistemas de ar condicionado de conforto possuem significativas limitações para serem empregados em áreas de processamento e preservação/criopreservação de células e tecidos. Esses aparelhos normalmente utilizam filtros, tais como os de poliuretano, lã de vidro, microfibras sintéticas ou malha de aço, que não são adequados à obtenção de ar com a qualidade (níveis de partículas e contaminação microbiana) requerida pelos processos referidos. Além disso, favorecem o acúmulo de microrganismos e pó no filtro e não promovem renovação adequada de ar, uma vez que o ar de renovação é proveniente de ambientes externos, sem filtração adequada.

Com o emprego desse sistema, também não é possível criar e controlar diferenciais de pressão entre áreas e, apesar de ele reduzir a umidade do ar, não é eficaz para o seu controle dentro de limites preestabelecidos. Além disso, esses sistemas normalmente não são efetivos para prover e manter um padrão de distribuição homogêneo de temperatura em todo o ambiente onde estão instalados.

Se devidamente justificado mediante uma avaliação de risco que leve em consideração as condições requeridas pelos produtos, materiais e equipamentos (temperatura e umidade) e seu tempo de exposição, esses sistemas podem ser aceitáveis em locais como salas de armazenamento e almoxarifados, entre outros.

Qualificação e requalificação do sistema de tratamento de ar

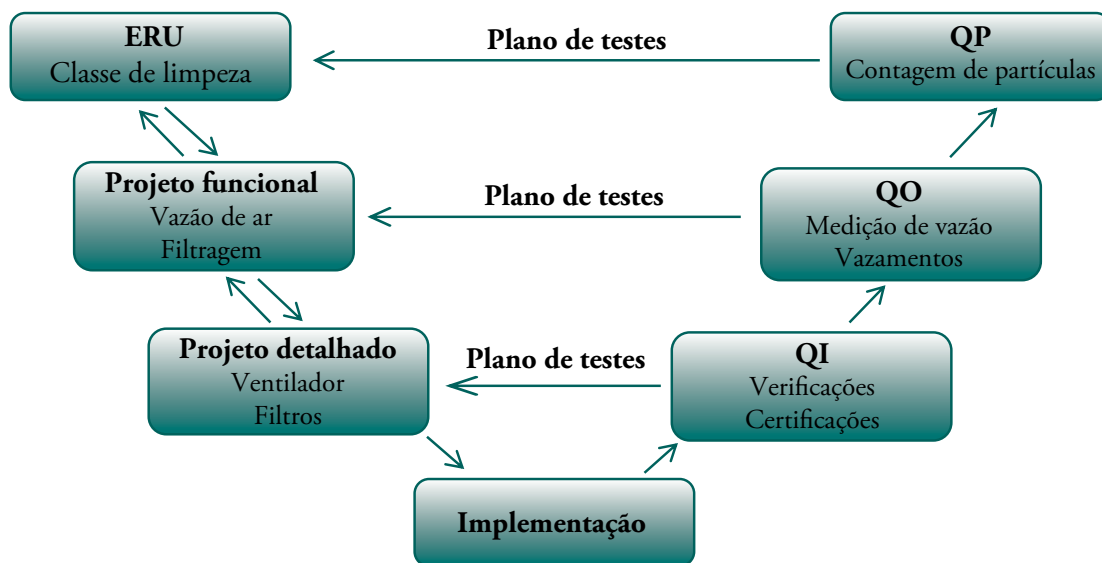
Qualificação

Considerando o conteúdo do **Capítulo 8 - Validação, qualificação e calibração**, uma abordagem baseada em risco deve ser adotada para identificar os requisitos mínimos para a qualificação do sistema de tratamento de ar, tendo em vista as células e os tecidos processados/preservados pelo banco e os processos desenvolvidos nas áreas técnicas/laboratoriais.

A qualificação do sistema de tratamento de ar deve ser descrita em um plano mestre de validação (PMV). Devem ser definidas e documentadas a natureza e a extensão da qualificação, assim como os respectivos protocolos de testes a serem seguidos, os resultados obtidos e as conclusões. Também devem ser anexados aos registros de qualificação os desenhos das UTAs, desenhos das áreas técnicas/laboratoriais, desenhos contendo informações sobre os diferenciais de pressão entre diferentes áreas, desenhos das áreas contendo informações sobre onde são alocados os dispositivos de contagem de partículas e demais pontos de amostragem, etc.

As etapas da qualificação do sistema de ar devem incluir as qualificações do desenho ou projeto (QD), instalação (QI), operação (QO) e *performance* ou desempenho (QP). As etapas de qualificação devem seguir uma ordem de implementação: por exemplo, as verificações e certificações da QI devem ocorrer anteriormente às medições e ensaios da QO, que devem ocorrer anteriormente aos ensaios da QD; em assim sendo, quanto antes forem detectados problemas, mais cedo serão efetuados ajustes e alterações, com menor gasto de tempo e de recursos financeiros. Um modelo clássico para a colocação em prática do plano de qualificação é o Modelo V – Figura 7, embora outros modelos possam ser adequados.

Figura 7. Modelo V exemplificativo para plano de qualificação de sistema de tratamento de ar.



Legenda: ERU – Especificações e requisitos do usuário; QI – Qualificação de instalação; QO – Qualificação de operação; QP – Qualificação de *performance* ou desempenho.

Fonte: International Society for Pharmaceutical Engineering (ISPE).

Os parâmetros críticos e não críticos devem ser determinados por meio de uma análise de risco para todos os componentes do sistema de tratamento de ar, incluindo seus subsistemas e seus dispositivos de controle. Qualquer parâmetro ou mesmo algum componente do sistema que possa afetar a qualidade do produto deve ser considerado como crítico e incluído no processo de qualificação. Sistemas considerados como não críticos e seus componentes não necessariamente exigem qualificação.

Uma avaliação precisa e fundamentada para a diferenciação entre os parâmetros críticos e não críticos é necessária para evitar que a qualificação se torne desnecessariamente complexa ou não cumpra com as necessidades mínimas do processo e do produto. Um exemplo dessa abordagem está descrito a seguir.

Exemplo: *A condição de limpeza das salas de processamento e a preservação de células e tecidos é considerada crítica e, por isso, as taxas de renovação do ar e os filtros HEPA devem ser considerados parâmetros críticos e exigem qualificação. Os componentes como o ventilador que gera o fluxo de ar e os filtros grossos e finos não são parâmetros críticos, e podem não exigir qualificação operacional. Nestes casos, um programa de manutenção e monitoramento adequado é suficiente.*

Deve haver um procedimento descrevendo a forma de avaliação do impacto de mudanças no sistema de tratamento de ar, assim como em seus componentes e controles, que possam afetar parâmetros críticos.

A condição do projeto, as faixas normais de operação, os limites de alerta e de ação devem ser definidos e ser realistas. Resultados fora dos limites especificados (por exemplo, desvios acima dos limites de ação) devem ser documentados formalmente e seus impactos devidamente investigados.

Para uma instalação em um banco de células e tecidos, com base em uma avaliação de risco, alguns dos parâmetros típicos do sistema de tratamento de ar que devem ser qualificados podem incluir:

- temperatura;
- umidade relativa do ar;
- fornecimento de quantidades de ar para todos os difusores;
- retorno de quantidades de ar ou exaustão do ar;
- diferenciais de pressão entre diferentes áreas;
- padrões de fluxo de ar;
- velocidades de fluxo unidirecional;
- velocidade dos sistemas de contenção;
- testes de penetração de filtros HEPA;
- contagem de partículas;
- taxas de limpeza das salas (renovação do ar);
- contagem de contaminantes microbianos no ar e em superfícies;
- operação de remoção de pó; e
- sistema de alerta ou alarme.

O Quadro 4 fornece vários testes que devem ser considerados para fins de qualificação de salas e módulos de fluxo unidirecional, e o Quadro 5 refere a qualificação de CSB Classe II, ambos com as referências a serem seguidas nas suas conduções. O banco deve possuir documento que especifique quais os ensaios obrigatórios ou primários (necessários para a certificação e a classificação da limpeza do ar), e quais os ensaios opcionais (que fornecem informações a respeito da instalação, embora não a certifiquem) que devem ser realizados em cada tipo de ambiente limpo, por exemplo, para a sala limpa, para a CSB etc.

Quadro 4. Testes que podem ser requeridos para a qualificação de um sistema de tratamento de ar de sala e módulo de fluxo unidirecional.

PARÂMETRO TESTADO	PROCEDIMENTO PARA O TESTE
<p>Teste de contagem de partículas (para verificar o grau de limpeza de salas ou áreas limpas)</p>	<p>Os resultados obtidos pelos equipamentos contadores de partículas devem ser impressos e anexados aos registros de qualificação. Os números e o volume de amostras de coletas devem estar em conformidade com a norma ISO 14644-1 - Anexo B5, e devem incluir amostras coletadas em posições representativas do processo (em alturas próximas às posições de trabalho, sendo 30 cm das operações um valor que pode ser considerado como referência).</p>
<p>Diferencial de pressão, quando cabível</p>	<p>O diferencial de pressão deve ser monitorado diariamente, de preferência de forma contínua. É recomendado um diferencial de pressão de 15 Pa entre ambientes de diferentes classificações. O teste deve ser realizado de acordo com a norma ISO 14644-3 - Anexo B5.</p>
<p>Volume de ar (para verificar o número de trocas de ar)</p>	<p>Devem ser feitas leituras dos fluxos de ar nas grelhas de insuflamento e exaustão e calculadas as taxas de troca de ar. O teste deve ser feito de acordo com a norma ISO 14644-3 - Anexo B13.</p>
<p>Velocidade do fluxo de ar (para verificar o fluxo de ar unidirecional ou as condições de contenção)</p>	<p>Deve ser medida a velocidade do ar para sistemas de contenção e para fluxos de ar unidirecional de proteção. O teste deve ser realizado de acordo com a ISO 14644-3 - Anexo B4.</p>
<p>Teste de vazamento de filtros (para verificar a integridade de filtros instalados)</p>	<p>Testes de penetração em filtros HEPA, de forma a demonstrar que o filtro, o selo do filtro e o quadro dos filtros estejam íntegros. O teste deve ser realizado de acordo com a ISO 14644-3 - Anexo B6.</p>
<p>Verificação de vazamento/contenção (para verificar a ausência de contaminação cruzada)</p>	<p>Para demonstrar que a contenção em uma sala ou área é mantida, utilizando testes de fumaça para verificação da direção do ar e por testes de pressão nas salas. O teste deve ser feito de acordo com a ISO 14644-3 - Anexo B4.</p>
<p>Recuperação (para verificar o tempo de limpeza da sala)</p>	<p>Teste para estabelecer o tempo que o ambiente leva para se recuperar de uma condição de contaminação para uma condição de limpeza previamente especificada. Não deve demorar mais que 15 minutos. O teste deve ser feito de acordo com a ISO 14644-3 - Anexo B13.</p>
<p>Visualização do fluxo de ar - teste de fumaça (para verificar os padrões de fluxo de ar)</p>	<p>Testes para demonstrar que o fluxo de ar:</p> <ul style="list-style-type: none"> • é na direção das áreas limpas para as áreas sujas; • não é causa de contaminação cruzada; • possui padrão uniforme. <p>O teste deve ser realizado de acordo com a ISO 14644-3 - Anexo B7, e registrado por meio de gravação de vídeo.</p>

Quadro 5. Testes que podem ser requeridos para a qualificação de uma cabine de segurança biológica (CSB) Classe II.

PARÂMETRO TESTADO	PROCEDIMENTO PARA O TESTE
Teste de contagem de partículas	Verificação do grau de limpeza da CSB, conforme o Quadro 4.
Velocidade do fluxo de ar - <i>downflow</i>	Para verificar o fluxo de ar unidirecional ou as condições de contenção. O teste deve ser realizado de acordo com a NSF 49 - Seção F.2.
Velocidade do fluxo de ar - <i>inflow</i>	Para verificar o fluxo e a velocidade de ar através da abertura frontal e calcular o volume de ar de exaustão. O teste deve ser realizado de acordo com a NSF 49 - Seção F.3.
Teste de vazamento de filtros (para verificar a integridade de filtros instalados)	Testes de penetração em filtros HEPA, de forma a demonstrar que o filtro, o selo do filtro e o quadro dos filtros estejam íntegros. O teste deve ser realizado de acordo com a NSF 49 - Seção F.5.
Teste de integridade da CSB	Para CSB Classe II tipo A1 apenas, quando da sua instalação inicial, após transferência para um novo local e, novamente, após a remoção dos painéis de acesso a <i>plenum</i> para reparo ou após uma mudança de filtro. Utilização de testes de fumaça para verificação da direção do ar e testes de pressão, de acordo com a NSF 49 - Seção F.6, de modo a demonstrar que a contenção na CSB é mantida.
Visualização do fluxo de ar - teste de fumaça (para verificar os padrões de fluxo de ar)	Testes para demonstrar que o fluxo de ar: <ul style="list-style-type: none"> • é na direção das áreas limpas para as áreas sujas; • não é causa de contaminação cruzada; • possui padrão uniforme. O teste deve ser realizado de acordo com a NSF 49 - Seção F.4.
Teste de luminosidade	Opcional. Para medir a intensidade da luz sobre a superfície da CSB e auxiliar a minimizar a fadiga do operador.
Teste de ruído	Opcional. Para medir os níveis de ruído produzido pela CSB, como um indicador do desempenho mecânico satisfatório do equipamento, e auxiliar a minimizar a fadiga do operador.

PARÂMETRO TESTADO	PROCEDIMENTO PARA O TESTE
Teste de vibração	Opcional. Para determinar a quantidade de vibração na CSB em operação, como um indicador do desempenho mecânico satisfatório do equipamento, e para auxiliar a minimizar a fadiga do operador e prevenir danos para células (por exemplo, em cultura) e tecidos delicados.
Teste da lâmpada UV (para verificar o poder microbicida da lâmpada UV)	Opcional quando houver lâmpada UV. A superfície do bulbo deve ser limpa com etanol a 70% antes da execução do teste. Cinco minutos depois de a lâmpada ter sido ligada, o sensor do UVmeter deve ser posicionado no centro da superfície de trabalho da CSB. A radiação emitida não deve ser menor do que 40 microwatts (μW) por centímetro quadrado (cm^2) em um comprimento de onda de 254 nanômetros (nm).
Teste de vazamento elétrico, circuitos de polaridade e resistência	Opcional. Esses testes são realizados por motivos de segurança, para determinar se existem anormalidades elétricas em circuitos e no sistema de conexão da CSB.

O posicionamento dos pontos de amostragem, assim como a frequência da amostragem, deve estar descrito (idealmente por meio de desenhos que reproduzam o *layout* do ambiente) em POP. Caso um ponto de amostragem coincida com um equipamento e não haja a possibilidade de posicionar a sonda, o ponto deverá ser deslocado e a justificativa deverá ser registrada.

Um ponto de amostragem não pode ser deslocado para coincidir com um ponto crítico. Neste caso, é necessário adicionar aos pontos de amostragem inicialmente definidos outros pontos de amostragem, correspondendo aos locais críticos que se deseja monitorar.

Classificações ISO 14644 para ambientes limpos

Os ambientes limpos são classificados de acordo com suas condições ambientais para a quantidade de partículas viáveis e, por vezes, também para partículas não viáveis. Há diferentes normas técnicas que tratam da classificação de áreas limpas, sendo a ISO 14644 a mais empregada em território nacional.

A norma ISO define diferentes níveis de limpeza das áreas (classes ISO), de acordo com a quantidade de partículas de diferentes tamanhos suspensas em um metro cúbico de ar de uma determinada área limpa (Tabela 4). Essas classes não são específicas para a condição de realização do teste (“em repouso” ou “em operação”) e também não guardam relação com os limites de partículas viáveis (contaminação microbiana).

Tabela 3. Classificação de áreas limpas, de acordo com as classes de limpeza do ar para partículas em suspensão.

Número de classificação ISO	LIMITES MÁXIMOS DE CONCENTRAÇÃO (PARTÍCULAS/M ³ DE AR) PARA PARTÍCULAS IGUAIS OU MAIORES QUE OS TAMANHOS CONSIDERADOS					
	0,1 µm	0,2 µm	0,3 µm	0,5 µm	1 µm	5 µm
ISO Classe 1	10	2				
ISO Classe 2	100	24	10	4		
ISO Classe 3	1.000	237	102	35	8	
ISO Classe 4	10.000	2.370	1.020	352	83	
ISO Classe 5	100.000	23.700	10.200	3.520	832	29
ISO Classe 6	1.000.000	237.000	102.000	35.200	8.320	293
ISO Classe 7				352.000	83.200	2.930
ISO Classe 8				3.520.000	832.000	29.300
ISO Classe 9				35.200.000	8.320.000	293.000

Fonte: ISO 14644-1.

Em repouso: condição na qual um ambiente está completo, com infraestrutura física, todos os sistemas/equipamentos necessários instalados e operando da forma como projetado, mas sem a presença de pessoal e de material/produto.

Em operação: condição na qual um ambiente e todos seus sistemas/equipamentos estão funcionando e com o número de pessoas presentes e trabalhando conforme as condições especificadas em POP, inclusive na presença de material biológico.

Classificação microbiana de áreas limpas

Para cumprir com os requisitos da legislação vigente para bancos de células e tecidos, a classificação de um ambiente limpo deve ser determinada de acordo com a quantidade de partículas não viáveis e viáveis, e abranger as condições de realização dos testes (“em operação” ou “em repouso”) conforme previsto nas legislações vigentes. O Quadro 6 apresenta os limites de contaminação microbiana.

Quadro 6. Limites para avaliação da contaminação microbiana em ambientes classificados como ISO 5, 7 e 8.

CLASSE	AMOSTRA DE AR (UFCS/M ³)	PLACAS DE SEDIMENTAÇÃO – DIÂMETRO DE 90 MM (UFCS/4 HORAS)	PLACAS DE CONTATO – DIÂMETRO DE 55 MM (UFCS/ PLACA)	TESTE DE CONTATO DE LUVA – 5 DEDOS (UFCS/ LUVA)*
ISO 5 OPERAÇÃO	<1	<1	<1	<1
ISO 7 OPERAÇÃO	10	5	5	5
ISO 8 OPERAÇÃO	100	50	25	-
ISO 8 REPOUSO	200	100	50	-

* Certos estabelecimentos podem ter dificuldade em atingir essa contagem de unidades formadoras de colônias por luva (UFCS/luva) devido às condições do processamento em que seja inevitável o contato direto das mãos com luvas e os produtos não estéreis; esta previsão deve estar contida em legislação.

O monitoramento de microrganismos para fins de classificação microbiana do ambiente limpo deve ser realizado em conjunto com o monitoramento de partículas não viáveis, em intervalos não superiores a 12 meses. Intervalos de seis meses podem ser necessários para a requalificação das áreas ISO 5 e ISO 7 em operação, quando ocorre a detecção frequente de microrganismos.

Deve ser realizado o monitoramento de microrganismos ao menos na condição em operação, sendo que esta deve ser descrita nos documentos gerados durante a qualificação das áreas.

Detalhes sobre a testagem laboratorial de amostras para monitoramento microbiano e identificação de microrganismos são discutidos ainda neste capítulo.

Requalificação

Os testes necessários e a frequência de realização de tais testes para fins de requalificação periódica de ambientes (salas/áreas limpas ou não) devem ser determinados por meio de uma avaliação de risco. A necessidade de requalificação também deve estar prevista em POP, quando for realizada qualquer alteração que possa afetar o desempenho do sistema.

Se forem adotados procedimentos de economia de energia, tais como a redução do fluxo de ar durante horas em que não há atividades de processamento/preservação, eles deverão ser acompanhados de algumas medidas de precaução, a fim de garantir que os sistemas de tratamento de ar voltem a funcionar de acordo com as condições ambientais necessárias ao processo e ao produto. Essas medidas devem ser baseadas em uma avaliação de risco, para assegurar que não há possibilidade de qualquer impacto negativo sobre a qualidade das células e dos tecidos.

Como referência para a requalificação de áreas limpas, podem ser adotadas as periodicidades previstas na ISO 14644-2 (Quadros 7 e 8). Deve ser observado que testes considerados

opcionais pela ISO (Quadro 8), dependendo do risco relacionado, podem ser obrigatórios do ponto de vista das boas práticas (ex.: teste de integridade dos filtros HEPA). Frequências alternativas mais brandas, se utilizadas, devem ser fundamentadas em uma análise de risco.

Quadro 7. Frequência de testes obrigatórios para requalificação de áreas limpas, de acordo com a ISO 14644-2.

CRONOGRAMA DE TESTES OBRIGATÓRIOS PARA DEMONSTRAÇÃO DE CONFORMIDADE CONTÍNUA.			
Parâmetro do teste	Classe	Intervalo máximo	Procedimento do teste
Teste de contagem de partículas	= ISO 5	6 meses	ISO 14644-1 - Anexo B
	> ISO 5	12 meses	ISO 14644-1 - Anexo B
Diferencial de pressão	Todas as classes	12 meses	ISO 14644-3 - Anexo B.5
Volume de fluxo de ar ou velocidade do ar	Todas as classes	12 meses	ISO 14644-3 - Anexo B.4

Quadro 8. Frequência de testes opcionais para requalificação de áreas limpas, de acordo com a ISO 14644-2.

CRONOGRAMA DE TESTES OPCIONAIS (ISO 14644-2 – ANEXO A).			
Parâmetro de teste	Classe	Intervalo máximo	Procedimento do teste
Teste de estanqueidade de filtros HEPA	Todas as classes	24 meses	ISO 14644-3 - Anexo B.6
Vazamentos/contenção	Todas as classes	24 meses	ISO 14644-3 - Anexo B.14
Recuperação	Todas as classes	24 meses	ISO 14644-3 - Anexo B.13
Visualização de fluxo de ar (teste de fumaça)	Todas as classes	24 meses	ISO 14644-3 - Anexo B.7

MONITORAMENTO AMBIENTAL EM AMBIENTES LIMPOS

Um monitoramento ambiental cuidadosamente planejado e executado representa uma importante ferramenta para avaliação da eficácia das medidas de controle de contaminação, e fornece uma maior garantia de qualidade e segurança do produto, principalmente quando este provém de um processo asséptico. No entanto, a avaliação dos dados de controle ambiental é apenas uma de uma série de medidas utilizadas para indicar o estado do controle de um processo de processamento e preservação.

Para cada ambiente limpo deve-se proceder a uma análise do *layout*, dos materiais, dos equipamentos e das pessoas presentes, dos tipos de atividades realizadas, bem como dos riscos potenciais para o produto. A partir desta análise, deve ser estabelecido um programa de monitoramento ambiental, juntamente com o plano de amostragem baseado no risco. Deve ser

elaborado um procedimento que detalhe a frequência, os métodos utilizados, os pontos de amostragem e os volumes amostrados.

O plano de amostragem deve incluir os locais onde as células e os tecidos são expostos e manipulados e os momentos em que há atividades de manipulação; além disso, devem ser considerados os pontos próximos a estes locais. É aceitável um programa que defina a realização de amostragens frequentes de áreas com alta demanda de trabalho (por ex., CSB) e amostragem apenas de forma rotativa daquelas pouco usadas. O POP respectivo deve, idealmente, possuir um desenho esquemático da sala/área demonstrando os locais de amostragem, e uma justificativa da escolha de tais locais deve ser claramente documentada.

~~As Boas Práticas em Bancos de Células e Tecidos preconizam que o monitoramento ambiental, quando realizado, seja efetuado em condições “em operação”.~~

A permissão de acesso a zonas de alto risco para a realização do monitoramento ambiental e de procedimentos relacionados deve ser regida por uma relação risco-benefício. Devem ser desenvolvidas, nessas áreas, formas de amostragem que minimizem os riscos para o produto. Quando as atividades realizadas tornarem impossível a atividade de amostragem ou se os riscos para o produto forem considerados inaceitáveis, a decisão pela não realização da amostragem deve ser baseada em evidências, devidamente documentadas e aprovadas pelos responsáveis.

Cabe ressaltar que o monitoramento ambiental não é uma medida direta da esterilidade devido à variabilidade inerente dos métodos de monitoramento ambiental e, mais importante, à falta de correlação direta entre os níveis numéricos específicos de monitoramento ambiental e esterilidade de um lote.

O monitoramento ambiental fornece dados do perfil microbiano existente nos ambientes limpos e dados que permitem identificar novas tendências de contagens microbianas e crescimento de uma microbiota dentro das salas/áreas limpas. Os resultados obtidos com o monitoramento ambiental fornecem informações sobre a construção física da sala, o desempenho do sistema Avac, os procedimentos de paramentação e limpeza dos operadores, os equipamentos e as operações de limpeza.

O monitoramento da contagem de partículas totais não viáveis em ambientes limpos, mesmo com a utilização de instrumentação eletrônica que gera registros contínuos (monitoramento *online*), não fornece informações sobre o conteúdo microbiológico do ambiente. Os microrganismos transportados pelo ar não ficam livremente em suspensão ou individualmente como células, mas frequentemente estão associados com partículas de 10 µm a 20 µm. A contagem de partículas, bem como as contagens microbianas nos ambientes controlados, varia de acordo com o local da amostragem e as atividades que estão sendo realizadas durante a amostragem. Portanto, o monitoramento de partículas não viáveis e viáveis pelo banco de células e tecidos é uma função de controle importante.

Os programas de monitoramento microbiano em ambientes limpos devem avaliar a eficácia dos procedimentos de limpeza e desinfecção e a eficiência das pessoas que os executam. O monitoramento microbiano, independentemente do seu grau de sofisticação, não é capaz de identificar e quantificar todos os contaminantes microbianos presentes nesses ambientes; no entanto, ao ser realizado rotineiramente, deve fornecer informações suficientes para determinar que o ambiente está operando dentro de um estado de controle adequado.

Monitoramento (contagem) de partículas não viáveis

Resoluções sanitárias de bancos de células e tecidos definem a obrigatoriedade de realizar a requalificação do sistema de tratamento de ar, que, por sua vez, inclui a contagem de partículas. Além disso, é permitido ao estabelecimento optar pela realização de monitoramento ambiental (contagem) de partículas não viáveis, de forma rotineira.

Em ambientes limpos, partículas não viáveis de diâmetros definidos (0,5 µm e 5 µm) devem ser medidas por instrumentos adequados e devidamente calibrados, em intervalos definidos em POP.

Em sistemas com padrão de fluxo unidirecional, os equipamentos medidores de partículas devem sempre ser dotados de sondas isocinéticas, a fim de garantir precisão na contagem.

Os pontos de amostragem devem ser representativos de todas as áreas da sala limpa, mas os locais onde o produto é exposto a risco elevado de contaminação devem obrigatoriamente ser incluídos no monitoramento. Como exemplo, quando células ou tecidos são processados expostos ao ambiente em uma CSB ou equipamento/módulo de fluxo unidirecional, a cabine/módulo deve ser amostrada/o com uma frequência maior, mas a área ao redor pode ser amostrada em uma frequência mais baixa ou em vários locais de forma rotativa. Áreas de baixo risco (tais como aquelas distantes de produtos, de materiais ou de fluxos unidirecionais de ar) devem ser amostradas, ocasionalmente, para proporcionar a confiança de que os baixos níveis de contaminação são mantidos em tais áreas. Planos de amostragem em que é escolhido um ponto central em uma sala e são tomadas amostras exclusivamente neste ponto não constituem uma abordagem adequada para o correto monitoramento ambiental.

Em um sistema de ar unidirecional ISO 5, no qual vários operadores realizam diferentes atividades no produto exposto (em que estão presentes múltiplas fontes de partículas ou aerossóis), podem ser necessários pontos múltiplos e alta frequência de amostragem. Nas cabines de segurança biológica em que as operações obstruam o fluxo ou criem turbulência, se o produto estiver exposto, também podem ser necessárias amostragens adicionais. Os limites regulamentares estabelecidos para cabines de biossegurança são equivalentes aos dos sistemas de fluxo de ar unidirecional.

Sondas de amostragem devem ser alocadas em posições que correspondam à altura em que são executadas as atividades, sendo 30 cm dos operadores um valor que pode ser considerado como referência, de tal forma que a probabilidade de detecção de partículas seja maximizada. Sempre que possível, as sondas devem ser alocadas em posições que possibilitem a coleta do ar que acabe de passar pelo produto e, quando não for possível, as sondas devem ser alocadas na área em torno do produto e não em locais em que o ar limpo flui diretamente do filtro HEPA.

Quando equipamentos portáteis de contagem de partículas são transportados entre diferentes áreas, deve-se demonstrar a efetividade das medições tomadas, para evitar a contaminação cruzada. Especialmente áreas segregadas devem possuir contadores dedicados de partícula.

É aceitável que nem sempre é possível demonstrar baixos níveis de partículas $\geq 5,0$ µm em pontos próximos aos locais de processamento de tecidos, particularmente do tecido ósseo, quando há, por exemplo, lavagem, corte ou trituração, quando as operações estão em curso, devido à geração de partículas ou gotículas a partir do próprio produto. Nesta situação, permite-se que a contagem de partículas seja realizada simulando-se o respectivo processo “em operação”, isentando-se apenas a presença do tecido.

Também devem ser coletadas amostras em situações consideradas como “piores caso” para contaminação. Portanto, deve-se incluir etapas em que os produtos estão expostos ao meio ambiente, ou quando os operadores se preparam para abrir as embalagens que contenham o material. Para monitoramento do “piores caso”, o número máximo de pessoas normalmente envolvidas nas atividades deve estar presente, assim como o número máximo de equipamentos funcionando, uma vez que o quantitativo reduzido de pessoal e/ou de equipamentos em funcionamento reduz a liberação de partículas e microrganismos, podendo invalidar os dados de amostragem.

Quando os pontos de amostragem escolhidos não representarem o “piores caso” para o monitoramento devido à obstrução dos locais de primeira escolha, ou então quando a atividade de amostragem colocar produtos em maior risco de contaminação, deve ser feita uma avaliação documentada descrevendo os critérios utilizados para a definição do plano de amostragem adotado.

Isoladores ou outras áreas de trabalho fechadas devem ser monitorados de acordo com os riscos envolvidos no processo. As áreas de trabalho que não são fechadas (seladas) durante todo o período das atividades, como no caso de painéis que são abertos para ajustes de equipamentos ou para inserção de materiais, devem possuir um programa de monitoramento que inclua o período de realização de tais incursões.

A frequência de amostragem deve ser baseada em uma análise de risco e ser devidamente estabelecida em POP. Operações em que o produto está mais sujeito a contaminações requerem uma frequência maior de amostragem. O monitoramento – especialmente o microbiano – das áreas em que são excedidos os valores definidos em regulamentos técnicos deve ser mais frequente do que o monitoramento das áreas em que os resultados regularmente atendem aos limites.

Monitoramento ambiental de microrganismos

Segundo as boas práticas, o monitoramento ambiental microbiano em salas e áreas limpas deve ser realizado utilizando-se um conjunto de quatro técnicas, a saber: amostragem volumétrica de ar, placas de sedimentação, placas de contato e amostras para avaliação de contaminantes presentes na superfície dos dedos de luvas dos profissionais. No entanto, não é possível que todos os testes sejam realizados durante todas as atividades de monitoramento em cada tipo de sala/área limpa e de operação.

Testes de promoção de crescimento dos meios de cultura

As bactérias e os fungos estão presentes em quase todos os tipos de ambientes e superfícies, e o crescimento é influenciado por condições do ambiente. No entanto, a menos que esses microrganismos possam ser coletados e possam sobreviver e crescer em colônias visíveis, eles não serão detectados. Particularmente em salas/áreas limpas, onde os limites regulatórios de contaminação são baixos, o uso de métodos de detecção insensíveis ou que recuperam apenas uma pequena porcentagem de microrganismos contaminantes pode tornar ineficazes os procedimentos de monitoramento ambiental.

Portanto, a realização de testes de avaliação da fertilidade dos meios de cultura (por exemplo, as placas de ágar), também chamados de testes de promoção de crescimento, é de particular importância em um programa de monitoramento ambiental de contaminantes microbianos.

Esses testes devem incluir a avaliação dos meios de cultura utilizados para testes de controle de qualidade para liberação do produto e também para o monitoramento ambiental. Os testes de promoção de crescimento devem ser realizados com cepas de microrganismos predefinidas, provenientes de fontes consideradas confiáveis. Os microrganismos que devem ser utilizados nos testes de fertilidade de diferentes meios de cultura estão definidos nos compêndios oficiais, mas o teste não deve ser restringido a esses microrganismos. Devem ser incluídas cepas de microrganismos identificados de forma recorrente no monitoramento ambiental (assumindo que eles estejam presentes). Esta lista deve representar uma gama razoável de microrganismos que podem ser encontrados em ambientes de processamento e preservação (por exemplo, bastonetes gram-positivos, *coccus* gram-positivos, fungos filamentosos ou leveduras e bastonetes gram-negativos).

Os testes de promoção de crescimento devem ser realizados em todos os lotes de meio de cultura preparados (individualmente, por ciclo de esterilização). As placas devem ser testadas quanto à sua capacidade de promover o crescimento de baixos números de bactérias e fungos (por exemplo, < 100 CFU de *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans* e *Aspergillus brasiliensis*), quando incubados em temperaturas padrão durante tempos predeterminados. A recuperação adequada de pequenos números de microrganismos deve ser considerada pré-requisito para o sucesso do procedimento de monitoramento ambiental. Quando quantidades menores que 50% dos microrganismos forem detectadas para cada espécie testada, os procedimentos devem ser cuidadosamente examinados e revistos.

Além das cepas de referência de bactérias e de fungos utilizadas para testes de promoção de crescimento e nos métodos de ensaio de esterilidade, estudos adicionais de validação devem demonstrar que as cepas de bactérias e fungos encontradas no ambiente limpo (tal como isolados ambientais que podem se tornar resistentes aos processos de desinfecção) são detectáveis pelo método utilizado.

Os lotes de meios de cultura devem possuir data de validade e os meios de cultura utilizados para monitoramento de superfícies devem conter, se necessário, neutralizantes dos agentes de desinfecção.

O estabelecimento deve certificar-se das condições ambientais adequadas de exposição das placas de sedimentação. Certas condições do ambiente, como, por exemplo, alto fluxo de ar, alta turbulência, temperatura próxima ao limite superior estabelecido ou condições de umidade próximas ao limite inferior, podem fazer com que as placas de sedimentação utilizadas ressequem ou então modifiquem as suas propriedades (por exemplo, alterações nos gases dissolvidos, pH, ou deterioração de certos componentes do meio de cultura), de modo que a fertilidade do meio seja comprometida. Estudos de validação devem ser realizados para determinar quanto tempo uma placa de sedimentação pode ser deixada nas condições específicas de utilização e ainda manter a promoção do crescimento integral para os microrganismos de interesse. Durante os estudos de validação, devem ser tomados cuidados para que as placas secas não sejam reidratadas com o volume de inóculo ($\leq 0,1$ mL é o máximo recomendado).

Amostragens volumétricas de ar

As amostragens volumétricas de ar podem quantificar as bactérias e fungos em suspensão no ar que circunda as células e tecidos expostos.

Comercialmente, estão disponíveis muitos tipos de amostradores de ar para quantificação de microrganismos. As normas editadas pela Anvisa não especificam qual equipamento deve ser utilizado, mas determinam, mesmo que indiretamente, que o instrumento escolhido atenda comprovadamente aos padrões atuais de detecção e sensibilidade, e que possua certificado de calibração vigente. Neste caso, o estabelecimento deve definir tais condições (calibração

e níveis de detecção e sensibilidade do aparelho, entre outros), mantendo os respectivos registros.

Os pontos e a frequência de amostragem devem ser escolhidos baseados em uma análise de risco. Embora os procedimentos de amostragem possam, por si só, representar uma ameaça para o processo em operação no momento da amostragem, quanto mais perto do processo as amostras forem coletadas e quanto mais longo for o tempo de amostragem, mais representativa será a amostra do ambiente limpo.

O volume da amostra, e conseqüentemente o tempo gasto na amostragem, requer um equilíbrio entre a necessidade de uma amostra representativa do processo (em que grandes amostras devem ser coletadas durante longos períodos de tempo) e a sensibilidade (ou forças necessárias para sucção de grandes volumes de ar, que podem secar as placas contendo meio de cultura ou diminuir a viabilidade de microrganismos), tornando-se uma ameaça para o próprio processo. Em geral, o fabricante do instrumento de amostragem recomenda tamanhos de amostras, e esta recomendação deve ser levada em conta na concepção de estratégias de amostragem. Normalmente, tamanhos de amostra maiores que 1 m³ devem ser coletadas para cada medição. No entanto, caso esse tamanho de amostra resulte em um número de colônias incontáveis, volumes reduzidos podem ser utilizados para monitorar as áreas ISO 7 e ISO 8 (em operação), desde que devidamente justificados.

O desenho, incluindo dentre outros fatores o tamanho de amostragem e a velocidade de entrada do ar, e a validação das amostragens volumétricas devem abranger a eficiência do aparelho em capturar os microrganismos de referência, bem como aqueles da microbiota de interesse, tais como cepas-padrão, cepas isoladas do monitoramento ambiental ou microrganismos endêmicos que podem infectar os operadores.

Monitoramento com placas de sedimentação

Placas de sedimentação podem detectar 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 microrganismos e das propriedades de promoção do crescimento da placa escolhida, as placas de sedimentação são o único método que proporciona o monitoramento contínuo de microrganismos em uma área de processamento/preservação.

Placas de sedimentação devem ser alocadas em áreas de alto risco de contaminação do produto. Elas devem ser colocadas o mais próximo possível do local onde as atividades são executadas, mas sem causar obstrução de atividades ou contaminação pelas próprias placas.

Medições com placas de sedimentação devem ser feitas durante os períodos de elevada atividade, ou quando puder ser gerado aerossol de materiais. Quando houver possibilidade do ressecamento de placas, elas devem ser substituídas em intervalos menores que quatro horas. Ressalta-se que as placas de sedimentação devem permanecer expostas durante todo o tempo em que a atividade de processamento/preservação for realizada. O tempo de exposição de placas individuais deve ser determinado de acordo com dados obtidos em estudos de validação; por exemplo, pode-se definir que as placas sejam trocadas a cada 1 hora. O resultado é calculado pelo somatório de UFCs (unidades formadoras de colônias) nas quatro placas.

No caso da realização de operações esporádicas ou de curta duração, o tempo total de exposição das placas pode ser reduzido para corresponder ao período de tempo total das operações.

Amostragem de microrganismos em superfícies

- Placas de contato

As placas de contato para superfícies de ambientes limpos, de equipamentos e de dedos de luvas de operadores são usadas para detectar a presença de microrganismos nas imediações da área de trabalho. A amostragem de profissionais torna-se ainda mais relevante quando são realizadas operações manuais em que há contato direto com o tecido e, nestes casos, podem ser necessários testes adicionais para detecção de contaminação em outras superfícies dos uniformes.

Deve ser concebido um sistema de amostragem com base em uma avaliação de risco, considerando o tipo de atividade realizada, para monitorar superfícies relevantes onde podem ser encontrados microrganismos contaminantes. Essas superfícies podem incluir superfícies de trabalho, de equipamentos, de paredes e de tetos de sistemas de fluxo unidirecional de ar (cabines e módulos). Quando houver possibilidade de derramamento de materiais que podem contaminar o piso, pontos específicos do piso também devem ser incluídos no programa de amostragem. Quando os operadores trabalham em estreita proximidade com o produto exposto, tal como numa CSB aberta, devem ser coletadas amostras de superfície de uniformes, luvas, máscaras ou outras posições representativas do profissional. Desde que devidamente justificado, não é necessário que todos os pontos de amostragem sejam sempre testados, podendo ser definido um programa de amostragem aleatória ou rotativa.

Amostras de superfícies devem ser coletadas após a conclusão das atividades de processamento e preservação ou de forma que não ocorra a contaminação das áreas limpas pela atividade de monitoramento. As amostras devem ser coletadas antes da higienização da área. Quando são realizadas desinfecções frequentes (por exemplo, por meio de pulverização com soluções de álcool), as amostras devem ser coletadas antes do procedimento de desinfecção para maximizar a probabilidade de que os microrganismos sejam detectados. Amostras coletadas em superfícies ainda molhadas com soluções de higienização não devem ser consideradas válidas.

A recuperação de microrganismos das placas de contato deve ser validada, sendo que mais de 50% dos microrganismos testados devem ser recuperados durante tais estudos.

O POP que detalhe o processo de amostragem de microrganismos por meio de placa de contato deve prever detalhes como o modo e o tempo de fricção da placa de contato (por exemplo, com movimento ou ausência de movimento ao friccionar a placa sobre a superfície: não deslizar; rotacionar ao redor de seu eixo), e a forma de limpeza da área amostrada após o procedimento. Meio de cultura residual nas áreas amostradas é uma importante fonte de crescimento microbiano. Atenção especial deve ser dada à técnica asséptica utilizada quando da utilização da placa de contato, pois o próprio amostrador pode contaminar as placas durante seu manuseio para amostragem.

- *Swabs*

Swabs ou outros materiais adsorventes umedecidos com água estéril ou outros diluentes podem ser utilizados para amostrar superfícies irregulares ou de acesso difícil, tais como equipamento, tubulações e cantos. Eles também são úteis para a amostragem de grandes áreas depois de procedimentos de limpeza ou de desinfecção. A recuperação dos microrganismos a partir de esfregaços deve ser validada, incluindo o método de amostragem escolhido, a adequação do líquido molhante do *swab* (amostradores a seco podem não ser eficientes para a coleta de microrganismos, resultando em uma maior probabilidade de testes com resultados falso-negativos) e a transferência de microrganismos para o meio de crescimento.

Os estudos de validação devem comprovar uma recuperação superior a 50% de cada uma das cepas de microrganismos utilizados. Ressalta-se que não há limites regulamentares estabelecidos para amostras de *swab*. Contudo, qualquer detecção de microrganismos utilizando este método deve ser investigada. Os líquidos utilizados para a recuperação dos microrganismos devem conter neutralizantes de desinfetante, quando necessário.

Testes de contato de dedos de luvas

As pontas dos dedos dos profissionais são as áreas mais prováveis de entrar em contato com a contaminação microbiana existente em superfícies de trabalho, de materiais ou mesmo do próprio profissional. Essa contaminação pode ser transferida para os produtos e, portanto, amostras da superfície dos cinco dedos de luvas dos profissionais devem ser coletadas para controlar essa possibilidade.

A amostragem deve ser efetuada antes da desinfecção de rotina das luvas com álcool e da troca/descarte de luvas após o término da atividade. Este tipo de amostragem verifica a técnica asséptica dos operadores em condições de trabalho rotineiras. Em bancos de tecidos, onde pode ocorrer a manipulação direta do tecido pelas mãos do manipulador, o resultado obtido do monitoramento do manipulador deve ser confrontado com o resultado microbiológico dos tecidos para as diversas etapas de coleta de amostra, respeitando-se os POPs de controle microbiológico dos tecidos.

Monitoramento de rotina de microrganismos

Quando uma área não for utilizada por curtos períodos de tempo, como, por exemplo, em fins de semana, o monitoramento ambiental não precisa ser realizado na retomada das atividades. Antes de ser reiniciado o trabalho na área após longa parada (semanas ou meses), porém, devem ser realizadas amostragens intensivas para garantir que a área ainda atende aos requisitos de limpeza previamente estabelecidos.

Depois de paradas periódicas da planta, de manutenções do sistema de tratamento de ar ou de alterações significativas em funções de equipamentos ou de procedimentos, uma série curta de amostragens repetidas deve ser realizada para assegurar que a área ainda corresponde totalmente à classificação previamente definida.

O banco de células e tecidos deve definir a frequência para o monitoramento de rotina de contaminantes microbianos nos ambientes limpos “em operação”. O monitoramento de rotina estático (em áreas sem operações) é recomendado para garantir que os níveis de limpeza sejam mantidos quando a área não estiver em uso por curtos períodos de tempo ou para verificar a eficácia de procedimentos de limpeza e desinfecção antes das atividades.

Testes laboratoriais de amostras de ambientes

Testes laboratoriais microbiológicos podem ser terceirizados a laboratórios especializados. Neste caso, o estabelecimento deve qualificar o prestador destes serviços e certificar-se de que as condições necessárias para a testagem, bem como as metodologias e validações aplicáveis estão sendo cumpridas, conforme as boas práticas descritas neste guia e na legislação específica.

Conforme consta do **Capítulo 13 - Terceirização de atividades**, deve haver um documento formalizado entre as partes.

Atenção especial deve ser dada ao efeito da secagem da placa de captura durante a amostragem e, quando couber, durante o transporte para o laboratório microbiológico. Esta condição deve ser determinada por um estudo de validação. O tempo de transporte e armazenamento das placas deve ser estabelecido para garantir que os microrganismos permaneçam viáveis até a transferência para um ambiente adequado de promoção do crescimento (incubadoras).

Microrganismos de interesse (por exemplo, cepas previamente identificadas durante monitoramento ambiental, cepas resistentes ou sensíveis, ou infecções previsíveis nos profissionais devido a endemias locais) podem requerer condições especiais para coleta e crescimento. Da mesma forma, devem ser avaliados os riscos envolvidos no transporte de microrganismos ambientais potencialmente patogênicos da área técnica/laboratorial para outras áreas. Sempre que possível, deve-se dar preferência à utilização de instrumentos que podem ser esterilizados ou desinfetados.

As amostras de controle ambiental devem ser incubadas no mínimo em duas temperaturas, para que sejam detectados bactérias e fungos. Na prática, o período de três a cinco dias de incubação a 20°C-25°C, seguido de incubação de 30°C-35°C por um período adicional de dois a três dias, é suficiente para detecção da maioria das bactérias e fungos. O método escolhido por cada estabelecimento deve ser cuidadosamente validado e padronizado. Métodos alternativos são aceitáveis quando recuperações elevadas (> 90%) de microrganismos de interesse puderem ser demonstradas de forma consistente.

Quando for provável a presença, nas áreas, de micobactérias, micoplasmas, bactérias anaeróbias, bactérias termófilas e bactérias ou outros microrganismos que sejam de interesse e que requeiram condições especiais para crescimento, devem ser desenvolvidos métodos específicos para detectar tais microrganismos durante o programa de monitoramento ambiental. A estratégia de amostragem e de detecção deve levar em conta a necessidade de métodos específicos (por exemplo, nutrientes, temperaturas de crescimento, balanço de gases, umidade, condições anaeróbias, tempos de incubação mais longos etc.).

O banco de células e tecidos deve certificar-se de que o tempo de incubação para os testes microbiológicos propostos tem a capacidade de detectar microrganismos, levando em consideração o tipo de amostragem realizada.

Quando as bactérias ou fungos são detectados em áreas críticas em valores acima do nível dos limites de alerta ou ação, a sua identidade deve ser verificada até o nível da espécie. Quando isso é impossível, a justificativa deve ser documentada.

Deteções recorrentes do mesmo microrganismo indicam que uma fonte constante de contaminação está presente. Quando a detecção de microbiota se torna recorrente devido a uma população de cepas resistentes a antibióticos ou agentes de limpeza, ações corretivas devem ser tomadas. Agentes esporídeos devem ser utilizados para eliminar as espécies formadoras de esporos.

Para a investigação de contaminantes microbianos, a identificação do microrganismo pode similarmente ser usada para determinar se o acontecimento é o resultado de uma contaminação contínua da instalação por uma ou mais espécies, ou se representa a introdução de uma espécie nova e potencialmente mais perigosa por meio de mecanismos desconhecidos. Ao longo do tempo, tendências devem ser documentadas e apresentadas de tal maneira que valores “normais” e “anormais” sejam prontamente identificados durante a análise.

Espécies de microrganismos inesperadas ou exóticas (não nativas do país local) podem ser oriundas de materiais contaminados, indicando a necessidade de mudança de fornecedor ou materiais/insumos, ou provenientes de funcionários recentemente expostos a uma doença não endêmica para o local. Em tais casos, ações corretivas devem ser adotadas de forma imediata.

Médias de resultados obtidos no monitoramento ambiental em diferentes momentos ou locais devem ser evitadas. Quando o procedimento não é idêntico ao longo do tempo e ocorrem eventos que podem produzir partículas de aerossol de microrganismos (vórtex ou agitação de líquidos, aberturas de recipientes pressurizados, transferências de líquidos, falhas de máquinas, derrames de materiais, quebra de frascos de vidro ou seringas, incursões de pessoal de manutenção em áreas limpas, tosse ou espirros de pessoal etc.), “diluir” o valor verdadeiro com outros valores é inaceitável. Da mesma forma, se vários locais dentro de uma área de trabalho são escolhidos, mas é provável que só um seja representativo do risco de contaminação (por exemplo, perto das mãos dos profissionais, no fluxo de ar em torno de locais da realização de atividades, etc.), a utilização de médias “diluirá” o resultado relevante e o monitoramento ambiental não fornecerá nenhuma informação sobre o risco potencial para o produto.

Investigações e ações corretivas e preventivas (CAPA)

O funcionamento correto da gestão de não conformidades, conforme descrito no Capítulo 14 deste guia (**Gestão de não conformidades, reclamações e sistema de biovigilância**), incluindo as investigações e um sistema CAPA (do inglês “corrective and preventive actions” – ações corretivas e preventivas) que abranja também as atividades de monitoramento ambiental, é um componente crítico de um sistema da qualidade.

Valores superiores aos limites de monitoramento ambiental de partículas viáveis e não viáveis devem ser tratados como picos, desvios ou resultados fora de especificação. Quando ocorrerem valores que excedam o limite regulamentar definido em POP, o impacto no ambiente técnico/laboratorial e na liberação de lotes de células e tecidos deve ser considerado, especialmente para áreas críticas classificadas como ISO 5.

A realização de investigações completas e imparciais para a avaliação de qualquer possível impacto sobre a qualidade e a segurança do produto é um indicador importante sobre a robustez de um sistema de qualidade. Em sistemas pobres, pressões sobre os profissionais e gerentes de setores para liberação de produtos podem substituir qualquer preocupação científica razoável sobre uma possível contaminação de um lote.

Limites de alerta e ação para o monitoramento ambiental

Enquanto os limites máximos de partículas viáveis e não viáveis para ambientes limpos encontram-se definidos conforme as legislações e normas citadas neste guia, por outro lado os limites de alerta e ação devem ser definidos pelo próprio banco de células e tecidos. Tais limites devem ser determinados de forma que, quando excedidos, desencadeiem atividades que promovam o retorno do sistema à normalidade. Os monitoramentos das salas/áreas limpas apresentam variações nos valores de partículas não viáveis e microrganismos, o que torna o histórico de variações ao longo do tempo o melhor indicador do nível de limpeza. Quando há um bom funcionamento da área limpa, a variação será baixa, e valores fora do especificado são muitas vezes indicativos de um novo problema na sala ou mesmos de problemas no método de amostragem.

Os limites de alerta devem ser definidos pelo estabelecimento, para seu próprio benefício. Valores de limites de alerta para partículas ou microrganismos são valores inferiores ao

máximo regulamentar, mas devem ser suficientemente acima da variação normal dos resultados de contaminantes historicamente encontrada. A resposta a um valor acima do limite de alerta é muitas vezes apenas uma notação do evento que servirá como base para uma análise de possíveis tendências, ou seja, para verificar se o evento não faz parte de um conjunto de valores anormalmente elevados.

Os limites de ação são valores estabelecidos abaixo dos limites regulamentares máximos, e normalmente são acima dos valores definidos como limites de alerta. Ocasionalmente, limites de alerta e ação podem ser definidos como o mesmo valor. Quando a sensibilidade dos métodos utilizados para detectar contaminantes viáveis e não viáveis é elevada, e a sala/área limpa tem demonstrado operar de forma consistente em um estado de controle, os limites de ação podem ser os mesmos estabelecidos nos regulamentos técnicos como limites de contaminação máximos. Uma vez excedidos os limites de ação, ações deverão ser desencadeadas. Portanto, é importante que os valores sejam cuidadosamente escolhidos para evitar que o número de ações requeridas seja excessivo. Dependendo da situação, essas ações devem incluir investigações de fatores que podem ser responsáveis por altos níveis de contaminação ambiental, tais como:

- investigação de possíveis alterações dos procedimentos ou equipamentos (incluindo sistemas de tratamento de ar, água e outras utilidades), que podem ser responsáveis por altos níveis de contaminação;
- revisão das operações executadas e do comportamento dos profissionais na área afetada;
- análises de tendência de contagens de contaminantes viáveis e não viáveis ao longo do tempo, principalmente em função da sazonalidade de abastecimento de materiais e produtos e devido a doenças endêmicas que podem infectar os profissionais;
- repetição ou aumento da frequência de monitoramento;
- aumento do número de pontos de monitoramento;
- verificação de funcionalidade e do histórico de manutenção de equipamentos, incluindo uma avaliação quanto à sua operação dentro dos limites definidos no projeto e utilizados em estudos de validação;
- identificação dos microrganismos detectados, com acompanhamento de investigação sobre a sua possível origem (por exemplo, o surgimento de cepas resistentes ou infecção de pessoal com um microrganismo transmissível);
- alerta aos profissionais envolvidos sobre o problema e, quando necessário, realização de treinamentos de reciclagem;
- requalificação de equipamentos ou validação de processos utilizando parâmetros de processo relevantes.

Análise de impacto e de implementação de ações corretivas e preventivas

O impacto de um desvio comprovado no monitoramento ambiental deve ser avaliado para todos os lotes produzidos na área durante o período de tempo em que tal desvio pode ter persistido. Um erro comum em programas de monitoramento ambiental é a adoção de uma frequência muito baixa de amostragem e, quando detectadas não conformidades, é ignorado o fato de que a área poderia não ter apresentado as condições mínimas de limpeza e desin-

fecção por semanas ou até meses. Na prática, se forem detectadas falhas em filtros do sistema de tratamento de ar ou a contaminação da área por um microrganismo patogênico, todos os lotes produzidos nessa área desde o último resultado (ou resultados) comprovadamente adequado devem ser considerados suspeitos.

Caso sejam detectados microrganismos no espaço de trabalho de um profissional em particular, a higiene, as práticas de trabalho e os registros de treinamento desse profissional devem ser avaliados.

Quando investigações de desvios forem inconclusivas, isto é, não forem identificadas as causas raízes, maiores esforços devem ser feitos para melhorar o funcionamento das salas limpas e prevenir a ocorrência de novos eventos. O monitoramento ambiental deve então ser aumentado para abranger mais áreas e maior frequência de amostragem, de forma a tentar encontrar a fonte de contaminação e obter dados que possam confirmar que a área limpa realmente opera de acordo com as especificações.

Análises independentes dos procedimentos, do comportamento dos profissionais, dos fluxos de materiais e de pessoal devem ser consideradas. A eficácia dos procedimentos de limpeza da área e outros procedimentos podem ser revistos e reavaliados.

Para assegurar a efetividade das ações corretivas ou preventivas adotadas, são necessárias análises após a sua implementação. Essa atividade deve ser claramente definida em POP e os registros devem ser documentados.

Após a aprovação da execução das ações corretivas e preventivas, devem ser definidos prazos para a conclusão das melhorias necessárias, e o pessoal ou departamentos responsáveis devem ser nominalmente identificados. Devem ser documentadas, ainda, as razões para atrasos ou para a adoção de períodos de tempo excessivamente longos na implementação das melhorias necessárias.

REFERÊNCIAS

- AMERICAN NATIONAL STANDARDS INSTITUTE - ANSI. NSF/ANSI 49-2014. *Biosafety Cabinetry: Design, Construction, Performance, and Field Certification*. 2014.
- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. ABNT NBR 16401 – Partes 1-3 – *Instalações de ar condicionado* – Sistemas centrais e unitários.
- _____. ABNT NBR 16101 – *Filtros para partículas em suspensão no ar* – Determinação da eficiência para filtros grossos, médios e finos.
- _____. ABNT NBR 7256 – *Tratamento de ar em estabelecimentos assistenciais de saúde (EAS)* – Requisitos para projeto e execução das instalações.
- _____. NBR ISO 14644 – Partes 1-3 – *Salas limpas e ambientes controlados associados*.
- BARONI, M. C. V. S. Monitoramento ambiental na manufatura de produtos estéreis. *Revista da Sociedade Brasileira de Controle de Contaminação*, São Paulo, n. 5, p. 14-18, 2001.
- BOSSOLAN, N. R. S. *Introdução à Microbiologia*. Universidade de São Paulo - Instituto de Física de São Carlos, 2012.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. *Nota Técnica Importância dos Projetos de Sistemas de Climatização em Estabelecimentos Assistenciais de Saúde (EAS)*. Brasília: Anvisa, 16 abr. 2009.
- _____. Anvisa. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC 17, de 16 de abril de 2010. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, 19 abr. 2010.
- _____. Anvisa. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC 49, de 23 de novembro de 2010. Aprova a Farmacopeia brasileira, 5ª Edição. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, 24 nov. 2010.
- _____. Anvisa. *Farmacopeia Brasileira*. 7.4 Salas limpas e ambientes controlados associados. 5. ed. V. 1, 2010.
- _____. Anvisa. Gerência-Geral de Inspeção e Controle de Medicamentos e Produtos – GGIMP. *Guia da Qualidade para Sistemas de Tratamento de Ar e Monitoramento Ambiental na Indústria Farmacêutica*. 1. ed. 2013.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION - CDC. Appendix A: HEPA Filters and Biological Containment Devices. In: *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories (BMBL)*. 5th Edition. Washington, DC, 2009.
- EUROPEAN COMMISSION. Enterprise and Industry Directorate-General. EudraLex – The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. V. 4. EU Guidelines to Good Manufacturing Practice – Medicinal Products for Human and Veterinary Use. Annex 1 – *Manufacture of Sterile Medicinal Products*. Brussels, Nov. 25, 2008 (rev.).
- EUROPEAN PHARMACOPEIA (EP, Farmacopeia Europeia). 7th Edition. 2012.
- EUROPEAN STANDARDS. EN 1822:2009 – Parts 1-5. *High efficiency air filters* (EPA, HEPA and ULPA) – CEN – 2009.

_____. EN 779:2011 – *Particulate air filters for general ventilation* – Determination of the filtration performance – CEN/TC-195 – 2011.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION - FDA. *FDA Guidance for Industry – Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing – Current Good Manufacturing Practice*.

HEAP, B. Sistema de vestimentas para áreas classificadas e ambientes controlados. *Revista da Sociedade Brasileira de Controle de Contaminação*, São Paulo, n. 25, p. 36-40, 2006.

INTERNATIONAL ORGANIZATION FOR STANDARDIZATION - ISO. ISO/DTR 14698 – Parts 1-2 - *Cleanrooms and associated controlled environments* – biocontamination control. Geneva: International Organization for Standardization, 2003.

MAGESTE, J.; PEREIRA, T.; SILVA, G.; BARROS, R. Estudo da microbiota fúngica anemófila de uma indústria farmacêutica de Juiz de Fora – MG. *Facider - Revista Científica*, set. 2012.

PEREIRA, M. A. V. Ensaios para a detecção de vazamentos em sistemas de filtragem instalados utilizando contador de partículas discretas e baixa concentração de aerossol. *Revista da Sociedade Brasileira de Controle de Contaminação*, São Paulo, n. 58, p. 40-49, maio/jun. 2012.

RESOLUÇÕES SANITÁRIAS DE BANCOS DE CÉLULAS E TECIDOS (ver Anexo B).

SENATORE, J. A. S. Filtros de ar: normalização, tendências e panorama geral. *Revista da Sociedade Brasileira de Controle de Contaminação*, São Paulo, n. 53, p. 38-49, jul./ago. 2011.

THE UNITED STATES PHARMACOPEIA. 35th ed. Rockville: United States Pharmacopeial Convention, 2012.

WHYTE, W.; NIVEN, L. Airborne bacteria sampling: the effect of dehydration and sampling time. *J. Parenter. Sci. Technol.*, Philadelphia, v. 40, n. 5, p. 182-187, 1986.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. *Good Manufacturing Practices for sterile pharmaceutical preparations*. WHO Technical Report Series 957. Forty fourth Report, Annex 4. Geneva: World Health Organization, 2010.

_____. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. *WHO Technical Report Series 961*. Geneva, 2011.



Capítulo 11

Materiais, produtos para diagnóstico de uso *in vitro* e outros produtos para a saúde

Denise Ferreira Leite²
Valéria Oliveira Chiaro²

²Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Os materiais, incluindo os reagentes, meios e soluções, os produtos para diagnóstico de uso *in vitro* e os demais produtos para a saúde utilizados pelo banco de células e tecidos e que entrem em contato com as células e tecidos, devem obedecer à legislação vigente. Assim, devem ser respeitadas as condições de regularização junto à Anvisa, bem como os seguintes requisitos: esterilidade, apirogenicidade, processamento, prazo de validade e, quando couber, uso único.

Este capítulo descreve, de forma sucinta, o que é e como acontece o processo de regularização de produtos para a saúde junto à Anvisa, expondo as responsabilidades das empresas fabricantes nacionais e das importadoras de produtos para a saúde. Também expõe as condições de aquisição e uso dos produtos pelos bancos de células e tecidos. É importante que o inspetor sanitário e também o banco de células e tecidos conheçam como se dá esse processo para que possam, respectivamente, fiscalizar e dispor os produtos para a saúde em conformidade com as exigências legais vigentes.

REGULARIZAÇÃO DE PRODUTOS PARA A SAÚDE JUNTO À ANVISA

Previamente à regularização de um produto para a saúde junto à Anvisa, a empresa responsável pelo mesmo (fabricante nacional ou importador) deve estar regularizada junto ao órgão de vigilância sanitária competente, por meio da obtenção da Autorização de Funcionamento de Empresas (AFE), expedida pela Anvisa, e da licença sanitária, expedida pelo órgão de vigilância sanitária do estado ou município. A depender da forma de regularização do produto para a saúde, poderão ser solicitados outros documentos da empresa na ocasião do peticionamento junto à Anvisa, como, por exemplo, o Certificado de Boas Práticas de Fabricação e Controle (CBPFC).

Para fins de regularização, a legislação sanitária categoriza os produtos em:

- a. Produtos para a saúde (antigamente chamados de correlatos, atualmente também conhecidos como produtos médicos) sujeitos à regularização por meio de registro ou cadastramento junto à Anvisa.

É o produto que se enquadra na definição a seguir: *equipamento, aparelho, material, artigo ou sistema de uso ou aplicação médica, odontológica ou laboratorial, destinado à prevenção, diagnóstico, tratamento, reabilitação ou anticoncepção e que não utiliza meio farmacológico, imunológico ou metabólico para realizar sua principal função em seres humanos, podendo, entretanto, ser auxiliado em suas funções por tais meios.*

São exemplos de produtos para a saúde equipamentos como os citômetros de fluxo para uso em saúde (contadores de colônias ou células), as geladeiras e os *freezers* para armazenamento de sangue, células e tecidos, e as centrífugas; e materiais como os meios de preservação de células e tecidos e as soluções crioprotetoras.

São também produtos para a saúde ou médicos os produtos de diagnósticos de uso in vitro, definidos como reagentes, calibradores, padrões, controles, coletores de amostra, materiais e instrumentos, usados individualmente ou em combinação, com intenção de uso determinada pelo fabricante, para análise in vitro de amostras derivadas do corpo humano, exclusivamente ou principalmente para prover informações com propósitos de diagnóstico, monitoramento, triagem ou para determinar a compatibilidade com potenciais receptores de sangue, tecidos e órgãos.

São exemplos de produtos para diagnóstico de uso *in vitro* os destinados à imuno-hematologia e às doenças veiculadas pelo sangue, e outros como os autotestes para gravidez e monitoramento da glicose sanguínea.

- b. Produtos de interesse à saúde não sujeitos à regularização por meio de registro ou cadastramento junto à Anvisa, sendo fiscalizados pelo órgão de vigilância sanitária do estado ou município, por meio de outras ações como, por exemplo, inspeções nas empresas para fins de licença de funcionamento.
- c. Produtos não considerados produtos para a saúde, os quais não necessitam de qualquer manifestação da Anvisa para sua fabricação, importação, exportação, comercialização, exposição à venda ou entrega ao consumo.

A Relação de produtos não considerados produtos para a saúde (lista exemplificativa) encontra-se disponível no portal da Anvisa (<http://portal.anvisa.gov.br/registros-e-autorizacoes/produtos-para-a-saude/produtos-que-nao-sao-regulados-pela-anvisa>).

Consultas sobre o enquadramento sanitário dos produtos podem ser enviadas à área da Anvisa responsável pela regularização de produtos para a saúde, por meio das fontes de contato disponíveis no portal da Agência.

O enquadramento sanitário de produtos para a saúde se dá de forma ascendente nas classes de risco de I a IV, utilizando-se as 18 regras de classificação, a fim de categorizar os riscos inerentes à saúde do consumidor, do paciente, do operador ou de terceiros envolvidos. As regras de classificação são estabelecidas de acordo com a duração do contato entre o produto e o paciente, a invasividade necessária para o uso mais adequado e a anatomia da região envolvida. Os princípios básicos para o enquadramento sanitário de um produto para a saúde são: a finalidade a que se destina sua aplicação, as possíveis consequências para o organismo no caso de falhas e a tecnologia envolvida nas etapas de seu desenvolvimento. Em caso de dúvida na classificação resultante da aplicação das regras descritas na legislação vigente, será atribuição da Anvisa o enquadramento do produto para a saúde.

A regularização por meio de registro é aplicável aos produtos para a saúde com risco mais elevado, correspondendo às classes III e IV, mediante a análise de uma série de documentos com informações sobre o fabricante, o importador e o produto para a saúde. O cadastramento corresponde a um procedimento simplificado de regularização, sendo aplicável apenas aos produtos pertencentes às classes de risco menor – classes I e II.

Com a publicação da Resolução da Diretoria Colegiada da Anvisa - RDC 207, de 27 de novembro de 2006, a qual altera a RDC 185, de 22 de outubro de 2001, não é permitido que um distribuidor seja detentor do registro de um produto para a saúde, pois tal permissão é concedida apenas ao fabricante nacional ou ao importador.

Número de registro e de cadastro

O número de registro de um produto para a saúde é uma sequência numérica única, composta de 11 números, dos quais os sete primeiros correspondem ao número da AFE e os quatro últimos são sequenciais, obedecendo à ordem crescente de registros concedidos para a mesma empresa.

O número de cadastramento de um produto para a saúde é uma sequência numérica única, assim como no registro, composta de 11 números, dos quais os sete primeiros correspondem ao número da AFE e os quatro últimos também obedecem à ordem crescente de cadastros concedidos para a mesma empresa.

Para maiores informações sobre o registro e o cadastramento de produtos para a saúde, deve ser consultada a legislação citada ao longo deste capítulo, bem como os seguintes manuais:

Manual de Registro e Cadastramento de Materiais de Uso em Saúde, ABDI/Anvisa/ Sebrae, 2011 (www.abdi.com.br/Estudo/2%20-%20Manual%20de%20Registro%20e%20Cadast%20de%20Materiais%20de%20uso%20em%20Saude.pdf).

Manual para Regularização de Equipamentos Médicos na Anvisa, 2010 (portal.anvisa.gov.br/documents/33912/264673/Manual+para+regulariza%C3%A7%C3%A3o+de+equipamentos+m%C3%A9dicos+na+Anvisa/ad655639-303e-471d-ac47-a3cf36ef23f9).

Manual para Regularização de Produtos para Diagnóstico de Uso In Vitro na Anvisa, 2016 (portal.anvisa.gov.br/documents/33912/264673/Manual+para+Regulariza%C3%A7%C3%A3o+de+Produtos+para+Diagn%C3%B3stico+de+uso+in+vitro/8e4c2b5d-d145-4216-a680-c442a5bd746b).

Os bancos de dados que dispõem de informações sobre produtos para a saúde e empresas sob regime de vigilância sanitária encontram-se acessíveis no portal da Anvisa, em <http://consultas.anvisa.gov.br/#/saude/>.

Estão isentos de registro ou cadastro junto à Anvisa os produtos para a saúde:

- submetidos a pesquisa (básica ou clínica), estando proibida sua comercialização ou uso para outros fins que não o preconizado (Anexo da RDC 185/2001). Neste caso, deverá ser atendida a legislação vigente para pesquisa clínica no Brasil, sem prejuízo da legislação sanitária aplicada;
- manipulados e fornecidos por farmácias de manipulação. Neste caso, a farmácia deve possuir licença sanitária para manipulação de formulações magistrais e oficinais estéreis (RDC 67, de 8 de outubro de 2007).

PRODUTOS PARA A SAÚDE PASSÍVEIS DE PROCESSAMENTO

Segundo as RDCs 156, de 11 de agosto de 2006, que dispõe sobre o registro, rotulagem e processamento de produtos médicos, e 15, de 15 de março de 2012, que dispõe sobre os requisitos de boas práticas para o processamento de produtos para a saúde, tais produtos são enquadrados nos seguintes grupos: produtos com processamento proibido e produtos passíveis de processamento.

Produtos para a saúde passíveis de processamento são aqueles fabricados a partir de matérias-primas e conformação estrutural que permitem repetidos processos de limpeza, preparo e desinfecção ou esterilização, até que percam a sua eficácia e funcionalidade.

Processamento de produtos para a saúde: conjunto de ações relacionadas à pré-limpeza, recepção, limpeza, secagem, avaliação da integridade e da funcionalidade, preparo, desinfecção ou esterilização, armazenamento e distribuição para as unidades consumidoras.

Definições da RDC 15/2012

No ato de regularização dos produtos para a saúde por registro ou cadastro, compete à Anvisa, mediante evidências científicas, enquadrar os mesmos em um dos dois grupos citados

anteriormente. A lista que contempla os produtos para a saúde de processamento proibido consta na RE 2.605, de 11 de agosto de 2006. Para esses produtos deve constar no rótulo, obrigatoriamente, a expressão: “Proibido Reprocessar”. Contudo, caso a empresa comprove a impossibilidade do processamento do produto para a saúde por meio de evidências científicas, a Anvisa autorizará o emprego da expressão “Proibido Reprocessar”, mesmo que o produto em questão não conste na RE 2.605/2006.

É vedada a utilização da expressão “Proibido Reprocessar” em rótulos e nas instruções de uso de produtos enquadrados como passíveis de processamento. No ato de regularização do produto para a saúde passível de processamento, fica a critério do fabricante ou importador do produto adicionar nos rótulos e nas instruções de uso a expressão: “O fabricante recomenda o uso único”.

A comercialização de produtos processados é proibida. A Nota Técnica 01/2013/GEMAT/GGTPS/ANVISA contém esclarecimentos quanto à rotulagem e ao processamento de produtos para a saúde, estando disponível no portal da Anvisa, em “Produtos para a Saúde”.

O banco de células e tecidos deve manter POPs contendo a relação dos materiais utilizados que sofrem processamento, bem como os processos adotados, os quais devem seguir protocolos validados que atendam às diretrizes indicadas na RE 2.606/2006 e na RDC 15/2012.

No caso de terceirização da atividade de processamento de produtos para a saúde à empresa processadora, o banco de células e tecidos é corresponsável pela segurança do processamento dos produtos realizado pela empresa por ele contratada, conforme estabelecido na RDC 15/2012 e abordado no Capítulo 13 deste guia. As empresas processadoras devem estar licenciadas pela autoridade sanitária competente, segundo a legislação vigente, e o banco de células e tecidos deve manter uma cópia desta licença.

Observações importantes:

- atualmente, a palavra mais correta e utilizada é *processamento*, apesar de se encontrar na legislação vigente sobre o tema também o termo *reprocessamento*. Para fins legais, ambas as palavras possuem o mesmo significado;
- quando o produto para a saúde for fornecido na condição estéril, o método de esterilização utilizado na fabricação deve ser informado pelo fabricante no rótulo e nas instruções de uso;
- caso o produto para a saúde seja passível de processamento, informações sobre os procedimentos apropriados, incluindo a limpeza, a desinfecção, o acondicionamento e, conforme o caso, o método de esterilização, bem como quaisquer restrições quanto ao número possível de processamentos, deve ser fornecido pelo fabricante. Quando houver indicação de esterilização antes do uso do produto médico, devem ser informados o método e os parâmetros para limpeza, desinfecção e esterilização.

QUALIFICAÇÃO DOS FORNECEDORES E AQUISIÇÃO

A qualificação dos fornecedores de materiais, produtos para diagnóstico de uso *in vitro* e demais produtos para a saúde que impactam na qualidade das células e tecidos deve ser feita com base em sua capacidade de atender aos requisitos previamente estabelecidos pelo banco de células e tecidos e em conformidade com a legislação vigente.

Os critérios de seleção usados para qualificar os fornecedores devem estar definidos em POP e a efetivação da qualificação para a compra deve ser documentada. Posteriormente à aquisição, os produtos para a saúde adquiridos devem ser avaliados quanto aos parâmetros de análise e aceitação estabelecidos pelo banco de células e tecidos antes de entrarem em uso, para assegurar que os requisitos de qualidade previamente especificados e a sua conformidade com a legislação sanitária foram atendidos. Os registros devem incluir também, minimamente, para cada produto para a saúde adquirido: o tipo, o fabricante, o número do lote, a data do recebimento pelo banco de células e tecidos e a data de validade.

Devem ser adquiridos produtos para a saúde que estejam devidamente regularizados na Anvisa.

Quando um produto essencial para o processamento e para a preservação ou criopreservação de células e tecidos não possui equivalente, disponível no mercado, que seja regularizado junto à Anvisa, esse produto pode ser empregado mediante sua qualificação pelo banco de células e tecidos, com base em parâmetros de aceitação por ele estabelecidos, em conformidade com os critérios de qualidade e segurança. Exemplos desses critérios são: identidade/caracterização, resistência/adequação às condições de uso pretendido, grau de pureza apropriado ao uso pretendido (por exemplo, se o produto para a saúde entrar em contato com células ou tecidos, esse produto deverá ser de grau farmacêutico), biocompatibilidade, esterilidade e apirogenicidade.

Laudos e fichas técnicas do produto, emitidos pelos respectivos fornecedores (fabricante ou importador), podem ser utilizados para fins de comprovação dos parâmetros de qualidade dos materiais e produtos adquiridos, como, por exemplo, os laudos que atestem a condição de apirogenicidade e esterilidade.

Para materiais que entram em contato direto com o nitrogênio líquido (como, por exemplo, hastes de vitrificação de embriões), o estabelecimento deve manter cópias de laudo que ateste a realização de testes de resistência dos materiais a ultrabaixas temperaturas.

Periodicamente, o setor da qualidade deve, de forma documentada, reavaliar seus fornecedores por meio de procedimentos estabelecidos, tomando decisões cabíveis, quando necessárias, e registrando os resultados obtidos.

Os insumos e as matérias-primas utilizados também devem atender ao disposto nos parágrafos anteriores, visando a segurança, a qualidade e a eficácia dos processos e dos procedimentos prestados.

ACONDICIONAMENTO E ARMAZENAMENTO

Os materiais, os produtos para diagnóstico de uso *in vitro* e os demais produtos para a saúde aos quais esta seção se aplique devem ser acondicionados e armazenados conforme as orientações do fabricante, disponibilizadas nos rótulos e nas instruções de uso, de forma a evitar qualquer contaminação, perda de propriedade ou ocorrência de erros, e a não oferecer risco à segurança e à qualidade das células e tecidos.

Devem existir POPs para o controle de entrada e saída dos produtos para a saúde em estoque, bem como para o acondicionamento e o armazenamento dos mesmos. A depender do produto, este deve ser acondicionado e armazenado sob controle de temperatura, umidade e luminosidade, com monitoramento, avaliação e registro desse controle.

Após expirada a data de validade dos produtos para a saúde, bem como dos demais produtos, não é permitida a adulteração ou a modificação desta informação.

Os produtos para a saúde utilizados nas diversas atividades devem estar dispostos e organizados nos setores e áreas de forma racional e de forma a permitir o uso pretendido e, quando aplicável, a realização de manutenções, procedimentos de limpeza e higienização, entre outros.

Os insumos e as matérias-primas utilizados também devem atender ao disposto nos parágrafos anteriores, visando a segurança, a qualidade e a eficácia dos processos e dos procedimentos prestados.

Alguns materiais adquiridos pelos bancos de células e tecidos, por exemplo, tubos cônicos, placas de Petri, ponteiras para pipetas, entre outros, que não são produtos para a saúde, são fornecidos em embalagens contendo grande quantidade.

De acordo com o próprio fabricante dos materiais, os mesmos são estéreis até a abertura da embalagem. Desta forma, orienta-se que:

- os materiais que entram em contato com as células e os tecidos devem ser adquiridos ou embalados pelo estabelecimento, preferencialmente em embalagem estéril individual; quando embalados pelo estabelecimento, este procedimento deve acontecer em ambiente limpo;
- caso os materiais utilizados não estejam embalados individualmente, orienta-se que a abertura da embalagem se dê somente em ambiente limpo.

IDENTIFICAÇÃO DE RÓTULOS E ETIQUETAS

Respeitando a legislação vigente de produtos para a saúde, os meios, soluções e reagentes reconstituídos ou suplementados pelo banco de células e tecidos devem possuir a seguinte identificação no rótulo ou na etiqueta:

- nome do produto;
- concentração;
- número de lote (quando aplicável);
- data de validade;
- informações referentes a riscos potenciais.

Demais informações, tais como a data de preparação, as condições de armazenamento e a identificação do técnico que realizou o procedimento, quando não constarem no rótulo ou na etiqueta, devem estar registradas em outro local, de forma a garantir a rastreabilidade do produto.

METODOLOGIA *IN HOUSE*

Entende-se por metodologia própria (*in house*) os meios e as soluções que entrem em contato com as células e tecidos, os reagentes e os sistemas analíticos produzidos e validados pelo banco de células e tecidos, exclusivamente para uso próprio.

As metodologias *in house* devem estar descritas em POPs, com os devidos registros, incluindo, no mínimo:

- a descrição das etapas do processo;
- a especificação e a sistemática de aprovação dos insumos, matérias-primas, materiais, meios, soluções, reagentes e demais produtos médicos a serem utilizados;
- a sistemática de validação;
- os resultados das validações, de forma a constarem evidências documentadas de atendimento às especificações e características de segurança, qualidade e eficácia predeterminadas; e
- o preparo e o controle de qualidade das soluções, meios, reagentes e outros produtos produzidos.

No caso do uso de metodologias *in house*, a 5ª edição da Farmacopeia Brasileira, aprovada pela RDC 49/2010 da Anvisa, deve ser consultada no que refere aos métodos gerais e às monografias de insumos farmacêuticos, medicamentos e outros produtos sujeitos à vigilância sanitária. As normas e especificações estabelecidas na Farmacopeia Brasileira devem ser atendidas, sendo que, na ausência de monografia oficial e métodos gerais na 5ª edição, admitir-se-á a adoção de monografia oficial, em sua última edição, de códigos farmacêuticos estrangeiros, na forma disposta em normas específicas.

A 5ª edição da Farmacopeia Brasileira pode ser acessada e consultada por meio do site eletrônico da Anvisa, em *hotsite* específico (www.anvisa.gov.br/hotsite/farmacopeiabrasileira/comissao.htm).

REFERÊNCIAS

AMERICAN ASSOCIATION OF TISSUE BANKS. *Standards for Tissue Banking*. Also contains: Accreditation Policies and Guidance Documents. 13th ed. Feb. 29, 2012.

BRASIL. Agência Brasileira de Desenvolvimento Industrial - ABDI; Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa; Serviço Brasileiro de Apoio às Micro e Pequenas Empresas – Sebrae. *Manual de registro e cadastramento de materiais de uso em saúde*. Série Tecnologia de Produtos para a Saúde. Gerência-Geral de Tecnologia de Produtos para a Saúde – GGTPS/ Anvisa. Brasília: ABDI/Anvisa/Sebrae, 2011. 306 p.

_____. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC 185, de 22 de outubro de 2001. Aprova o Regulamento Técnico que consta no anexo desta Resolução, que trata do registro, alteração, revalidação e cancelamento do registro de produtos médicos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, 6 nov. 2001.

_____. Anvisa. RDC 56, de 6 de abril de 2001. Estabelece os requisitos essenciais de segurança e eficácia aplicáveis aos produtos para saúde, referidos no Regulamento Técnico anexo a esta Resolução. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, 10 abr. 2001.

_____. Anvisa. RDC 156, de 11 de agosto de 2006. Dispõe sobre o registro, rotulagem e reprocessamento de produtos médicos, e dá outras providências. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, 14 ago. 2006.

_____. Anvisa. RDC 207, de 17 de novembro de 2006. Altera dispositivos da RDC 185, de 22 de outubro de 2001. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, 27 nov. 2006.

_____. Anvisa. Resolução - RE 2.605, de 11 de agosto de 2006. Estabelece a lista de produtos médicos enquadrados como de uso único proibidos de ser reprocessados. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, 14 ago. 2006.

_____. Anvisa. RE 2.606, de 11 de agosto de 2006. Dispõe sobre as diretrizes para elaboração, validação e implantação de protocolos de reprocessamento de produtos médicos e dá outras providências. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, 14 ago. 2006.

_____. Anvisa. RDC 03, de 2 de fevereiro de 2010. Define os critérios cronológicos para análise dos processos de registro ou cadastro de produtos definidos como Produtos Para Saúde, no âmbito da Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, 3 fev. 2010.

_____. Anvisa. *Manual para Regularização de Equipamentos Médicos na Anvisa*. Brasília: Anvisa, 2010. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33912/264673/Manual+para+regulariza%C3%A7%C3%A3o+de+equipamentos+m%C3%A9dicos+na+Anvisa/ad655639-303e-471d-ac47-a3cf36ef23f9>.

_____. Anvisa. Instrução Normativa - IN 06, de 18 de novembro de 2011. Estabelece os critérios específicos para o agrupamento em famílias de materiais de uso em saúde para fins de registro e cadastramento. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, 21 nov. 2011.

_____. Anvisa. RDC 14, de 5 de abril de 2011. Institui o regulamento técnico com os requisitos para agrupamento de materiais de uso em saúde para fins de registro e cadastro na Anvisa e adota etiquetas de rastreabilidade para produtos implantáveis. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, 11 abr. 2011.

_____. Anvisa. RDC 15, de 15 de março de 2012. Dispõe sobre requisitos de boas práticas para saúde e dá outras providências. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, 19 mar. 2012.

_____. Anvisa. RDC 36, de 26 de agosto de 2015. Dispõe sobre a classificação de risco, os regimes de controle de cadastro e registro e os requisitos de rotulagem e instruções de uso de produtos para diagnóstico in vitro, inclusive seus instrumentos e dá outras providências. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, 27 ago. 2015.

_____. Anvisa. RDC 40, de 26 de agosto de 2015. Define os requisitos do cadastro de produtos médicos. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, 27 ago. 2015. Retif. 28 ago. 2015.

_____. Anvisa. *Manual para Regularização de Produtos para Diagnóstico In Vitro na Anvisa*. Brasília: Anvisa, 2016. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33912/264673/Manual+para+Regulariza%C3%A7%C3%A3o+de+Produtos+para+Diagn%C3%B3stico+de+uso+in+vitro/8e4c2b5d-d145-4216-a680-c442a5bd746b>.

Capítulo 12

Biossegurança e Higiene

Marília Rodrigues Mendes Takao²

Marina Ferreira Gonçalves²

²Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Um estabelecimento que desempenhe as atividades essenciais de banco de células e tecidos é, fundamentalmente, categorizado como um estabelecimento que exige procedimentos padrão de Nível 2 de segurança biológica ou Nível de Biossegurança 2 (NB-2), devendo obedecer a um código específico de regras e práticas.

O NB-2 é exigido para o trabalho com agentes biológicos da classe de risco 2, os quais conferem risco moderado aos profissionais e ao ambiente.

Biossegurança: conjunto de medidas e procedimentos técnicos necessários para a manipulação de agentes e materiais biológicos, capaz de prevenir, reduzir, controlar ou eliminar riscos inerentes às atividades que possam comprometer a saúde humana, animal e vegetal, bem como o meio ambiente.

Diretrizes Gerais para o Trabalho em Contenção com Agentes Biológicos - Ministério da Saúde, 2010.

Agentes biológicos da classe de risco 2: incluem os agentes biológicos que provocam infecções no homem ou nos animais, cujo potencial de propagação na comunidade e de disseminação no meio ambiente é limitado, e para os quais existem medidas terapêuticas e profiláticas eficazes. Exemplos: retrovírus (incluindo HIV-1 e HIV-2, HTLV-1 e HTLV-2), classificados na classe de risco 2 apenas para sorologia; vírus da rubéola; agentes bacterianos, como *Staphylococcus* e *Streptococcus*.

Classificação de Risco dos Agentes Biológicos - Ministério da Saúde, 2010.

Nível de Biossegurança 2: adequado para qualquer trabalho que envolva sangue humano, líquidos corporais, células ou tecidos humanos onde a presença de um agente infeccioso pode ser desconhecida.

RDC 50 da Anvisa, de 21 de fevereiro de 2002.

Certos estabelecimentos, como, por exemplo, um centro de tecnologia celular, podem ser classificados em um nível de biossegurança maior no caso de, intencionalmente, manipularem agentes biológicos de classes de risco 3 ou 4. Neste caso, quando os critérios para o NB-3 ou NB-4 forem incompatíveis com os itens estabelecidos para o NB-2, prevalecerá a exigência no sentido da solução de maior contenção. Este capítulo trata, especificamente, das exigências e contenções para o NB-2.

CONTROLE DA SEGURANÇA BIOLÓGICA

As regras e práticas de biossegurança e higiene devem ser claramente definidas pelo banco de células e tecidos, sendo que os programas de prevenção em matéria de segurança, saúde e higiene, em conformidade com a regulamentação em vigor, devem ser estabelecidos e adaptados às diferentes necessidades do estabelecimento e de seus setores. Estes procedimentos devem ser elaborados por uma pessoa devidamente qualificada na área.

Neste sentido, é interessante que o profissional responsável pelo processamento das células e tecidos se envolva diretamente na elaboração e na adoção de um manual de biossegurança que identifique perigos conhecidos e potenciais e que especifique as práticas e as normas para eliminar ou minimizar esses perigos, bem como se certifique de que o pessoal do laboratório receba a formação necessária sobre o conteúdo do manual e de que as instruções foram bem compreendidas. Idealmente, a formação mencionada deve ser regularmente avaliada por meio de exercícios práticos e de sua análise crítica.

As normas de biossegurança podem estar contidas em POPs, sendo que pelo menos um exemplar dessas normas deve estar disponível nas áreas laboratoriais.

A seguir são expostos os conceitos mais importantes que devem estar referidos nos documentos relativos às regras de biossegurança e higiene:

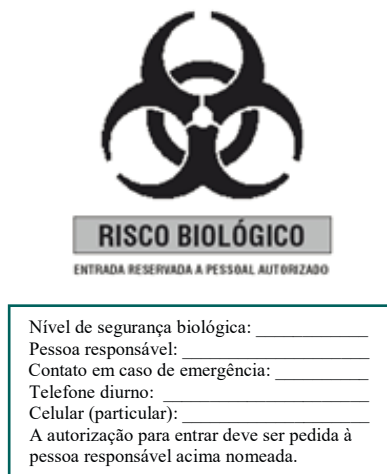
Acesso

- O símbolo internacional de risco biológico (Figura 1) deve estar exposto nas portas das salas onde se manipulam as células e os tecidos.
- Somente pessoal autorizado deve entrar nas áreas laboratoriais.
- As portas das áreas laboratoriais devem permanecer fechadas enquanto os procedimentos estiverem sendo realizados e devem ser trancadas ao final das atividades.

É importante que, na entrada das áreas administrativas e laboratoriais do estabelecimento, sejam afixados avisos explícitos relativos à classificação do nível de segurança biológica de cada área, bem como às regras de higiene e aos equipamentos de proteção individual (EPIs) necessários.

As áreas exclusivamente administrativas não são classificadas como de segurança biológica; no entanto, é importante que esta informação seja afixada nas entradas e saídas de tais áreas. Ao contrário, as áreas laboratoriais devem possuir os avisos descritos no parágrafo anterior, incluindo a afixação de símbolo internacional de risco biológico, conforme a Figura 1. Os dizeres da ilustração são meramente um modelo; cada estabelecimento pode optar pela inclusão de outras informações que considerar relevantes.

Figura 1. Símbolo de risco biológico e modelo de etiqueta a ser afixada na entrada das salas laboratoriais.



Proteção individual

- Quando houver entrada nas áreas laboratoriais, deve-se sempre utilizar os EPIs necessários: jaleco, avental ou macacão de manga longa, gorro, máscara, luvas e protetores de calçados, entre outros, conforme definido pelo estabelecimento; após a utilização, as luvas devem ser tiradas de forma asséptica e as mãos devem ser bem lavadas.

O uso exclusivo do módulo de fluxo unidirecional ou da sala classificada como ambientes limpos não promove a segurança do manipulador, assegurada, por sua vez, pelo uso de uma cabine de segurança biológica (CSB) classe II, tipo A. Logo, os trabalhos de processamento de material biológico no interior de uma sala limpa, sem a proteção da CSB, requerem parâmetros mais rigorosos, a ser definidos pelo banco de células e tecidos.

- Os EPIs devem ser armazenados em locais de fácil acesso e em quantidade suficiente para sua imediata substituição, segundo as exigências do procedimento ou em caso de contaminação ou dano.

Os EPIs são luvas, máscaras, protetores de barba, gorros, óculos de proteção, viseiras, jalecos ou aventais, macacões, protetores de calçados e botas, e atendem às seguintes indicações de uso:

Luvas – sempre que houver possibilidade de contato com material biológico (sangue, células e tecidos, secreções e excreções, e outros). Luvas de punho longo, de proteção para temperaturas muito reduzidas e em material não combustível, devem ser utilizadas nas manipulações de nitrogênio ou de materiais em tanques de nitrogênio.

Máscaras, protetores de barba, gorros, óculos de proteção, viseiras ou outros dispositivos de proteção ocular – durante a realização de procedimentos em que haja possibilidade de respingo de sangue e outros fluidos corpóreos, bem como de substâncias químicas (por exemplo, durante a manipulação de nitrogênio líquido), nas mucosas da boca, nariz e olhos do profissional, além de impactos de objetos ou exposição a raios artificiais ultravioleta.

Jalecos, aventais, macacões de manga longa – durante os procedimentos com possibilidade de contato com material biológico, inclusive em superfícies contaminadas.

Protetores de calçados, botas – proteção dos pés durante a realização de procedimentos em que haja possibilidade de respingo de sangue e outros fluidos corpóreos, bem como de substâncias químicas (por exemplo, durante a manipulação de nitrogênio líquido), além de impactos de objetos.

Obs.: As vestimentas adequadas para uso em ambientes limpos são discutidas no Capítulo 10 deste guia.

- Todo o pessoal, incluindo o pessoal de limpeza, que realize o seu trabalho em instalações de criopreservação, onde estão presentes recipientes criogênicos com nitrogênio líquido ou gasoso, ou qualquer outro fluido ou gás a baixa temperatura, deve ser devidamente informado quanto ao risco de anóxia e de queimaduras associadas à presença e à manipulação desses fluidos ou gases liquefeitos.
- É proibido utilizar roupa de proteção laboratorial fora do laboratório (em cantina, cafeteria, escritórios, biblioteca, salas de convivência etc.).
- Sandálias e chinelos não devem ser utilizados.
- Não devem ser usados adornos, tais como anéis, alianças, colares e brincos que possam ficar presos nos equipamentos ou cair sobre o material que está sendo manipulado, ou que possam ser contaminados por materiais infectantes.
- É proibido comer, beber, fumar e maquiar-se nas áreas laboratoriais, bem como guardar comidas e bebidas nestes locais.
- A roupa de proteção utilizada nas áreas técnicas não deve ser guardada juntamente com as roupas normais.

Normas

- Pessoas suscetíveis a infecções, tais como as imunocomprometidas ou imunodeprimidas, não devem ter acesso ao laboratório. São prerrogativas do profissional responsável a análise de cada circunstância e a decisão final sobre quem deve entrar ou trabalhar no laboratório.
- É terminantemente proibido pipetar com a boca, bem como colocar qualquer material na boca.
- O uso de luvas descartáveis deve ser restrito ao laboratório e as mesmas não devem ser lavadas ou reutilizadas.
- Não se deve tocar superfícies limpas, tais como teclados, telefones e maçanetas, usando luvas de procedimentos.
- Todos os procedimentos técnicos devem ser efetuados de forma a minimizar a formação de aerossóis e gotículas.
- Qualquer derramamento ou acidente deve ser notificado à pessoa responsável; acidentes ou incidentes que resultem em exposição a agentes biológicos ou materiais biológicos potencialmente patogênicos devem ser imediatamente notificados ao profissional responsável, e os profissionais envolvidos devem ser encaminhados para avaliação médica, vigilância e tratamento. Devem ser mantidos registros por escrito desses episódios e das providências adotadas.

Para saber mais sobre os procedimentos indicados em caso de exposição a material biológico, recomenda-se a leitura do *Manual de Condutas – Exposição Ocupacional a Material Biológico: Hepatite e HIV* - Ministério da Saúde, Brasília, 2000 ou versão mais atual (disponível em: bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_condutas_hepatite_hiv.pdf).

- Quando necessário, devem ser elaborados e implementados POPs para limpeza de substâncias derramadas.
- Os documentos escritos suscetíveis de saírem das salas laboratoriais precisam ser protegidos de contaminação dentro do laboratório.
- As áreas de trabalho devem ser arrumadas e limpas e não devem possuir materiais que não sejam pertinentes às suas atividades.

HIGIENIZAÇÃO DAS MÃOS

A higienização das mãos é a medida individual mais simples e menos dispendiosa para prevenir a propagação de infecções.

Devem ser utilizadas luvas apropriadas para manipular materiais apresentando riscos biológicos; contudo, isto não elimina a necessidade de o pessoal do laboratório lavar as mãos regular e corretamente. As mãos devem ser lavadas antes do início dos trabalhos no laboratório, depois de se trabalhar com materiais que apresentem riscos biológicos e ao sair do laboratório.

O manual “Segurança do paciente: higienização das mãos”, da Anvisa, traz orientações relevantes sobre o tema. Disponível em: www.anvisa.gov.br/servicosaude/manuais/paciente_hig_maos.pdf.

PROGRAMA DE CONTROLE MÉDICO DE SAÚDE OCUPACIONAL – PCMSO

O PCMSO é um programa obrigatório a ser elaborado e posto em prática por todos os empregadores que admitam trabalhadores como empregados. Foi legalmente estabelecido pela Consolidação das Leis do Trabalho (CLT), mediante a Norma Regulamentadora 7 (NR 7) do Ministério do Trabalho, com o objetivo de promover e preservar a saúde dos trabalhadores.

As diretrizes básicas para a implementação do PCMSO pelos estabelecimentos de saúde encontram-se normatizadas pela Portaria 485, de 11 de novembro de 2005, do Ministério do Trabalho, a qual aprova a Norma Regulamentadora 32 (NR 32).

Dentro desse programa, a imunização é uma medida relevante para prevenir a contaminação dos profissionais que atuam nos estabelecimentos de saúde – em especial as vacinas contra hepatite B, difteria e tétano previstas na NR 32, além de outras que constarem no PCMSO elaborado pelo banco de células e tecidos. O programa de vacinação deve ser oferecido gratuitamente a todo trabalhador do estabelecimento.

O banco de células e tecidos, seguindo as diretrizes básicas previstas na NR 32, pode elaborar o seu PCMSO ou, então, terceirizar a sua elaboração e implementação a empresas especializadas em medicina do trabalho.

Sugere-se que os seguintes documentos e condições relacionados ao PCMSO sejam verificados pelo inspetor sanitário:

- contrato formal de terceirização com empresa especializada em medicina do trabalho, se for o caso;
- análise do documento do PCMSO elaborado e sua vigência: verificação quanto à sua efetividade perante as atividades realizadas pelo banco de células e tecidos. O PCMSO deve referir e contemplar, do ponto de vista da saúde ocupacional, todas as ações e cuidados relacionados às atividades realizadas, e não deve fazer menção a atividades não realizadas; o documento deve conter o nome legível e a assinatura de seu elaborador;
- registros referentes à efetivação do PCMSO, conforme previsto no programa; o estabelecimento deve manter, ao menos, cópia dos laudos dos exames realizados, incluindo os laboratoriais, e dos comprovantes de vacinação (em dia), não sendo recomendada apenas a manutenção da transcrição dos laudos.

PROGRAMA DE PREVENÇÃO DE RISCOS AMBIENTAIS – PPRA

O controle de riscos descrito no PPRA tem como objetivo eliminar ou minimizar a exposição dos trabalhadores do estabelecimento de saúde aos agentes biológicos.

A elaboração e a implementação do PPRA, assim como do PCMSO, são obrigatórias, conforme as diretrizes básicas da Portaria 485/2005, a qual aprova a NR 32, bem como o disposto na NR 9.

Durante a inspeção, o inspetor deve verificar, basicamente e no que couber, os documentos, considerando a sua vigência, e as condições anteriormente sugeridas referentes ao PCMSO.

Segundo a NR 32, o PPRA deve ser reavaliado uma vez ao ano e sempre que se produza uma mudança nas condições de trabalho que possa alterar a exposição aos agentes biológicos, ou quando a análise dos eventos adversos assim o determinar.

CONTROLE DE VETORES E PRAGAS

O controle de vetores e pragas deve ser realizado por empresas especializadas, com licenciamento sanitário e ambiental, conforme disposições da RDC 52, de 22 de outubro de 2009.

Durante a inspeção, sugere-se ao inspetor verificar:

- Contrato formal de terceirização e sua vigência.
- Licenciamento sanitário e ambiental e sua vigência; as cópias dos documentos de licenciamento devem ser mantidas pelo banco de células e tecidos ou estar facilmente acessíveis, quando requeridas.
- Registros comprovando a execução do serviço, conforme previsto em contrato e obedecendo à frequência definida, contendo:
 - a. nome e endereço do cliente, neste caso o banco de células e tecidos;
 - b. pragas-alvo;
 - c. data de execução do serviço;
 - d. prazo de assistência técnica dos serviços, escrito por extenso, por praga(s)-alvo;
 - e. grupo químico, nome e concentração do produto eventualmente utilizado;
 - f. orientações pertinentes ao serviço executado;
 - g. nome legível, número de registro no conselho de classe correspondente e assinatura do responsável técnico da empresa prestadora do serviço;
 - h. número do telefone do Centro de Informação Toxicológica;
 - i. identificação da empresa especializada prestadora do serviço: razão social, nome fantasia, endereço, telefone e números das licenças sanitária e ambiental, com seus respectivos prazos de validade.

ÁGUA PARA CONSUMO HUMANO

A Portaria MS 2.914, de 12 de dezembro de 2011, dispõe sobre os procedimentos de controle e de vigilância da qualidade da água para consumo humano e seu padrão de potabilidade. Entende-se por água para consumo humano a água potável destinada à ingestão, preparação e produção de alimentos e à higiene pessoal, independentemente da sua origem.

O banco de células e tecidos deve seguir, no que se aplica, a Portaria MS 2.914, bem como a legislação estadual, distrital e municipal complementar que rege o assunto.

Durante a inspeção, sugere-se ao inspetor verificar os registros das análises laboratoriais da água, conforme discriminado em POP (tipos de análise – microbiológicas, físico-químicas, amostragem, periodicidade etc.). As análises devem ser realizadas após a limpeza do reservatório ou rede de abastecimento e a periodicidade deve ser definida de acordo com a validade do serviço prestado pela empresa que realizou a limpeza do reservatório/caixa d'água.

PLANO DE GERENCIAMENTO DE RESÍDUOS DE SERVIÇOS DE SAÚDE – PGRSS

Exigido pela RDC 306, de 7 de dezembro de 2004, o PGRSS deve ser implementado pelo banco de células e tecidos, na figura de gerador de resíduos de serviços de saúde (RSS). O responsável pela elaboração, implantação e supervisão das etapas do plano e pela avaliação da aplicação do PGRSS deve atender às exigências do Capítulo IV da RDC 306 e cumprir os seguintes requisitos para exercer esta função:

- ter registro ativo junto ao seu conselho de classe;
- apresentar certificado ou anotação de responsabilidade técnica (ART), ou documento similar, quando couber;
- compor uma equipe de trabalho, de acordo com a tipificação dos resíduos gerados.

O responsável técnico do banco de células e tecidos pode ser o responsável pela elaboração e implantação do PGRSS.

O PGRSS deve apontar e descrever as ações relativas ao manejo dos resíduos de serviços de saúde, contemplando os aspectos referentes a geração, segregação, acondicionamento, coleta, armazenamento, transporte, tratamento e disposição final desses resíduos. Deve conter também a corresponsabilidade entre o estabelecimento gerador de resíduos e a empresa terceirizada para tratamento dos RSS, pois desta forma, em caso de sinistro, ambas as partes serão responsabilizadas.

Os resíduos comuns a um banco de células e tecidos, incluindo os bancos de tecidos oculares, os bancos de tecidos musculoesqueléticos, os bancos de pele, os bancos de tecidos cardiovasculares e os bancos de células e tecidos germinativos (BCTGs), são classificados nos grupos A4 – *resíduos potencialmente infectantes*; B – *resíduos químicos*; D – *resíduos comuns ou equiparados aos resíduos domiciliares*; e E – *resíduos perfurocortantes*.

Os bancos de sangue de cordão umbilical e placentário, os laboratórios de processamento de células progenitoras hematopoéticas provenientes de medula óssea e sangue periférico e os centros de tecnologia celular (CTCs) podem ser geradores, além dos resíduos A4, B, D e E, de resíduos do grupo A1. Raramente os CTCs, em especial, realizam atividades que resultem em resíduos do grupo C.

Exemplos de resíduos por grupo, segundo a RDC 306/2004 da Anvisa e a Resolução Conama 358/2005:

Grupo A1: bolsas contendo sangue ou hemocomponentes rejeitadas por contaminação, má conservação ou com prazo de validade vencido; consideram-se também as bolsas contendo

sangue ou componentes que não se enquadram nestas situações, mas que, por motivo diverso (cura ou óbito do paciente, por exemplo), o estabelecimento optou por descartar; meios de cultura e instrumentos utilizados para transferência, inoculação ou mistura de culturas; resíduos de laboratório de manipulação genética;

Grupo A4: sobras de amostras de laboratório e seus recipientes contendo urina, fezes e secreções; peças anatômicas (órgãos e tecidos) e outros resíduos provenientes de procedimentos cirúrgicos; bolsas de sangue vazias ou com volume residual pós-transfusão;

Grupo B: medicamentos como os produtos hormonais; produtos antimicrobianos; resíduos de saneantes e desinfetantes; efluentes dos equipamentos automatizados utilizados em análises clínicas; outros produtos considerados perigosos (tóxicos, corrosivos, inflamáveis e reativos);

Grupo C: rejeitos radioativos ou contaminados com radionucleotídeos;

Grupo D: resíduos recicláveis e comuns, provenientes em sua maioria das áreas administrativas, vestiários e sanitários, consultórios (para consultas clínicas, sem exames), refeitórios, entre outros;

Grupo E: lâminas de bisturi, agulhas, escalpes, ampolas de vidro, vidrarias em geral etc. Esses resíduos devem ser dispensados em recipientes rígidos, resistentes à punctura, ruptura e vazamento, com tampa e devidamente identificados. É expressamente proibido manipular ou esvaziar esses recipientes.

Particularidades do banco de células e tecidos germinativos

Caso o BCTG trabalhe com materiais positivos/reagentes nos testes de triagem para marcadores de doenças transmissíveis pelo sangue, poderá optar por dois destinos para os resíduos do material contaminado:

- frascos contendo sêmen, líquido folicular ou oócitos contaminados podem ser esvaziados na rede coletora de esgotos com tratamento, desde que haja o consentimento, devidamente formalizado, da empresa de saneamento competente; os frascos vazios ou com volume residual são considerados do grupo A4;
- frascos descartados sem serem previamente esvaziados devem ser classificados no grupo A1.

Em situações excepcionais, pode-se ter um determinado resíduo de origem desconhecida. Nestes casos, para a adoção de medidas de segregação e controle, devem ser avaliadas as características do resíduo em relação à sua periculosidade e identificados os possíveis riscos associados.

Sugestões de documentos e condições relacionadas ao PGRSS a serem verificados pelo inspetor sanitário:

- análise do PGRSS elaborado e sua vigência: verificação quanto à sua efetividade perante as atividades realizadas e os resíduos gerados pelo banco de células e tecidos. O PGRSS deve referir e contemplar todos os resíduos gerados, e não deve fazer menção aos resíduos que não são gerados; deve, ainda, conter o nome legível, o número de registro no conselho de classe (verificar também a existência de ART) e a assinatura do responsável pela sua elaboração e implantação;

- registros de capacitação, inicial e sequencial, dos funcionários para conhecimento e cumprimento do PGRSS;
- presença, nas instalações do banco de células e tecidos, de sacos e recipientes apropriados para o acondicionamento dos resíduos gerados, de acordo com o tipo de cada substância. O inspetor deve verificar a descrição contida no PGRSS sobre segregação de resíduos e a sua conformidade à legislação vigente;
- existência de área para armazenamento temporário ou armazenamento externo de resíduos e equipamentos de coleta (ex.: carrinhos de coleta) e as condições do local, incluindo acesso, organização, limpeza, dimensão de acordo com o volume de resíduos gerados, periodicidade de coleta dos resíduos pelo sistema de limpeza urbana local e detalhes da construção, conforme consta na RDC 50/2002;
- contrato formal de terceirização com a empresa especializada em tratamento de resíduos; esta deve possuir licenciamento sanitário e ambiental. As cópias dos documentos de licenciamento devem ser mantidas pelo banco de células e tecidos ou estar facilmente acessíveis, quando requeridas.

O Manual de Gerenciamento de Resíduos de Serviços de Saúde (Ministério da Saúde/Anvisa, 2006) discorre sobre a elaboração e a implantação do PGRSS (www.anvisa.gov.br/servicosaude/manuais/manual_gerenciamento_residuos.pdf).

A RDC 306/2004 encontra-se em processo de revisão. Portanto, quando da publicação de resolução que a substitua, devem ser observadas as alterações quanto ao disposto na resolução atual, inclusive no que possa estar descrito na versão do Manual de Gerenciamento de Resíduos de Serviços de Saúde acima referida.

RISCO ERGONÔMICO

É considerado risco ergonômico e psicossocial a probabilidade de exposição a agentes ergonômicos, que são os fatores que podem interferir nas características psicofisiológicas do trabalhador, causando-lhe desconforto ou afetando sua saúde.

O risco ergonômico e psicossocial pode ocasionar ao trabalhador doenças como varizes de membros inferiores, hemorroidas, distúrbios osteomusculares relacionados ao trabalho (Dorts) – lombalgias, tendinites etc. –, distúrbios do sono, irritabilidade, alterações no funcionamento gastrointestinal e doenças mentais relacionadas ao trabalho.

São exemplos de risco ergonômico: postura inadequada no trabalho; ausência de planejamento; ritmo excessivo; atos repetitivos; mobiliário impróprio; equipamentos, condições ambientais dos postos de trabalho e organização do trabalho inadequados, entre outros.

Procedimentos para minimizar o risco ergonômico

A implementação da Norma Regulamentadora 17 (NR 17) visa minimizar o risco ergonômico, uma vez que estabelece parâmetros que permitem a adaptação das condições de trabalho às características psicofisiológicas dos trabalhadores, de modo a proporcionar-lhes o máximo de conforto, segurança e desempenho eficiente.

- a. Organizar o ambiente de trabalho:
 - o posto de trabalho deve ser planejado ou adaptado para a posição sentada, sempre que o trabalho puder ser executado nesta posição;
 - a altura e as características da superfície de trabalho devem ser compatíveis com o tipo de atividade;
 - os postos de trabalho devem ser organizados de tal forma que sejam evitados deslocamentos e esforços adicionais.
- b. Realizar planejamento das atividades diárias.
- c. Trabalhar preferencialmente em equipe.
- d. Proporcionar à equipe de trabalho capacitações periódicas.
- e. Instituir pausas e rodízios sistemáticos de tarefas, principalmente em trabalho repetitivo.

REFERÊNCIAS

AGENCE FRANÇAISE DE SÉCURITÉ SANITAIRE DES PRODUITS DE SANTÉ. Ministère du Travail, de l'Emploi et de la Santé. *Décision du 27 octobre 2010 définissant les règles de bonnes pratiques relatives à la préparation, à la conservation, au transport, à la distribution et à la cession des tissus, des cellules et des préparations de thérapie cellulaire.*

AUTORIDADE PARA OS SERVIÇOS DE SANGUE E TRANSPLANTAÇÃO. Ministério da Saúde de Portugal. *Manual de Boas Práticas.* Unidades de Colheita, Bancos de Tecidos e Células, Unidades de Aplicação. Lisboa, 2011.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa. *Resolução da Diretoria Colegiada – RDC 50*, de 21 de fevereiro de 2002. Dispõe sobre o Regulamento Técnico para planejamento, programação, elaboração e avaliação de projetos físicos de estabelecimentos assistenciais de saúde.

_____. Anvisa. *RDC 52*, de 22 de outubro de 2009. Dispõe sobre o funcionamento de empresas especializadas na prestação de serviço de controle de vetores e pragas urbanas.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. *Manual de Condutas Exposição Ocupacional a Material Biológico: Hepatite e HIV.* 2. ed. 2000.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento do Complexo Industrial e Inovação em Saúde. *Classificação de Risco dos Agentes Biológicos.* 2. ed. 2010.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento do Complexo Industrial e Inovação em Saúde. *Diretrizes Gerais para o Trabalho em Contenção com Agentes Biológicos.* 3. ed. 2010.

_____. Ministério do Trabalho e Emprego. *Guia Técnico de Riscos Biológicos.* 2008.

_____. Ministério do Trabalho e Emprego. *Norma Regulamentadora - NR 7*. Programa de Controle Médico de Saúde Ocupacional.

_____. Ministério do Trabalho e Emprego. *Norma Regulamentadora - NR 9*. Programa de Prevenção de Riscos Ambientais.

_____. Ministério do Trabalho e Emprego. *Norma Regulamentadora - NR 17*. Ergonomia.

_____. Ministério do Trabalho e Emprego. *Norma Regulamentadora - NR 26*. Sinalização de Segurança.

_____. Ministério do Trabalho e Emprego. *Norma Regulamentadora - NR 32*. Segurança e saúde no Trabalho em Estabelecimentos de Saúde.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE - OMS. *Manual de segurança biológica em laboratório*. 3. ed. Genebra, 2004.

RESOLUÇÕES SANITÁRIAS DE BANCOS DE CÉLULAS E TECIDOS (ver Anexo B).



Capítulo 13

Terceirização de atividades

Marília Rodrigues Mendes Takao²

Valéria Oliveira Chiaro²

²Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Cabe ao banco de células e tecidos estabelecer documentos formais – contratos, convênios ou termos de compromisso – com os serviços contratados e com aqueles aos quais presta serviços.

Os contratos, convênios ou termos de compromisso são particularmente importantes quando as atividades terceirizadas têm influência sobre a qualidade e a segurança dos tecidos e células, especialmente quando uma entidade terceira é responsável por algum dos seguintes processos ou etapas:

- transporte;
- controle de qualidade – em especial a realização de exames laboratoriais, incluindo a triagem sorológica e as análises microbiológicas;
- armazenamento, quando houver previsão legal para tal;
- limpeza;
- serviço de lavanderia;
- esterilização;
- elaboração de documentos e oferecimento de serviços tais como os relacionados ao Programa de Controle Médico de Saúde Ocupacional, ao Programa de Prevenção de Riscos Ambientais e ao Plano de Gerenciamento de Resíduos de Serviços de Saúde;
- gerenciamento de resíduos;
- controle de vetores e pragas;
- instalação e manutenção preventiva e corretiva de equipamentos (cabines de segurança biológica, *freezers*, tanques de armazenamento, equipamentos de laboratório em geral);
- instalação e manutenção preventiva e corretiva de sistemas: de ar, refrigeração e classificação de ambiente, gases medicinais, abastecimento de nitrogênio líquido, sistemas informatizados etc.;
- arquivamento de registros do estabelecimento;
- outros.

Em relação à atividade de coleta e retirada de células (com exceção das células e tecidos germinativos para fim de reprodução humana assistida) e tecidos, é comum observar que esta não é regida por um documento formal entre o banco e o hospital ou clínica onde a coleta/retirada ocorrerá, ou entre o banco e a Central de Notificação, Captação e Distribuição de Órgãos (CNCDO), muitas vezes responsável pela organização dessa atividade. É possível que o inspetor encontre formalizações por meio de termos de compromisso ou, minimamente, que a atividade de coleta/retirada de células e tecidos esteja prevista em POP ou outro tipo de documento do banco de células e tecidos, contendo identificação dos locais de coleta e retirada. Neste caso, o banco deve receber e registrar todas as informações referentes à atividade, necessárias à manutenção da rastreabilidade e à qualidade das células e tecidos.

Não obstante, a política nacional de transplantes do Ministério da Saúde refere a obrigatoriedade de autorização dos estabelecimentos de saúde e das equipes de retirada e transplante de células e tecidos, independentemente de terem ou não vínculo jurídico com o Sistema Único de Saúde (SUS).

Quanto à atividade de armazenamento, esta pode ser terceirizada desde que não haja impedimento previsto em legislação: por exemplo, é permitido ao banco de células e tecidos germinativos terceirizar o armazenamento de células e tecidos germinativos (RDC 23/2011) a outro serviço de armazenamento de células (não necessariamente a outro BCTG), o qual possua a infraestrutura necessária e a menção a esta atividade prevista em sua licença sanitária. O documento formalizado entre as partes deve prever, além dos pontos (obrigações) descritos neste capítulo, o destino do material em caso de inadimplência dos custos do armazenamento.

No geral, para o BCTG e os demais bancos de células e tecidos, existe vedação legal nas resoluções sanitárias para a terceirização das atividades de identificação e avaliação do material, processamento, preservação, criopreservação, acondicionamento e liberação do material para uso terapêutico, salvo disposições contrárias definidas pela política nacional de transplantes do Ministério da Saúde.

Particularidade do banco de células e tecidos germinativos

De acordo com a Resolução 1.670/2003, do Conselho Federal de Medicina, “todas as unidades que realizarem procedimentos sob sedação profunda devem garantir os meios de transporte e hospitais que disponham de recursos para atender a intercorrências graves que porventura possam acontecer”. No sentido de fazer cumprir o disposto, o BCTG, quando não vinculado a um serviço de saúde que possa suprir a exigência da referida resolução, deve ter acesso, mediante documentação formal, a um serviço de remoção de urgência e emergência, assim como à retaguarda para o atendimento hospitalar.

Para facilitar o controle e a verificação, recomenda-se ao banco de células e tecidos manter uma listagem com a indicação das atividades terceirizadas e informações sobre o contratado e o documento formalizado (tipo de documento, vigência, forma de renovação ou prorrogação etc.).

SELEÇÃO DO SERVIÇO CONTRATADO

O banco de células e tecidos deve avaliar e selecionar os serviços contratados em função da sua capacidade de resposta às obrigações e critérios definidos, particularmente em relação à capacidade de cumprimento das boas práticas e dos requisitos legais.

As atividades terceirizadas consideradas críticas – por exemplo, a realização de testes de triagem de doadores e testes de controle de qualidade, bem como o armazenamento de material biológico por estabelecimentos terceirizados – e passíveis de avaliação devem ser definidas em POPs, de forma a permitir o planejamento de auditorias a serem realizadas pelo banco de células e tecidos no serviço terceirizado.

A responsabilidade pela segurança e pela qualidade das atividades desenvolvidas pela empresa contratada é uma atribuição, também, do responsável técnico do banco de células e tecidos, uma vez que a responsabilidade pela qualidade do produto final, incluindo as operações que sejam objeto de contratação, é deste profissional.

Durante a inspeção, é importante que o inspetor relacione as atividades críticas terceirizadas com influência direta na qualidade e na segurança das células e tecidos, e que proceda a auditorias nestes serviços terceirizados, conforme seu critério e necessidade.

Os documentos formais celebrados com as empresas terceirizadas devem descrever de forma precisa as relações estabelecidas e definir as responsabilidades e as características dos serviços contratados, de forma a possibilitar a verificação do seu cumprimento.

Esses documentos devem descrever, em particular, as obrigações do banco de células e tecidos e as obrigações da empresa terceirizada.

OBRIGAÇÕES DO BANCO DE CÉLULAS E TECIDOS

- Avaliar a capacidade do terceirizado para realizar o trabalho solicitado; o documento formal deve permitir ao contratante auditar as instalações do contratado.
- Fornecer ao contratado todas as informações necessárias à realização das atividades e dos procedimentos contratados.
- Assegurar-se, por meios documentais e/ou por auditorias, de que as regras de boas práticas e os requisitos legais sejam cumpridos. O banco de células e tecidos deve ter acesso aos documentos de licenciamento das empresas terceirizadas e manter cópia dos mesmos, quando houver previsão legal de obrigatoriedade do licenciamento.
- Assegurar-se de que o contratado seja informado de todas as dificuldades associadas à atividade ou ao procedimento solicitado, e dos problemas que poderão constituir risco ou ter impacto nas instalações, equipamentos, profissionais, produtos ou outros.
- Assegurar-se de que todos os serviços prestados pelo terceirizado correspondam às especificações estabelecidas por meio dos documentos formais.

OBRIGAÇÕES DA EMPRESA TERCEIRIZADA

- Colocar à disposição o pessoal, instalações e materiais necessários à prestação dos serviços contratados.
- Dispor de um sistema de gestão da qualidade implementado e adaptado às atividades contratadas.
- Possuir experiência e conhecimento suficientes para realizar as atividades contratadas, de acordo com as especificações estabelecidas e em conformidade com POPs.
- Verificar a conformidade de todos os produtos recebidos e enviados ao banco de células e tecidos.
- Cumprir os aspectos legais aplicáveis à atividade desenvolvida, incluindo os licenciamentos sanitário e ambiental, bem como as demais regularizações vigentes, quando previsto.
- Aceitar as auditorias realizadas pelo banco de células e tecidos.
- Submeter-se a eventuais inspeções realizadas pelas autoridades sanitárias, quando necessário.
- Organizar-se para que nenhuma atividade desenvolvida simultaneamente afete a qualidade e a segurança do serviço prestado.

- Validar as técnicas e os métodos críticos utilizados.
- Emitir certificados ou laudos para as operações de análise, atestando a boa execução das atividades contratadas.
- Registrar as atividades e os procedimentos realizados, de forma a assegurar a sua rastreabilidade.
- Informar ao banco de células e tecidos qualquer alteração significativa (instalações, materiais, método etc.) nas condições de execução do serviço.
- Informar ao banco de células e tecidos qualquer não conformidade que ocorra durante a atividade contratada.
- Não subcontratar a totalidade ou parte dos trabalhos sem autorização prévia (por escrito) da pessoa responsável do banco.

REFERÊNCIAS

AGENCE FRANÇAISE DE SÉCURITÉ SANITAIRE DES PRODUITS DE SANTÉ. Ministère du Travail, de l'Emploi et de la Santé. *Décision du 27 octobre 2010 définissant les règles de bonnes pratiques relatives à la préparation, à la conservation, au transport, à la distribution et à la cession des tissus, des cellules et des préparations de thérapie cellulaire.*

AUTORIDADE PARA OS SERVIÇOS DE SANGUE E TRANSPLANTAÇÃO. Ministério da Saúde de Portugal. *Manual de Boas Práticas.* Unidades de Colheita, Bancos de Tecidos e Células, Unidades de Aplicação. Lisboa, 2011.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa. *Resolução da Diretoria Colegiada – RDC 17*, de 16 de abril de 2010. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos.

CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA. Resolução CFM 1.670/03. Sedação profunda só pode ser realizada por médicos qualificados e em ambientes que ofereçam condições seguras para sua realização, ficando os cuidados do paciente a cargo do médico que não esteja realizando o procedimento que exige sedação. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, 14 jul. 2003.

RESOLUÇÕES SANITÁRIAS DE BANCOS DE CÉLULAS E TECIDOS (ver Anexo B).

Capítulo 14

Gestão de não conformidades, reclamações e sistema de biovigilância

Marília Rodrigues Mendes Takao²

Marcelo Augusto Nunes Medeiros²

Auristela Maciel Lins²

²Agência Nacional de Vigilância Sanitária

As não conformidades ou eventos adversos podem ocorrer em todas as fases do ciclo das células e tecidos, desde a triagem para captação até o pós-uso terapêutico, incluindo erros, incidentes, queixas técnicas e a ocorrência de reações adversas após a utilização de células e tecidos fornecidos pelo banco de células e tecidos, sendo, de forma geral, considerados desvios nos padrões definidos pela garantia da qualidade.

Podem-se verificar não conformidades, bem como reclamações associadas a células, tecidos, produtos para a saúde, instalações, processos, sistemas, entre outras, sendo que devem ser adotadas medidas específicas para impedir a utilização do objeto não conforme, quando for o caso.

NÃO CONFORMIDADES

O banco de células e tecidos, ao aplicar um processo de melhoria contínua da qualidade, deve estabelecer procedimentos para o tratamento das não conformidades e realizar as ações corretivas e preventivas (ou CAPA, da expressão em inglês “corrective and preventive actions”).

Todas as não conformidades devem ser registradas e investigadas, e o impacto do desvio de qualidade no produto deve ser avaliado. Para este efeito, devem estar definidos em POPs:

- os tipos de não conformidades passíveis de ocorrer;
- a forma de registro das não conformidades identificadas e das medidas corretivas adotadas;
- os responsáveis pela avaliação da sua criticidade;
- as ações imediatas e as medidas corretivas a serem adotadas;
- os tipos de não conformidades que resultam em incidentes e reações adversas, passíveis de notificação ao Sistema de Notificação e Investigação em Vigilância Sanitária (Vigipós), instituído pela Portaria MS 1.660/2009, ou a que vier a substituí-la, e demais normas vigentes.

A coleta de dados sem uma análise detalhada dos mesmos não tem sentido algum. Não é suficiente checar se os resultados estão dentro ou fora dos limites previamente determinados. A investigação de desvios é um processo bastante educativo, pois evidencia problemas e inconsistências que passariam despercebidos, dando a oportunidade de uma melhoria contínua do processo produtivo. Igualmente, a análise de tendências permite enxergar o que está apenas começando a acontecer e tomar medidas preventivas, antes que o processo cause uma situação fora de controle.

Os registros de relato e de investigação de não conformidades devem conter a descrição sumária do evento pelos envolvidos, as avaliações de criticidade, as decisões tomadas e a conclusão. Nas decisões tomadas, devem ser registradas as ações corretivas e preventivas a serem adotadas para a prevenção de recorrência da não conformidade. Deve haver, ainda, o registro de que as principais decisões e conclusões foram informadas a todos os profissionais envolvidos.

É fundamental que as ações corretivas e preventivas estabelecidas sejam aplicadas o mais rápido possível para prevenir recorrências, e que sejam avaliadas quanto à sua efetividade depois de colocadas em prática.

Todas as informações e documentos gerados, relacionados às não conformidades, devem ser supervisionados por pessoa designada e arquivados.

Caso alguma não conformidade ocasione comprometimento da qualidade e da segurança no uso das células e dos tecidos, é necessário providenciar a identificação imediata deste material, a segregação e o bloqueio de sua disponibilização, com transferência para quarentena e/ou início de um procedimento de recolhimento (*recall*).

A elaboração de relatórios de não conformidades deve ser estimulada dentro de um contexto não punitivo, a fim de alcançar melhorias na prática.

GESTÃO DE PRODUTOS NÃO CONFORMES, *RECALL* E INVESTIGAÇÕES DE RETROVIGILÂNCIA

A conduta em face de produtos não conformes deve ser objeto de um processo de decisão e, de acordo com o produto e a análise de risco, a ação apropriada pode corresponder à sua desqualificação para uso terapêutico ou para uso específico, ao seu descarte, à sua recuperação, ao seu recolhimento ou *recall*, ou ainda a emissão de alerta.

Os parâmetros ou as especificações de qualidade determinados para cada produto devem ser verificados a cada etapa significativa do processo, da recepção à disponibilização do produto. Se for detectado um desvio em relação a um parâmetro ou especificação, este deve ser devidamente registrado e investigado.

Quando um produto é identificado como contaminado, potencialmente infeccioso ou, de alguma forma, não conforme, as outras células ou tecidos derivados do mesmo doador ou processados no mesmo lote também serão suspeitos de estar afetados.

Os produtos não conformes que forem mantidos ou colocados em quarentena, por meios físicos ou digitais, devem ter registro e identificação inequívocos, de forma a impedir a sua utilização enquanto não forem adotadas as medidas apropriadas definidas em POP, ou decididas e documentadas pelos profissionais capacitados. Neste sentido, um banco de células e tecidos deve desenvolver e utilizar um sistema de gerenciamento de seus produtos que, em pouco tempo, seja capaz de localizar e bloquear a liberação e a disponibilização de produtos não conformes, até que as avaliações sejam feitas e as resoluções tomadas, bem como recolher todos os produtos derivados de um doador, quando necessário.

Caso as células ou tecidos – derivados do mesmo doador ou processados no mesmo lote, de um produto celular ou tecidual identificado como não conforme – já tenham sido fornecidos para uso terapêutico ou pesquisa clínica, o banco de células e tecidos deverá comunicar este fato à autoridade sanitária competente, bem como aos serviços de saúde ou profissionais aos quais as células ou tecidos tenham sido fornecidos. Os serviços de saúde ou profissionais envolvidos devem ser instruídos a manter em quarentena quaisquer produtos não conformes ainda não utilizados.

Caso os produtos já tenham sido utilizados clinicamente, é necessário que, em pouco tempo, o banco de células e tecidos seja capaz de comunicar a não conformidade à autoridade sanitária competente, à Anvisa e a todos os envolvidos, bem como alertar os profissionais de saúde para que contatem seus pacientes, informando-os e avaliando-os para o monitoramento das potenciais reações adversas e, se for o caso, dar início à investigação de retrovigilância.

No contexto da biovigilância (definida e caracterizada adiante), compreende-se como retrovigilância a investigação retrospectiva relacionada à rastreabilidade das demais células ou

tecidos de uma mesma doação de um doador que apresentou um marcador positivo para uma doença transmissível pelo sangue ou relacionada a um receptor de células ou tecidos que veio a apresentar marcador positivo. Este termo também é aplicável em casos de detecção de positividade em análises microbiológicas (com identificação de microrganismos de relevância clínica) e investigação de quadros infecciosos graves em receptores, com ou sem manifestação imediata, mas potencialmente imputados ao procedimento terapêutico associado com a célula ou tecido.

Dentro do contexto referido no parágrafo anterior, o banco de células e tecidos deve prever e justificar, em POP, quais são os microrganismos com relevância clínica e quais são considerados não relevantes clinicamente.

As investigações de retrovigilância podem ser bastante trabalhosas e complexas, considerando que um único doador pode fornecer vários tipos de células e tecidos e alguns destes podem ser utilizados, de forma fracionada, por muitos destinatários, envolvendo, desta forma, muitos profissionais e potenciais receptores afetados.

Todas as informações relativas ao recolhimento de produtos, assim como os comunicados efetuados pelo estabelecimento, devem ser sempre devidamente documentadas. É importante que as não conformidades sejam avaliadas rotineiramente, a fim de identificar falhas comuns e áreas de maior preocupação (tendências).

RECLAMAÇÕES

O banco de células e tecidos deve estabelecer condições para a obtenção/pesquisa de opiniões relacionadas aos seus serviços e produtos, e também para o recebimento de reclamações, tanto internas quanto externas. Além disso, deve estar apto a receber reclamações apresentadas por qualquer um dos seus parceiros (serviços e profissionais de saúde, doadores, pacientes ou terceiros), o que deve ser gerenciados no âmbito da garantia da qualidade.

As reclamações sempre devem ser analisadas em função da natureza do assunto reportado e do tipo de desvio constatado (desvio menor, importante ou crítico, de acordo com uma classificação estabelecida pelo banco de células e tecidos). Quando associadas a um produto, as decisões e as medidas adotadas devem ser registradas na documentação relacionada com o produto correspondente.

As opiniões e as reclamações recebidas devem ser analisadas regularmente, conforme definido em POP, e o autor da reclamação deve receber sempre uma resposta no menor prazo possível.

ROUBO, FURTO E EXTRAVIO

É importante que o banco de células e tecidos, em cumprimento às Boas Práticas em Células e Tecidos, contemple em seus POPs as medidas a serem tomadas em caso de roubo, furto ou extravio de células e tecidos que estejam em suas dependências ou sob sua responsabilidade, como, por exemplo, em situações ocorridas durante o processo de transporte.

Quando for detectada alguma ocorrência desta natureza, o banco de células e tecidos deve notificar o fato ao órgão de vigilância sanitária local competente (estadual, municipal ou do Distrito Federal) e à Anvisa. Quando em trânsito, no caso de o roubo, furto ou extravio ocorrer em área geográfica que não a do local da sede do banco, o estabelecimento deve avaliar a necessidade de notificação ao órgão de vigilância sanitária municipal ou estadual atuante no

local da ocorrência. O transportador ou o banco de células e tecidos deve registrar o boletim de ocorrência na delegacia mais próxima a esse local.

As notificações ao órgão de vigilância sanitária competente e à Anvisa devem ser instruídas com os seguintes dados:

- detalhamento sobre o material – células e/ou tecidos – roubado, furtado ou extraviado, incluindo tipo e finalidade, quantidade e código de identificação;
- data e local do roubo, furto ou extravio;
- nome da empresa ou órgão transportador, se for o caso;
- cópia do boletim de ocorrência.

Todos os registros sobre o roubo, furto ou extravio, assim como a comprovação da notificação da ocorrência ao órgão de vigilância sanitária local e à Anvisa, devem ser mantidos pelo estabelecimento. A notificação à Anvisa deve ser realizada através do e-mail sangue.tecidos@anvisa.gov.br, com cópia para biovigilancia@anvisa.gov.br.

BIOVIGILÂNCIA

Um sistema de biovigilância é essencial para a garantia da qualidade e da segurança de células e tecidos para uso em seres humanos. Constitui um conjunto de ações de monitoramento e controle que abrange todo o ciclo doação-uso terapêutico de células, tecidos e órgãos, em nível local, regional ou nacional, para obter informações sobre a frequência, os tipos e os riscos dos eventos adversos relacionados, desde a doação até o uso terapêutico destes produtos, a fim de evitar a recorrência desses eventos. Isto porque um evento adverso pode ocorrer desde a etapa de triagem do doador, passando pelas diversas fases do processo, tais como a testagem laboratorial, o processamento, o armazenamento, a liberação, a distribuição, o transporte e o uso dos produtos.

Por meio de alertas rápidos, investigações oportunas, comunicação efetiva e compartilhamento de dados, a biovigilância representa uma importante oportunidade de aprendizagem dos envolvidos, tanto em nível local quanto em nível nacional, além de propiciar a redução dos custos dos processos por meio da minimização de erros e ineficiências.

Evento adverso: qualquer ocorrência desfavorável associada à atividade de obtenção de células, tecidos e órgãos humanos de doador vivo ou falecido, bem como à avaliação, ao processamento, ao armazenamento, à liberação, à distribuição, ao transporte e ao uso terapêutico do material biológico, podendo ou não resultar na ocorrência de uma reação adversa.

Reação adversa: um tipo de evento adverso caracterizado por uma resposta não intencional ou inesperada no doador vivo ou no receptor, associada aos procedimentos que envolvem a obtenção do material biológico ou o uso terapêutico de células e tecidos, que resulte em transmissão de infecções, óbito ou risco à vida, deficiência ou condições de incapacitação, necessidade de intervenção médica ou cirúrgica, hospitalização ou prolongamento da hospitalização e morbidade, dentre outros.

Conforme previsto nas resoluções específicas, o banco de células e tecidos deve manter, em conjunto com os serviços de coleta/retirada de células e tecidos e aqueles para os quais as células e tecidos foram distribuídos, uma política ou mecanismo de notificação e recebimento de informações sobre a ocorrência de eventos e reações adversas.

As comunicações de eventos adversos no âmbito da biovigilância provenientes de outros serviços, bem como os eventos observados no próprio banco, devem ser tratados como não conformidades pelo banco de células e tecidos. Esses eventos adversos deverão ser relatados, descritos detalhadamente e investigados, assim como ter seu risco de reincidência e suas consequências avaliados, aplicando-se, caso necessário, as medidas cabíveis, inclusive sobre outros produtos ainda em estoque. Além disso, o banco deve realizar ações para prevenir a recorrência, quando couber, e emitir relatórios de avaliação, mantendo os respectivos registros.

Recomenda-se que o banco de células e tecidos designe um profissional responsável, com o objetivo de aplicar os procedimentos relativos à biovigilância mencionados acima.

Atualmente, os eventos não caracterizados como reações adversas e que não resultaram em uma reação adversa – denominados de incidentes não graves – podem ser gerenciados no âmbito da garantia da qualidade do banco de células e tecidos. Por outro lado, as reações adversas, independentemente da gravidade, devem ser sempre relatadas ao Sistema Nacional de Biovigilância por meio da “Ficha de notificação individual de reações adversas em biovigilância”, que se destina à notificação (confirmada ou suspeita) de reações adversas ocorridas em doadores ou receptores de células, tecidos ou órgãos utilizados em procedimentos de transplantes, enxertos, reprodução humana assistida ou terapias avançadas (disponível no *hotsite* do Notivisa, que é o sistema informatizado para receber as notificações de eventos adversos ao uso de produtos e de serviços sob vigilância sanitária – www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm#).

Ressalta-se que as reações às doações de células progenitoras hematopoéticas de medula óssea (CPH-MO) e sangue periférico (CPH-SP) para fins de transplante convencional são tratadas, atualmente, no escopo da hemovigilância no Brasil (Instrução Normativa – IN 01, de 17 de março de 2015), devendo ser utilizado o formulário para notificar reações à doação de sangue, também disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm#.

A **comunicação** é definida como a transmissão de informação, por telefone, fax, meio eletrônico, meio físico ou outro, ao Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS), a outros serviços de saúde, a empresas ou fabricantes de produtos, quando couber, sobre a ocorrência de eventos adversos e suas consequências, relacionadas aos produtos de interesse sanitário e aos procedimentos técnicos e terapêuticos em doadores e receptores.

A **notificação** é o encaminhamento da informação à autoridade competente do SNVS, por meio do seu sistema informatizado, sobre a ocorrência de evento adverso relacionado aos produtos de interesse sanitário e aos procedimentos técnicos e terapêuticos em doadores e receptores, conforme definidos em normas.

É importante que o inspetor sanitário verifique os POPs relativos à biovigilância, bem como o tratamento das notificações.

A comunicação efetiva dos resultados de sistemas de vigilância é fundamental para que os benefícios destes programas sejam assegurados na prática. O *feedback* regular aos profissionais de saúde, por sua vez, é essencial para estimular a continuidade da notificação dos eventos e das reações adversas. Todas as partes interessadas, as autoridades sanitárias, os bancos de células e tecidos e os profissionais de saúde devem promover uma cultura que incentive a notificação e a comunicação em um contexto não punitivo. Deve-se deixar claro que nenhum processo está livre de riscos e erros. Os programas de treinamento e conscientização devem ser organizados para incentivar a notificação, sendo enfatizada a mensagem de que a comunicação e a divulgação das informações de vigilância resultam em melhorias para doadores e receptores.

Para saber quais reações adversas devem ser notificadas à autoridade sanitária competente, bem como os prazos e as ferramentas específicas para notificação pelo Vigipós, acesse o Guia de Biovigilância de Células, Tecidos e Órgãos & Manual de Notificação (Brasília: Anvisa, 2016), disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33868/3055469/Guia+de+Biovigil%C3%A2ncia+de+C%C3%A9lulas%2C+Tecidos+e+%C3%93rg%C3%A3os+%26+Manual+de+Notifica%C3%A7%C3%A3o/bfe1f75d-4351-4ca9-b56d-54c985213154>

NOTIFICAÇÃO DE RESULTADOS DE TESTES POSITIVOS

Além da notificação ao SNVS de todos os casos suspeitos ou confirmados de reações adversas associadas aos procedimentos envolvendo o uso das células e tecidos, a legislação nacional para o controle de doenças define o rol das doenças e agravos com obrigatoriedade de notificação à vigilância em saúde por parte dos profissionais e serviços de saúde (Portaria 1.271, de 6 de junho de 2014). Assim, um indivíduo identificado como positivo ou suspeito para uma dessas doenças necessita, obrigatoriamente, de uma notificação à vigilância epidemiológica.

O procedimento para a notificação sobre o resultado de testes laboratoriais positivos, suspeitos ou confirmados, de doenças transmissíveis de notificação compulsória deve estar descrito em POPs. Devem ser observadas, ainda, as disposições contidas na Lei 6.259, de 30 de outubro de 1975, sobre a organização das ações de vigilância epidemiológica, o Programa Nacional de Imunizações e as normas relativas à notificação compulsória de doenças; e na Portaria 104, de 25 de janeiro de 2011, que define a terminologia adotada na legislação nacional, conforme o disposto no Regulamento Sanitário Internacional 2005 (RSI 2005), a relação de doenças, agravos e eventos em saúde pública de notificação compulsória em todo o território nacional, e estabelece fluxo, critérios, responsabilidades e atribuições aos profissionais e serviços de saúde.

No caso de doadores vivos, recomenda-se que os mesmos sejam orientados a comunicar ao banco de células e tecidos qualquer reação adversa tardia, após a última doação. É importante, também, que os bancos de células e tecidos incluam em seus protocolos de triagem perguntas aos doadores vivos sobre as suas condições físicas nos dias seguintes à doação. O banco de células e tecidos deve considerar a possibilidade de contatar os familiares de doadores falecidos para orientações em relação à confirmação dos resultados laboratoriais e posterior tratamento, não deixando de informar aos envolvidos, ao mesmo tempo, sobre a maior possibilidade de obtenção de resultados falso-positivos em testes laboratoriais envolvendo doadores falecidos.

REFERÊNCIAS

AGENCE FRANÇAISE DE SÉCURITÉ SANITAIRE DES PRODUITS DE SANTÉ. Ministère du Travail, de l'Emploi et de la Santé. *Décision du 27 octobre 2010 définissant les règles de bonnes pratiques relatives à la préparation, à la conservation, au transport, à la distribution et à la cession des tissus, des cellules et des préparations de thérapie cellulaire.*

BRASIL. *Lei Federal 6.259*, de 30 de outubro de 1975. Dispõe sobre a organização das ações de Vigilância Epidemiológica, sobre o Programa Nacional de Imunizações, estabelece normas relativas à notificação compulsória de doenças, e dá outras providências.

_____. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa. *Instrução Normativa – IN 01*, de 17 de março de 2015. Dispõe sobre os procedimentos, normas e diretrizes do sistema nacional de hemovigilância citados na Resolução da Diretoria Colegiada 34, de 11 de junho de 2014, que dispõe sobre as Boas Práticas no Ciclo do Sangue.

_____. Anvisa. *Marco Conceitual e Operacional de Hemovigilância: Guia para a Hemovigilância no Brasil*. Brasília: Anvisa, 2015.

_____. Anvisa. Regulamento Sanitário Internacional (RSI) – 2005. Versão em português aprovada pelo Congresso Nacional por meio do Decreto Legislativo 395/2009. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, 10 jul. 2009.

_____. Anvisa. Resolução da Diretoria Colegiada – RDC 17, de 16 de abril de 2010. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, 19 abr. 2010.

_____. Anvisa. RDC 36, de 25 de julho de 2013. Institui ações para a segurança do paciente em serviços de saúde e dá outras providências. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, 26 jul. 2013.

_____. Ministério da Saúde. *Portaria 1.660*, de 22 de julho de 2009. Institui o Sistema de Notificação e Investigação em Vigilância Sanitária - Vigipós, no âmbito do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, como parte integrante do Sistema Único de Saúde - SUS.

_____. Ministério da Saúde. *Portaria 1.271*, de 6 de junho de 2014. Define a Lista Nacional de Notificação Compulsória de doenças, agravos e eventos de saúde pública nos serviços de saúde públicos e privados em todo o território nacional, nos termos do anexo, e dá outras providências.

EUROPEAN DIRECTORATE FOR THE QUALITY OF MEDICINES & HEALTHCARE – EDQM. Biovigilance. In: *Guide to the quality and safety of tissues and cells for human application*. Chapter 12, 1st Edition, 2013.

EUROPEAN UNION STANDARDS AND TRAINING IN THE INSPECTION OF TISSUE ESTABLISHMENTS - EUSTITE. Inspection of Tissue and Cell Procurement and Tissue Establishments. *Guidelines for Competent Authorities*. 2nd Edition, May 2008.

STRONG, D. M. Biovigilance. In: *Haemovigilance*, Chapter 27. Oxford: Wiley-Blackwell Publishing, 2012. p. 326-340.

WARWICK, R. M.; BRUBAKER, S. A. *Tissue and Cell Clinical Use: An Essential Guide*. Oxford: Blackwell Publishing, 2012.



Parte III

As Atividades em Bancos de
Células e Tecidos



Capítulo 15

Seleção de doadores de células e tecidos

Lara Alonso da Silva²

Valéria Oliveira Chiaro²

Marília Rodrigues Mendes Takao²

²Agência Nacional de Vigilância Sanitária

A seleção de doadores é uma tarefa desafiadora e constitui um dos pontos críticos a se observar para o fornecimento de células e tecidos seguros e com qualidade.

Os critérios de seleção (elegibilidade) e exclusão dos doadores estão previstos na legislação sanitária e em normas específicas do Ministério da Saúde, cabendo ao banco de células e tecidos observar esses critérios, podendo complementá-los com outras exigências que achar pertinentes.

Embora doadores vivos ou falecidos possam ser fontes de obtenção de células e tecidos, existem especificidades relacionadas aos tipos de células e tecidos passíveis de obtenção desses doadores e aos critérios de seleção e exclusão a serem obedecidos, considerando inclusive o grau de parentesco existente entre doador e receptor.

Os critérios de seleção e exclusão de doadores, definidos em legislação, objetivam a garantia de proteção ao doador e a segurança do receptor. Foram estabelecidos com base na análise dos riscos para o doador, bem como dos riscos associados à utilização clínica das células e tecidos, principalmente no que diz respeito à ocorrência de reações adversas, incluindo a possível transmissão de uma variedade de doenças. Na prática, os indícios desses riscos devem ser avaliados mediante a verificação dos antecedentes médicos, sociais e comportamentais, do exame físico, do exame *post mortem* (no caso de doadores falecidos) e de outras indagações adequadas, os quais, em associação aos resultados dos testes laboratoriais do doador, resultarão na decisão sobre a aceitação ou recusa de cada doação. Não devem ser aceitas doações de células e tecidos provenientes de doadores que não atendam aos critérios estabelecidos na legislação vigente, a menos que exista justificativa médica urgente, com base na avaliação de risco documentada e aprovada por pessoa responsável pela seleção do doador.

O banco de células e tecidos deve ser capaz de capacitar os profissionais responsáveis pela etapa de seleção de doadores, especificando os procedimentos a serem realizados, por meio de POPs, a fim de orientar e assegurar o cumprimento dos critérios legais de seleção e exclusão de doadores. Cabe ressaltar que a seleção dos doadores não é uma atividade restrita aos bancos de células e tecidos, podendo ser executada pelas Centrais de Notificação, Captação e Distribuição de Órgãos (CNCDOs), Organizações de Procura de Órgãos e Tecidos (Opos), Comissões Intra-Hospitalares de Doação de Órgãos e Tecidos (CIHDOTs), equipes médicas etc.

INSPECIONANDO A ATIVIDADE DE SELEÇÃO DE DOADORES

Durante a inspeção, a verificação da correta aplicação dos critérios de seleção e exclusão de doadores pode ser realizada indiretamente no banco de células e tecidos, por meio da observação dos registros de execução dessa atividade, ou diretamente, por meio de inspeção nos locais onde essa atividade é realizada. Deve-se verificar, no mínimo:

- a existência de POPs para a atividade de seleção do doador, descrevendo os critérios mínimos conforme as exigências legais, e se os mesmos estão sendo seguidos;
- se o pessoal que realiza a seleção de doadores está capacitado para tal atividade;
- a comprovação de que as doações de células e tecidos são devidamente consentidas e a forma de obtenção do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) da doação. O termo deve estar datado e assinado pela pessoa que autorizou a doação (doador ou seu responsável, parente ou cônjuge) e pelo profissional que o obteve. Quando o banco de células e tecidos não for o responsável direto pela obtenção do TCLE, ele deve, ao menos, possuir uma cópia do mesmo ou informações sobre a existência deste documento, por

meio, por exemplo, de um outro documento datado e assinado pelo profissional responsável pela sua obtenção, atestando que o termo foi devidamente obtido conforme as exigências legais e éticas. O TCLE deve ser rastreável para fim de verificação de seu conteúdo pelo banco de células e tecidos ou pelo inspetor sanitário;

- o registro da causa, horário e circunstâncias da morte, quando doador falecido;
- se houve a avaliação do histórico médico e social do doador e como ela foi feita (contato com familiares ou cônjuge e avaliação de prontuário médico, quando doador falecido; entrevista com o próprio doador, em caso de doador vivo, etc.);
- a existência de registros da avaliação física do doador;
- se foi avaliada a necessidade de realização do cálculo de hemodiluição e, caso afirmativo, conferir o cálculo feito e as medidas adotadas (se a doação foi aceita ou recusada de acordo com o resultado do cálculo);
- se a amostra do doador foi coletada em tempo hábil e encaminhada para triagem laboratorial; e
- a adoção de medidas de segurança para garantir a correta identificação do doador, das amostras laboratoriais e dos documentos, para manutenção da rastreabilidade das células e tecidos.

É importante que a pessoa responsável pela seleção do doador esteja presente nessa fase da inspeção. Se esse profissional não for médico, então o médico responsável pelas atividades médicas do banco de células e tecidos deve estar presente também. Se outra organização, como, por exemplo, OPO ou CIHDOT, desempenha papel importante, ela também deve ser convidada a participar.

Quando possível, os registros a serem analisados devem ser selecionados pela própria equipe de inspeção. O inspetor deve verificar uma amostra representativa dos registros de doadores, tanto daqueles cujas células ou tecidos já foram fornecidos para uso terapêutico quanto daqueles cujas células ou tecidos ainda se encontram em quarentena ou armazenados no banco.

CONSENTIMENTO DA DOAÇÃO

A Convenção para a proteção dos direitos do Homem e da dignidade do ser humano face às aplicações da biologia e da medicina (Conselho da Europa, Oviedo, 1997) define os requisitos de consentimento para qualquer intervenção médica, incluindo a remoção de células e tecidos de doadores vivos ou falecidos para fins de transplante. No Brasil, a Lei 9.434, de 4 de fevereiro de 1997, que dispõe sobre a remoção de órgãos, tecidos e partes do corpo humano para fins de transplante e tratamento, também proíbe o tráfico (compra ou venda) de órgão, tecidos e partes do corpo humano. Além disso, determina a proibição de ganho financeiro sobre qualquer transação que envolva o corpo humano ou suas partes, e exige que a sua obtenção e uso sejam feitos por meio de consentimento voluntário, sem quaisquer incentivos ou formas de indução para a doação ou para dar o consentimento para doação.

A remoção de células e tecidos deve ser autorizada somente após a obtenção do TCLE para a doação e do cumprimento dos requisitos legais relacionados. Antes de iniciar a coleta/retirada, uma pessoa autorizada deve confirmar e registrar a forma de obtenção do TCLE e por quem o doador foi identificado ou captado.

No caso de doador vivo, a entrevista para consentimento, inclusive para o uso autólogo, deve ser realizada diretamente com o próprio doador, sendo que, no caso de doador com idade inferior a 18 anos ou incapacitado, esta pode ser acompanhada e auxiliada pelos pais ou responsável legal. Quando doador falecido, a retirada de tecidos, órgãos e partes do corpo humano para uso terapêutico dependerá da autorização do cônjuge ou parente, maior de idade, obedecida a linha sucessória, reta ou colateral, até o segundo grau inclusive, firmada em documento subscrito por duas testemunhas presentes à verificação da morte, conforme estabelece a Lei 9.434/1997.

O consentimento deve ser obtido após o repasse de todas as informações relevantes para a efetivação da doação e de uma forma que possam ser facilmente entendidas. Essas informações devem incluir:

- os tipos de células ou tecidos que serão coletados/retirados;
- todos os desconfortos e riscos associados à doação;
- o propósito ou uso das células ou dos tecidos coletados/retirados;
- a necessidade de coletar amostras para a triagem laboratorial de infecções transmissíveis e os encaminhamentos que serão adotados em caso de algum teste ser positivo/reagente;
- autorização para acesso aos dados clínicos e história médica do doador caso estes contenham informações importantes para o uso terapêutico;
- autorização para armazenar as alíquotas necessárias, tais como células, plasma, soro ou DNA do doador para testes futuros;
- autorização para descartar os materiais biológicos que não atenderem aos critérios para armazenamento ou para uso terapêutico ou pesquisa clínica;
- manifestação da vontade de doar ou não o material biológico para projeto de pesquisa que tenha sido previamente aprovado pelos órgãos competentes (tais como sistema CEP/Conep, Anvisa ou outro) e outros usos não terapêuticos (treinamento, ensino, validação de processo, controle de qualidade etc.).

Deve ser dada proteção aos doadores que não têm a capacidade, por si sós, de consentir, por exemplo, menores de idade ou pessoas mentalmente incapacitadas. Um princípio geral do consentimento sob tais circunstâncias é que o doador deveria, até onde possível, participar do processo de consentimento. No caso de um menor de idade, sua opinião deve ser levada em consideração proporcionalmente à sua idade e ao seu nível de maturidade.

O doador deve ser capaz de recuar no consentimento a qualquer momento. Ressalta-se que também deve ser informado ao doador de células progenitoras hematopoéticas (CPHs) para fim de transplante convencional que a desistência da doação não deve ocorrer após o condicionamento do receptor, sob pena de resultar na morte do paciente.

AVALIAÇÃO DE RISCO COM BASE NA HISTÓRIA MÉDICA E COMPORTAMENTAL DO DOADOR

A avaliação de todo candidato à doação deve ser realizada com base em um questionário que contemple todos os riscos relevantes associados com a história médica, assim como doenças

transmissíveis, comportamento (sexual, de viagens) e, se relevante, que aborde até mesmo as informações sobre os familiares do doador.

As informações relevantes para esta avaliação de risco devem ser obtidas imediatamente antes da doação ou o mais próximo possível desta data. O questionário deve ser aplicado, documentado e assinado por pessoa capacitada e autorizada. O ideal é que as informações sejam obtidas diretamente do doador ou, no caso de doador falecido, de um familiar, cônjuge, médico responsável ou outra pessoa (companheiro de casa, cuidador, amigos próximos etc.) que possa fornecer informações pessoais do doador, a fim de ajudar a determinar a elegibilidade da doação.

A entrevista com familiares, cônjuge ou pessoas próximas ao doador falecido deve ocorrer em um ambiente acolhedor, na medida do possível, e considerar, especialmente, o estado emocional das pessoas; entretanto, isso não deve interferir na necessidade de triar adequadamente o doador e identificar os riscos relevantes. Para isso, é importante que o entrevistador tenha recebido treinamento específico, seja sensível às necessidades do entrevistado e capaz de responder aos questionamentos sobre a doação, assim como esclarecer dúvidas sobre o processo de transplante e o uso das células ou tecidos.

Para obter respostas completas e verdadeiras e evitar desentendimentos sobre o objetivo da realização de perguntas de caráter pessoal, o entrevistador deve explicar que essas perguntas são necessárias para garantir a qualidade e a segurança das células e tecidos que serão doados. A entrevista deve ser conduzida utilizando-se linguagem clara, com perguntas curtas e diretas, devendo ser evitados termos médicos, quando possível.

Os entrevistados devem ser informados de que eles podem questionar o entrevistador caso não entendam adequadamente alguma pergunta ou possuam dúvidas.

Informação clínica recente

A existência dos seguintes registros deve ser observada (formulário de triagem), considerando ainda que podem variar dependendo do tipo de doador, vivo ou falecido, e se a morte ocorreu em um serviço de saúde:

- registros do atendimento de emergência (ambulância e centro cirúrgico);
- registros de admissão no hospital, evolução clínica do paciente durante a internação, anotações e ordens médicas e da equipe de enfermagem, fisioterapia, nutrição etc.;
- resultados de testes laboratoriais (microbiologia, bioquímica, hematologia, virologia, urinalise, toxicologia, genética e patologia);
- informações relativas a transfusão e infusão (para serem usadas no cálculo de hemodiluição);
- exames de imagem (radiografias, tomografias, ressonâncias etc.);
- registros cirúrgicos;
- registros de consultas médicas;
- registros de alta hospitalar ou de falecimento.

Um histórico de hospitalização prolongada do doador pode aumentar o risco de este ter adquirido infecção hospitalar, como é comum em pacientes submetidos a ventilação mecânica prolongada.

Resultados anormais, não esperados ou não usuais encontrados nos testes laboratoriais realizados quando da admissão do doador no hospital devem ser investigados a fundo, tais como aqueles provenientes de culturas microbiológicas, resultados de biópsia e avaliações hematológicas (exemplos: contagem muito baixa de glóbulos brancos, muito alta ou que mostre uma queda abrupta; avaliações que descrevam alterações não usuais na morfologia dos glóbulos brancos ou vermelhos). A presença de certas células e a quantidade de células podem indicar infecção ativa.

Outras informações podem ser obtidas fora das instalações hospitalares. Nesses casos, os seguintes registros podem estar disponíveis e, em caso afirmativo, devem ser localizados e revisados:

- registros policiais ou de médicos legistas;
- registros de atendimento/cuidados domiciliares (*homecare*) ou pronto-atendimento por equipes móveis (ambulância);
- registros da funerária.

Os registros da doação e seleção do doador devem refletir completa e precisamente as informações obtidas quando da triagem. Transcrever informações de um documento para outro pode aumentar o risco de erros e, quando isso for necessário, a transcrição deve ser feita por pessoa bem treinada, que esteja envolvida na triagem ou faça parte do corpo de funcionários do banco de células e tecidos.

Causa da morte

A causa da morte pode indicar se o possível doador falecido tinha ou é suspeito de ter tido uma doença transmissível, além de apontar para outras questões relacionadas à qualidade do material biológico a ser doado, incluindo contaminação. Se a causa da morte é desconhecida, a coleta das células e a retirada dos tecidos podem ser realizadas a fim de não prejudicar a doação; entretanto, as células e os tecidos não poderão ser utilizados até que se obtenha a informação acerca da causa da morte.

Pode haver riscos ao processo de transplante associados a certas causas de morte. Por exemplo, se o paciente teve *overdose* de drogas ilícitas, isto pode aumentar o risco de infecções transmissíveis devido a comportamento de risco. Se a ingestão ou exposição a uma substância tóxica causou a morte, ou se a morte se deu devido a eletrocussão, a qualidade de certos tipos de células e tecidos pode ser afetada, resultando em dano ao receptor se o transplante vier a ocorrer.

A causa da morte pode também indicar um trauma massivo, que venha impedir a obtenção do material biológico. Por exemplo, presença de esmagamento abdominal ou dos olhos, queda de grande altura e traumatismo interno ou externo intenso devido a colapso de veículo ou atropelamento podem impedir a capacidade de fornecer tecidos seguros, devido aos danos diretos ao material biológico a ser obtido, bem como à grande contaminação bacteriana ou fúngica causada por tal evento.

Uma morte causada por afogamento requer avaliação minuciosa, incluindo a avaliação do tipo de água, quanto tempo o corpo ficou submerso, se o afogamento foi testemunhado, a época do ano e a temperatura da água. Estas informações são necessárias para avaliar o risco de contaminação pela água e microrganismos. Por exemplo, doação de pele de uma vítima de afogamento pode não ser possível devido à alta contaminação do tecido.

Medicação e outras terapias

Certas medicações e outras terapias devem ser avaliadas para determinar a aceitação do doador, devido ao risco de enfraquecimento do sistema imune. É importante ter em mente que tratamento com agentes imunossupressores (receptores de órgãos) pode enfraquecer o sistema imune e assim influenciar os resultados dos testes laboratoriais; corticosteroides em uso crônico ou em altas doses também podem mascarar uma infecção viral atual.

Radiação ou quimioterapia podem enfraquecer tecidos próximos à área-alvo.

História recente de vacinação com vírus vivo atenuado deve ser avaliada como um risco potencial para transmissão.

Para todas as outras medicações, deve haver uma avaliação de risco, de acordo com a célula ou o tecido a ser obtido.

Em caso de transfusão ou infusão recente, em doadores vivos ou falecidos, deve-se avaliar a condição de hemodiluição do doador. Se for acima de 50%, os testes laboratoriais não serão confiáveis. Se houver amostra sanguínea coletada antes da ocorrência de hemodiluição, esta deve ser utilizada. A ocorrência de hemodiluição deve ser considerada, por exemplo, em doadores submetidos a transfusão sanguínea, ou que sofreram perda de sangue intraoperatória, trauma severo ou ruptura de aneurisma abdominal.

Histórico médico

Para verificar a viabilidade da doação, devem ser avaliados todos os eventos, doenças e procedimentos cirúrgicos ocorridos durante a vida do doador, tais como:

- Diagnóstico de doenças malignas: a aceitação do doador depende do tipo de malignidade e do tipo de célula ou tecido a ser doado. Em geral, a presença de malignidade, incluindo as doenças hematológicas, pode ser considerada critério de exclusão absoluto, exceto para algumas patologias, quando houver previsão contrária expressa na legislação vigente. Por exemplo, a RDC 55, de 11 de dezembro de 2015, determina que a existência ou história de doença maligna é um critério de exclusão absoluta para a doação de tecidos, com exceção de carcinoma basocelular primário, carcinoma *in situ* do colo do útero e alguns tumores primários do sistema nervoso central; para a doação de tecidos oculares, podem ser considerados e avaliados doadores com doenças malignas, exceto retinoblastoma, neoplasias hematológicas e tumores malignos no segmento anterior do olho. É importante, também, avaliar condições que poderiam mostrar um risco aumentado para malignidades, tais como cirrose ou uma desordem grave do trato intestinal.
- Desordens ou sintomas neurológicos: em geral, a presença de doenças neurológicas, incluindo as de origem desconhecida, pode ser considerada critério de exclusão absoluto: doenças degenerativas ou desmielinizantes ou uma desordem de etiologia desconhecida envolvendo o sistema nervoso central; diagnóstico de demência sem uma causa primária

confirmada que seja aceitável para doação; qualquer suspeita de doença associada a príon ou risco de transmissão de doenças causadas por príons (doença de Creutzfeldt-Jakob ou variante), por exemplo, verificação de demência progressiva rápida, pessoas tratadas com hormônio de crescimento de origem humana ou outro hormônio de origem hipofisária não recombinante, receptores de transplante de córnea, esclera e dura-máter, bem como pessoas que tenham sido submetidas a intervenção neurocirúrgica não documentada (na qual possa ter sido usada dura-máter).

- Doenças genéticas e doenças autoimunes: deve ser avaliado o efeito na qualidade do material a ser coletado/retirado.
- Infecção sistêmica ou infecção crônica persistente: doadores com infecção sistêmica, que não esteja controlada no momento da doação (incluindo doenças bacterianas, virais, fúngicas ou parasitárias, ou infecção local significativa nas células ou tecidos a serem doados, tais como tuberculose, brucelose, lepra, melioidose, clamídia, salmonelose) devem ser excluídos, a menos que o risco de transmissão de agentes infecciosos pelas células e tecidos seja avaliado e os efeitos negativos aos receptores sejam excluídos. A córnea, por ser avascular e poder ser armazenada em meio de cultura e subsequentemente testada para contaminação, é uma exceção a ser considerada.
- Condições que podem indicar aumento do risco de infecção incluem: diabetes, terapia prolongada com altas doses de corticosteroides, desnutrição e doenças/condições respiratórias crônicas. Se for sabido que o possível doador foi, recentemente, rejeitado como doador de sangue, e a razão específica não pôde ser identificada, o doador pode ser considerado inelegível para a doação de células e tecidos.
- Doenças específicas podem contraindicar a doação de um ou outro tipo de tecido, sendo esta avaliação feita caso a caso: por exemplo, um potencial doador com alto risco relacionado a doença cardiovascular pode não ser qualificado como um doador adequado de tecidos cardíacos (valvas cardíacas, vasos etc.) ou vasculares (artérias e veias); uma pessoa com doença de pele pode não ser adequada para a doação de pele; uma pessoa com doença óssea metabólica pode ser inapropriada para a doação de tecido musculoesquelético; ou uma pessoa com desordem de colágeno não deveria ser doadora de tecidos moles ou tecidos compreendidos por aquele tipo de colágeno (tendões, fásia, ligamentos, tecidos cardiovasculares). A idade e o peso do doador (mínimos ou máximos) podem ter papel fundamental no processo decisório.
- Pessoas que foram submetidas a transplante de órgãos ou xenotransplante devem ser excluídas definitivamente. No entanto, ressalta-se que uma avaliação de risco documentada deverá ser efetuada se um doador tem uma história de implante de produto para a saúde (com registro na Anvisa) originário de animal, tais como osso bovino para reconstrução ortopédica e válvulas do coração de suínos para substituição cardíaca, os quais satisfazem a definição de um enxerto composto por materiais não viáveis de um animal não humano. Nesta situação, pode-se entender que o implante deste tipo de produto para a saúde originário de animal não deve ser incluído nos critérios gerais de exclusão para doação, uma vez que tais produtos estão sujeitos a vários procedimentos de inativação que minimizam o risco de infecção, e não contêm células viáveis.
- Ingestão ou exposição a substâncias tóxicas nos últimos 12 meses, tais como cianeto, chumbo, mercúrio e ouro, que possam ser transmitidas ao receptor em doses suscetíveis de colocar em risco a sua saúde.

Infecção pelo vírus Zika

Vivenciamos recentemente, no Brasil, a introdução e um rápido processo de disseminação, por todo o território nacional, do vírus Zika, possivelmente introduzido em julho/agosto de 2014, durante a Copa do Mundo no país.

Além dos sinais e sintomas clássicos resultantes da infecção pelo vírus Zika (síndrome exantemática ou exantema maculopapular pruriginoso, febre intermitente, conjuntivite não purulenta, artralgia, mialgia, dor de cabeça, além de outros sinais e sintomas menos frequentes, tais como vômito, dor de garganta, tosse e hematospermia), os cientistas estão comprovando que a infecção de gestantes está associada ao aumento expressivo dos casos de microcefalia e óbitos de recém-nascidos. A existência de uma relação entre a infecção de gestantes pelo vírus e os casos de microcefalia em bebês, bem como de outras manifestações neurológicas graves em pacientes de demais faixas etárias, é evidenciada pelo caráter neurotrópico do vírus.

O principal modo de transmissão do vírus Zika é por meio da picada de mosquitos do gênero *Aedes*, incluindo *A. aegypti*. Contudo, evidências comprovaram que o vírus também é transmitido por via sexual (sêmen) e por meio de transfusão de sangue. Consequentemente, assume-se possível a transmissão por meio dos transplantes de CPH de sangue de cordão umbilical e placentário, de medula óssea e de sangue periférico. Ressalta-se que, embora não tenha sido evidenciado, até o momento, relato de caso, suspeito ou confirmado, de transmissão do vírus Zika por tecidos, órgãos e células humanas submetidos a cultivo e expansão, uma possível transmissão por meio destes materiais biológicos não pode ser desconsiderada.

Conforme já mencionado neste capítulo, a legislação sanitária determina que os doadores de células e tecidos devem ser selecionados com base em sua história clínica e laboratorial, de forma a afastar possíveis causas que contraindiquem a doação e a garantir a segurança do receptor. Neste sentido, a Anvisa, em conjunto com o Ministério da Saúde, elaborou uma nota técnica contendo as recomendações de critérios de seleção de doadores de células e tecidos a serem adotados frente aos casos de infecção por vírus Zika. Ressalta-se que os testes laboratoriais para detecção desse vírus não constam do rol de exames obrigatórios para a triagem de doadores de células e tecidos, com exceção das células e tecidos germinativos, conforme normas vigentes.

A Nota Técnica Conjunta 001/2016 CGSNT/GGMED/GGMON - **Critérios técnicos para o gerenciamento do risco sanitário de células, tecidos e órgãos humanos para uso terapêutico e pesquisa clínica frente aos casos de infecção por vírus Zika no Brasil** encontra-se disponível em: portal.anvisa.gov.br/documents/33840/330709/Nota+T%C3%A9cnica+n%C2%BA+01+de+2016/5e369825-208f-4777-8e46-2e2a108fbab3.

Essa nota técnica é direcionada aos profissionais responsáveis pela seleção dos doadores dos seguintes materiais biológicos humanos:

- CPH de medula óssea, sangue periférico e sangue de cordão umbilical e placentário para transplante convencional;
- outras células-tronco adultas, células-tronco embrionárias e demais células humanas para uso terapêutico ou pesquisa clínica; e
- tecidos e órgãos para transplante.

Em se tratando da seleção de doadores de células e tecidos germinativos, bem como de pacientes cujas células e tecidos serão para uso próprio, a comprovação da transmissão do vírus Zika por meio de amostras de sêmen contaminadas, associada ao fato de que a infecção por

esse vírus possui o potencial de provocar microcefalia e outras manifestações neurológicas graves em bebês, tornou necessária a inclusão de critérios de seleção laboratorial específicos para detecção de marcadores da infecção pelo vírus Zika.

Neste contexto, a RDC 72, de 30 de março de 2016, altera artigos da RDC 23/ 2011, com o objetivo de tornar obrigatória a triagem laboratorial para o vírus Zika em pacientes – mulheres e homens –, antes do início dos tratamentos de reprodução humana assistida (incluindo as técnicas de inseminação artificial, fertilização *in vitro* convencional e fertilização *in vitro* com injeção intracitoplasmática de gametas), bem como nos doadores de gametas e embriões.

A Nota Técnica 008/2016/GSTCO/GGMED/Diare/Anvisa (Critérios técnicos para o gerenciamento do risco sanitário de células, tecidos germinativos e embriões humanos para uso terapêutico frente aos casos de infecção por vírus Zika no Brasil) encontra-se disponível em: portal.anvisa.gov.br/documents/33840/330709/Nota+T%C3%A9cnica+n%C2%BA+08+de+2016/d6545ee2-d57c-4ed3-a9b7-20b033ee569c.

Histórico familiar de doenças

Doadores falecidos que tenham histórico, em algum membro da família, de doença de Creutzfeldt-Jakob não iatrogênica devem ser excluídos.

O risco associado com HTLV-1 em um doador pode ser maior se o doador ou seus pais se originaram de uma área de alta prevalência.

A possível transmissão de desordens genéticas deve ser cuidadosamente avaliada em doadores de células e tecidos germinativos.

Comportamento/situação de risco

A avaliação do comportamento de risco deve incluir uma investigação sobre o histórico social e sexual do doador, tendo em vista que esse histórico pode aumentar o risco de transmissão de microrganismos causadores de doenças, em especial dos vírus da imunodeficiência humana (HIV) e das hepatites B (HBV) e C (HCV). Essa investigação deve levar em conta os seguintes fatores:

- presença de *piercing*, tatuagem ou maquiagem definitiva sem condições de avaliação quanto à segurança do procedimento realizado, feitos nos últimos 12 meses; caso os procedimentos tenham sido realizados em estabelecimentos regularizados pela vigilância sanitária, o período a ser considerado é de seis meses, excetuando-se o caso de *piercing* na região oral ou genital, no qual o período a ser considerado é de 12 meses após a retirada do mesmo, devido ao risco permanente de infecção;
- uso de drogas injetáveis ou via nasal (inalação) ilícitas ou presença, no corpo do doador, de lesões puntiformes sugestivas de uso dessas drogas;
- prática sexual de risco, nos últimos 12 meses, incluindo: indivíduos que tenham feito sexo em troca de dinheiro ou de drogas, ou indivíduos cujos respectivos parceiros sexuais tenham feito sexo em troca de dinheiro ou de drogas; indivíduos que tenham sido vítimas de violência sexual ou indivíduos cujos parceiros sexuais tenham sofrido violência sexual; indivíduos do sexo masculino que tiveram relações sexuais com outros indivíduos do mesmo sexo e as parceiras sexuais destes; indivíduos que tenham tido relação sexual com

pessoa portadora de infecção pelo HIV, HBV, HCV ou outra infecção de transmissão sexual e sanguínea, ou os parceiros sexuais destes;

- indivíduos que sejam parceiros sexuais de pacientes em programa de terapia renal substitutiva e de pacientes com história de transfusão de hemocomponentes ou hemoderivados;
- indivíduos que possuam histórico de encarceramento ou de confinamento obrigatório não domiciliar superior a 72 horas, ou seus parceiros sexuais; e
- indivíduos que tiveram relação sexual nos últimos 30 dias com homem que apresentou diagnóstico clínico ou laboratorial de infecção pelo vírus Zika neste mesmo período de tempo.

Eventos de exposição (viagens, moradias, ocupação)

Eventos de exposição que aumentam o risco de adquirir uma infecção transmissível podem ocorrer em qualquer período da vida do doador. Isso inclui acidentes, certas terapias médicas e viagens a áreas endêmicas para certas doenças ou residência nessas áreas, ou outras situações, tais como:

- viagem a área endêmica de malária;
- mordida recente de animal suspeito de estar com raiva;
- exposição ao sangue de pessoa sabidamente infectada pelo HIV, HBV ou HCV;
- dividir residência com pessoa que tenha HBV ou HCV clinicamente ativo, nos últimos 12 meses;
- transfusões crônicas (principalmente se a administração do sangue ou hemocomponente ocorreu muitos anos atrás, antes que os testes de triagem de doadores estivessem disponíveis);
- exposição ocupacional ou outra exposição a substância tóxica em quantidades suficientes para afetar as células e os tecidos e interferir no resultado do transplante;
- exposição a doenças novas e emergentes, incluindo aquelas que se espalharam para uma nova área geográfica. Estas situações podem ser um desafio significativo, considerando que os profissionais responsáveis pela seleção do doador devem estar atentos às mudanças no fluxo global dos riscos de infecções transmissíveis. Recomenda-se que os profissionais obtenham informações acerca do *status* epidemiológico das doenças em áreas onde o doador viveu ou para as quais viajou. O risco de transmissão de um agente infeccioso por meio do transplante de células e tecidos provenientes de um doador que visitou uma área de risco para certa doença deve ser avaliado considerando a probabilidade da ocorrência de transmissão. Algumas doenças a serem consideradas são: dengue, febre amarela, malária, Chagas, tuberculose, Chikungunya, West Nile vírus, vCJD, entre outras.

AVALIAÇÃO FÍSICA DO DOADOR

A avaliação física é requerida para cada doador e deve ser realizada com o intuito de detectar sinais físicos que impliquem risco de infecções transmissíveis ou outras doenças. Deve ser realizada antes da coleta de células ou da retirada dos tecidos, e ser devidamente documentada.

O resultado do exame físico deve ser analisado conjuntamente à história médica e comportamental do doador, bem como aos resultados dos testes laboratoriais, com o objetivo de determinar a elegibilidade ou a exclusão da doação. É importante que os sinais que possam estar relacionados a doenças, lesões não conhecidas previamente ou tratamentos não mencionados pelo doador ou pela família sejam verificados pelos profissionais que realizam a triagem física e investigados mediante o retorno ao histórico do doador, para que possam ser esclarecidos. Sinais que impliquem riscos associados ao histórico comportamental do doador, assim como lesões e fraturas relacionadas à causa da morte, podem total ou parcialmente contraindicar a doação (por exemplo, fraturas expostas).

A seguir encontram-se os principais riscos a serem procurados e seus sinais associados:

- doenças sistêmicas: doença maligna ativa (lesões de pele suspeitas), má nutrição, múltiplas deformidades;
- infecção bacteriana ou fúngica: vacinação recente com vírus vivo (infecção no local da vacinação, crostas, lesões); tatuagem recente, *piercing* ou acupuntura realizados com instrumentais não estéreis (área raspada, vermelhidão, inchaço e formação de crostas podem exigir uma investigação mais aprofundada para avaliar o risco); lesões de pele tais como *rash*, petéquias, úlceras de pele, lesões azuis/roxas ou cinzas/pretas, herpes zoster; lesões orais tais como úlceras ou aftas; linfonodos aumentados; icterícia, hepatomegalia;
- comportamento de risco (relacionado às infecções transmissíveis): uso de drogas injetáveis; tatuagens (verificar a localização, inclusive a presença de tatuagens em locais escondidos, e avaliar a extensão); lesões genitais ou de pele, ou traumas sugestivos de doença sexualmente transmissível (por exemplo, evidência de relações sexuais anais, lesões perianais ou herpéticas, cancro sifilítico ou outras lesões);
- traumas: fraturas, avulsões ou extrações, lacerações ou abrasões que podem afetar o tecido a ser obtido, contaminando-o e comprometendo a sua integridade; trauma interno que possa causar contaminação cruzada entre as cavidades (por exemplo, lesão no intestino, lesão por esmagamento ou penetração);
- contaminação: condição na qual o corpo foi encontrado (limpeza);
- cicatrizes (se os achados não estiverem de acordo com o histórico médico e comportamental do doador, investigações futuras podem ser necessárias).

Todos os doadores falecidos, adultos ou crianças, devem ser completamente examinados seguindo protocolos preestabelecidos que abranjam avaliação anterior e posterior do corpo, bem como inspeção das cavidades corporais. Para doadores vivos, o exame físico deve ser realizado para garantir a segurança do doador e do receptor, de acordo com requisitos específicos da célula ou tecido a ser doado.

TRIAGEM LABORATORIAL

A triagem laboratorial para seleção e exclusão dos doadores de células e tecidos compreende uma série de testes laboratoriais, os quais incluem a realização de testes sorológicos e testes de detecção de ácido nucleico (NAT) para os marcadores definidos na legislação e segundo os algoritmos contidos nos respectivos dispositivos legais. Quando exigidos, os testes hematólogicos (tipagem ABO e RhD, pesquisa de anticorpos irregulares-PAI) e a determinação de antígenos leucocitários humanos (HLA) também devem ser realizados.

Os testes laboratoriais devem ser realizados a cada doação, para uso autólogo ou alogênico, independentemente dos resultados de doações anteriores, em laboratórios que possuam licença sanitária vigente e utilizando-se produtos para diagnóstico de uso *in vitro* registrados na Anvisa. Quando da detecção de marcadores para as doenças transmissíveis pelo sangue, devem ser utilizados os produtos para diagnóstico de uso *in vitro* registrados na Anvisa para a finalidade de triagem de doadores de sangue para fim transfusional; em se tratando de doador falecido, devem, preferencialmente, ser utilizados os produtos registrados com a finalidade de triagem de doador falecido.

O banco de células e tecidos deve verificar se a triagem laboratorial foi realizada ou garantir a sua realização. O banco pode possuir estrutura para a realização da triagem laboratorial, mas é comum a terceirização dessa atividade. Em determinados estados da federação, a triagem laboratorial de doadores é providenciada pela CNCDO. Quando a triagem for realizada por laboratórios de análises clínicas ou até mesmo por laboratórios centrais de saúde pública (Lacens), é necessário que seja verificado se estes serviços seguem os critérios exigidos para a triagem de doadores de células e tecidos. É muito importante, ainda, que seja dada atenção aos registros que comprovem que o serviço responsável pela triagem laboratorial efetua o controle de qualidade de reagentes e testes laboratoriais empregados, conforme as determinações dos fabricantes e da legislação específica vigente.

O banco de células e tecidos que terceirizar a triagem laboratorial deve possuir POP contendo os critérios para a qualificação do laboratório, mesmo que este esteja instalado no mesmo hospital onde está o banco. Os critérios de qualificação devem incluir, além do cumprimento da legislação aplicável e das boas práticas laboratoriais, requisitos específicos para satisfazer as necessidades afetas à triagem de doadores, considerando inclusive a obrigatoriedade da repetição de testes em duplicata e a realização de testes confirmatórios do resultado inicial; estes últimos, geralmente, exigem a existência de um segundo teste de outra origem ou de outro fabricante, ou com outra metodologia.

Principais pontos para garantir uma triagem laboratorial adequada:

- existência de POP especificando o sítio da coleta, o tipo de tubo de coleta adequado considerando a análise a ser realizada, o volume mínimo ideal a ser obtido e, em caso de doador falecido, o tempo entre a parada cardiorrespiratória e a coleta, além da correta identificação do tubo primário, a forma de armazenamento, acondicionamento e o transporte;
- qualificação do laboratório;
- adequação das amostras de sangue coletadas do doador ao *kit* diagnóstico empregado. A utilização de amostras inadequadas ou alteradas (com hemólise, hemodiluídas, coaguladas, obtidas em tubos contendo o tipo inadequado de anticoagulante etc.) pode invalidar os resultados dos testes, o que aumenta o risco de transmitir uma infecção ao receptor;

- utilização de produtos para diagnóstico de uso *in vitro* registrados com a finalidade de triagem de doador de sangue e, quando o doador for falecido, preferencialmente validados para utilização com amostras de doadores em parada cardiorrespiratória ou hemodiluídas;
- realização de controle de qualidade dos reagentes e dos testes laboratoriais empregados, conforme as determinações do fabricante e da legislação específica vigente.

Qualidade da amostra do doador

A coleta da amostra do material a ser testado deve estar de acordo com as especificações e instruções dos produtos (*kits*) para diagnóstico de uso *in vitro* empregados; portanto, os profissionais designados para executar as atividades de coleta, acondicionamento e testagem devem estar cientes do cumprimento dos critérios que a análise requer.

A qualidade e o volume das amostras do doador devem ser adequados para permitir a realização dos testes iniciais e dos testes confirmatórios, e para manter como arquivo, conforme as exigências da legislação específica. As condições relacionadas ao doador também devem ser consideradas.

Se o doador tiver recebido, recentemente, transfusão sanguínea ou infusão de coloides ou cristaloides, os testes realizados com amostras de sangue coletadas pós-transfusão/infusão podem não ser válidos devido à hemodiluição das amostras coletadas. Nestes casos, faz-se necessária uma avaliação da extensão da diluição do sangue ou plasma do doador (uma sugestão de cálculo de hemodiluição encontra-se a seguir, neste capítulo). Por isso é importante que, quando possível, seja usada para a triagem laboratorial uma amostra de sangue do doador coletada antes de qualquer transfusão sanguínea ou infusão de coloides ou cristaloides.

A presença de hemólise também pode afetar o resultado dos testes.

A habilidade de detectar anticorpos contra agentes virais pode ser impedida ou prejudicada se o doador tiver sido submetido a tratamento prévio com imunossuppressores; neste caso, o teste NAT pode se mostrar valioso pelo fato de que a detecção de ácidos nucleicos não é afetada pela terapia imunossupressora. A condição subjacente que demandou a imunossupressão necessitará ser avaliada, pois pode, por si só, constituir uma razão para o indeferimento da doação.

O momento da coleta e o tempo entre a coleta da amostra e a realização dos testes laboratoriais, assim como as condições de armazenamento temporário, são fatores que influenciam diretamente na qualidade das amostras e, portanto, nos resultados dos testes, devido à possibilidade de degradação do material coletado e à ocorrência de resultados falso-positivos ou falso-negativos. O cuidado no manuseio das amostras no momento e após a coleta é fundamental para a manutenção da sua integridade (tubos com anticoagulantes ou fluidos para hemocultura devem ser gentilmente manipulados; as atividades de centrifugação ou separação de soro/plasma devem ter parâmetros claramente definidos e, quando necessário, devem seguir as especificações do fabricante do *kit* para diagnóstico utilizado).

Cálculo de hemodiluição

O cálculo de hemodiluição implica o uso de uma fórmula que calcula a diluição do volume original de sangue circulante e, conseqüentemente, dos níveis de antígenos e anticorpos circulantes, se presentes.

Exemplos de situações nas quais o cálculo de hemodiluição deve ser realizado incluem:

- amostragem de sangue *ante mortem*: na ocorrência de transfusão sanguínea e/ou infusão de coloides nas 48 horas antecedentes à amostragem do sangue ou se houve infusão de cristaloides na hora antecedente à coleta da amostra;
- amostragem de sangue *post mortem*: na ocorrência de transfusão sanguínea e/ou infusão de coloides nas 48 horas antecedentes a parada cardiorrespiratória, ou se houve infusão de cristaloides na hora antecedente à parada cardiorrespiratória.

A seguir pode-se ver o exemplo de uma fórmula utilizada para avaliar a hemodiluição do doador. Adaptações no algoritmo podem ser necessárias para adultos com peso fora do padrão normal, bem como uma tolerância pode ser adequada para adultos muito grandes ou muito pequenos, ou para doadores pediátricos. Em suma, o volume total de plasma do doador (VTP) e o volume total de sangue corpóreo (VTS) são estimados pelo cálculo baseado no peso do doador, e então são feitas comparações diretas com o volume total (em mililitros) recebido durante as transfusões ou infusões recém-administradas antes da coleta de sangue ou da parada cardiorrespiratória – o que ocorreu primeiro.

- a. estimativa do VTP do doador (peso em kg x 40 mL/kg ou peso em kg ÷ 0,025);
- b. estimativa do VTS do doador (peso em kg x 70 mL/kg ou peso em kg ÷ 0,015);
- c. cálculo do sangue total (mL) recebido nas últimas 48 horas (A);
- d. cálculo de coloides (mL) recebidos nas últimas 48 horas (B);
- e. cálculo de cristaloides (mL) recebidos na última 1 hora (C);
- f. somar B + C e comparar com o VTP;
- g. somar A + B + C e comparar com VTS;
- h. $B + C > VTP$?
- i. $A + B + C > VTS$?

Se a resposta para as perguntas formuladas nos itens “h” e “i” for não, a amostra pós-transfusão ou infusão pode ser usada;

Se a resposta para uma dessas duas perguntas for sim, a amostra pós-transfusão ou infusão não deve ser usada, a não ser que exista um teste laboratorial validado para ser utilizado com amostras nessa condição.

A amostra de sangue do doador também pode estar diluída se for coletada próxima ao sítio onde houve a infusão ou transfusão, mesmo que o doador não esteja hemodiluído. Por isso é recomendável que as amostras de sangue sejam coletadas no lado oposto do corpo em relação ao local da transfusão/infusão.

Cálculos alternativos para avaliar a hemodiluição podem ser utilizados, se devidamente justificados.

Rastreabilidade das amostras

O banco de células e tecidos deve assegurar a rastreabilidade das amostras coletadas sob sua responsabilidade por meio dos registros disponíveis, tais quais:

- tipo de etiquetagem afixada no tubo primário da amostra e se a informação contida na etiqueta garante a correlação entre a amostra e o respectivo doador; é recomendável que sejam utilizadas duas informações acerca do doador, por exemplo, nome completo, data de nascimento e/ou código do doador;
- identificação do profissional que realizou a coleta das amostras;
- hora e data da coleta;
- descrição do sítio anatômico acessado na coleta (por exemplo: veia cefálica, artéria femoral, artéria subclávia, veia cava superior etc.);
- dupla checagem de identificação das amostras por um segundo profissional da equipe de coleta/retirada; este procedimento confirmatório também deve ser documentado;
- outro método de identificação do doador, conforme aprovação do estabelecimento.

Testes a serem realizados

Os testes obrigatórios referentes à triagem laboratorial de doadores de células e tecidos, determinados pela legislação vigente, podem ser complementados por regulamentações regionais ou por definição do próprio banco de células e tecidos, caso isto seja considerado apropriado frente à realidade epidemiológica local. Devem também ser consideradas as recomendações ou outros dispositivos específicos, tais como notas técnicas da Anvisa ou do Ministério da Saúde.

A realização de testes adicionais pode ser necessária, ainda, considerando a história do doador e as características das células e tecidos doados.

Particularidades do banco de células e tecidos germinativos

Durante os procedimentos de reprodução humana assistida, muitos casais que se submetem a este processo para uso próprio decidem, posteriormente, doar os embriões produzidos e criopreservados. Neste caso, os inspetores devem ficar atentos aos critérios diferenciados de seleção para fins de doação, os quais não seriam necessários se o uso fosse apenas próprio.

Dentre os critérios para a doação de embriões criopreservados estão: a comprovação da realização da triagem clínica, social e física dos doadores, e os testes adicionais obrigatórios para a efetivação da doação, incluindo a repetição dos exames de triagem laboratorial em um prazo mínimo de seis meses após a primeira testagem sorológica; caso sejam realizados testes de ácido nucleico (NAT), os prazos devem respeitar as instruções do fabricante quanto ao período mínimo necessário à detecção do agente.

Em se tratando de sêmen, oócitos e tecidos ovarianos e testicular, ressalta-se que, como a RDC 72, de 30 de março de 2016, que altera a RDC 23, de 27 de maio de 2011, exige a realização de testes microbiológicos em doadores, os materiais biológicos obtidos, originalmente, para uso próprio e que não foram submetidos aos testes microbiológicos (*Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*) no momento da coleta, não poderão ser direcionados para doação a terceiros.

Os Quadros 1 e 2 resumem as informações apresentadas neste capítulo.

Quadro 1. Avaliação do histórico médico, comportamental e físico, e triagem laboratorial dos doadores de células e tecidos, com exceção de células e tecidos germinativos.

	DOADOR VIVO ALOGÊNICO	DOADOR AUTÓLOGO	MÃE DE DOADOR DE SANGUE DE CORDÃO	DOADOR FALECIDO
Avaliação do histórico médico e comportamental e avaliação física para aptidão do doador (para garantir a segurança do doador)				
Exame físico geral e histórico de saúde	Sim	Sim	Sim	NA
Gravidez em doadoras	Sim	Sim	NA	NA
Risco de anestesia para doadoras de medula óssea	Sim	Sim	NA	NA
Acesso venoso periférico para doadores de células por aférese	Sim	Sim	NA	NA
Risco de hemoglobinopatias para os doadores que serão submetidos a mobilização	Sim	Sim	NA	NA
Avaliação do histórico médico e comportamental e avaliação física para elegibilidade do doador (para garantir a segurança do receptor)				
Evidência física e clínica de risco, ou sintomas de doenças transmissíveis	Sim	Não	Sim	Sim
Evidência física e clínica de sinal ou sintoma clássico do vírus Zika	Sim	Não	Sim	Sim
Histórico de imunização/vacinação	Sim	Não	Sim	Sim
Relatório do médico legista ou autópsia (se disponível)	NA	NA	NA	Sim
Comportamento de risco de exposição aos agentes de infecções transmissíveis	Sim	Não	Sim	Sim ¹
Histórico de relação sexual com homem que apresentou diagnóstico de infecção pelo vírus Zika	Sim	Não	Sim	Sim
Triagem laboratorial				
HIV-1/2 (sorologia)	Sim	Sim ²	Sim	Sim
HIV-1/2 (NAT – HIV RNA)	Sim	Não ^{2,3}	Sim	Sim ⁶
HCV (sorologia)	Sim	Sim ²	Sim	Sim

Triagem laboratorial				
HCV (NAT – HCV DNA)	Sim	Não ^{2,3}	Sim	Sim ⁶
HBV (sorologia – HBsAg e anti-HBc)	Sim	Sim ²	Sim	Sim
HBV (NAT – HBV DNA) ⁴	Sim	Não ^{2,3}	Sim	Sim ⁶
HTLV-I/II (sorologia)	Sim	Sim ²	Sim	Sim
Malária ⁵	Sim	Sim ²	Sim	Sim
Sífilis (anticorpo antitreponêmico ou não treponêmico)	Sim	Sim ²	Sim	Sim ⁷
Citomegalovírus (anti-CMV ‘total e IgM’ ou ‘IgG e IgM’)	Sim	Não para células/Sim para tecidos ²	Sim	Sim ⁷
EBV	Não	Não	Não	Não
Toxoplasmose	Sim	Sim ²	Sim	Sim ⁷
Doença de Chagas	Sim	Sim ²	Sim	Sim ⁷
Tipagem HLA (para doadores de células)	Sim ⁸	Não	NA	Sim ⁸
ABO/RhD e PAI (para doadores de células) ⁹	Sim	Sim	NA	NA
Hemograma (para doadores de células coletadas por aférese e por punção medular)	Sim	Sim	NA	NA
Hemoglobinas anormais	Não	Não	Sim	NA

Legenda: NA – não se aplica

¹ O contato com animal potencialmente raivoso deve ser uma informação a ser buscada em caso de doadores falecidos.

² Quando o tecido para fim autólogo for armazenado em dispositivo de preservação ou de isolamento seguro que garanta a ausência de contaminação cruzada, não é obrigatória a realização de testes sorológicos e demais testes relacionados à triagem laboratorial.

³ Quando as bolsas de CPH e demais produtos celulares, para uso autólogo, forem utilizados a fresco ou forem armazenados em dispositivo de preservação ou de isolamento seguro que garanta a ausência de contaminação cruzada, não é obrigatória a realização de teste NAT para HIV, HCV e HBV.

⁴ Atualmente não é teste mandatório. No caso de incorporação de teste para detecção de ácido nucleico do vírus HBV por técnica de biologia molecular à triagem de doadores, conforme disposições que venham a ser definidas pela Anvisa ou pelo Ministério da Saúde, este teste deverá ser utilizado como teste adicional à detecção de HBsAg e anti-HBc.

⁵ Deve ser realizado o teste para detecção do plasmódio ou de antígenos plasmodiais no sangue de doadores residentes nas regiões endêmicas ou advindos de regiões endêmicas para malária há menos de 12 meses. Para tecidos, o teste deve ser realizado caso não haja eliminação do plasmódio dos tecidos pelas técnicas de processamento utilizadas ou caso essa avaliação não seja efetuada.

⁶ Para os doadores de córnea, o teste NAT para HIV e HCV não é obrigatório, podendo substituir um dos testes sorológicos (RDC 55, de 11 de dezembro de 2015).

⁷ Exceto para tecidos oculares.

⁸ A testagem HLA é obrigatória para a doação alogênica de CPH para transplante convencional. Para os demais produtos e células, devem ser observadas as exigências da legislação específica quanto à obrigatoriedade da realização de tipagem HLA, de acordo com a necessidade.

⁹ A tipagem ABO/RhD e a pesquisa de anticorpos irregulares (PAI) devem ser realizadas em amostras de doadores de CPH para transplante convencional, com exceção de CPH-SCUP; de doadores de demais células, quando os produtos

fnais contiverem células vermelhas; e sempre que essas informações forem necessárias para a seleção de doador ou uso terapêutico de demais células ou produtos. Quando o paciente for ABO incompatível, é obrigatória, também, a titulação das isohemaglutininas anti-A e anti-B de doadores (RDC 56, de 16 de dezembro de 2010).

Quadro 2. Avaliação do histórico médico, comportamental e físico, e triagem laboratorial dos doadores de células e tecidos germinativos e dos pacientes para uso próprio.

	DOADOR	PACIENTE (USO PRÓPRIO)
Avaliação do histórico médico e comportamental e avaliação física para elegibilidade do doador (para garantir a segurança do receptor)		
Sinais e sintomas de infecção pelo vírus Zika nos últimos 30 dias	Sim	Sim
Condições físicas e mentais debilitantes	Sim	Não
Doenças graves, doenças genéticas e outras condições clínicas e mentais debilitantes	Sim	Não
Triagem laboratorial		
Sífilis (anticorpo antitreponêmico ou não treponêmico)	Sim	Sim
HIV-1/2 (sorologia)	Sim	Sim
HBV (sorologia HBsAg e anti-HBc)	Sim	Sim
HCV (sorologia anti-HCV)	Sim	Sim
HTLV-I/II (sorologia)	Sim	Sim
Vírus Zika (sorologia IgM)	Sim	Sim
Vírus Zika (NAT em amostra de sêmen, se IgM positivo)	Não	Sim
<i>Chlamydia trachomatis</i>	Sim	Não
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Sim	Não

Ressalta-se que, uma vez que doadoras de oócitos a fresco não poderão ter as suas células mantidas em quarentena, nem ter seus exames laboratoriais (testes sorológicos) repetidos no prazo de seis meses, nestas situações, em se optando pela efetivação da doação de oócitos a fresco, a receptora deve ser devidamente informada sobre o risco de contrair doenças infecciosas no caso de a doadora estar em período de janela imunológica. Segundo determina a RDC 23, de 27 de maio de 2011, a receptora deve assinar um termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) contendo tal informação, de forma clara.

REFERÊNCIAS

AMERICAN ASSOCIATION OF TISSUE BANKS – AATB. *Standards for Tissue Banking*. Also contains: Accreditation Policies and Guidance Documents. 13th Edition, 2012.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE HEMATOLOGIA, HEMOTERAPIA E TERAPIA CELULAR – ABHH. *Padrões para Serviços de Terapia Celular*. 1. ed., 2012.

AUTORIDADE PARA OS SERVIÇOS DE SANGUE E TRANSPLANTAÇÃO. Ministério da Saúde de Portugal. *Manual de Boas Práticas*. Unidades de Colheita, Bancos de Tecidos e Células, Unidades de Aplicação. Lisboa, 2011.

BRASIL. *Lei Federal 9.434*, de 4 de fevereiro de 1997. Dispõe sobre a remoção de órgãos, tecidos e partes do corpo humano para fins de transplante e tratamento.

_____. Ministério da Saúde. *Portaria 2.600*, de 21 de outubro de 2009. Aprova o Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes.

_____. Ministério da Saúde. *Portaria 2.712*, de 12 de novembro de 2013. Redefine o regulamento técnico de procedimentos hemoterápicos.

EUROPEAN DIRECTORATE FOR THE QUALITY OF MEDICINES & HEALTHCARE – EDQM. *Guide to the quality and safety of tissues and cells for human application*. 1st Edition, 2013.

EUROPEAN UNION STANDARDS AND TRAINING IN THE INSPECTION OF TISSUE ESTABLISHMENTS - EUSTITE. Inspection of Tissue and Cell Procurement and Tissue Establishments. *Guidelines for Competent Authorities*. 2nd Edition, May 2008.

RESOLUÇÕES SANITÁRIAS DE BANCOS DE CÉLULAS E TECIDOS (ver Anexo B).



Capítulo 16

Coleta/retirada de células e tecidos

Lara Alonso da Silva²

Valéria Oliveira Chiaro²

Taciana Ribeiro Silva³

Marina Ferreira Gonçalves²

²Agência Nacional de Vigilância Sanitária

³Coordenação-Geral do Sistema Nacional de Transplantes do Ministério da Saúde

Este capítulo aborda, em específico, os aspectos técnicos e sanitários referentes à coleta de células e à retirada de tecidos, e, de forma geral, o que se aplicar à coleta de amostras de doador para fins de seleção de doador. Pormenores sobre a coleta de amostras de doador estão dispostos no Capítulo 15 deste guia.

O termo “coleta” é mais comumente utilizado para se referir à obtenção de células, inclusive sêmen e oócitos, geralmente de doadores vivos; já o termo “retirada” se refere à obtenção de tecidos, provenientes de doadores vivos ou falecidos.

Os doadores de células ou tecidos podem ser subdivididos nas seguintes categorias:

1. Doador falecido em morte encefálica.
2. Doador falecido com coração parado.
3. Doador vivo para fins alogênicos – doação direta/direcionada.
4. Doador vivo para fins alogênicos – doação voluntária.
5. Doador vivo para fins autólogos.

Assim, a possibilidade de obtenção de células e tecidos varia de acordo com o tipo de doador, conforme descreve o Quadro 1.

Quadro 1. Tipos de doadores e células e tecidos obtidos a partir deles.

TIPO DE DOADOR		EXEMPLOS
Doador falecido	Doador com morte encefálica	Todos os tecidos (exceto membrana amniótica) e ilhotas pancreáticas (pâncreas).
	Doador com coração parado	
Doador vivo alogênico	Doação direcionada/aparentada	Células progenitoras hematopoéticas (CPHs) da medula óssea, sangue periférico e sangue de cordão umbilical.
	Doação voluntária	Osso, membrana amniótica, células (sêmen, oócitos, CPHs da medula óssea, sangue periférico e sangue de cordão umbilical, e demais células humanas), coração (válvulas e vasos).
Doador autólogo		Pele, osso, cartilagem, tendão, células (CPHs da medula óssea, sangue periférico e sangue de cordão umbilical, células-tronco do limbo e demais células humanas).

A Lei 10.211, de 23 de março de 2001, que altera dispositivos da Lei 9.434, de 4 de fevereiro de 1997 – a chamada Lei dos Transplantes –, determina que a retirada de tecidos e órgãos (tal como pâncreas para obtenção de ilhotas pancreáticas) de doadores falecidos depende da autorização do cônjuge ou parente, maior de idade, obedecida a linha sucessória, reta ou

colateral, até o segundo grau inclusive, firmada em documento subscrito por duas testemunhas presentes à verificação da morte.

O **parentesco natural** pode ocorrer em **linha reta**, quando as pessoas estão umas para com as outras na relação de ascendentes (pais, avós etc.) e descendentes (filhos, netos etc.), ou em **linha colateral ou transversal**, até o quarto grau, quando as pessoas provêm de um só tronco, sem descenderem umas das outras (irmãos, sobrinhos, tios, primos).

Contam-se, na linha reta, os graus de parentesco pelo número de gerações, e, na colateral, também pelo número delas, subindo de um dos parentes até o ascendente comum, e descendo até encontrar o outro parente.

São parentes por consanguinidade: pai/mãe e filhos (em primeiro grau); irmãos, avós e netos (em segundo grau); tios, sobrinhos, bisavós e bisnetos (em terceiro grau); primos, trisavós, trinetos, tios-avós e sobrinhos-netos (em quarto grau).

Com relação à doação de gametas e embriões, a Resolução 2.121/2015 do CFM, a qual adota as normas éticas para a utilização das técnicas de reprodução humana assistida, dispõe, entre outros requisitos, que:

- nunca deve ter caráter lucrativo ou comercial;
- os doadores não devem conhecer a identidade dos receptores e vice-versa; obrigatoriamente será mantido o sigilo sobre a identidade dos doadores de gametas e embriões, bem como dos receptores. Em situações especiais, as informações sobre doadores, por motivação médica, podem ser fornecidas exclusivamente para médicos, resguardando-se a identidade civil do doador;
- a idade limite para a doação de gametas é de 35 anos para a mulher e 50 anos para o homem;
- o número máximo de oócitos e embriões a serem transferidos para a receptora não pode ser superior a quatro. Quanto ao número de embriões a serem transferidos, fazem-se as seguintes determinações, de acordo com a idade: a) mulheres até 35 anos: até 2 embriões; b) mulheres entre 36 e 39 anos: até 3 embriões; c) mulheres com 40 anos ou mais: até 4 embriões; d) nas situações de doação de óvulos e embriões, considera-se a idade da doadora no momento da coleta dos óvulos;
- na região de localização do estabelecimento não devem ocorrer mais que duas gestações de crianças de sexos diferentes, numa área de um milhão de habitantes;
- não é permitido ao profissional médico responsável pelas clínicas ou bancos de células e tecidos germinativos, nem aos integrantes da equipe multidisciplinar que neles prestam serviços, participarem como doadores nos programas de reprodução humana;
- é permitida a doação voluntária de gametas, bem como a situação identificada como doação compartilhada de oócitos em reprodução humana, onde doadora e receptora, participando como portadoras de problemas de reprodução, compartilham tanto do material biológico quanto dos custos financeiros que envolvem o procedimento de reprodução humana.

Caso o inspetor sanitário observe indícios de ocorrência de determinada situação em contrário às diretrizes dispostas acima, relacionadas à Resolução 2.121/2015, ele pode direcionar

questionamento ou denúncia ao Conselho Regional de Medicina, para as averiguações e ações cabíveis.

Critérios para coleta/retirada de células e tecidos

Antes da coleta/retirada de células e tecidos, devem ser cumpridos os critérios relacionados à seleção de doador, conforme o Capítulo 15 deste guia:

- obtenção de termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) para doação e coleta;
- diagnóstico de morte encefálica concluído e cálculo de hemodiluição realizado, quando couber; e
- triagem laboratorial, clínica, social e física do doador.

No caso de doador falecido em morte encefálica, a obtenção das células e tecidos deve ser precedida do diagnóstico da morte encefálica, constatada e registrada por dois médicos não participantes das equipes de retirada e transplante, mediante a utilização de protocolos definidos pelo CFM.

No momento da coleta/retirada do material biológico, o primeiro procedimento deve ser a conferência da identidade do doador por pelo menos um membro da equipe de coleta/retirada. Esta checagem deve ser documentada e a fonte da informação deve ser registrada (pulseira de hospital, carteira de motorista ou outro documento legal com foto, etc.).

PROFISSIONAIS OU EQUIPES DE COLETA/RETIRADA

O Ministério da Saúde é o órgão responsável por conceder a autorização para as equipes especializadas realizarem a coleta de células e a retirada de tecidos. A Portaria 2.600, de 2009, dispõe, entre outros aspectos, sobre os critérios para autorização de equipes de coleta de células progenitoras hematopoéticas e retirada de tecidos. Segundo a mencionada portaria, a autorização das equipes é concedida mediante publicação no Diário Oficial da União e deve ser renovada conforme período de tempo definido.

Ressalta-se que a coleta de células deve ser realizada por profissional de nível superior da área de saúde; tecidos podem ser coletados por profissionais de nível médio, desde que supervisionados por profissionais de nível superior. Os profissionais devem possuir registro no respectivo conselho de classe, ser capacitados para tal atividade e treinados e/ou orientados pelo banco de células, conforme o disposto em legislação sanitária específica para cada tipo de material.

A responsabilidade pela etapa de coleta de sangue periférico é do responsável técnico pelo serviço de aférese; a responsabilidade pela etapa de coleta de sangue de cordão umbilical e placentário é do responsável técnico do banco de sangue de cordão umbilical e placentário ou do estabelecimento para o qual o material coletado será encaminhado para processamento.

O banco de células e tecidos pode ter seus próprios profissionais ou equipes de coleta/retirada ou aceitar células e tecidos obtidos por outros profissionais ou equipes, desde que essas equipes estejam em conformidade com a legislação vigente.

LOCAL DE COLETA/RETIRADA

Alguns tipos de células e tecidos necessitam de ambientes específicos para serem obtidos, como, por exemplo, centro cirúrgico quando da coleta de CPH de medula óssea, tecidos musculoesqueléticos, pele e córneas pela técnica de excisão *in situ* e outros, conforme a legislação vigente. Nesse caso, o centro cirúrgico deve seguir a legislação existente para serviços de saúde, não havendo necessidade de infraestrutura diferenciada para esse propósito.

A coleta de oócitos e tecidos germinativos pode ser realizada em centro cirúrgico ambulatorial ou em sala de coleta oocitária. Estes ambientes devem seguir as determinações da RDC 23 da Anvisa, de 27 de maio de 2011, possuindo:

- I. sistema de climatização com pressão positiva em relação aos ambientes adjacentes;
- II. manutenção de temperatura entre 23°C e 27°C;
- III. umidade relativa de 40% a 70%;
- IV. vazão mínima de ar exterior de 6 (m³/h)/m²;
- V. vazão mínima de ar total de 18 (m³/h)/m²; e
- VI. filtragem mínima de insuflamento classe G4.

Caso haja uso de anestésicos durante o procedimento de coleta, a sala de coleta deve, ainda, estar equipada, no mínimo, com posto de utilização de oxigênio medicinal e equipamentos, instrumentais, materiais e fármacos necessários.

De forma geral, as salas de coleta devem possuir dimensões, equipamentos, instrumentais, materiais e fármacos que permitam a realização dos procedimentos de coleta com segurança, bem como o atendimento em casos de situações de agravo à saúde do doador vivo.

PROCEDIMENTO DE COLETA E RETIRADA

A coleta/retirada de células e tecidos deve ser realizada segundo POPs estabelecidos em conformidade com a legislação vigente – sanitária e do Ministério da Saúde. Os POPs de coleta/retirada devem prever técnica asséptica que previna ou minimize a contaminação microbiana, e que preserve as propriedades das células e tecidos necessárias ao uso terapêutico.

O banco de células e tecidos deve elaborar e manter os POPs referentes à coleta (incluindo o acondicionamento e a identificação pós-coleta) dos materiais biológicos obtidos sob sua responsabilidade e, ainda, os POPs relacionados à coleta de amostras biológicas destinadas à triagem laboratorial do doador e de amostras para o controle de qualidade das células e tecidos obtidos. Para as situações em que o estabelecimento venha a receber material biológico coletado por outras equipes (por exemplo, CPHs recebidas de equipes do exterior), deve ser justificada a aceitação de materiais biológicos coletados com base em POPs não fornecidos pelo banco.

A paramentação utilizada deve ser adequada para o tipo de procedimento a ser realizado e também estar descrita no POP de coleta/retirada.

Os materiais, reagentes e equipamentos utilizados na coleta de células e na retirada dos tecidos, que entrem em contato com estes, devem ser estéreis, apirogênicos e, quando couber, não citotóxicos e de uso único. Quando houver uso de materiais ou instrumentos considerados produtos para a saúde passíveis de processamento, devem ser observadas as orientações do Capítulo 11 deste guia.

No caso de retirada de múltiplos tecidos do mesmo doador, a ordem em que os tecidos serão removidos deve estar estabelecida e predefinida e, no caso do envolvimento de múltiplas equipes de retirada, deve haver um acordo prévio entre as equipes, de forma a minimizar os riscos de contaminação cruzada entre os tecidos retirados. As equipes de retirada devem seguir um procedimento de antisepsia do corpo do doador que possa reduzir significativamente a contaminação microbiológica nos tecidos.

Nos doadores falecidos, a retirada de tecidos geralmente segue esta ordem: primeiro os tecidos intratorácicos (valvas, pericárdio e arco costal), depois a pele e, por último, os tecidos musculoesqueléticos (tecidos ósseo, tendinoso e osteocondral). O globo ocular pode ser retirado concomitantemente ou não aos outros tecidos.

Devem ser obedecidos os intervalos de tempo entre a parada cardiorrespiratória e a retirada dos tecidos, conforme a legislação específica vigente. Córnea e esclera (globo ocular) devem ser retirados até seis horas após a parada cardiorrespiratória, se o corpo do doador não for mantido sob refrigeração, e até 12 horas após a parada cardiorrespiratória, se o corpo for refrigerado dentro de seis horas após a parada. Os tecidos ósseos, tendinosos, osteocondrais, cutâneos e cardiovasculares devem ser retirados até 15 horas após a parada cardiorrespiratória, se o corpo do doador não for mantido sob refrigeração, e até 24 horas após a parada cardiorrespiratória, se o corpo for refrigerado dentro de 12 horas após a parada. Intervalos de tempo diferentes destes podem ser definidos pelo banco de tecidos desde que, mediante validação, haja comprovação técnico-científica da qualidade e da segurança dos materiais biológicos. Esses intervalos de tempo devem ser controlados, monitorados e registrados.

No caso da membrana amniótica, deve ser considerado o momento da dequitação da placenta como referência para a obtenção do tecido. Para os tecidos não mencionados, o banco de tecidos deve definir e validar o intervalo de tempo entre a parada cardiorrespiratória e a retirada.

O detalhamento referente às etapas de embalagem (acondicionamento), rotulagem e transporte pós-coleta/retirada de células e tecidos até o banco encontra-se descrito nos capítulos 17 e 18 deste guia.

VERIFICAÇÃO DOS PROCEDIMENTOS DE COLETA/RETIRADA

A verificação dos procedimentos de coleta e retirada pode ser realizada por meio de uma inspeção nos locais onde essa atividade se realiza ou, indiretamente, durante inspeção no banco de células e tecidos por meio de análise documental. Neste último caso, sugere-se ao inspetor sanitário que verifique a manutenção, pelo banco de células e tecidos, dos seguintes registros relacionados às atividades e documentos, no mínimo:

- relação de profissionais, com as respectivas qualificações e os comprovantes de treinamento de pessoal para coleta, quando o banco for responsável pela equipe de coleta/retirada e por seu treinamento ou orientação;
- POPs para coleta de células, tecidos e amostras biológicas destinadas a testagem laboratorial e controle de qualidade, incluindo a identificação dos materiais e os cuidados para se

evitar contaminação cruzada, a higienização e o preparo do ambiente de coleta, a assepsia do doador, a paramentação etc.;

- registros sobre os locais de retirada/coleta e, quando couber, contrato, convênio ou termo de compromisso firmado entre as partes para coleta;
- relação de materiais e instrumentais utilizados, incluindo se são de uso único ou não, e os registros de lote e validade de todo o material utilizado para cada procedimento de coleta/retirada realizado sob sua responsabilidade; em caso de coleta e retirada ocorridas sob a responsabilidade de outro serviço de saúde, o rol desses registros deve ser rastreável neste outro serviço e estar disponível ao banco, bem como ao inspetor sanitário, quando solicitado;
- acondicionamento, rotulagem e condições de armazenamento temporário, quando houver, e transporte dos materiais biológicos, com a devida documentação que acompanha o transporte até o banco de células e tecidos;
- sistemática de rastreabilidade usada, por exemplo, forma de codificação dos materiais biológicos obtidos;
- registro de quaisquer eventos adversos, incluindo as reações adversas em doadores vivos, ou queixas técnicas relacionadas à coleta/retirada.

Devem existir POPs para a verificação da identidade do doador, das condições da coleta/retirada e de todas as demais informações necessárias à avaliação dos critérios de seleção deste doador, seja vivo ou falecido, de morte encefálica ou coração parado. Por amostragem, o inspetor deve selecionar um determinado número de prontuários de doação e examinar, por meio das evidências, se todos os critérios de exclusão foram adequadamente verificados e aplicados, como segue:

- a. identificação do doador (código, nome, data de nascimento, idade e sexo). Se mãe e criança estão envolvidas na doação, tanto o nome e a data de nascimento da mãe quanto da criança devem ser registrados;
- b. TCLE assinado e condições nas quais o termo foi obtido (ver Capítulo 15);
- c. resultado da triagem clínica, social e física, com evidências de que foi checada a existência de situações ou fatores de risco aumentado para doenças transmissíveis, além de sinais que podem resultar na exclusão do doador, com especial atenção para tumores, infecções, traumas ou cicatrizes no corpo do doador. Se uma autópsia foi realizada em um doador falecido, os resultados devem ser mantidos (para as células e tecidos que não podem ser armazenados por períodos prolongados, um relatório preliminar da autópsia deve ser mantido);
- d. resultado da triagem laboratorial do doador e condições relacionadas, tais como o intervalo de tempo entre a parada cardiorrespiratória e a coleta de amostras, com o tipo de manutenção do corpo do doador; *kits* empregados na triagem laboratorial; realização de cálculo de hemodiluição, com especificação da fórmula utilizada, quando necessário;
- e. intervalo de tempo entre a parada cardiorrespiratória e a retirada dos tecidos, no caso de doador falecido;
- f. condições de manutenção do corpo do doador, se refrigerado ou não, no caso de doador falecido;
- g. identificação das células ou tecidos obtidos;

- h. data, hora e local da retirada/coleta;
- i. identificação do responsável pela retirada/coleta; e
- j. resultado da avaliação macroscópica do tecido.

REFERÊNCIAS

AMERICAN ASSOCIATION OF TISSUE BANKS – AATB. *Standards for Tissue Banking*. Also contains: Accreditation Policies and Guidance Documents. 13th Edition, 2012.

BRASIL. *Lei Federal 9.434*, de 4 de fevereiro de 1997. Dispõe sobre a remoção de órgãos, tecidos e partes do corpo humano para fins de transplante e tratamento.

_____. *Lei Federal 10.211*, de 23 de março de 2001. Altera dispositivos da Lei 9.434, de 4 de fevereiro de 1997, que dispõe sobre a remoção de órgãos, tecidos e partes do corpo humano para fins de transplante e tratamento.

_____. *Lei Federal 10.406*, de 10 de janeiro de 2002. Institui o Código Civil.

_____. Ministério da Saúde. *Portaria 2.600*, de 21 de outubro de 2009. Aprova o Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes.

CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA. *Resolução 1.480*, de 8 de agosto de 1997. A morte encefálica será caracterizada através da realização de exames clínicos e complementares durante intervalos de tempo variáveis, próprios para determinadas faixas etárias.

_____. *Resolução 2.013*, de 9 de maio de 2013. Adota as normas éticas para a utilização das técnicas de reprodução assistida, anexas à presente resolução, como dispositivo deontológico a ser seguido pelos médicos, e revoga a Resolução CFM 1.957/10.

EUROPEAN DIRECTORATE FOR THE QUALITY OF MEDICINES & HEALTHCARE – EDQM. *Guide to the quality and safety of tissues and cells for human application*. 1st Edition, 2013.

RESOLUÇÕES SANITÁRIAS DE BANCOS DE CÉLULAS E TECIDOS (ver Anexo B).

SOCIEDADE BRASILEIRA DE REPRODUÇÃO HUMANA. *Atlas de Reprodução Humana*. Abr. 2012.



Capítulo 17

Embalagem e rotulagem

Glaucia Pacheco Buffon²

Lara Alonso da Silva²

²Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Este capítulo aborda, de forma geral, os processos de embalagem e rotulagem de células e tecidos, e direciona o inspetor a avaliar a aplicação de práticas no uso e no manuseio de embalagens, de forma que haja a manutenção da qualidade, da segurança e da rastreabilidade dos materiais biológicos acondicionados.

O conteúdo deste capítulo estabelece recomendações específicas para a embalagem e a rotulagem durante as etapas de coleta ou retirada e processamento das células e tecidos, e, igualmente, deve ser aplicado às fases ou procedimentos intermediários, onde todos os materiais, contêineres, equipamentos e células/tecidos em processamento devem ser adequadamente identificados, em todos os momentos.

Os seguintes requerimentos gerais devem ser respeitados:

- a. os procedimentos de embalagem e rotulagem de células e tecidos, bem como de amostras, devem ser adequadamente elaborados para que sejam evitadas trocas ou contaminação cruzada;
- b. operações simultâneas devem ser evitadas para impedir trocas ou contaminação cruzada;
- c. a embalagem primária e a rotulagem de células e tecidos devem ocorrer em ambientes específicos, conforme determinado em POPs.

EMBALAGEM DE CÉLULAS E TECIDOS

Após a retirada ou coleta, todas as células e tecidos devem ser devidamente acondicionados em embalagens, de forma a minimizar o risco de contaminação por agentes externos. Devem também ser mantidos sob faixas controladas de temperatura para preservar suas características e função biológica durante as etapas de transporte, até o momento do processamento e, posteriormente, até o uso.

A correta utilização das embalagens também proporciona segurança às pessoas envolvidas nas atividades de acondicionamento e transporte, bem como aos ambientes, em caso de acidentes com risco de exposição.

Embalagem interna ou primária: embalagem que está em contato direto com o material biológico, constituindo recipiente, envoltório ou qualquer outra forma de proteção, removível ou não, que se destina a envasar, manter, cobrir ou empacotar.

Embalagem intermediária ou secundária: embalagem à prova de vazamento localizada entre a embalagem primária e a embalagem terciária, com o fim de conter a embalagem primária.

Embalagem externa ou terciária: embalagem utilizada exclusivamente para a proteção externa da carga nas operações de deslocamento (embarque, desembarque e transporte) e armazenagem.

Embalagens preparadas para uso final: embalagens para armazenamento de tecidos adquiridas e submetidas a estocagem, manipulação e esterilização, segundo a RDC 32, de 11 de junho de 2012, ou a que vier a substituí-la.

As embalagens devem se manter íntegras durante os processos de esterilização e durante as condições de armazenamento e uso, assim como não devem liberar resíduos tóxicos às células e tecidos, assegurando a integridade e a manutenção do grau de esterilidade do conteúdo da

embalagem primária. Para isso, precisam ser apropriadas aos tipos de materiais biológicos, ao tipo de preservação utilizada e à aplicação pretendida.

A escolha das embalagens primárias, secundárias e terciárias para acondicionamento de células e tecidos deve ser determinada por cada banco de células e tecidos, segundo os requisitos para aquisição e qualificação dispostos na legislação específica vigente, e de acordo com o tipo de rotina aplicada. Todos os procedimentos relacionados ao manuseio e à utilização das embalagens devem estar discriminados em POPs. Os princípios gerais para qualificação de fornecedores e aquisição de materiais encontram-se descritos no Capítulo 11 deste guia.

O banco de células e tecidos também é responsável pela elaboração de POPs para controle de entrada e saída das embalagens adquiridas e preparadas para uso final, bem como para controle do acondicionamento e do armazenamento das mesmas.

Para as embalagens passíveis de reuso, o banco de células e tecidos deve determinar um procedimento de limpeza e desinfecção, de acordo com a legislação vigente. Informações sobre os procedimentos apropriados, incluindo a limpeza, a desinfecção, o acondicionamento e, conforme o caso, o método de esterilização, bem como quaisquer restrições quanto ao número possível de reuso dessas embalagens, devem ser descritas em POPs.

Todas as embalagens, de uso único ou não, que entram em contato direto com células e tecidos devem ter sua validade, origem e número de lote registrados pelo banco de células e tecidos, a fim de garantir a sua rastreabilidade. Depois de expirada a data de validade informada pelo fabricante, não é permitida a adulteração ou a modificação desta informação, salvo quando previsto em legislação específica (RDC 32/2012 ou a que vier a substituí-la), a exemplo das embalagens primárias para acondicionamento de tecidos humanos.

O acondicionamento de células e tecidos provenientes de mais de um doador não deve ser realizado em uma mesma embalagem interna ou primária. Da mesma forma, não é permitido o acondicionamento de diferentes tipos de tecidos provenientes do mesmo doador em uma mesma embalagem interna ou primária.

EMBALAGEM PRIMÁRIA

Especial atenção deve ser dada à embalagem primária, a qual estará em contato direto com as células e tecidos. O banco de células e tecidos deve adquirir embalagens primárias que estejam regularizadas na Anvisa, quando este pré-requisito é exigido e há produtos comercializados disponíveis que atendam a esta condição. Na ausência de embalagens comerciais regularizadas na Anvisa ou quando as mesmas forem isentas de regularização, o estabelecimento deverá qualificá-las, tendo o cuidado de usar apenas aquelas que atendam aos critérios de segurança física (se for o caso, resistentes a baixas temperaturas), química (ausência de interação com os produtos nelas contidos e de citotoxicidade) e microbiológica (produtos estéreis e apirogênicos).

O acondicionamento das células e tecidos nas embalagens primárias, durante as etapas de processamento e acondicionamento, deve ser realizado em ambiente (sala ou área) controlado e qualificado, conforme estabelecido por meio de POPs.

Embalagem primária para tecidos

Os critérios mínimos para a aquisição e a qualificação das embalagens primárias utilizadas no acondicionamento e no transporte de tecidos estão descritos na RDC 32/2012. Este regulamento esclarece que as embalagens primárias utilizadas no acondicionamento de tecidos

humanos não são passíveis de registro ou cadastro pela Anvisa, com exceção das embalagens contendo líquido de preservação para acondicionamento dos tecidos oculares.

O tipo de tecido e seu respectivo armazenamento requerem embalagens específicas, constituídas por diferentes materiais como vidro, bolsas plásticas ou plásticos multicamadas, as quais podem conter, além do tecido, soluções crioprotetoras ou meios nutrientes.

A RDC 32/2012 dispõe sobre a obrigatoriedade de se assegurar a qualificação da embalagem primária, conforme POP. O banco de tecidos deve possuir registros dos ensaios de qualificação inicial, bem como de qualificação de rotina, sendo que ambas as etapas, quando forem realizadas por terceiros, devem estar em consonância com o protocolo de controle de qualidade e devem ser adequadas às necessidades do banco. Para fins de comprovação, são aceitáveis registros e certificados dos ensaios de qualificação inicial realizados e fornecidos pelo fabricante da embalagem, como, por exemplo, os que referem características da termosoldagem, resistência à perfuração, resistência à tração, permeabilidade a oxigênio e vapor de água, e migração.

Conforme a referida RDC, existe a possibilidade de requalificação das embalagens adquiridas mesmo após a extinção do prazo de validade informado pelo fabricante, desde que repetidos e avaliados os ensaios de qualificação inicial e os ensaios de citotoxicidade e pirogenicidade.

Atenção especial deve ser dada ao prazo de validade relacionado ao processo de esterilização da embalagem. Esse prazo pode ser inferior ao prazo de validade da embalagem informado pelo fabricante. Portanto, o estabelecimento deve prever, em POP, a possibilidade de realização de novo ciclo de esterilização da embalagem e manter os devidos registros da realização dos ensaios de qualificação de rotina – execução de ensaios de esterilidade a cada lote de esterilização, conforme previsão da RDC em questão.

Embalagem primária para células progenitoras hematopoéticas (CPHs) – uso em transplante convencional

As CPHs provenientes de medula óssea, sangue periférico e sangue de cordão umbilical e placentário, com a finalidade de uso em transplante convencional, devem ser acondicionadas em bolsa plástica própria para cada um dos tipos de material biológico. Essas bolsas plásticas são classificadas como produtos para a saúde, sujeitos à regularização por meio de registro junto à Anvisa.

Para fins de conhecimento, os requisitos mínimos necessários aplicados para o registro das bolsas plásticas para coleta, armazenamento e transferência de sangue humano e seus componentes, incluindo as CPHs, são definidos pela RDC 35, de 12 de junho de 2014. Os detalhes sobre os requisitos para a regularização de produtos para a saúde são abordados no Capítulo 11 deste guia.

A Nota Técnica Gesac/GGSTO/Anvisa 003, de 2011 (disponível em portal.anvisa.gov.br/documents/33840/330709/Nota+T%C3%A9cnica+n%C2%BA+03+de+2011/a067633f-43ae-4d0e-ac1e-bc8ba70cb8b4?version=1.0), dispõe sobre a validade das bolsas plásticas para coleta de sangue e a relação com o tempo de armazenamento dos hemocomponentes. Em analogia ao disposto nessa nota técnica, considera-se que:

- a utilização das bolsas de coleta ou processamento e criopreservação de medula óssea, sangue periférico ou sangue de cordão umbilical e placentário, contendo CPHs, deve observar o prazo de validade da bolsa plástica estabelecido pelo fabricante, podendo-se utilizar essa bolsa até, no máximo, o último dia para expiração deste prazo;
- após a coleta da unidade de CPH e o seu processamento ou criopreservação na bolsa, passa a vigorar a validade da unidade de células produzida de acordo com o definido na RDC 56/2010, ou a que vier a substituí-la. Devem ser observadas as considerações feitas em POP do estabelecimento sobre a validade da unidade de CPH frente às condições (principalmente temperatura) de armazenamento utilizadas.

Embalagem primária para amostras utilizadas no controle de qualidade

As embalagens utilizadas no acondicionamento e no armazenamento das amostras devem ser adaptadas à natureza dessas amostras e das análises às quais serão submetidas. As amostras podem ser provenientes das etapas de coleta/retirada ou de processamento, ou do produto final.

Embalagem primária para amostras destinadas à triagem do doador

É necessário que as embalagens primárias (recipientes ou tubos) que contenham amostras biológicas destinadas à triagem laboratorial dos doadores ou aos exames de histocompatibilidade e imunogenética sejam impermeáveis e hermeticamente fechadas, devendo ser acondicionadas em embalagens intermediárias, organizadas e fixadas no interior da embalagem externa, de forma a evitar derramamento e impacto entre si.

Para o transporte dessas amostras biológicas, o estabelecimento deve obedecer à legislação complementar de referência, como a RDC 302/2005, a RDC 61/2009, a RDC 20/2014, a Portaria GM/MS 472/2009, ou as que vierem a substituí-las.

EMBALAGEM SECUNDÁRIA

A necessidade de utilização de embalagem secundária deve ser avaliada pelo banco de células e tecidos, de acordo com o tipo e as características do material biológico acondicionado. Observa-se que nem sempre há a necessidade do uso da embalagem secundária, quando a embalagem primária é tida como resistente e segura. Em contraponto, alguns estabelecimentos optam por utilizar duas ou mais embalagens intermediárias durante o acondicionamento para transporte ou armazenamento.

Principalmente quando o transporte é realizado por via aérea, normas específicas da Agência Nacional de Aviação Civil (Anac) preconizam a adoção de sistema de embalagem tripla, para que, em caso de acidentes e rompimentos da embalagem primária devido ao diferencial de pressão, não ocorra o extravasamento de material biológico para a embalagem externa e para o compartimento de carga da aeronave.

EMBALAGEM EXTERNA

O uso da embalagem externa tem o objetivo principal de garantir e manter as condições de integridade e assepsia das embalagens internas e intermediárias, além de manter a temperatura durante o transporte do material.

As embalagens externas devem ser caixas preferencialmente rígidas – resistentes a rupturas e materiais perfurocortantes –, utilizadas exclusivamente para a proteção externa do material biológico nas operações de movimento (embarque, desembarque e transporte) e armazenagem. Caixas plásticas (PVC), papelão, metal, tambores ou outros materiais rígidos são exemplos de embalagens externas que podem ser usadas para o transporte de células e tecidos.

O poliestireno expandido (isopor), sacos plásticos e outros materiais sem rigidez, resistência e impermeabilidade apropriadas não são permitidos como embalagens externas para transportar células e tecidos. No caso de se utilizar o isopor como agente isolante térmico, deve-se fazer uso de uma embalagem externa que o proteja, sendo geralmente empregado e aceitável o uso de papelão com gramatura apropriada.

As embalagens externas que não permitam limpeza devem ser de uso único.

O inspetor deve avaliar os POPs referentes ao procedimento de limpeza e desinfecção das embalagens externas, caso estas forem constituídas de caixas isotérmicas de material rígido, resistente e impermeável, segundo orientações do **Capítulo 23 – Limpeza e desinfecção**.

ESPECIFICIDADES

Quando as amostras biológicas forem transportadas em embalagem interna frágil, passível de quebra, furo ou rachadura, é necessário observar os seguintes aspectos:

- a disposição das embalagens primárias deve ser feita de forma a evitar choques entre elas ou com a embalagem que as envolve, para manter a integridade do material transportado. O recipiente ou tubo para transporte de amostras laboratoriais deve ser acondicionado em embalagem secundária, organizada de forma a evitar o derramamento do material biológico e o impacto entre si, caso dois ou mais recipientes ou tubos sejam transportados juntos. O estabelecimento deve desenvolver dispositivo (estantes, divisórias ou similares) para organizar os tubos;
- para amostras líquidas, deve-se utilizar material absorvente integrando o sistema de embalagens, de forma a absorver todo o conteúdo da embalagem primária no caso de extravasamento da amostra. Esse material pode ser: esponja, isopor, papel absorvente, algodão, tecidos e outros;
- podem ser utilizados sistemas de embalagens duplas (interna e externa), mas apenas se a circulação dos tubos de amostras ocorrer no ambiente interno do banco ou outro estabelecimento e desde que o recipiente ou tubo primário for acondicionado de forma a se manter fixado à embalagem externa durante o trânsito.

ROTULAGEM

É necessário que o banco de células e tecidos elabore e siga os POPs destinados a cada etapa da rotulagem de embalagens.

A identificação presente nas embalagens deve garantir a correta identificação dos materiais e amostras, preservar a integridade do conteúdo por meio de frases e sinalizações de advertência, e manter a rastreabilidade de todo o processo ao qual células e tecidos são submetidos.

É importante que todas as embalagens utilizadas – primária, secundária(s) e terciária – sejam rotuladas/ etiquetadas, para minimizar a ocorrência de não conformidades e de reclamações.

As informações dos rótulos e das etiquetas devem contemplar, minimamente, as exigências da legislação específica vigente e podem estar presentes mediante etiquetagem convencional, código de barras, dispositivos eletrônicos ou outros métodos estabelecidos pelo banco de células e tecidos.

As bolsas ou outros tipos de embalagens podem ter tamanho reduzido, sendo inviável acrescentar todas as informações exigidas em legislação específica nos rótulos e etiquetas das embalagens primárias. Neste caso, é importante manter em formulário ou outro documento rastreável as informações que não constarem nos rótulos e etiquetas. Quando a legislação vigente não fizer menção a tal situação, o banco de células e tecidos pode justificar e descrever esta condição em POP, com a discriminação de todas as informações.

O uso de uma identificação numérica ou alfanumérica única deve ser incorporado ao processo de rotulagem. Por sua vez, a identificação única deve estar presente em todos os documentos relacionados às células e tecidos, inclusive os que acompanham o material durante o transporte. Qualquer discrepância detectada deve ser criteriosamente investigada e medidas de correção devem ser adotadas.

Quando rótulos ou etiquetas complementares são empregados (por exemplo, código de barras), não se deve nunca sobrepor as informações constantes no rótulo preexistente.

De forma geral, rótulos e etiquetas devem ser impressos, para uma melhor leitura, com tinta indelével e que não borre quando expostos a água ou outros líquidos, bem como a baixas temperaturas. Devem manter a integridade e não se soltar quando submetidos às condições de acondicionamento, armazenamento e transporte.

Ao se utilizar canetas para identificar embalagens primárias, deve-se certificar e comprovar (por exemplo, mediante documento ou declaração do fabricante), quando couber, que a tinta empregada é indelével e resistente a baixas temperaturas e à imersão em líquido ou soluções. Exemplo: quando se procede à identificação de palhetas contendo células e tecidos germinativos que serão submetidos a criopreservação.

A emissão das etiquetas deve seguir as orientações do Capítulo 7 deste guia, ser controlada por meio de registros e obedecer ao definido na lista mestra (exemplificativa) de todas as etiquetas utilizadas pelo banco de células e tecidos. É necessário registrar a data de uso das etiquetas. POPs devem ser seguidos para assegurar que a geração e o uso das etiquetas, bem como o processo de etiquetagem do material embalado, ocorram de forma correta.

REFERÊNCIAS

AUTORIDADE PARA OS SERVIÇOS DE SANGUE E TRANSPLANTAÇÃO. Ministério da Saúde de Portugal. *Manual de Boas Práticas*. Unidades de Colheita, Bancos de Tecidos e Células, Unidades de Aplicação. Lisboa, 2011.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa. *Resolução da Diretoria Colegiada – RDC 61*, de 1º de dezembro de 2009. Dispõe sobre o funcionamento dos Laboratórios de Histocompatibilidade e Imunogenética que realizam atividades para fins de transplante e dá outras providências.

_____. Anvisa. *RDC 32*, de 11 de junho de 2012. Dispõe sobre as diretrizes para embalagens primárias utilizadas no acondicionamento de tecidos humanos para fins terapêuticos e dá outras providências.

_____. Anvisa. *RDC 20*, de 10 de abril de 2014. Dispõe sobre o regulamento sanitário para o transporte de material biológico humano.

EUROPEAN DIRECTORATE FOR THE QUALITY OF MEDICINES & HEALTHCARE – EDQM. *Guide to safety and quality assurance for the transplantation of organs, tissues and cells*. 3rd Edition, 2009.

_____. *Guide to the quality and safety of tissues and cells for human application*. 1st Edition, 2013.

MERCOSUL. *Portaria GM/MS 472*, de 9 de março de 2009, que aprova o Regulamento Técnico Mercosul para Transporte de Substâncias Infeciosas e Amostras Biológicas entre os Estados-Partes do Mercosul”.

RESOLUÇÕES SANITÁRIAS DE BANCOS DE CÉLULAS E TECIDOS (ver Anexo B).



Capítulo 18

Transporte

Glaucia Pacheco Buffon²

Lara Alonso da Silva²

²Agência Nacional de Vigilância Sanitária

O processo de transporte corresponde às operações que ocorrem desde o acondicionamento e o envio do material biológico pelo remetente até o recebimento pelo destinatário, no que diz respeito a:

- modo de transporte – mecanismo, alternativa ou tipo de veículo de transporte utilizado no deslocamento do material biológico humano;
- manutenção de condições ambientais específicas – controle e registro de temperatura, embalagem, acondicionamento, rotulagem e etiquetagem, uso de equipamentos específicos (contêineres);
- biossegurança e higiene;
- duração máxima do transporte.

De forma geral, a regulação sanitária sobre o transporte de material biológico atenta para o gerenciamento do risco biológico envolvido e a conservação da integridade e das propriedades biológicas do material transportado, prevenindo a contaminação do material, do pessoal envolvido no transporte, da população e do meio ambiente.

Neste sentido, o banco de células e tecidos deve garantir que o transporte de células e tecidos humanos, bem como de amostras biológicas para triagem laboratorial de doador, seja realizado de forma segura, obedecendo às normas de biossegurança, aos regulamentos sanitários e às demais normas vigentes.

Cada tipo de célula, tecido e amostra biológica, associado à sua finalidade de uso, requer cuidados específicos durante o transporte, tanto de conservação (temperatura) como de manejo. Assim, para cada tipo e finalidade de material transportado, o estabelecimento deve definir em POPs os procedimentos das operações de transporte, após as devidas validações.

O inspetor deverá avaliar todo o processo de transporte executado pelo banco de células e tecidos e solicitar os protocolos de validação, os POPs e os registros de execução do processo.

Devem ser observadas as disposições contidas na legislação específica vigente para os bancos de células e tecidos e ainda, em complemento, as determinações da RDC 20, de 10 de abril de 2014, que dispõe sobre o regulamento sanitário para o transporte de material biológico humano.

CLASSIFICAÇÃO DE RISCO BIOLÓGICO

Antes da escolha da melhor embalagem e da definição da configuração dos mecanismos de acondicionamento, é necessário classificar os produtos quanto aos perigos relacionados à manipulação e contato em caso de acidentes durante o transporte. Também é importante definir os materiais e os procedimentos que serão utilizados no acondicionamento para garantir a conservação dos produtos, conforme descrito no Capítulo 17.

Células e tecidos para transplante, sabidamente não reagentes/positivos para marcadores de doenças transmissíveis, são materiais biológicos não perigosos.

Quando as células e tecidos são provenientes de um indivíduo (doador) sadio, que foi submetido a juízo profissional baseado em história clínica, com sintomas e características individuais, bem como condições epidemiológicas que asseguram a probabilidade mínima do material biológico conter microrganismos patogênicos – mesmo que o doador não tenha sido submetido previamente a testes laboratoriais para marcadores de doenças transmissíveis pelo sangue –, esse material é classificado como material biológico de risco mínimo (material

isento – adaptado do inglês *exempt human specimen*), segundo as diretrizes da Organização Mundial da Saúde (OMS).

Não há código de número da ONU para materiais biológicos de risco mínimo (material isento).

Células e tecidos para transplante, assim como material biológico de risco mínimo, não estão sujeitos aos requisitos para o transporte de materiais perigosos.

Por sua vez, células e tecidos para uso terapêutico ou amostras de doadores ou pacientes que sejam sabidamente positivos/reagentes para marcadores de doenças transmissíveis são categorizados na Categoria B, devendo seguir as determinações da Norma de Embalagem 650 (PI 650 - do inglês *Packaging Instruction*), possuir a sinalização UN 3373 e os dizeres “Substância Biológica de Categoria B”, conforme as diretrizes da OMS.

Substância Biológica de Categoria B

Biological Substance Category B



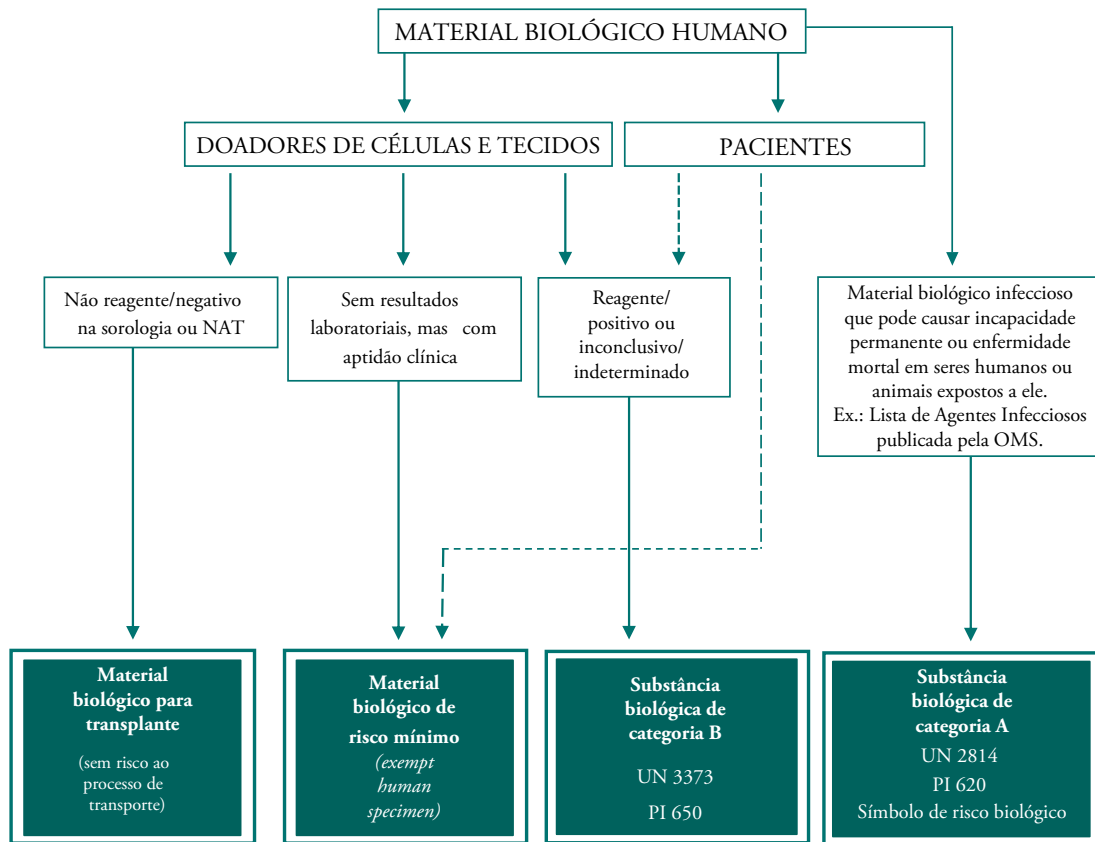
O transporte de material biológico Categoria B UN 3373 não exige símbolo de risco biológico.



Ressalta-se que mesmo amostras positivas para HIV e HBV são classificadas na Categoria B, exceto quando se tratar de material com cultura destes vírus, sendo assim classificadas como Categoria A.

A Figura 1 explicita estas situações expondo um organograma modelo para a classificação de risco aplicada ao transporte de células e tecidos.

Figura 1. Classificação de risco aplicada ao transporte de células e tecidos.



Fonte: Organização Mundial da Saúde (OMS). *Guia sobre regulamentação relativa ao transporte de substâncias infecciosas* 2013–2014. Adaptado do *Guia para transporte de sangue e componentes* - Anvisa, 2013.

Legendas:

PI 650 – Norma de Embalagem 650 – Packaging Instruction 650.

PI 620 – Norma de Embalagem 620 – Packaging Instruction 620.

UN 3373 – código numérico da ONU (UN number) para “Substância biológica de categoria B”.

UN 2814 – código numérico da ONU (UN number) para “Substância infecciosa que causa doenças em seres humanos ou em seres humanos e animais”.

O Manual de Vigilância Sanitária para o Transporte de Sangue e Componentes no âmbito da Hemoterapia (2ª edição, Anvisa, 2016), traz orientações detalhadas sobre: classificação de risco biológico e categorias A, B e risco mínimo; e modelos de embalagens e instruções específicas (PI 620 e PI 650) para o acondicionamento de materiais biológicos categorias A, B e risco mínimo. Disponível em: portal.anvisa.gov.br/documents/33840/2818756/Manual+para+Transporte+de+Sangue+e+Componentes/206314ad-e41b-492a-9246-9e368ad9eb59.

EMBALAGEM E ACONDICIONAMENTO

Os processos de embalagem e acondicionamento incluem o preparo das embalagens, a forma de acondicionamento, a rotulagem e a documentação que acompanha a carga, assim como aquela a ser entregue aos responsáveis pelo transporte.

O Capítulo 17 deste guia traz informações sobre os tipos de embalagem, acondicionamento e rotulagem.

As embalagens devem ser submetidas à inspeção final para verificar a sua integridade, bem como a conformidade, às normas aplicáveis, do produto embalado e dos documentos que o acompanham, tanto no momento do envio pelo remetente quanto do recebimento pelo destinatário. O processo de verificação deve estar descrito sob a forma de POP e o seu registro deve ser efetuado por meio do preenchimento de um formulário próprio com assinatura do executor da tarefa e, se possível, em formato eletrônico; esse formulário deve permanecer anexado aos registros do processamento do produto e ao prontuário do receptor.

Materiais refrigerantes de risco no transporte

As embalagens que contenham gelo seco, nitrogênio líquido, líquido criogênico, gás não inflamável ou outro material refrigerante ou de conservação que ofereça riscos durante o processo de transporte devem estar em conformidade com a legislação específica relativa ao transporte de produtos perigosos.

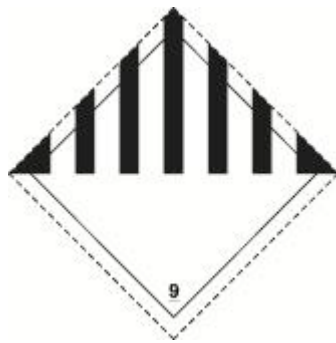
A embalagem primária e a embalagem secundária devem manter a sua integridade tanto à temperatura do material refrigerante utilizado como à temperatura e à pressão resultantes caso se perca a refrigeração. A embalagem externa deve conter a sinalização apropriada para a indicação da presença do material refrigerante, conforme orientações do *Guia para transporte de substâncias infecciosas* da OMS.

O remetente do material biológico que contenha materiais refrigerantes considerados de risco deve fornecer aos envolvidos no transporte as informações técnicas, incluindo procedimentos e cuidados com o material e procedimentos de emergência a serem adotados em caso de acidente ou fato que exponha o transportador, a população ou o ambiente ao material. O gelo seco, por exemplo, pode causar graves queimaduras, caso entre em contato direto com a pele do manipulador.

O gelo ou gelo seco (dióxido de carbono) deve ser colocado fora da embalagem secundária ou intermediária. Suportes interiores devem ser utilizados para garantir que o material biológico não entre em contato direto com o material refrigerante e que as embalagens secundárias se mantenham na posição original após o gelo ou gelo seco se dissipar.

Se for usado gelo seco, a embalagem deve ser projetada para permitir a saída do gás de dióxido de carbono, a fim de evitar acúmulo de pressão que possa romper a embalagem e/ou causar explosão. Neste caso, deve ser observada a instrução de embalagem PI 954 da IATA, procedendo à etiquetagem com símbolo indicativo de gelo seco (Figura 2) em adição à etiqueta de risco primário, quando houver. Também devem estar indicados na embalagem externa os dizeres UN1845 Gelo Seco/Dry Ice e a indicação da quantidade líquida de gelo seco em quilogramas.

Figura 2. Símbolo de risco para dióxido de carbono sólido (gelo seco) (UN 1845) e certos microrganismos e organismos geneticamente modificados não infecciosos (UN 3245).



UN1845 Gelo Seco/Dry Ice
Quantidade líquida ___kg

Nome da etiqueta: Substâncias perigosas diversas
Dimensões mínimas: 100 mm × 100 mm
(para embalagens pequenas: 50 mm × 50 mm)
Nº de etiquetas por embalagem: 1
Cores: preto e branco

Se o nitrogênio líquido for usado como material refrigerante, os requisitos de embalagem e documentação para nitrogênio líquido devem ser respeitados. A embalagem externa deverá possuir a etiqueta de perigo para o nitrogênio líquido (Figura 3) e, quando do transporte aéreo, deve ser afixado também o rótulo de manuseio de líquidos criogênicos (Figura 4).

Quando do envio com nitrogênio líquido, *dry shippers* podem ser usados, sendo que, quando corretamente preparado, o *dry shipper* não pode conter nitrogênio líquido livre. Enquanto o nitrogênio na sua forma líquida é bastante perigoso, um *dry shipper* devidamente preparado não é; portanto, não é necessário utilizar etiqueta para gases não inflamáveis, não tóxicos (Figura 3). O *dry shipper* deve ser requalificado a cada viagem de ida e volta realizada, a fim de garantir que não sofreu danos durante o transporte. Os procedimentos para a requalificação devem estar contemplados em POP e os registros referentes a cada requalificação realizada devem ser mantidos.

Figura 3 - Símbolo de risco para nitrogênio líquido.



Nome da etiqueta: Gás não tóxico, não inflamável
Dimensões mínimas: 100 mm × 100 mm
(para embalagens pequenas: 50 mm × 50 mm)
Nº de etiquetas por embalagem: 1
Cores: verde e branco ou verde e preto

Figura 4 - Simbologia de manuseio para líquidos criogênicos.



Nome da etiqueta: Líquido criogênico
Dimensões mínimas: 74 mm × 105 mm
Nº de etiquetas por embalagem: 1
Cores: verde e branco

ROTULAGEM

Para assegurar a rastreabilidade de todo o material transportado, é indispensável que a rotulagem das embalagens seja realizada adequadamente, a fim de facilitar o acesso às principais características e condições relacionadas às células e tecidos.

É necessário garantir a confidencialidade do doador e do receptor ao preparar rótulos para as embalagens e ao elaborar a documentação que acompanha o produto durante o transporte. Para isso, devem ser seguidos os regulamentos específicos vigentes, os quais determinam quando deve ou não haver a identificação completa do nome do doador e/ou do receptor, ou então somente do código que os identifique.

As informações constantes de rótulos e etiquetas devem ser legíveis, compreensíveis, expressas de preferência em língua portuguesa, com tinta indelével, à prova d'água e sobre um fundo de cor contrastante, com dimensões proporcionais ao tamanho da embalagem. Além disso, os rótulos e a etiquetas devem permanecer firmemente aderidos às embalagens, não podendo ser sobrepostos, rasurados ou adulterados.

A embalagem externa para transporte deve possuir todas as informações legalmente exigidas, em conformidade com as regulamentações específicas vigentes, contendo, no mínimo:

- identificação do remetente, do transportador e do destinatário legalmente responsáveis, além de seus endereços completos e telefones de contato;
- identificação do tipo e da quantidade de produto transportado, quando aplicável;
- frases de advertência, quando aplicável;
- sinalização do modo e sentido de abertura, quando aplicável;
- prazo de validade do produto;
- contatos telefônicos, para casos de acidentes;
- recomendações complementares para a manutenção dos produtos, quando couber.

Quando se tratar de células com finalidade terapêutica, tais como células-tronco, assim como células germinativas e embriões para fins de reprodução humana assistida, deve ser claramente indicada na embalagem externa a frase “MATERIAL BIOLÓGICO PARA USO HUMANO. NÃO SUBMETER A RADIAÇÃO (RAIOS X)”.

RESPONSABILIDADES

Os profissionais responsáveis por qualquer etapa do transporte devem receber instruções relativas ao tipo de produto transportado e, se for o caso, formação específica ou sensibilização para o transporte de produtos com riscos infecciosos. Qualquer que seja o transportador, a aplicação das disposições legais relativas à manutenção da qualidade, à rastreabilidade do produto, à segurança do pessoal envolvido e às responsabilidades de cada parte (remetente, transportador e destinatário) deverá ser sempre assegurada.

Entende-se por transportador:

- um estabelecimento (banco de células e tecidos, centro hospitalar, clínica médica, clínica odontológica etc.);
- uma empresa de transporte;
- o profissional solicitante;
- um membro da equipe responsável pelo paciente;
- uma pessoa física que possua autorização do profissional solicitante/equipe responsável pelo paciente; ou
- o próprio paciente, quando se tratar do transporte de células e tecidos germinativos.

Quando o estabelecimento terceiriza etapas do processo de transporte, as obrigações e responsabilidades de cada um devem ser definidas em contrato ou convênio entre as partes, onde são estabelecidos todos os requisitos do serviço prestado (tempo máximo de deslocamento, viaturas utilizadas, formação dos profissionais envolvidos etc.).

Empresas privadas de transporte de material biológico, incluindo as células e os tecidos, devem ser legalmente constituídas e estar licenciadas junto ao órgão de vigilância sanitária local competente. Em contraponto, quando o transporte de células e tecidos para finalidade de transplante for feito por transportadores (operadores de transporte de passageiros e cargas, como, por exemplo, empresas de ônibus, empresas de transporte aéreo etc.) ou instituições governamentais (Correios, órgãos de segurança pública e Forças Armadas), mediante acordo autorizado pelo Ministério da Saúde ou órgão ou instituição integrante do Sistema Nacional de Transplantes ou com eles estabelecido, esses transportadores não estão passíveis de licenciamento sanitário, conforme explicita a RDC 20, de 2014. Nos casos em que se estabeleça contrato, convênio ou termo de responsabilidade para a realização de transporte de forma rotineira, a Visa local, se achar necessário, pode avaliar as situações técnicas e sanitárias do transporte de células e tecidos por estas instituições.

Em situações de emergência, quando haja necessidade excepcional de recorrer a um prestador para a realização de uma etapa do transporte, devem ser transmitidas a este transportador as instruções escritas necessárias, de forma a assegurar o cumprimento dos procedimentos definidos para o processo.

Caso ocorra um acidente ou incidente no decurso do transporte, o transportador deve garantir a segurança do produto e das pessoas, entrando em contato com o estabelecimento remetente e adotando as instruções que lhe são entregues no momento em que é iniciado o processo de transporte.

Responsabilidades do remetente

1. Acondicionar o material a ser transportado e identificar o profissional que acondicionou o material para transporte.
2. Fornecer informações técnicas sobre o material (risco biológico, procedimentos de cuidados e emergências em casos de acidente com exposição de material).
3. Informar ao destinatário os detalhes do transporte (data, hora de saída e chegada do material).

Responsabilidades do transportador

1. Prover a infraestrutura necessária ao processo de transporte requerido, incluindo veículos higienizados e com mecanismo que assegure a integridade da embalagem externa e do material biológico transportado, como, por exemplo, mecanismos de fixação, separação do compartimento de passageiro (transporte terrestre, ferroviário e aquaviário) e outros.
2. Realizar avaliação da embalagem no ato do recebimento para transporte e contato com remetente caso observe alguma não conformidade.
3. Portar a documentação de carga (identificação do material transportado).

Responsabilidades do destinatário

1. Receber o material, verificar as condições e a integridade das embalagens (externa, intermediária(s) e primária), conferir as identificações, incluindo as informações contidas na documentação que acompanha o material, além de questões de higiene e outras conformidades.
2. Registrar o nome do profissional responsável pelo recebimento da embalagem, a hora e a data do recebimento e da abertura das embalagens (duração do transporte).
3. Abrir as embalagens em local apropriado.
4. Verificar e registrar se a temperatura interna da carga permaneceu dentro dos limites especificados durante o transporte e o peso do contêiner, caso o acondicionamento tenha sido em dispositivo *dry shipper*.
5. Providenciar o envio das informações necessárias ao remetente, quando necessário.
6. Em caso de não conformidade, proceder aos devidos registros e transmitir o ocorrido ao remetente e ao transportador, além de tomar as providências cabíveis relacionadas à investigação de causas e medidas para prevenir sua recorrência, conforme descrito no *Capítulo 14. Gestão de não conformidades, reclamações e sistema de biovigilância*.

A Nota Técnica 002/2012 – Getor/GGSTO traz orientações sobre o transporte aeroportuário nacional de células progenitoras hematopoéticas (medula óssea, sangue periférico e sangue de cordão umbilical e placentário), células e tecidos germinativos, células-tronco adultas e embrionárias, e demais células humanas e seus derivados. Disponível em: portal.anvisa.gov.br/documents/33840/330709/Nota+T%C3%A9cnica+n%C2%BA+02+de+2012/afd0cc2d-3808-4a85-9d0a-6a455940dbd8.

VEÍCULO

O veículo transportador deve contar com condições adequadas de higiene e limpeza, bem como dispor de mecanismo que assegure a fixação da embalagem externa contendo o material transportado, de modo a evitar o deslocamento da embalagem e visando sua preservação e integridade.

MATERIAL E HIGIENE

Os materiais utilizados no transporte dos produtos (por exemplo, embalagens, suportes, contêineres, materiais refrigerantes reutilizáveis etc.) devem ser verificados rotineiramente e receber a manutenção necessária, realizada e registrada de acordo com os POPs estabelecidos pelo banco de células e tecidos.

Os materiais defeituosos devem ser retirados do processo de transporte ou, pelo menos, ser claramente identificados como tal, enquanto aguardam reparação.

Os dispositivos de registro de temperatura devem ser calibrados e verificados em intervalos regulares estabelecidos pelo fabricante ou pelo banco de células e tecidos.

Os materiais reutilizáveis devem ser adequadamente limpos e descontaminados, conforme POPs do estabelecimento (ver Capítulo 23).

CONDIÇÕES DE TRANSPORTE

O transporte de células e tecidos, assim como o transporte de amostras biológicas, deve ocorrer o mais rapidamente possível. As durações e as condições de transporte devem ser controladas. Este controle deve ser realizado por meio do conhecimento sobre a duração estimada de transporte em função do destino.

Atenção especial deve ser dada ao transporte que ocorre nas dependências do próprio estabelecimento, principalmente quando há a necessidade de sair ao ambiente externo com o material, para se ter acesso a um determinado local mais distante. Neste caso, o estabelecimento deve prever quais os cuidados a serem tomados em relação à identificação das embalagens, assim como ao registro de temperatura e às instruções aos profissionais que carregam o material biológico. A elaboração de POP para este tipo de transporte pode ser necessária e o inspetor sanitário deve orientar os estabelecimentos a que assim procedam.

As especificações de temperatura devem ser definidas em POP e resultam das condições determinadas após a validação do processo de transporte.

Quando um dispositivo de registro contínuo de temperatura (conhecido como *data logger*) é instalado em uma embalagem isotérmica, uma indicação escrita deverá definir o seu posicionamento no interior da embalagem de transporte. Cada vez mais os estabelecimentos optam

por instrumentos eletrônicos que monitoram as condições ambientais, registram e gravam informações de forma contínua a intervalos predeterminados de tempo. A preferência por estes sistemas ocorre devido à possibilidade de obtenção de uma curva ou gráfico de variação da temperatura, os quais podem ser analisados pelo serviço destinatário e fornecer informações sobre essa variação durante todo o processo de transporte ou, ainda, determinar em que momento, eventualmente, a temperatura ultrapassou determinado valor. Se necessário, os dados de temperatura registrados são cedidos aos diferentes integrantes no processo, de forma a permitir a sua análise.

O processo de transporte deve ser revisto regularmente para que se assegure a integridade das células e tecidos, assim como a manutenção da temperatura durante o transporte até seu destino final.

INSPEÇÃO VISUAL DE CARGAS EM AEROPORTOS

A Agência Nacional de Aviação Civil (Anac) publicou a Portaria 1.155/SIA, de 15 de maio de 2015, que dispõe sobre os procedimentos diferenciados de inspeção de segurança da aviação civil a serem aplicados nos canais de inspeção dos aeroportos brasileiros, inclusive em transporte com bagagem acompanhada. Essa portaria trata da possibilidade da ocorrência de inspeção visual do conteúdo dos recipientes de células progenitoras hematopoéticas e tecidos, com o objetivo de garantir que não haja, em seu interior, objetos distintos daqueles informados pelo Sistema Nacional de Transplantes (ou por órgão delegado deste).

Considerando a vigência da referida portaria, e para que o transporte aconteça sem intercorrências que impossibilitem o embarque à aeronave, o transportador não deve impor óbice à inspeção visual do interior da carga e, então, deve atentar para os seguintes aspectos com vistas à manutenção da qualidade e da segurança do material biológico:

- observação e garantia das condições de acondicionamento dos materiais biológicos mediante validação, inclusive, nestes casos, considerando e prevendo a abertura da carga durante o seu trânsito;
- existência de equipamentos de proteção individual (EPIs) necessários durante a abertura da carga, considerando o material biológico e o material refrigerante empregado;
- correta vedação da embalagem após a abertura da mesma; quando a abertura da carga for solicitada pelo agente de fiscalização e não puder ser evitada, esta deve ocorrer no menor intervalo de tempo possível.

VALIDAÇÃO

As etapas do transporte identificadas como críticas devem ser validadas levando-se em conta, especialmente, o acondicionamento do material biológico e o controle de temperatura. A validação de transporte deve considerar, ainda, as condições de armazenamento temporário do material e a possibilidade de abertura de carga durante o trânsito, quando necessário.

O processo de validação do transporte deve definir a quantidade de material refrigerante (gelo molhado, gelo seco, gelo reutilizável etc.) para cada modelo de acondicionamento, considerando o tipo e a quantidade de material biológico, de forma que possa garantir a conservação da temperatura pelo tempo determinado.

Em certas situações, como quando se deseja validar o transporte de material biológico em condições (seja de faixa de temperatura ou de tempo máximo de transporte) diversas daquelas estipuladas pela legislação vigente, além da validação da nova condição para manutenção da temperatura interna da carga pelo período de tempo pretendido, é importante, também, determinar a qualidade do material biológico após o término do transporte. A avaliação da qualidade do material biológico, para fins de validação, deve considerar, minimamente, os parâmetros predefinidos pelo controle de qualidade (obrigatório) para a liberação do respectivo produto, e aqueles relativos a outros testes cabíveis, como os testes funcionais (testes de contagem de unidades formadoras de colônias) para células ou os histológicos para tecidos.

O Capítulo 8 apresenta as informações que devem estar contidas nos protocolos e nos relatórios de validação.

REFERÊNCIAS

AUTORIDADE PARA OS SERVIÇOS DE SANGUE E TRANSPLANTAÇÃO. Ministério da Saúde de Portugal. *Manual de Boas Práticas*. Unidades de Colheita, Bancos de Tecidos e Células, Unidades de Aplicação. Lisboa, 2011.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa. *Resolução da Diretoria Colegiada – RDC 66*, de 21 de dezembro de 2009. Dispõe sobre o transporte no território nacional de órgãos humanos em hipotermia para fins de transplantes.

_____. Anvisa. *RDC 20*, de 10 de abril de 2014. Dispõe sobre regulamento sanitário para o transporte de material biológico humano.

EUROPEAN DIRECTORATE FOR THE QUALITY OF MEDICINES & HEALTHCARE – EDQM. *Guide to safety and quality assurance for the transplantation of organs, tissues and cells*. 3rd Edition, 2009.

RESOLUÇÕES SANITÁRIAS DE BANCOS DE CÉLULAS E TECIDOS (ver Anexo B).

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Guidance on regulations for the Transport of Infectious Substances 2015-2016*.



Capítulo 19

Recepção

Lara Alonso da Silva²
Marina Ferreira Gonçalves²

²Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Quando as células, os tecidos e as amostras para testagem laboratorial chegam ao banco de células e tecidos, este deve realizar e documentar em formulários específicos a verificação de que a remessa – incluindo as condições de transporte, a embalagem, a rotulagem e a documentação que acompanha a carga – respeita os requisitos da legislação e as especificações do banco. Em seguida, os materiais biológicos, caso ainda não tenham recebido uma identificação única durante a etapa de coleta ou retirada, devem ser codificados de acordo com os POPs de identificação do banco de células e tecidos.

Cada estabelecimento deve garantir que as células e os tecidos recebidos sejam devidamente manipulados, processados e colocados em quarentena até que haja a verificação de que os mesmos estão em conformidade com os requisitos definidos previamente. A análise das informações pertinentes, no que diz respeito ao doador, à coleta e retirada e à aceitação das células e tecidos, deve ser feita por pessoa autorizada, conforme abordado nos capítulos 15 e 16 deste guia.

Os requisitos técnicos e outros critérios de aceitação e rejeição estabelecidos pelo banco devem ser considerados essenciais para a manutenção de uma qualidade aceitável do material biológico; desta forma, o inspetor deve evidenciar a existência de POP que discrimine esses requisitos, e verificar a sua aplicação a cada material biológico recebido. Em casos extremos de coletas difíceis e únicas de amostras para testagem laboratorial, seja com finalidade de triagem de doador, teste confirmatório de identidade ou teste de controle de qualidade, o banco deve realizar e documentar a análise de risco com ponderação dos critérios de aceitação em relação ao risco-benefício e às possíveis interferências sobre os resultados dos exames.

O banco de células e tecidos deve dispor de procedimentos documentados para a gestão e a segregação de remessas não conformes ou das quais não se disponha de resultados de análises completos, a fim de assegurar a diminuição do risco de contaminar outras células e tecidos em quarentena, preservados ou armazenados.

Quando da recepção dos materiais biológicos, o banco de células e tecidos deve examinar a embalagem para assegurar que não houve dano durante o transporte, registrando, entre outras informações especificadas no Capítulo 18, as seguintes:

- ausência de evidência de manipulação ou abertura não autorizada;
- ausência de sinais que poderiam resultar em deterioração do material biológico ou problemas de armazenamento;
- temperatura de armazenamento e transporte;
- identificação do doador (código);
- descrição das células, tecidos e amostras;
- relatório de coleta ou retirada, incluindo local, data, hora, identificação do responsável;
- propósito das células e tecidos (por exemplo, para transplante, pesquisa etc.).

Além das informações acima, os documentos (original ou cópia) discriminados a seguir devem ser exigidos, verificados e mantidos pelo banco de células e tecidos, entre outros:

- termos de consentimento livre e esclarecido devidamente datados e assinados, incluindo as possíveis utilizações das células e dos tecidos (por exemplo, fins terapêuticos ou de investigação, ou ambos) e todas as instruções específicas para descarte, caso as células ou os tecidos não sejam utilizados para os fins em relação aos quais se obteve o consentimento;

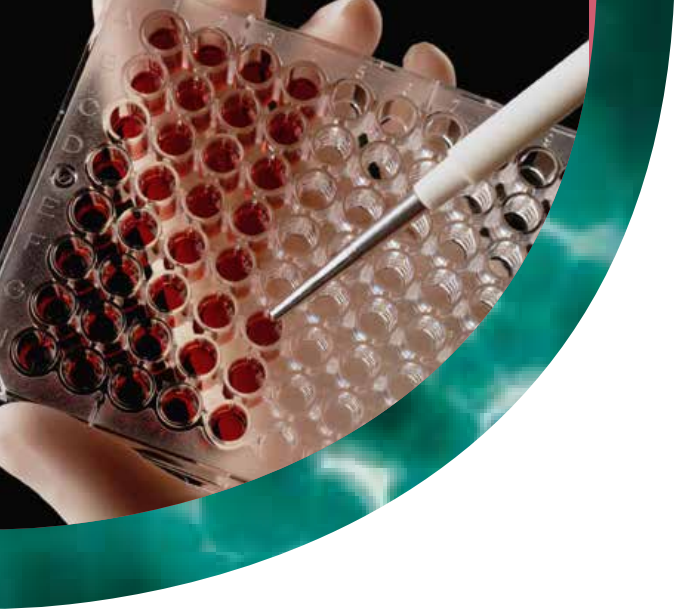
- registros relacionados à seleção e ao histórico do doador: identificação do(s) responsável(is) pela realização da entrevista e seleção, hora, data e local, informações clínicas atuais, histórico social e comportamental, exame físico, resultados de testes de triagem (laudos laboratoriais), entre outros;
- para doação alogênica, uma revisão devidamente documentada da avaliação completa do doador em relação aos critérios de seleção e de exclusão, realizada por pessoa responsável e devidamente capacitada.

É importante que o banco de células e tecidos *exija, verifique e mantenha* os documentos (originais ou cópias) discriminados neste capítulo, em razão da responsabilidade que lhe cabe no que diz respeito à liberação e à disponibilização de células e tecidos para uso terapêutico que cumpram os requisitos de qualidade e sejam fundamentalmente seguros.

REFERÊNCIAS

AUTORIDADE PARA OS SERVIÇOS DE SANGUE E TRANSPLANTAÇÃO. Ministério da Saúde de Portugal. *Manual de Boas Práticas*. Unidades de colheita, Bancos de Tecidos e Células, Unidades de aplicação. Lisboa, 2011.

EUROPEAN DIRECTORATE FOR THE QUALITY OF MEDICINES & HEALTHCARE – EDQM. *Guide to the quality and safety of tissues and cells for human application*. 1st Edition, 2013.



Capítulo 20

Processamento de células e tecidos

Gláucia Pacheco Buffon²

Valéria Oliveira Chiaro²

²Agência Nacional de Vigilância Sanitária

O processamento é constituído por todas as operações envolvidas na preparação, na manipulação, na preservação e na embalagem de células ou tecidos destinados ao uso terapêutico. A oportunidade de processar as células e os tecidos traz grandes vantagens, que incluem:

- facilitar e otimizar a utilização clínica, dividindo uma doação em múltiplos enxertos disponíveis para uso;
- preservar as propriedades do material biológico, possibilitando a armazenagem prolongada para uso futuro;
- reduzir o risco de transmissão de doenças ou de ocorrência de reações adversas, por meio da remoção de elementos que não são necessários para o sucesso do tratamento terapêutico ou através da inativação de microrganismos, ou mesmo esterilização, em circunstâncias em que a viabilidade celular não é necessária.

O processamento inclui uma gama de atividades e pode consistir em manipulação mínima ou extensa das células e dos tecidos, em sistema aberto ou fechado.

Manipulação mínima: processamento das células ou tecidos que não altera de maneira significativa as suas características biológicas relevantes, dentre as quais se incluem estado de diferenciação e ativação, potencial de proliferação e atividade metabólica. São exemplos de manipulação mínima os atos de cortar, separar, centrifugar, imergir ou preservar em soluções antibióticas, concentrar, purificar, filtrar, congelar, criopreservar ou vitrificar.

Manipulação extensa: todo processamento de células e tecidos que não configura manipulação mínima. Todo tipo de cultivo e expansão celular é considerado manipulação extensa.

Processamento em sistema aberto: quando há a exposição do material biológico ou produto ao ambiente. A inserção de agulhas ou equivalente em dispositivo de perfuração e vedação de bolsas plásticas, para coleta de alíquotas, não é considerada como abertura de sistema desde que realizada no interior de um ambiente limpo.

Processamento em 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, quando a selagem é um processo controlado.

Cabe ressaltar que, no caso dos tecidos oculares, entende-se a preservação desses tecidos como sendo parte do processamento.

PRINCÍPIOS GERAIS

- Etapas críticas do processamento devem ser validadas de forma a assegurar que o processamento empregado não torne as células e os tecidos clinicamente ineficazes ou prejudiciais para o receptor.
- A validação pode ser baseada em estudos efetuados pelo próprio banco de células e tecidos, em dados de estudos publicados ou, para procedimentos bem estabelecidos, em uma avaliação retrospectiva dos resultados, conforme o Capítulo 8 deste guia.

- As formas de processamento das células e tecidos devem estar descritas em POPs, de acordo com a validação efetuada pelo banco de células e tecidos e com o disposto na legislação vigente.
- O banco de células e tecidos deve assegurar que as atividades de processamento sejam executadas de acordo com o descrito em POPs.
- Modificações em etapas críticas do processamento devem ser validadas e documentadas antes de colocadas em prática, para manutenção da qualidade e segurança do produto.
- O processamento deve ser submetido a avaliações ou revisões periódicas, a fim de assegurar que continue a produzir os resultados esperados.
- As células e os tecidos devem ser processados utilizando-se métodos que previnam troca, contaminação e contaminação cruzada.

PREVENÇÃO DE CONTAMINAÇÕES

A cada etapa do processamento, as células e os tecidos devem ser protegidos de contaminações microbianas e de outros tipos de contaminantes. Essas contaminações têm normalmente origem tanto em deficiências no controle do ambiente ou das atividades, quanto numa contaminação cruzada acidental a partir dos produtos ou materiais, do pessoal ou do ambiente. Por esta razão, a legislação sanitária de bancos de células e tecidos proíbe o processamento simultâneo, em uma mesma área, de diferentes lotes ou tipos de células ou tecidos de um mesmo doador, e de células ou tecidos de diferentes doadores.

Com o mesmo objetivo, a formação dos profissionais que trabalham em áreas de atmosfera controlada e a avaliação das atividades são processos essenciais para a garantia da qualidade e segurança do produto.

Contaminação cruzada: transferência de parte do conteúdo de um lote de célula ou tecido para outro lote de célula ou tecido, sejam os lotes provenientes de um mesmo doador ou de doadores diferentes.

São formas de evitar a troca, a contaminação ou a contaminação cruzada durante o processamento:

- o não processamento simultâneo de diferentes lotes ou tipos de células ou tecidos de um mesmo doador em uma mesma área, e de células ou tecidos de diferentes doadores em uma mesma área;
- a limpeza apropriada dos ambientes e equipamentos utilizados após cada processamento;
- a definição de fluxos separados para os profissionais, produtos, materiais e resíduos;
- a ausência de contato entre as mãos sem luvas do operador e as superfícies das embalagens primárias;
- a utilização de materiais, instrumentos e partes de equipamentos que entrem em contato direto com as células e os tecidos em condições de esterilidade;

- a existência de POPs de assepsia (esterilização, descontaminação, filtração etc.) do material e dos equipamentos que entram diretamente em contato com as células e os tecidos;
- a validação dos procedimentos assépticos, visando as situações em que a embalagem primária se encontra aberta (ou em que o fechamento da embalagem não é hermético), em especial quando das etapas de cultura de células. Essa validação pode ser realizada através de um processo de simulação com meios nutritivos adaptados (por exemplo, *media fill test*), a fim de assegurar que os procedimentos ou as manipulações não induzam a contaminação microbiana ou fúngica. A escolha desses meios pode ser estabelecida de acordo com a forma e a natureza do produto preparado. Este processo de validação deve ser o mais fiel possível aos procedimentos realizados e deve ser feito em uma quantidade suficiente de ensaios, de forma a assegurar que o processo seja asséptico;
- os cuidados referentes ao ambiente limpo, conforme especifica o Capítulo 10 deste guia.

TEMPO ENTRE A COLETA OU RETIRADA E O INÍCIO DO PROCESSAMENTO

Assim que coletados ou retirados, as células e os tecidos devem ser processados segundo as condições definidas em POPs.

O processamento de células e tecidos deve ser feito o mais rapidamente possível após a sua coleta ou retirada, uma vez que, para as células e certos tipos de tecidos, o intervalo de tempo entre a obtenção do material e o processamento tem forte influência na qualidade do produto.

Alguns intervalos de tempo entre a coleta ou retirada e o início do processamento de células e tecidos para fins terapêuticos já estão bem estabelecidos na prática dos bancos e encontram-se descritos no Quadro 1. Esses intervalos devem ser controlados, monitorados e registrados.

Quadro 1. Intervalo de tempo entre a retirada e o processamento de células e tecidos.

TIPO DE CÉLULA OU TECIDO	TEMPO ENTRE A COLETA/RETIRADA E O INÍCIO DO PROCESSAMENTO
Células e tecidos germinativos	
Sêmen e espermatozoide	Até duas horas em temperatura de 25°C a 37°C.
Oócito e embrião	De acordo com o estabelecido e validado; em temperatura de 37°C ± 0,2°C.
Tecido ovariano e tecido testicular	Até 24 horas em temperatura de 4°C ± 2°C.
Células progenitoras hematopoéticas	
Medula óssea	Até 48 horas em temperatura de 2°C a 8°C, excetuando-se durante o transporte, quando a temperatura deve ser mantida entre 2°C e 24°C.
Sangue periférico (aférese)	
Sangue de cordão umbilical e placentário	
Tecidos oculares	
Córnea	Menor possível, de acordo com o estabelecido e validado.
Esclera	

Tecidos musculoesqueléticos	
Tecido ósseo	Até 72 horas para o processamento ou congelamento, desde que mantido de 2°C a 8°C.
Tecido tendinoso	Até 72 horas para o processamento ou congelamento, desde que mantido de 2°C a 8°C.
Tecido osteocondral	Até cinco dias, se mantido sob refrigeração.
Tecidos cutâneos	
	Em até 10 dias se colocados em meio de cultura que seja trocado a cada 72 horas e mantidos em refrigerador. Caso o meio de cultura não seja trocado, o processamento deve iniciar-se dentro de 96 horas após a retirada.
Tecidos cardiovasculares	
	Tempo de isquemia total (tempo de isquemia quente* + tempo de isquemia fria**) não deve exceder 48 horas.
Membrana amniótica	
	Até 48 horas em temperatura de 2°C a 10°C.
Células e tecidos para produtos de terapias avançadas	
	Menor possível, de acordo com o estabelecido e validado.

* Tempo de isquemia quente: período entre a parada cardiorrespiratória e a imersão do coração na solução gelada de transporte.

** Tempo de isquemia fria: período entre a imersão do coração na solução gelada de transporte e a imersão dos tecidos na solução de descontaminação.

O banco de células e tecidos pode estabelecer intervalos de tempo entre a coleta ou retirada e o início do processamento diferentes dos intervalos dispostos no Quadro 1, desde que as novas condições sejam validadas e se comprove que o produto tenha qualidade e segurança igual ou superior aos produtos que obedecem ao definido neste quadro.

Para os materiais biológicos não mencionados no Quadro 1, o banco de células e tecidos deve definir e validar o intervalo de tempo entre a coleta ou retirada e o início do processamento.

CONDIÇÕES AMBIENTAIS E CONTROLES

Durante o processamento, a manipulação e a exposição das células e tecidos em sistema semiaberto ou aberto devem ocorrer em um ambiente com qualidade do ar com contagem de partículas equivalente à classificação ISO 5 (em operação), circundado por um ambiente com classificação ISO 8 (em operação), a não ser pelas condições excetuadas abaixo.

No caso de o estabelecimento manipular somente tecidos oculares e membrana amniótica para finalidade oftalmológica, a manipulação e a exposição desses tecidos durante o processamento devem ocorrer em um ambiente com qualidade do ar com contagem de partículas

equivalente à classificação ISO 5 (em operação), não sendo necessários o ambiente ISO 8 circundante, o vestiário de barreira e a antecâmara.

Para o estabelecimento que manipular sêmen, oócitos e embriões para as técnicas de reprodução humana assistida, as etapas de processamento devem ocorrer em ambiente ISO 5 (ver Capítulo 9), incluindo a técnica de fertilização *in vitro* (FIV) com injeção intracitoplasmática de sêmen (ICSI), a qual consiste na introdução do espermatozoide diretamente no citoplasma do óvulo, por meio do emprego de micromanipulador. Visto que o funcionamento do micromanipulador pode ser comprometido com a vibração gerada pelo funcionamento das cabines de segurança biológica ou dos módulos de fluxo unidirecional, recomenda-se a instalação de um sistema estrutural que impeça a vibração da mesa que sustenta o equipamento. Quanto ao ambiente circundante ao ISO 5, a RDC 23, de 27 de maio de 2011, não determina que esse ambiente seja classificado por meio de testes; no entanto, deve ser provido de filtragem mínima no insuflamento, a saber, para a sala de FIV, filtros G3 + carvão ativado + F8; para sala exclusiva de processamento de sêmen, filtros G3 apenas; para a sala de coleta oocitária, filtros G4 apenas. Devem ser atendidas as demais condições ambientais para os respectivos ambientes laboratoriais, tais como faixa de temperatura, pressão positiva e vazão mínima de ar externo e de ar total.

Quando for usada a tecnologia de isoladores em bancos de células e tecidos, o ambiente circundante ao isolador deve ser controlado e, por se tratar de processos assépticos, possuir uma classificação mínima ISO 8 (em operação), a menos que o fabricante do equipamento indique que esta condição não é necessária para a manutenção da classificação do ar requerida para o processo ou a legislação preveja que a classificação do ambiente circundante não é necessária.

O processamento de células e tecidos, se realizado em sistema fechado, dispensa a utilização de áreas de atmosfera controlada.

A prática de inserção de agulhas ou equivalente em dispositivo de perfuração e vedação de bolsas plásticas (por exemplo, sítios conhecidos como *sampling sites* para bolsas de células progenitoras hematopoéticas), com o objetivo de coleta de alíquotas para controle de qualidade ou realização de teste futuro, desde que realizada no interior de um ambiente limpo (uma área de trabalho ISO 5), não é considerada uma abertura de sistema propriamente dita. Nestes casos, não é obrigatório o ambiente classificado ISO 8 circundante à área ISO 5, o vestiário de barreira e a antecâmara.

Para outras informações sobre infraestrutura física e ambientes limpos, ver os capítulos 9 e 10 deste guia.

O banco de células e tecidos deve estabelecer se as condições ambientais de temperatura e umidade podem interferir na qualidade do material a ser processado. Sendo assim, os limites para estes parâmetros devem ser definidos, controlados e monitorados, realizando-se os respectivos registros.

Controles em processo, referentes às atividades de processamento, podem ser empregados de acordo com os POPs (ver Capítulo 5). Tais controles objetivam garantir que cada processo atinja os requisitos estabelecidos. O banco de células e tecidos deve determinar quais controles devem ser realizados e quando e como eles devem ocorrer, levando em conta que a amostragem para os controles em processo deve ser representativa do material a ser avaliado.

ATIVIDADES PARTICULARES DE PROCESSAMENTO

Certas atividades podem ter impacto sobre a qualidade dos produtos, como as listadas a seguir:

- **Pesagem.** A balança deve ser de alcance e de precisão apropriada. Os procedimentos de calibração e verificação deverão ser efetuados regularmente, segundo POP, e registrados. Taras e densidades utilizadas para o cálculo de volumes também devem ser descritas de forma precisa.
- **Selagem.** É relevante, por exemplo, em operações de acondicionamento em bolsas ou sacos plásticos. Deve existir um procedimento onde são definidos a forma precisa de verificação inicial da seladora, o posicionamento dos materiais a selar, o tempo de exposição e a pressão a ser imprimida.
- **Conexão estéril.** Permite conectar um tubo a outro de forma estéril. Deve existir um procedimento onde é definida a forma precisa de verificação inicial do aparelho, a seleção e o posicionamento dos tubos a serem conectados, o tempo de exposição dos tubos ao aparelho e outros controles da conexão.
- **Centrifugação.** Deve ser utilizada centrífuga com capacidade adequada à atividade desenvolvida. As condições definidas para a centrifugação e o uso do equipamento devem estar descritas em POP. Estas instruções devem discriminar, de forma precisa, os métodos de calibração do equipamento, a colocação da embalagem contendo o material biológico na centrífuga e sua posterior retirada, a programação da centrífuga, o número de rotações por minuto (rpm) e a duração da centrifugação, com respeito às condições adaptadas ao produto.
- **Separação de volumes por meio de prensas manuais ou automáticas.** Devem estar discriminadas, de forma precisa, as modalidades de transferência do conteúdo, a verificação visual da sedimentação, a separação dos componentes e a retirada das prensas.
- **Separação através de gradiente de densidades ou separador celular.** Os diferentes parâmetros, tais como o uso do equipamento, a velocidade de rotação, o tempo de centrifugação e a velocidade de retirada do sobrenadante, deverão ser definidos e controlados.
- **Liofilização ou desidratação.** Qualquer técnica que vise reduzir a taxa de umidade residual do material com o intuito de permitir a sua conservação. Os parâmetros do ciclo completo, principalmente a temperatura, a duração dos períodos de exposição a cada temperatura e a pressão definida para a liofilização, devem ser registrados. Quando o produto não for liofilizado na embalagem primária final, o acondicionamento na embalagem primária deve ser realizado imediatamente após a liofilização ou desidratação, em recipiente ou saco hermético que permita conservar o estado liofilizado ou desidratado do produto até o término do prazo de validade.
- **Descontaminação.** Consiste em aplicar parâmetros físicos ou químicos destinados a reduzir o número de microrganismos bacterianos ou fúngicos viáveis presentes no produto, que não necessariamente destroem todas as formas microbianas, como os esporos e os vírus. Para este efeito, agentes descontaminantes, por exemplo, antibióticos, são colocados em contato com as células ou tecidos. Os resíduos dos produtos de descontaminação, eventualmente presentes no produto terapêutico final, devem ser determinados durante a validação do procedimento de processamento e, caso necessário, o rótulo do produto deve conter as informações sobre a presença de tais resíduos. Os tempos e a temperatura de contato e, se for o caso, os números dos lotes dos produtos descontaminantes deverão ser

sempre registrados. As soluções de preservação de tecidos oculares possuem, geralmente, ação descontaminante, não esterilizante.

- **Inativação viral.** Consiste em aplicar parâmetros físicos ou químicos destinados à eliminação ou à inativação dos agentes infecciosos de origem viral. O processo de validação deve aplicar um ou vários modelos virais; se necessário, ainda, os conteúdos residuais dos produtos de inativação e as impurezas eventualmente presentes no produto final devem ser determinados e estas informações devem constar no rótulo.
- **Irradiação.** É utilizada principalmente para tecidos; a irradiação de células progenitoras hematopoéticas para transplante convencional e de células e tecidos germinativos é contraindicada. O responsável pela instalação do equipamento de irradiação deve assegurar que a embalagem primária na qual se encontra o produto destinado à irradiação receba a dose apropriada de radiação. O controle deste procedimento requer ensaios de adequação, de procedimentos de embalagem e de dosimetrias, bem como a definição de outras condições (por exemplo, a manutenção do produto em determinada faixa de temperatura). O tipo de irradiação deve ser indicado na embalagem externa do contêiner e na etiqueta do produto. Se a irradiação é realizada por uma entidade terceira subcontratada, esta deverá emitir o certificado de irradiação, mencionando a gama de doses recebidas por cada produto irradiado, dados da fonte, assinatura do responsável, entre outras informações relevantes. A irradiação pode ser não terminal, quando a sua dose é selecionada para reduzir ou eliminar a biocarga em tecidos, ou terminal, com a finalidade de esterilizar. As fontes mais comuns de radiação ionizante são cobalto 60, irradiação de elétrons e raios-x.
- **Esterilização.** Processo físico ou químico validado que permite inativar ou reduzir os microrganismos e esporos ao nível de segurança de esterilidade pretendido.

Biocarga: do inglês *bioburden*, é o número total de microrganismos viáveis presentes no tecido antes da esterilização. A biocarga dos produtos deve ser determinada, quando necessário, antes da esterilização. Deve ser estabelecido um limite máximo de contaminação do tecido antes da esterilização que esteja relacionado com a eficiência do método utilizado.

Nível de segurança de esterilidade: do inglês *sterility assurance level (SAL)*, é a probabilidade de um único microrganismo viável estar presente no tecido após a esterilização.

Durante os processos de irradiação ou esterilização, os tecidos devem ser mantidos à temperatura de armazenamento e, quando isto não for possível, o mais próximo possível desta.

No caso da legislação sanitária para tecidos, o nível de segurança de esterilidade exigido é de 10^{-6} (dez a menos seis). A dose de radiação ou outro método de esterilização adotado deve ser capaz de atingir o nível de segurança de esterilidade, por meio de validação do processo. Além disso, o processo de esterilização deve ser documentado e ter sua eficiência comprovada pelo uso de indicadores biológicos ou “dosímetros” e por testes microbiológicos.

O banco de células e tecidos deve estabelecer a lista de microrganismos que, uma vez presentes no tecido, indicam que este deve ser descontaminado ou esterilizado, ou que tornam o tecido definitivamente desqualificado para uso terapêutico. Essa lista deve ser baseada no tipo de microrganismo e no método de processamento ao qual o tecido foi ou será submetido.

- **Cultura celular.** Um procedimento de cultura ou cultivo celular exige que determinadas condições sejam validadas, controladas e devidamente registradas, tais como a temperatura, o pH, o teor de dióxido de carbono, a composição do meio de cultivo e a presença de contaminantes. Quando são utilizados biorreatores, os dados fornecidos pelos sensores deverão ser registrados e mantidos na documentação associada ao processamento.

- **Congelamento.** Obtido por meio do uso de equipamentos elétricos ou fluidos criogênicos. É uma operação no decurso da qual os agentes crioprotetores utilizados e os parâmetros críticos, tais como a velocidade de arrefecimento e a temperatura final, são definidos, controlados e registrados. Quando a diminuição de temperatura é programada, a curva deve ser registrada, analisada e aprovada pelo profissional responsável. Deve-se ter um POP que contemple também o deslocamento do produto, quando o equipamento/local de armazenamento é diferente do equipamento/local onde se efetua o congelamento, respeitando-se as condições de manutenção e de temperatura específicas do produto.

Alguns tecidos e células podem requerer processamento previamente ao uso (por exemplo, descongelamento, lavagem, trituração etc.), fora das dependências do banco de células e tecidos. Nesse caso, o banco deve fornecer instruções sobre tal procedimento, a fim de manter a qualidade e a segurança do material, conforme detalha o Capítulo 22 deste guia. Além disso, cabe ao profissional que utilizará o produto registrar a realização do processamento pré-uso e manter a rastreabilidade e o controle dos equipamentos, instrumentos e materiais utilizados.

REFERÊNCIAS

AMERICAN ASSOCIATION OF TISSUE BANKS – AATB. *Standards for Tissue Banking*. Also contains: Accreditation Policies and Guidance Documents. 13th Edition, 2012.

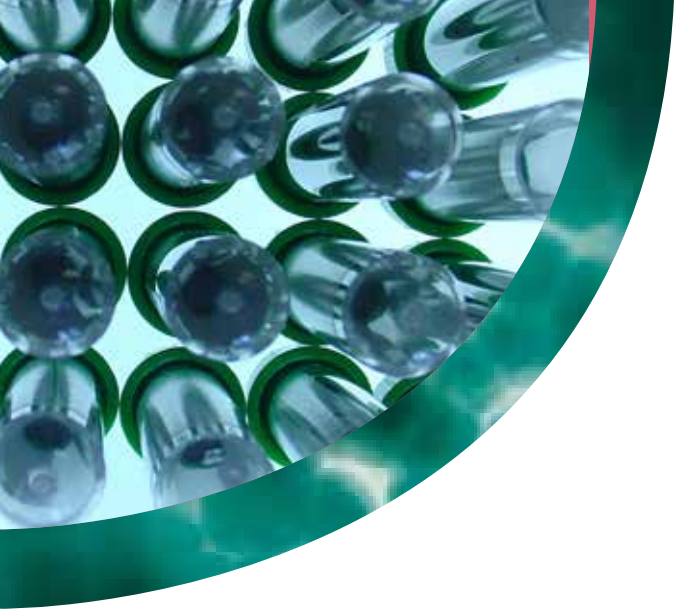
ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS – ABNT. NBR ISO 14644 – Partes 1-3 – *Salas limpas e ambientes controlados associados*.

_____. ABNT. NBR ISO 11.137. *Esterilização de Produtos para a Saúde*.

AUTORIDADE PARA OS SERVIÇOS DE SANGUE E TRANSPLANTAÇÃO. Ministério da Saúde de Portugal. *Manual de Boas Práticas*. Unidades de colheita, Bancos de Tecidos e Células, Unidades de aplicação. Lisboa, 2011.

EUROPEAN DIRECTORATE FOR THE QUALITY OF MEDICINES & HEALTHCARE – EDQM. *Guide to the quality and safety of tissues and cells for human application*. 1st Edition, 2013.

RESOLUÇÕES SANITÁRIAS DE BANCOS DE CÉLULAS E TECIDOS (ver Anexo B).



Capítulo 21

Armazenamento

Marília Rodrigues Mendes²

Valéria Oliveira Chiaro²

²Agência Nacional de Vigilância Sanitária

O banco de células e tecidos deve determinar e identificar os ambientes e os dispositivos para armazenamento de células, tecidos, amostras e alíquotas, a fim de possibilitar a localização destes materiais biológicos com facilidade, rapidez e segurança.

O ambiente de armazenamento deve estar de acordo com a necessidade de cada material biológico ao considerar a etapa do ciclo em que se encontra, com o objetivo de:

- garantir as condições necessárias para a manutenção da segurança e da qualidade das células, tecidos, amostras e alíquotas;
- prevenir a troca e a contaminação de células, tecidos, amostras e alíquotas ou a contaminação cruzada entre eles;
- prevenir a disponibilização, para uso terapêutico, de células e tecidos não liberados (em fase de processamento, em quarentena ou desqualificados para uso terapêutico).

Cada dispositivo de armazenamento deve possuir identificação clara dos tipos de células e tecidos nele contidos, levando em conta que células e tecidos diferentes, que exijam as mesmas condições de temperatura, podem ser armazenados dentro do mesmo dispositivo, em áreas distintas e definidas.

Dispositivos de armazenamento são equipamentos tais como refrigeradores, congeladores, *freezers*, ultracongeladores, tanques criogênicos e contêineres ou outros (armários, por exemplo). Esses dispositivos devem ser submetidos aos processos de qualificação, segundo as orientações do Capítulo 9.

Consideram-se dispositivos de preservação ou de isolamento seguro:

- sistemas de embalagem para bolsas de células, palhetas ou grades mantidas imersas em nitrogênio líquido, conhecidos como *overwraps*, empregados, por exemplo, em bancos de sangue de cordão umbilical e placentário e em bancos de células e tecidos germinativos;
- equipamentos ou tanques criogênicos que proporcionam o armazenamento de materiais na fase de vapor de nitrogênio líquido, desde que esses equipamentos sejam devidamente certificados pelo fabricante e a documentação correspondente explicita a impossibilidade de carreamento de microrganismos, e da ocorrência de contaminação cruzada;
- equipamentos com sistema de resfriamento elétrico, tais como refrigeradores, *freezers* e geladeiras.

O ambiente destinado ao armazenamento deve ser distinto dos ambientes de recepção e entrega de células, tecidos e amostras, não devendo estar localizado em área de livre circulação de pessoas. Além disso, deve possuir pisos e paredes laváveis, ser constituído de forma a impedir a entrada de luz solar e encontrar-se limpo e em conformidade com as condições especificadas para a manutenção de cada tipo de material biológico.

QUARENTENA

Células e tecidos devem ser colocados em quarentena até que os seguintes critérios de elegibilidade do doador tenham sido satisfeitos:

- triagem clínica, social e física do doador finalizada, revisada pela pessoa responsável; e

- triagem laboratorial para doenças infecciosas finalizada e revisada pela pessoa responsável.

São considerados em quarentena:

- células e tecidos aguardando o resultado dos testes de triagem laboratorial do doador;
- células e tecidos aguardando o resultado dos testes de controle de qualidade;
- células e tecidos aguardando o término do processamento, embalagem, preservação, etiquetagem e assinatura final para liberação;
- células e tecidos envolvidos em *recall*; e
- células e tecidos que não atendam a todas as especificações de qualidade definidas pelo estabelecimento e aguardam definição quanto ao seu destino.

Um programa de quarentena pode incluir, entre outras práticas:

- a utilização de embalagens protetoras que envolvam a embalagem primária;
- o armazenamento em fase de vapor de nitrogênio, a depender das condições exigidas para a manutenção do material;
- o uso do armazenamento em congelador mecânico, a depender das condições exigidas para a manutenção do material;
- a utilização de um sistema de liberação eletrônica validado que impeça a liberação inadequada de produtos.

Produtos em quarentena e demais produtos não liberados devem ser claramente separados dos produtos liberados para uso terapêutico, de forma ordenada e em equipamentos ou áreas – a depender do disposto em cada legislação específica – segregados e identificados. Áreas segregadas podem ser prateleiras ou compartimentos distintos de um mesmo dispositivo de armazenamento.

Nos casos em que as células e os tecidos em quarentena são armazenados no mesmo dispositivo de demais produtos não liberados, como os materiais em fase de processamento ou aqueles desqualificados para uso terapêutico, também deve haver separação física, com identificação clara das áreas específicas para cada condição.

CÉLULAS E TECIDOS PARA USO FAMILIAR DIRIGIDO OU AUTÓLOGO

Células e tecidos para uso familiar dirigido ou autólogo podem apresentar contaminação microbiana ou presença de infecções transmissíveis pelo sangue. Os produtos com estas condições devem ser armazenados, preferencialmente, em dispositivo de armazenamento específico, separados dos demais produtos liberados, estes últimos com testes negativos ou não reagentes. Produtos com contaminação microbiana ou presença de infecções transmissíveis pelo sangue podem ser mantidos dentro de um mesmo dispositivo de armazenamento que também contenha os demais produtos liberados (que possuam todos os testes de triagem sorológica negativos/não reagentes para doenças transmissíveis), desde que esse dispositivo seja de preservação ou de isolamento seguro e, quando possível, em áreas separadas e claramente identificadas. Esta condição deve estar contemplada em POP.

ARMAZENAMENTO EM NITROGÊNIO LÍQUIDO

O armazenamento de células e tecidos negativos ou não reagentes em um mesmo dispositivo que contenha materiais positivos ou reagentes, em fase líquida de nitrogênio, exige a utilização de um sistema apropriado de embalagem externa. Esse sistema de embalagem deve suportar temperaturas ultrabaixas e objetiva minimizar a ocorrência de contaminação cruzada através do nitrogênio líquido.

Quando o armazenamento acontecer em dispositivo de preservação ou de isolamento seguro, o estabelecimento pode optar pela ausência de equipamentos específicos para a manutenção em quarentena de produtos criopreservados, devendo justificar esta condição em documento formal ou POP. Por exemplo, o armazenamento em fase de vapor de nitrogênio líquido pode minimizar o risco de contaminação cruzada, devendo o inspetor evidenciar a existência de certificados emitidos pelo fabricante ou de documentação correspondente que explicita a impossibilidade de ocorrência de contaminação cruzada nos tanques criogênicos.

Os bancos de células, especialmente os bancos de sangue de cordão umbilical e placentário, estão utilizando sistemas de bioarquivo (por exemplo, BioArchive® System, *Thermogenesis*) controlados por computador, para criopreservação e armazenamento em nitrogênio líquido. Este tipo de tecnologia possibilita o arquivamento da bolsa de células identificada por código de barras em um local fixo do tanque e a recuperação por meio de braços robóticos, com manuseio preciso, minimizando os denominados eventos de aquecimento transitórios e reduzindo a exposição do operador ao nitrogênio líquido, segundo as informações do fabricante. Eventos de aquecimento transitórios acontecem, por exemplo, quando se retira a bolsa de células de um tanque de quarentena para deposição em outro tanque de produtos liberados.

Particularidades do BCTG

Os materiais biológicos ou amostras com resultados reagentes para marcadores de infecções transmissíveis devem ser armazenados em reservatórios de nitrogênio exclusivo para amostras contaminadas, segundo o tipo de infecção ou coinfeção. Exemplo: se houver materiais reagentes para a) HIV-1, b) HIV-1 + HBV e c) HBV, o estabelecimento deve segregar esses materiais em três tanques independentes.

Ao se optar pela utilização de um sistema ou dispositivo de armazenamento seguro, as amostras podem ser armazenadas em um mesmo tanque ou reservatório.

Os detalhes sobre a infraestrutura física e os equipamentos necessários ao armazenamento de células e tecidos em nitrogênio líquido são descritos no Capítulo 9 deste guia.

TEMPERATURA E TEMPO DE ARMAZENAMENTO

A temperatura e o tempo de armazenamento das células e tecidos devem ser controlados, monitorados e registrados, seguindo-se o disposto na legislação específica vigente.

É permitido que o banco de células e tecidos armazene e utilize seus produtos em temperaturas e tempos diferentes dos valores determinados pela legislação específica vigente, desde que a legislação respectiva assim permita. Nestes casos, o banco deve realizar e registrar a devida validação da nova condição.

A temperatura de armazenamento deve ser suficiente para prevenir condições que possam aumentar o risco de contaminação das células e tecidos, considerando os tipos de embalagens e preservantes utilizados e o tempo de armazenamento dos produtos.

Um sistema de monitoramento e registro de temperaturas, juntamente com um sistema de alarme, deve ser empregado em todos os dispositivos de armazenamento para comprovar que as temperaturas estão se mantendo dentro dos limites aceitáveis e alertar os profissionais quando as mesmas extrapolarem tais limites. A determinação e o registro da temperatura interna dos dispositivos de armazenamento devem ocorrer a intervalos determinados pelo banco de células e tecidos.

Ações corretivas devem ser colocadas em prática sempre que as condições de armazenamento não forem alcançadas. Por exemplo, em resposta a um alerta do sistema de monitoramento de temperatura que indique valores fora dos limites aceitáveis, o banco de células e tecidos pode detectar falhas mecânicas do sistema de armazenamento e ter de transferir os materiais para outro dispositivo de armazenamento, além de proceder à avaliação da extensão do dano causado, tomando as medidas cabíveis, conforme o Capítulo 14 deste guia.

O tempo máximo de armazenamento das células e tecidos deve ser descrito para cada produto, considerando a possível deterioração dos mesmos.

Quando o estabelecimento optar por determinar o tempo de armazenamento dos produtos, os seguintes fatores devem ser considerados e detalhados em protocolos de validação:

- tipo de célula ou tecido;
- processamento, incluindo o método de preservação;
- condições de armazenamento; e
- embalagem.

Não há limite máximo de tempo de armazenamento para os produtos mantidos em nitrogênio líquido, em temperatura equivalente à de vapor (120°C negativos a 155°C negativos) ou em fase líquida (196°C negativos), desde que o produto permaneça nessa faixa de temperatura durante todo o período de armazenamento. Os efeitos no tempo de armazenamento, quando ocorrem flutuações de temperatura acima de 120°C negativos, são em grande parte desconhecidos; no entanto, falhas para manter o produto no estado de congelamento, especialmente em se tratando de células, pode resultar em uma perda de viabilidade dentro de poucos minutos ou até horas. Não há a necessidade de se atribuir data de validade aos produtos criopreservados se as condições de armazenamento seguirem o determinado na legislação específica vigente ou forem justificadas por testes de qualificação do produto final.

REFERÊNCIAS

AMERICAN ASSOCIATION OF TISSUE BANKS – AATB. *Standards for Tissue Banking*. Also contains: Accreditation Policies and Guidance Documents. 13th Edition, 2012.

ASSEMBLEIA DA REPÚBLICA DE PORTUGAL. *Lei 12*, de 26 de março de 2009. Estabelece o regime jurídico da qualidade e segurança relativa à dádiva, colheita, análise, processamento, preservação, armazenamento, distribuição e aplicação de tecidos e células de origem humana, transpondo para a ordem jurídica interna as Directivas n. 2004/23/CE, do Parlamento Europeu e do Conselho, de 31 de março, 2006/17/CE, da Comissão, de 8 de fevereiro, e 2006/86/CE, da Comissão, de 24 de outubro.

AUTORIDADE PARA OS SERVIÇOS DE SANGUE E TRANSPLANTAÇÃO. Ministério da Saúde de Portugal. *Manual de Boas Práticas*. Unidades de colheita, Bancos de Tecidos e Células, Unidades de aplicação. Lisboa, 2011.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa. *Resolução da Diretoria Colegiada – RDC 17*, de 16 de abril de 2010. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION – FDA. Center for Biologics Evaluation and Research – CBER. Guidance for Industry. *Current Good Tissue Practice (CGTP) and Additional Requirements for Manufacturers of Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products (HCT/Ps)*. Dec. 2011.

FOUNDATION FOR THE ACCREDITATION OF CELLULAR THERAPY – JOINT ACCREDITATION COMMITTEE: INTERNATIONAL SOCIETY FOR CELLULAR THERAPY (ISCT)/EUROPEAN SOCIETY FOR BLOOD AND MARROW TRANSPLANTATION (EBMT) - FACT-JACIE. *International Standards for Hematopoietic Cellular Therapy Product Collection, Processing, and Administration*. Accreditation Manual. 5th Edition, v. 5.3, Sept. 2013.

RESOLUÇÕES SANITÁRIAS DE BANCOS DE CÉLULAS E TECIDOS (ver Anexo B).

TEDDER, R. S. et al. Hepatitis B transmission from contaminated cryopreservation tank. *Lancet*, 346:137-140, 1995.



Capítulo 22

Liberação e disponibilização

Valéria Oliveira Chiaro²

Glaucia Pacheco Buffon²

²Agência Nacional de Vigilância Sanitária

LIBERAÇÃO

É a determinação de que um produto atingiu as exigências pertinentes e está apto ao uso pretendido. As células e os tecidos somente devem ser liberados, ou seja, removidos da quarentena ou da condição de “em processamento” ou “em manipulação”, depois de satisfeitos todos os requisitos obrigatórios relativos à garantia da sua qualidade e da sua segurança.

Os critérios para liberação de um lote de células ou de tecidos devem estar definidos na forma de POPs, sendo que, para obter esta condição, o banco de células e tecidos deve assegurar que:

- a. os seguintes requisitos foram alcançados:
 - a manipulação das células e tecidos ocorreu em consonância com as Boas Práticas em Células e Tecidos;
 - qualquer desvio de qualidade e mudança planejada em uma ou mais etapas de obtenção, de processamento do produto ou de controle de qualidade foram avaliados e aceitos pelas pessoas competentes;
 - todas as verificações e testes foram executados, incluindo investigações decorrentes de desvios de qualidade ou mudanças planejadas em uma ou mais etapas de obtenção ou processamento das células e tecidos;
 - toda a documentação referente aos processos de obtenção, manipulação e controle de qualidade está corretamente preenchida, corresponde ao lote de produto liberado e foi verificada pela pessoa competente.
- b. os seguintes documentos e condições foram avaliados:

Referentes ao doador

- Resultado da triagem clínica, social, física e laboratorial.
- Resultado da autópsia, quando realizada.
- Cálculo de hemodiluição, quando realizado.
- Termo(s) de consentimento livre e esclarecido assinados.
- Outras informações obtidas com o propósito de triagem do doador.

Referentes ao processo de manipulação

- Registros que comprovem que as células e tecidos foram manipulados de acordo com o estabelecido em POPs.
- Registros dos locais de realização das etapas de coleta, processamento e armazenamento.
- Identificação do profissional que realizou cada etapa de manipulação.

- Data e hora de início e término de cada etapa de manipulação, conforme os limites de tempo estabelecidos e, quando necessário, a duração de etapas intermediárias.
- Registro de paradas no processo de manipulação, com as respectivas justificativas.
- Se a relação de reagentes, materiais, embalagens e demais produtos para a saúde empregados está corretamente preenchida, contendo todos os números de lote e datas de validade, e correlacionada ao lote do produto liberado.
- Se os parâmetros ambientais requeridos para a manipulação foram verificados e registrados e se as condições ambientais (temperatura, umidade, iluminação e diferenciais de pressão), durante a manipulação, estavam de acordo com o determinado em POPs.
- A assinatura ou comprovação de que operações de manipulação e embalagem foram verificadas pela pessoa responsável.
- Se houve algum desvio de qualidade ou mudança planejada no processo de manipulação das células e tecidos. Em ocorrendo desvios, deve ser avaliada a documentação de investigação e avaliação do impacto destes na qualidade do produto; em ocorrendo mudanças planejadas, a pessoa responsável pela liberação do lote deverá avaliar se tais alterações foram executadas com base em justificativas técnicas e em conformidade com POPs, bem como analisar a documentação referente à análise de impacto na qualidade do produto.

Referentes ao controle de qualidade

- Verificação da presença de laudos analíticos de controle de qualidade e de análises de controle em processo.
- Constatação de que os critérios de aceitação para a liberação do lote de células ou tecidos (definidos na legislação específica) foram conferidos e encontram-se satisfatórios/aceitáveis; deve haver um documento que comprove a realização desta checagem, sendo este devidamente assinado pelo responsável pela sua emissão. Em complemento, o inspetor sanitário pode solicitar ao pessoal do estabelecimento inspecionado que demonstre o processo de liberação de um produto em quarentena, com o objetivo de verificar que os produtos não podem ser liberados sem as conferências adequadas e a aprovação dos responsáveis.

Os certificados de liberação de células e tecidos devem ser emitidos apenas após a avaliação da pessoa responsável pelo controle de qualidade, conforme os capítulos 5 e 6.

LIBERAÇÃO EXCEPCIONAL

A liberação excepcional é o fornecimento, para uso, de células ou produtos de terapias avançadas que não atendam totalmente aos critérios de qualidade e segurança definidos pelo estabelecimento e em desacordo ao previsto em POP.

O banco de células deve manter POP prevendo a possibilidade da ocorrência de liberação excepcional de produtos devido, particularmente, a situações médicas emergenciais ou em circunstâncias clínicas especiais. O POP deve prever a manutenção dos registros de liberações excepcionais contendo avaliações de risco documentadas e expondo a justificativa que comprove a necessidade iminente de uso e o relato do risco de prejuízo ao receptor. Deve, ainda, haver a previsão para que, logo que disponível, o resultado da análise laboratorial faltante deva ser registrado e comunicado ao médico responsável pelo paciente receptor.

Não é considerada liberação excepcional o fornecimento de um produto para uso antes da obtenção de um determinado teste de controle de qualidade, quando esta situação está descrita em POP e é justificada em virtude de impossibilidade técnica comprovada, estando previamente acordada entre o centro de processamento celular e a equipe responsável pelo paciente. Uma situação clássica que pode exemplificar esta situação, não se enquadrando em liberação excepcional, configura a liberação de células progenitoras hematopoéticas para infusão a fresco ou imediatamente após o processamento, quando as bolsas podem ser fornecidas para infusão antes da obtenção do resultado da análise microbiológica.

Ressalta-se que não cabe liberação excepcional em se tratando de tecidos, e de produtos de terapias avançadas passíveis de registro junto à Anvisa.

ROTULAGEM

O rótulo presente nas embalagens de células e tecidos liberados deve ser inviolável e permanecer íntegro durante todo o período de armazenamento, até a data de vencimento da validade da célula ou tecido, e conter obrigatoriamente as informações dispostas na legislação específica, incluindo:

- I. tipo de célula ou tecido e código de identificação;
- II. identificação do banco de células e tecidos;
- III. data de validade;
- IV. medida em área, massa ou medida linear, quando couber;
- V. forma de apresentação (grânulo, moído, em cubos etc.), quando couber;
- VI. tipo de processamento (a fresco, congelado, criopreservado, liofilizado etc.), quando couber;
- VII. presença de resíduos potencialmente prejudiciais aos receptores;
- VIII. especificações relativas às condições de armazenamento e transporte que sejam importantes para a qualidade e segurança das células ou tecidos; e
- IX. no caso de doação autóloga, deve constar a informação “Apenas para uso autólogo”.

Caso não seja possível incluir no rótulo todas as informações obrigatórias, elas poderão ser fornecidas num documento separado, que acompanhará a célula ou o tecido quando do seu transporte para o serviço que o utilizará.

DISPONIBILIZAÇÃO

É o ato de comunicar ao órgão do Ministério da Saúde responsável pela distribuição do produto, ou ao profissional que o utilizará, que determinado produto está disponível para uso.

O banco de células e tecidos somente deve disponibilizar produtos que estejam de acordo com as Boas Práticas em Células e Tecidos descritas na legislação específica vigente e neste guia.

Antes de disponibilizar células ou tecidos para uso em seres humanos, o estabelecimento deve checar os requisitos necessários para garantir a qualidade e a segurança dos mesmos, incluindo a avaliação do certificado de qualificação das células e tecidos emitido no ato da liberação do produto e a validade do produto.

Determinados tecidos podem ser disponibilizados para certo fim, de acordo com sua característica e utilidade; por exemplo, tecidos oculares podem não atingir a qualidade necessária para serem usados em um transplante óptico, mas podem ser liberados e disponibilizados para outros usos terapêuticos, como o transplante tectônico ou curativo.

As células e os tecidos também podem ser disponibilizados para pesquisa, ensino, treinamento e/ou validação de processos.

A disponibilização de células e tecidos para uso em projetos de pesquisa deve seguir as disposições do Conselho Nacional de Saúde (CNS) quanto aos aspectos éticos de sua utilização. Além disso, deve ser observada a legislação do Ministério da Saúde a respeito do fornecimento de células e tecidos para uso em pesquisa, considerando a demanda de pacientes em lista de espera para transplante.

Os testes de controle de qualidade necessários à liberação e à disponibilização de cada tipo de célula e de tecido encontram-se discriminados na legislação específica vigente.

DISTRIBUIÇÃO E SAÍDA DO PRODUTO DO BANCO DE CÉLULAS E TECIDOS

Distribuição é o ato de orientar a transferência ou transferir um produto com o objetivo de atender a um uso determinado.

O banco de células e tecidos somente deve fornecer células e tecidos mediante solicitação documentada do órgão do Ministério da Saúde responsável pela distribuição ou do profissional solicitante, contendo as seguintes informações:

- I. código de identificação do receptor, quando aplicável;
- II. identificação do transplantador ou do profissional solicitante, com nome legível, assinatura e número de registro no conselho de classe; em se tratando de material para ensino, treinamento ou validação de processos, pode ser informado apenas o nome da instituição de destino;
- III. características e, quando couber, quantidade do material solicitado;
- IV. motivo da indicação do uso do produto;
- V. local onde será utilizado;
- VI. data da solicitação e data prevista para utilização do produto;
- VII. quando da solicitação de produto para uso em projeto de pesquisa, comprovação de que o projeto está aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) responsável;

VIII. quando da solicitação de produto para uso em projeto de pesquisa básica, ensino, treinamento ou validação de processo, declaração do profissional ou da instituição solicitante de que o material fornecido não será destinado para uso em seres humanos.

Pode ocorrer a ausência de uma ou mais das informações acima no ato da solicitação. Neste caso, é imprescindível que, assim que possível, seja repassada a informação faltante ao banco, para manutenção da rastreabilidade do produto.

Células ou tecidos fornecidos para uma instituição ou profissional não devem ser enviados a um terceiro estabelecimento ou profissional sem que haja a devida autorização para distribuição e, ainda, a manutenção da rastreabilidade do produto.

Os produtos distribuídos, ao saírem do banco de células e tecidos, devem ser acompanhados de documentação com informações complementares às do rótulo e que sejam importantes para a manutenção da qualidade e da segurança:

- certificado de liberação do produto, tal como definido em legislação específica;
- utilização do produto uma única vez e em apenas um receptor ou unicamente no projeto de pesquisa para o qual foi solicitado; cabe destacar que essa situação também se aplica às córneas separadas em lamelas: cada lamela deve ser utilizada apenas uma vez e em apenas um receptor;
- condições para armazenamento antes do uso;
- condições de transporte, incluindo o armazenamento temporário, quando houver;
- procedimentos a realizar antes da utilização do produto (descongelamento, lavagem, diluição etc.), caso necessário;
- informações sobre possíveis riscos biológicos presentes no produto, assim como resultados de testes laboratoriais reagentes para doenças transmissíveis ou de testes microbiológicos positivos;
- obrigatoriedade de informar ao banco de células e tecidos se o uso do produto ocorreu conforme as instruções do estabelecimento ou se houve alterações ou intercorrências, com o relato de quais foram;
- obrigatoriedade de informar ao banco de células e tecidos e demais órgãos competentes a ocorrência de eventos adversos relacionados ao uso do produto, principalmente as reações adversas, e sua descrição;
- informações sobre a necessidade de descarte caso o produto não seja utilizado ou seja utilizado parcialmente; deve ser enviado ao banco de células e tecidos um relatório comunicando o fato, acompanhado de justificativa; e
- especificação se as células ou tecidos podem retornar para o estabelecimento fornecedor caso não forem abertos ou utilizados (por exemplo, se o paciente não estiver bem para fazer a cirurgia ou se o procedimento cirúrgico for cancelado por outra razão).

A transferência de células e tecidos para outros bancos, para composição de inventários destes últimos e conforme interesses políticos e/ou dos registros de doadores, deve ser devidamente documentada, incluindo a data da transferência, as condições de transporte e o pessoal envolvido, a verificação da identidade do produto, entre outras informações necessárias para a

manutenção de rastreabilidade. Quando o produto chegar ao serviço de destino, este deverá mantê-lo em quarentena, até que se realize a sua avaliação e seja feita a nova liberação.

DEVOLUÇÃO DE CÉLULAS E TECIDOS

Deve haver uma reavaliação das células ou dos tecidos entregues para uso que precisarem retornar ao banco de células e tecidos de origem, cabendo ao banco decidir o seu destino.

O banco de células e tecidos deve estabelecer POPs referentes à aceitação e à reintegração ao estoque (ou outra destinação não terapêutica) de células e tecidos devolvidos. O motivo da devolução deve ser sempre registrado. As células e tecidos devolvidos devem ser mantidos em quarentena até que seja feita uma avaliação criteriosa acerca da sua qualidade e segurança.

Tal avaliação deve incluir a observação da integridade da embalagem, do rótulo e da caixa ou contêiner de transporte, e a realização de análises laboratoriais e outros testes, quando cabível, para buscar evidências de contaminação, adulteração ou perda de qualidade do produto. No caso de evidência de contaminação, adulteração ou má conservação, ou comprovação de perda de qualidade que impossibilite o uso (por exemplo, evidência de que a temperatura de armazenamento tenha saído dos limites aceitáveis), o produto devolvido não deve ser reintegrado ao estoque do banco de células e tecidos.

DESCARTE OU OUTRA DESTINAÇÃO NÃO TERAPÊUTICA

As razões mais comuns para o descarte ou destinação não terapêutica, como ensino, treinamento e validação de processos, são as seguintes:

- produtos não utilizados ou parcialmente usados, ou com prazo de validade expirado, danificados ou inadequados para uso;
- morte do paciente destinatário: neste caso, o banco de células e tecidos deve ser notificado por um documento assinado pelo médico responsável pelo paciente;
- produtos que deixaram de ser necessários: sob certas circunstâncias, como em casos de constatação de cura, o médico responsável pelo paciente pode determinar que o produto não é mais necessário. Nestas condições, o estabelecimento pode optar por oferecer ao paciente a oportunidade de transferência do produto para outra unidade de armazenamento, caso haja interesse e o outro serviço possa receber o produto;
- descarte com o objetivo de cumprir acordos formais com registros de doadores, em especial em se tratando de células: os registros de doadores, a exemplo do Registro Nacional de Sangue de Cordão Umbilical (Renacord), podem ter padrões de qualidade específicos para a guarda do produto. Nestes casos, os bancos de sangue de cordão umbilical e placentário, como integrantes da Rede Nacional de Bancos Públicos de Sangue de Cordão Umbilical e Placentário para Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas (BrasilCord), devem obedecer aos padrões de qualidade definidos pela coordenação da rede.

Quando necessário, o descarte de células ou tecidos pode ser providenciado pelo profissional que solicitou o produto, pela central de transplantes ou por um banco de células e tecidos (que pode ser tanto o banco de origem como o que recebeu o produto distribuído; neste último caso, o banco de origem deve ser comunicado do descarte).

Os possíveis motivos para o descarte ou para a destinação não terapêutica de células e tecidos devem ser definidos em POPs. O termo de consentimento livre e esclarecido da doação deve prever o descarte ou a utilização dos produtos em atividades de ensino, treinamento ou validação de processos, quando estes não atenderem aos critérios de utilização terapêutica.

REFERÊNCIAS

AMERICAN ASSOCIATION OF TISSUE BANKS – AATB. *Standards for Tissue Banking*. Also contains: Accreditation Policies and Guidance Documents. 13th Edition, 2012.

ASSEMBLEIA DA REPÚBLICA DE PORTUGAL. *Lei 12*, de 26 de março de 2009. Estabelece o regime jurídico da qualidade e segurança relativa à dádiva, colheita, análise, processamento, preservação, armazenamento, distribuição e aplicação de tecidos e células de origem humana, transpondo para a ordem jurídica interna as Directivas n. 2004/23/CE, do Parlamento Europeu e do Conselho, de 31 de março, 2006/17/CE, da Comissão, de 8 de fevereiro, e 2006/86/CE, da Comissão, de 24 de outubro.

AUTORIDADE PARA OS SERVIÇOS DE SANGUE E TRANSPLANTAÇÃO. Ministério da Saúde de Portugal. *Manual de Boas Práticas*. Unidades de colheita, Bancos de Tecidos e Células, Unidades de aplicação. Lisboa, 2011.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa. Gerência-Geral de Inspeção e Controle de Medicamentos e Produtos – GGIMP. *Guias relacionados à garantia de qualidade*. Brasília: Anvisa, 2006.

EUROPEAN DIRECTORATE FOR THE QUALITY OF MEDICINES & HEALTHCARE – EDQM. *Guide to the quality and safety of tissues and cells for human application*. 1st Edition, 2013.

RESOLUÇÕES SANITÁRIAS DE BANCOS DE CÉLULAS E TECIDOS (ver Anexo B).

Capítulo 23

Limpeza e desinfecção de superfícies em bancos de células e tecidos

Glaucia Pacheco Buffon²
Marcelo Vogler de Moraes²
Rosa Aires Borba Mesiano²

²Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Este capítulo aborda, resumidamente, conceitos de limpeza e desinfecção, considerando estas atividades como elementos primários e eficazes para o desenvolvimento de processos controlados nos bancos de células e tecidos. Neste contexto, as atividades relacionadas a limpeza e desinfecção visam proporcionar um ambiente com menor carga microbiana possível, a fim de romper a cadeia epidemiológica das infecções e promover a manutenção da qualidade e da segurança das células e tecidos disponibilizados para uso terapêutico.

Limpeza: remoção de sujidades orgânicas e inorgânicas, com conseqüente redução da carga microbiana presente na superfície que está sendo limpa, utilizando-se água, detergentes, produtos e acessórios de limpeza, por meio de ação mecânica (manual ou automatizada), de forma a tornar a superfície preparada para desinfecção ou esterilização.

Desinfecção: processo físico ou químico que destrói a maioria dos microrganismos patogênicos de objetos inanimados e superfícies, com exceção da maioria dos esporos bacterianos. Pode ser de baixo, intermediário ou alto nível.

Biolimpeza: termo adotado na legislação e em guias internacionais de Boas Práticas em Células e Tecidos. É definida como um processo que combina limpeza e desinfecção, para a redução da contaminação das superfícies.

Esterilização: processo validado que utiliza agentes químicos ou físicos para destruir todas as formas de vida microbiana, inclusive as esporuladas, e aplica-se especificamente a objetos inanimados.

Dentre os fatores que favorecem a contaminação do ambiente, citam-se:

- mãos contaminadas dos profissionais de saúde em contato com as superfícies;
- utilização de técnicas inapropriadas pelos profissionais de saúde;
- manutenção de superfícies úmidas ou molhadas;
- manutenção de superfícies empoeiradas;
- condições precárias de revestimentos;
- resíduos de matéria orgânica.

Dessa forma, faz-se importante a implementação de um processo de limpeza sistemático e contínuo para a manutenção do asseio ou para a retirada de sujidades presentes nas superfícies. A limpeza é considerada a etapa mais crítica do processo e está intimamente associada à eficácia da desinfecção e da esterilização.

Em ambientes limpos, definidos e concebidos conforme o Capítulo 10 deste guia, a limpeza consiste, basicamente, em limpar o que não se vê, uma vez que as partículas viáveis e não viáveis de relevância são contaminantes invisíveis a olho nu.

ATRIBUIÇÕES DO PESSOAL

As atribuições dos profissionais responsáveis pela limpeza e desinfecção podem variar, de acordo com o tipo de banco de células e tecidos. Para garantir a segurança biológica das atividades desenvolvidas pelo estabelecimento, os profissionais devem receber capacitação

específica e periódica em relação aos procedimentos de limpeza e desinfecção, uma vez que o uso de técnicas incorretas e o manejo inadequado dos resíduos podem favorecer a contaminação das células e tecidos.

Caso os serviços de limpeza e desinfecção, limpeza da caixa d'água e outros similares sejam terceirizados, o contrato estabelecido entre as partes deve ser verificado durante a inspeção, conforme abordado no Capítulo 13 deste guia.

Além disso, todos os procedimentos relacionados a limpeza e desinfecção devem estar discriminados em POPs e disponibilizados para consulta pelos profissionais da área e autoridades sanitárias.

PRODUTOS SANEANTES: INDICAÇÕES E MODO DE USO

Para que os processos de limpeza e desinfecção atinjam os objetivos propostos, torna-se imprescindível a utilização de produtos saneantes, como sabões ou detergentes e desinfetantes, na diluição e nas condições de uso recomendadas pelo fabricante e disponibilizadas no rótulo do produto.

Produtos saneantes são substâncias ou preparações destinadas à aplicação em objetos, materiais têxteis, superfícies inanimadas e ambientes, com finalidade de limpeza e afins, desinfecção, desinfestação, sanitização, desodorização e odorização, além de desinfecção de água para o consumo humano, hortifrutícolas e piscinas.

Todos os produtos saneantes utilizados devem estar devidamente regularizados junto à Anvisa, segundo os critérios determinados pela Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) 59, de 17 de dezembro de 2010, e pelas RDCs específicas por categorias de produto, ou as que vierem a substituí-las.

Como já citado, para se conseguir uma desinfecção é essencial proceder a uma limpeza prévia vigorosa. A maioria dos produtos desinfetantes são inativados na presença de matéria orgânica. No entanto, são disponibilizados no mercado produtos saneantes com indicação de uso como limpadores e desinfetantes, em uma só etapa, dependendo do princípio ativo, como, por exemplo, produto à base de quaternário de amônio. Orienta-se que seja feita uma aplicação do produto como limpador, seguida de outra como desinfetante.

Os cuidados com os detergentes e os desinfetantes utilizados nos ambientes limpos (aqueles ambientes definidos no Capítulo 10 deste guia) incluem:

- assegurar, quando para uso em ambiente ISO classe 5, que sejam esterilizados antes do uso ou tenham sua esterilidade comprovada antes de serem postos em uso. Quando os detergentes ou desinfetantes forem esterilizados, este processo deve ser validado;
- manter as diluições em recipientes previamente limpos e por um período de tempo definido, ou seja, os produtos devem ser diluídos para uso imediato. As diluições não devem ser guardadas por longos períodos de tempo, a menos que sejam esterilizadas;
- assegurar que os recipientes parcialmente esvaziados não sejam completados; o conteúdo deve ser descartado e o recipiente higienizado para novo abastecimento. Nesse sentido, orienta-se o uso racional do produto, para evitar desperdício;

- fazer uso de utensílios que não liberem partículas, previamente aprovados para a limpeza de áreas limpas, tais como esfregões Mop e panos de tecido sintético.

É bom lembrar que os desinfetantes categorizados como de uso geral não possuem indicação para uso em estabelecimentos de saúde (tais como os bancos de células e tecidos), pois a comprovação da sua eficácia frente ao microrganismo *Pseudomonas aeruginosa* não é solicitada. Já produtos categorizados como “desinfetantes para superfícies fixas e artigos não críticos” têm indicação de uso em todas as áreas/superfícies dos serviços de saúde, independentemente de serem críticas, semicríticas ou não críticas.

O inspetor deve avaliar os POPs do estabelecimento e, sempre que possível, checar se os produtos saneantes estão sendo utilizados conforme a indicação do fabricante, constante no rótulo do produto, por meio do acompanhamento de um procedimento de limpeza e desinfecção. O Quadro 1 traz um resumo demonstrativo dos produtos de limpeza/desinfecção, indicações e modo de uso.

Quadro 1 - Produtos de limpeza e desinfecção de superfícies em serviços de saúde.

PRODUTOS DE LIMPEZA/ DESINFECÇÃO	INDICAÇÃO DE USO	MODO DE USAR
Sabão ou detergente	Limpeza para remoção de sujidade de materiais*, equipamentos e superfícies	Técnica de varredura úmida ou retirada de pó (usar água ou detergente).
		Friccionar o sabão ou detergente sobre a superfície.
		Enxaguar com água e secar.
Álcool a 70%	Desinfecção de materiais*, equipamentos e superfícies	Fricções sobre a superfície a ser desinfetada.
Compostos fenólicos		Após limpeza, imersão ou fricção. Enxaguar com água e secar.
Quaternário de amônia		Após limpeza, imersão ou fricção. Enxaguar com água e secar.
Oxidantes Ácido peracético (associado ou não a peróxido de hidrogênio)		Após limpeza, imersão ou fricção. Enxaguar com água e secar.
Compostos liberadores de cloro ativo	Desinfecção de materiais* e superfícies não metálicas	Após limpeza, imersão ou fricção. Enxaguar com água e secar.

* Para desinfecção, os materiais deverão ser imersos na solução pelo tempo determinado no rótulo do produto; antes da imersão, os materiais devem ser/estar bem secos para evitar diluição e perda da eficácia do produto saneante. Equipamentos e superfícies deverão ser submetidos à fricção com a solução desinfetante, permanecendo úmidos pelo tempo determinado no rótulo do produto.

Fonte: *Manual Limpeza e Desinfecção de Superfícies* - Anvisa, Brasília, 2010.

Todos os materiais, após serem retirados da solução desinfetante, devem ser enxaguados abundantemente, para retirar resíduos dos produtos químicos que sejam tóxicos ou irritantes. As superfícies poderão ser enxaguadas ou não, conforme orientação do rótulo do produto.

Não se deve misturar ou combinar desinfetantes, pois isto pode causar efeitos negativos, como a neutralização do poder desinfetante ou uma reação química que dê origem a subprodutos tóxicos. Ademais, é bom lembrar que a eficácia do produto não foi comprovada na mistura.

Destaca-se que um produto saneante deve ser descartado quando a concentração estiver abaixo da recomendada, mesmo que a solução esteja dentro do prazo de validade. Como só os desinfetantes de alto nível possuem fita teste para a mensuração da concentração, orienta-se que a solução seja preparada somente para uso imediato, evitando assim o desperdício.

Os seguintes cuidados com produtos saneantes devem estar descritos em POPs:

- armazenar os produtos em local específico, por exemplo, em prateleiras;
- não expor ao sol, chuva etc.;
- manter os frascos, ou os recipientes com o produto diluído, tampados e identificados;
- monitorar a concentração do produto, quando indicado. Só existe fita teste para desinfetantes de alto nível; antes de utilizar a fita teste, verificar a data de validade da mesma;
- não misturar produtos, já que a eficácia do produto não foi testada na mistura;
- não reutilizar frascos vazios para outros fins.

PRINCIPAIS PRODUTOS SANEANTES

Como já citado neste capítulo, os produtos saneantes são usados em superfícies inanimadas e, por se tratar de produtos químicos, alguns cuidados devem ser tomados para a sua manipulação:

- o preparo deve ser realizado por profissional capacitado;
- devem ser utilizados equipamentos de proteção individual – EPIs (luvas, máscaras, aventais, protetores dos pés) adequados para a categoria do produto (ex.: luvas nitrílicas ou butílicas, máscaras contra fumos para manipular o glutaraldeído);
- o ambiente deve ser ventilado.

Como existem produtos comerciais em número e variedade crescentes, as composições devem ser cuidadosamente escolhidas segundo as necessidades específicas.

A atividade germicida de muitos produtos químicos desenvolve-se melhor e mais rapidamente com o aumento da temperatura. Contudo, temperaturas altas podem acelerar a sua evaporação e também provocar a sua degradação. Um cuidado especial é necessário para utilizar e armazenar tais produtos químicos em regiões tropicais, onde a sua validade pode ser comprometida devido às temperaturas ambientais mais elevadas.

Quando não houver matéria orgânica nos pisos, paredes, materiais e mobiliário, a limpeza regular destas superfícies deve ser feita com água, sabão ou detergente. Atenção especial deve ser dada para os cuidados na presença de microrganismos multirresistentes, situação em que é recomendada a desinfecção após a limpeza.

A utilização correta dos produtos saneantes contribui para a segurança no local de trabalho, reduz o risco de agentes infecciosos e evita a contaminação do meio ambiente.

Descrevem-se a seguir as classes de germicidas químicos comumente utilizados, com informações genéricas sobre as suas aplicações e perfis de segurança. Se não houver outras indicações, as concentrações de germicida são dadas em peso/volume (g/L). A Tabela 1 resume as diluições recomendadas de compostos que liberam cloro. Os regulamentos de segurança química devem ser respeitados.

Tabela 1. Diluições recomendadas de compostos que liberam cloro.

	SITUAÇÃO “LIMPA” ^A	SITUAÇÃO “SUJA” ^B
Cloro ativo necessário	0,1% (1 g/L)	0,5% (5 g/L)
Solução de hipoclorito de sódio (5% de cloro ativo)	20 mL/L	100 mL/L
Solução de hipoclorito de cálcio (70% de cloro ativo)	1,4 g/L	7 g/L
Pó de dicloroisocianurato de sódio (60% de cloro ativo)	1,7 g/L	8,5 g/L
Comprimidos de dicloroisocianurato de sódio (1,5 g de cloro ativo/comprimido)	1 comprimido/L	4 comprimidos/L
Cloramina (25% de cloro ativo)	20 g/L	20 g/L

^a Depois de a sujidade mais importante ter sido removida.

^b Para utilizar diretamente, por exemplo, sobre o sangue ou antes de a sujidade mais importante ter sido removida.

Fonte: Manual de Segurança Biológica em Laboratório. 3. ed. OMS, 2004.

Compostos à base de cloro

Os produtos à base de cloro são desinfetantes químicos de baixo custo, de uso fácil e de ação rápida. Dividem-se em compostos orgânicos e inorgânicos e são liberadores de cloro ativo. Os compostos inorgânicos são os mais facilmente encontrados no mercado, dentre eles o hipoclorito de sódio, de cálcio e de lítio.

Um dos desinfetantes para superfícies fixas e artigos não críticos mais utilizado nos serviços de saúde apresenta, no máximo, 1% de cloro ativo. Para o caso de derramamentos que representem riscos biológicos e na presença de grandes quantidades de matéria orgânica, recomenda-se uma solução mais forte contendo 5 g/L (5%) de cloro ativo. Ressalta-se, entretanto, que estes produtos não possuem ação simultânea de limpeza e desinfecção. Existem no mercado produtos categorizados como desinfetantes de uso específico que, quando indicados para sala limpa, poderão ter concentração acima de 1%.

Os grânulos ou comprimidos de hipoclorito de cálcio – $\text{Ca}(\text{ClO})_2$ – contêm, geralmente, cerca de 70% de cloro ativo. Assim, soluções preparadas com grânulos ou comprimidos, contendo 1,4 g/L e 7 g/L, contêm respectivamente 1 g/L e 5 g/L de cloro ativo.

O uso racional de produtos químicos, destacando os derivados de cloro, deve ser estimulado, uma vez que tais produtos podem ser danosos para os seres humanos e para o meio ambiente.

Por serem corrosivos, não devem ser utilizados em metais. São ótimos alvejantes, mas em concentrações acima de 200 ppm podem danificar têxteis; são compatíveis com plásticos, vidros, acrílicos e borrachas; são instáveis, não devendo ser expostos à luz solar, a temperaturas acima de 25°C e a pH ácido. Apresentam odor desagradável e podem causar irritação nos olhos e mucosas.

É recomendado o uso de EPI para sua manipulação, devido à sua toxicidade. Podem provocar irritação nos olhos, brônquios e pele. Devem ser armazenados em recipientes escuros e sempre tampados, para evitar sua degradação pela presença da luz ultravioleta.

Dicloroisocianurato de sódio

O dicloroisocianurato de sódio (NaDCC) pode ser encontrado geralmente na forma de pó ou comprimido, sendo mais fácil e seguro de armazenar. Sob a forma sólida, pode ser aplicado sobre derramamentos de sangue ou outros líquidos biologicamente perigosos, e ser deixado em contato pelo tempo recomendado no rótulo antes de ser removido. Pode-se então, prosseguir a limpeza da área afetada. Apresenta pH mais estável, o que favorece a liberação do íon hipoclorito de maneira gradativa.

Cloraminas

Considerando que as cloraminas liberam o cloro mais lentamente que os hipocloritos, as concentrações iniciais devem ser superiores para que a eficácia seja equivalente à dos hipocloritos. Por outro lado, as soluções de cloramina não são inativadas por matéria orgânica, ao contrário do que ocorre com as soluções de hipoclorito, sendo recomendadas concentrações de 20 g/L tanto para situações “limpas” como para situações “sujas”.

As soluções de cloramina são virtualmente inodoras. Contudo, os artigos imersos nessas soluções devem ser muito bem lavados com água corrente para a remoção de qualquer resíduo da maioria dos agentes adicionados aos pós de cloramina-T (tosilcloramida de sódio).

Dióxido de cloro

O dióxido de cloro (ClO_2) é um germicida potente e de ação rápida, agente desinfetante e oxidante, muitas vezes notificado como ativo em níveis de concentração inferiores aos do cloro. O gás resultante do dióxido de cloro é instável e sofre decomposição em gás de cloro (Cl_2) e oxigênio (O_2), produzindo calor. Contudo, o dióxido de cloro é solúvel em água e estável numa solução aquosa.

Dos agentes oxidantes, o dióxido de cloro é o mais seletivo. O ozônio e o cloro são muito mais reativos do que o dióxido de cloro, e serão consumidos pela maior parte dos compostos orgânicos. Contudo, o dióxido de cloro só reage com compostos de enxofre reduzidos, aminas secundárias e terciárias, e outros compostos orgânicos muito reduzidos e reativos. Assim,

pode conseguir-se um resíduo mais estável com dióxido de cloro a doses muito mais baixas do que utilizando cloro ou ozônio.

Produzido corretamente, o dióxido de cloro pode ser usado mais eficazmente do que ozônio ou cloro em casos de maior carga orgânica, devido à sua seletividade.

Formaldeído

O formaldeído foi proibido no Brasil devido à sua reconhecida carcinogenicidade e classificação toxicológica pela *International Agency for Research on Cancer* (IARC).

A RDC 35, de 3 de junho de 2008, proíbe o uso do formaldeído em produtos saneantes. Já a RDC 91, de 28 de novembro de 2008, proíbe o uso, de forma isolada, de produtos que contenham paraformaldeído ou formaldeído e determina que esses produtos somente sejam usados quando associados a um equipamento de esterilização registrado na Anvisa e obedecendo às condições de uso exigidas pelo fabricante do equipamento, garantindo a segurança e a eficácia do processo de esterilização. No mercado encontra-se o formaldeído na forma de pastilhas, grânulos ou líquido, destinado apenas ao uso como esterilizante em equipamentos.

Glutaraldeído

O glutaraldeído ($C_5H_8O_2$) é ativo contra bactérias vegetativas, esporos, alguns fungos e vírus (lipídicos e não lipídicos), incluindo os da hepatite B e HIV. Não é corrosivo para a maioria dos materiais. Contudo, pode levar mais tempo para matar esporos bacterianos. É utilizado para a desinfecção de instrumentos como endoscópios, instrumentos odontológicos, equipamentos de borracha ou plástico e outros que não podem ser submetidos ao calor. Não é recomendado para pulverizações ou como solução para descontaminação de superfícies do ambiente.

O glutaraldeído é fornecido como uma solução a 2% a 3,4% (cerca de 20 g/L) e a maioria dos produtos, antes do seu uso, precisam ser ativados mediante alcalinização (pH 7,5-8,5) pela adição de um composto de bicarbonato fornecido com o produto. No entanto, temos no mercado produtos já ativados, ou seja, para pronto uso. O recipiente que receberá a solução ativada deve ser hermético, assim permanecendo durante todo o tempo de utilização do produto, e ser protegido da luz, uma vez que o glutaraldeído é fotossensível. Deve ser acompanhado de fita teste para indicar a concentração que deve ser empregada diariamente, antes do primeiro uso.

A solução ativada pode ser reutilizada durante 14, 28 ou 30 dias, dependendo da fórmula e do tipo e frequência da sua utilização – a atividade antimicrobiana do glutaraldeído não depende exclusivamente do tempo de validade da solução descrito pelo fabricante, mas também de suas condições de uso, como diluição e teor de material orgânico presente na solução. A solução deverá ser descartada, independentemente do tempo de validade, após a sua ativação, caso a fita teste detecte nível inferior ao descrito no rótulo ou em caso de turvação da solução.

O glutaraldeído é tóxico e irritante para a pele e para as membranas mucosas, devendo ser evitada a exposição ao produto. Deve ser manipulado em salas com exaustão ou áreas bem ventiladas. Não deve ser utilizado para desinfecção de superfícies e nem em materiais de inalação e assistência ventilatória.

A RDC 31, de 4 de julho de 2011, proíbe o registro na Anvisa de produtos saneantes na categoria “Esterilizante”, para aplicação sob a forma de imersão, sejam eles à base de glutaraldeído, ácido peracético ou qualquer outro ativo. As únicas exceções são o registro de produtos para uso exclusivo em equipamentos que realizam esterilização por ação físico-química, em dialisadores e em linhas de hemodiálise, equipamentos esses devidamente registrados na Anvisa.

Compostos fenólicos

Os compostos fenólicos, um vasto grupo de agentes, foram dos primeiros germicidas. Contudo, estão em desuso devido à sua toxicidade e por serem poluentes ambientais. São ativos contra bactérias vegetativas, fungos e vírus lipídicos e, na concentração correta, também mostram atividade contra micobactérias. Não são ativos contra esporos e a sua atividade contra vírus não lipídicos é variável.

Certos compostos fenólicos são sensíveis à água e podem ser inativados pela sua dureza, e por isso devem ser diluídos com água destilada ou deionizada. Podem ser absorvidos pela borracha e também podem penetrar na pele, causando despigmentação após contatos repetidos/rotineiros. Além disso, podem impregnar superfícies porosas e o ambiente. Apresentam efeito cumulativo e de difícil degradação.

Sua utilização é proibida em áreas de contato com alimentos devido à sua toxicidade oral, apresentando ainda toxicidade ocular e dérmica.

Compostos quaternários de amônio

Muitos tipos de compostos quaternários de amônio são utilizados como misturas, muitas vezes em combinação com outros germicidas, tais como álcoois. São bem ativos contra certas bactérias vegetativas, vírus lipídicos e fungos. Não são tuberculicidas nem micobactericidas.

São pouco afetados pela presença de matéria orgânica, o que permite o seu uso como limpador e desinfetante, principalmente os quaternários de última geração. Uma vez que bactérias potencialmente nocivas podem se desenvolver em soluções de compostos quaternários de amônio, a orientação é realizar a diluição imediatamente antes do seu uso. Devido à fraca biodesintegração, esses compostos podem acumular-se no meio ambiente.

Na presença de água dura (carbonato de cálcio, sulfato de cálcio ou sulfato de magnésio), têm ação limitada ou perdem a eficiência microbiológica, principalmente em relação às bactérias Gram-negativas. A presença de sequestrante na sua formulação diminui o efeito da dureza da água.

Álcoois

O etanol (álcool etílico, C_2H_5OH) e o 2-propanol (álcool isopropílico, $(CH_3)_2CHOH$) têm propriedades desinfetantes similares. São ativos contra bactérias vegetativas, Gram-positivas e Gram-negativas, fungos e vírus lipídicos, mas não contra esporos. A sua ação sobre vírus não lipídicos é variável. Para maior eficácia, o álcool etílico deve ser utilizado em concentração próxima de 70% (v/v) em água e o álcool isopropílico em concentração próxima de 90%; pode acontecer que concentrações mais altas ou mais baixas não tenham um poder germicida tão elevado. Uma vantagem importante das soluções aquosas de álcoois é não deixar resíduos nas superfícies tratadas.

Os álcoois são os desinfetantes mais utilizados nos serviços de saúde, devido ao seu baixo custo, facilidade de uso e baixa toxicidade quando em contato com a pele, além da compatibilidade com artigos metálicos. No entanto, evaporam com facilidade e podem causar ressecamento e enrijecimento de borracha e plástico, dissolver certos tipos de cola e opacificar acrílicos; além disso, podem causar ressecamento da pele, daí a importância do uso de luvas para a sua manipulação.

Uma solução aquosa a 70% (v/v) de etanol pode ser utilizada em superfícies de trabalho e cabines de segurança biológica, e como banho para pequenas peças de instrumentos cirúrgicos. Devem-se utilizar luvas quando do seu manuseio, para evitar ressecamento da pele.

Os álcoois são voláteis e inflamáveis e não devem ser utilizados perto de chamas. As soluções de trabalho devem ser armazenadas em recipientes apropriados, para evitar a evaporação.

Destaca-se que o álcool utilizado em procedimentos de desinfecção é categorizado como desinfetante para superfícies fixas e artigos não críticos; o tempo de contato e a forma de uso (por fricção) devem constar das orientações de uso no rótulo do produto.

O álcool utilizado para higienização das mãos não é registrado junto à Anvisa como produto saneante, e sim como medicamento ou cosmético; portanto, não é o tipo de álcool indicado para ser utilizado em superfícies inanimadas.

Peróxido de hidrogênio e perácidos

Tal como o cloro, o peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e os perácidos são oxidantes fortes e podem ser potentes germicidas de amplo espectro. Também são mais seguros para o homem e para o meio ambiente.

Os produtos disponíveis no mercado, atualmente, apresentam em sua formulação estabilizantes que agem acelerando sua ação germicida e tornando-os menos corrosivos. São produtos instáveis após diluição, podendo ter sua atividade antimicrobiana reduzida.

O peróxido de hidrogênio pode ser utilizado para descontaminação de bancadas de trabalho em laboratórios e cabines de segurança biológica, e soluções mais fortes podem ser indicadas para desinfetar instrumentais médicos ou odontológicos sensíveis ao calor. A utilização de peróxido de hidrogênio ou ácido peracético ($C_2H_4O_3$) em vaporização, para descontaminar instrumentais médicos/dentários sensíveis ao calor, exige equipamento especializado; como esse equipamento (vaporizador) não é considerado produto para a saúde, não é passível de registro ou cadastro junto à Anvisa.

O peróxido de hidrogênio e os perácidos podem ser corrosivos sobre metais como alumínio, cobre, latão, ferro galvanizado, aço carbono e zinco, e também podem descolorir materiais têxteis, cabelos, pele e membranas mucosas. Devem ser sempre armazenados longe de fontes de calor e protegidos da luz.

Sua decomposição resulta em água, ácido acético, oxigênio e, no caso do ácido peracético, em peróxido de hidrogênio, subprodutos não tóxicos ao meio ambiente.

Monopersulfato de potássio

É um desinfetante com boa indicação para uso em superfícies e artigos não críticos. Não é corrosivo para metais, podendo ser uma boa recomendação para uso em maçanetas, suportes de soro, pisos e balcões.

Apresenta atividade bactericida, virucida (vírus lipofílicos e não lipofílicos) e fungicida pela oxidação dos componentes físicos e químicos do microrganismo.

Pode ser utilizado na presença de matéria orgânica e, portanto, tem uma forte indicação para utilização na limpeza e na desinfecção, desde que essa informação esteja no rótulo do produto.

CRITICIDADE DOS AMBIENTES

O objetivo da definição da criticidade dos ambientes do banco de células e tecidos é facilitar o desenvolvimento de estratégias para minimizar a contaminação dos produtos por microrganismos e a contaminação cruzada, permitindo a padronização dos procedimentos de limpeza e desinfecção.

Ao levar em conta também o nível de biossegurança do ambiente, o tipo de célula e tecido manipulado e suas particularidades, e as características das superfícies a serem limpas e desinfetadas, o banco de células e tecidos deve estabelecer o tipo de limpeza adequada, a sua periodicidade, e os produtos saneantes e afins que serão empregados, assim como o dimensionamento de equipamentos, profissionais e materiais.

Para este fim, os ambientes devem ser classificados em críticos, semicríticos e não críticos.

- ambientes críticos: aqueles onde ocorre processamento ou manipulação de material biológico, com risco de contaminação do produto a ser fornecido para uso terapêutico/pesquisa clínica ou de transmissão de infecção para o profissional que o manipula ou trabalha no respectivo local, tais como as salas técnicas ou laboratoriais (incluindo a sala de armazenamento), o centro de material e esterilização (CME) e a área suja da lavanderia;
- ambientes semicríticos: aqueles onde não há a manipulação de material biológico, mas que fazem a transição entre um ambiente crítico e não crítico ou que não podem ser completamente considerados isentos de risco ao profissional, como o vestiário de barreira;
- ambientes não críticos: teoricamente, são aqueles que não se enquadram como ambientes críticos ou semicríticos, tais como copas, salas administrativas, arquivos documentais, almoxarifados e outros.

Esta classificação é didática e facilita o treinamento e o entendimento da equipe de limpeza, composta basicamente por profissionais de nível médio, bem como dos demais profissionais do banco de células e tecidos, quanto à sistematização dos processos de limpeza e desinfecção.

PROCESSOS DE LIMPEZA E CRONOGRAMA

Os processos de limpeza envolvem a limpeza concorrente e a terminal. A primeira deve ser realizada diariamente, com a finalidade de limpar e organizar o ambiente; também inclui a reposição de materiais de consumo diário (por exemplo, sabonete líquido, papel higiênico e outros) e o recolhimento de resíduos, de acordo com a sua classificação. Neste processo

devem estar incluídas a limpeza de todas as superfícies horizontais, dos mobiliários e equipamentos, das portas e maçanetas, dos parapeitos de janelas, bem como do piso e das instalações sanitárias.

A limpeza terminal é mais completa, incluindo todas as superfícies horizontais e verticais, internas e externas, e é realizada de acordo com o cronograma estabelecido pelo banco de células e tecidos, devendo ser, no mínimo, semanal. O procedimento de limpeza terminal inclui a limpeza de paredes, pisos, teto, painel de gases, equipamentos, todos os mobiliários, portas, janelas, luminárias e grades de ar condicionado.

O banco de células e tecidos deve definir em POP o cronograma para a realização dos processos de limpeza concorrente e terminal, contendo a frequência de cada tipo de limpeza, com datas e horários preestabelecidos. A realização de cada procedimento deve ser registrada e conter a identificação e a rubrica do funcionário que realizou a (etapa da) limpeza, data e horários de início e término.

Limpezas eventuais em virtude de situações imprevistas também devem ser registradas e justificadas.

O Quadro 2 traz exemplos da programação de limpeza de alguns equipamentos e superfícies. Essa programação deve ser confirmada por meio da assinatura do chefe do setor e do responsável pela equipe de limpeza.

Quadro 2. Modelo ilustrativo - programação de limpeza (exemplo).

EQUIPAMENTOS/ INSTALAÇÕES	FREQUÊNCIA	MATERIAL DE LIMPEZA/ ANTISSÉPTICO	MODO DE LIMPEZA
Equipamentos	Semanal ou após contaminação	Pano limpo/ papel descartável absorvente	Remover a contaminação.
		Álcool a 70%	Fricção, deixando a superfície úmida pelo tempo recomendado no rótulo.
Cabines de segurança biológica	Antes e após o uso	Álcool a 70%	Fricção, deixando a superfície úmida pelo tempo recomendado no rótulo.
Geladeira e freezers	Trimestral	Água e sabão ou detergente	Transferir conteúdo; degelar; esfregar/enxaguar/secar.
Bancadas	Diária	Álcool a 70%	Fricção, deixando a superfície úmida pelo tempo recomendado no rótulo.
	Após contaminação	Hipoclorito de sódio (entre 1% e 2%)	Adicionar no local, deixar em contato pelo tempo recomendado no rótulo e, se necessário, enxaguar.
		Álcool a 70%	Fricção, deixando a superfície úmida pelo tempo recomendado no rótulo.

EQUIPAMENTOS/ INSTALAÇÕES	FREQUÊNCIA	MATERIAL DE LIMPEZA/ ANTISSÉPTICO	MODO DE LIMPEZA
Filtros de ar condicionado (de parede)*	Mensal	Água e sabão	Retirar o filtro; esfregar/enxaguar; recolocar o filtro.
Paredes	Mensal	Água e sabão	Esfregar/enxaguar/secar.
	Após contaminação no local de respingo	Hipoclorito de sódio (entre 1% e 2%) e álcool a 70%	Fricção, deixando a superfície úmida pelo tempo recomendado no rótulo.

*De acordo com a Portaria 3.523 do Ministério da Saúde, de 28 de agosto de 1998, nos equipamentos e filtros de ar condicionado só é permitida a realização da etapa de limpeza, sendo proibida a desinfecção.

Outros exemplos de especificações de uso

Mop: para limpar pisos de forma mecânica, passando-se uma vez de um lado e depois do outro, em movimento unidirecional.

Tecido aprovado para limpeza: para limpar acessórios como cadeiras, bancadas, maçanetas, bancos, locais de difícil acesso etc.; deve ser dobrado duas vezes e passado uma única vez de cada lado, totalizando quatro aplicações.

Deve haver um procedimento operacional padrão para cada etapa de limpeza e em específico para cada área, superfície ou equipamento, conforme necessário para atender suas especificidades. É importante que os desenhos das áreas, superfícies e equipamentos sejam avaliados detalhadamente, em conjunto com os resíduos do produto e eventuais contaminantes – os quais deverão ser removidos –, com os agentes de limpeza e desinfecção e com as técnicas de limpeza a serem empregadas.

Os POPs devem ser suficientemente detalhados para evitar quaisquer inconsistências durante o processo de limpeza, e devem abordar:

- Parâmetros da área, equipamento e superfície que devem ser avaliados: identificação da área ou equipamento, dificuldade de limpeza em toda a extensão, propriedade dos materiais, desmontagem do equipamento (quando for o caso) etc.; se um procedimento de limpeza for adequado para mais de uma área, equipamento ou tipo de superfície, somente é necessário um POP para os objetos afins.
- Resíduos: limites de limpeza, solubilidade, duração de cada limpeza etc.
- Parâmetros dos agentes de limpeza e desinfecção: classe de limpeza e função, solubilidade, considerações ambientais, considerações de saúde e segurança etc.
- Técnicas e instruções de limpeza: limpeza manual, semiautomática, automática, local onde a limpeza será realizada (no equipamento, no laboratório de processamento ou fora dele), considerações de tempo, número dos ciclos de limpeza etc.

Para assegurar que o procedimento seja reproduzível, a documentação de limpeza deve incluir os seguintes itens:

- definição detalhada do tipo de processo de limpeza e desinfecção a ser realizado e sua periodicidade;
- descrição detalhada dos procedimentos de limpeza e desinfecção;
- verificação visual da limpeza da área/equipamento antes dos processos de desinfecção;
- etapas necessárias para proteger a área/equipamento de contaminação após a limpeza e desinfecção.

É necessário que o inspetor avalie o programa de limpeza do banco de células e tecidos e verifique se a escolha das técnicas, dos produtos e dos materiais utilizados, bem como a periodicidade da limpeza (principalmente antes do início das atividades do dia, entre cada processamento e ao final das atividades diárias em ambientes limpos), atende aos processos, ao fluxo de trabalho desenvolvido e aos produtos oferecidos pelo estabelecimento.

O Manual Segurança do Paciente em Serviços de Saúde - Limpeza e Desinfecção de Superfícies, publicado pela Anvisa em 2010, encontra-se acessível em: portal.anvisa.gov.br/documents/33852/271892/Manual+de+Limpeza+e+Desinfec%C3%A7%C3%A3o+de+Superf%C3%ADcies/1c9cda1e-da04-4221-9bd1-99def896b2b5.

REFERÊNCIAS

ASSOCIATION OF PERIOPERATIVE REGISTERED NURSES – AORN. *Guidelines for Perioperative Practice*, 2016.

AUTORIDADE PARA OS SERVIÇOS DE SANGUE E TRANSPLANTAÇÃO. Ministério da Saúde de Portugal. *Manual de Boas Práticas*. Unidades de colheita, Bancos de Tecidos e Células, Unidades de aplicação. Lisboa, 2011.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. *Resolução da Diretoria Colegiada – RDC 59*, de 17 de dezembro de 2010. Dispõe sobre os procedimentos e requisitos técnicos para a notificação e o registro de produtos saneantes e dá outras providências.

_____. Anvisa. *Segurança do paciente em serviços de saúde – limpeza e desinfecção de superfícies*. 1. ed. Brasília, DF: Anvisa, 2012.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION – CDC. *Guideline for hand hygiene in health-care settings: recommendations of the healthcare infection control practices advisory committee and the HIPAC/SHEA/APIC/IDSA Hand hygiene Task Force*. V. 51, RR-16. Atlanta, 2002.

_____. *Guideline for Disinfection and Sterilization in Healthcare Facilities*. Atlanta, 2008.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE - OMS. *Manual de segurança biológica em laboratório*. 3. ed. Genebra, 2004.

PSALTIKIDIS, E. M.; RICARTE, M. C.; FAGNANI, R. Desinfecção de Superfícies Ambientais em Serviços de Saúde. In: Torres, S.; Lisboa, T. C. *Gestão dos Serviços - Limpeza e Desinfecção de Superfícies e Processamento de Roupas em Serviços de Saúde*. 4. ed. São Paulo: Sarvier, 2014.

SPADÃO, F. S.; OSHIRO, I. C. V. S. Produtos utilizados na limpeza e desinfecção do ambiente (detergentes e germicidas): indicações, critérios de uso, meio ambiente, vantagens e desvantagens e novas tecnologias. In: Felix, A. M. D. S.; Silva, A. M. C. (eds.). *Higiene, desinfecção ambiental e resíduos sólidos em serviços de saúde*. 3. ed. São Paulo: Associação Paulista de Estudos e Controle de Infecção Hospitalar, 2013. p.83-92.



Anexo B

Resoluções sanitárias de bancos de células e tecidos

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. *Resolução da Diretoria Colegiada – RDC 56*, de 16 de dezembro de 2010. Dispõe sobre o regulamento técnico para o funcionamento dos laboratórios de processamento de células progenitoras hematopoéticas (CPH) provenientes de medula óssea e sangue periférico e bancos de sangue de cordão umbilical e placentário, para finalidade de transplante convencional, e dá outras providências.

_____. Anvisa. *RDC 9*, de 14 de março de 2011. Dispõe sobre o funcionamento dos Centros de Tecnologia Celular para fins de pesquisa clínica e terapia e dá outras providências.

_____. Anvisa. *RDC 23*, de 27 de maio de 2011. Dispõe sobre o regulamento técnico para o funcionamento dos Bancos de Células e Tecidos Germinativos e dá outras providências.

_____. Anvisa. *RDC 19*, de 23 de março de 2012. Altera a RDC 56, de 16 de dezembro de 2010, que dispõe sobre o regulamento técnico para o funcionamento dos laboratórios de células progenitoras hematopoéticas (CPHs) provenientes de medula óssea e sangue periférico e bancos de sangue de cordão umbilical e placentário, para finalidade de transplante convencional, e dá outras providências.

_____. Anvisa. *RDC 32*, de 11 de junho de 2012. Dispõe sobre as diretrizes para embalagens primárias utilizadas no acondicionamento de tecidos humanos para fins terapêuticos e dá outras providências.

_____. Anvisa. *RDC 55*, de 11 de dezembro de 2015. Dispõe sobre as Boas Práticas em Tecidos humanos para uso terapêutico.

_____. Anvisa. *RDC 72*, de 27 de maio de 2016. Altera a RDC 23, de 27 de maio de 2011, que dispõe sobre o regulamento técnico para o funcionamento dos Bancos de Células e Tecidos Germinativos, e dá outras providências.

Como as resoluções sanitárias podem sofrer alterações ou revisões, deve-se verificar sempre se estão vigentes no momento de sua aplicação ou consulta.

O arcabouço regulatório sanitário para os produtos de terapias avançadas está em elaboração.



Glossário

Acondicionamento: processo pelo qual as células, os tecidos e as amostras biológicas são colocados em embalagens com a finalidade de transporte e armazenamento, visando a proteção do material, das pessoas e do ambiente.

Alogênico (uso alogênico): quando as células ou tecidos utilizados terapeuticamente provêm de outro indivíduo (doador), que pode ser aparentado ou não.

Ambiente: espaço fisicamente determinado e especializado para o desenvolvimento de determinada(s) atividade(s), caracterizado por dimensões e instalações diferenciadas, podendo constituir-se de uma sala ou de uma área.

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, a geração e a retenção de partículas no seu interior, no qual outros parâmetros relevantes, como, por exemplo, temperatura, umidade e pressão, são controlados conforme necessário.

Amostras biológicas: sangue, células, fragmentos de tecidos, esfregaços, lavados, entre outros – provenientes de doadores, de receptores, de células coletadas ou de tecidos retirados –, que serão destinados à realização de exames laboratoriais ou testes de controle de qualidade.

Antecâmara: espaço fechado com duas ou mais portas, interposto entre duas ou mais áreas/salas de classes de limpeza distintas, com o objetivo de controlar o fluxo de ar entre ambas, quando precisarem ser acessadas; a antecâmara é projetada de forma a ser utilizada para pessoas, materiais ou equipamentos.

Área: ambiente aberto, sem paredes em uma ou mais de uma das faces, incluindo-se nesta definição a cabine de segurança biológica.

Autólogo (uso autólogo): quando as células ou tecido utilizados terapeuticamente são do próprio indivíduo tratado (paciente).

Banco de células e tecidos germinativos: estabelecimento destinado a selecionar, coletar, transportar, processar, armazenar, descartar, liberar e fornecer células e tecidos germinativos e embriões, para uso próprio ou doação para procedimento de reprodução humana assistida.

Banco de sangue de cordão umbilical e placentário: centro de processamento celular que realiza atividades com células oriundas do sangue de cordão umbilical e placentário, sendo o responsável pelo fornecimento deste tipo de material biológico para fins de transplante convencional de células progenitoras hematopoéticas.

Banco de tecidos: estabelecimento que dispõe de infraestrutura física, equipamentos, técnicas e recursos humanos apropriados, e tem as seguintes competências: busca de doadores; entrevista familiar ou com o próprio doador; triagem clínica, social, física e laboratorial de doadores; retirada, identificação e transporte de tecidos para o banco; e avaliação, processamento, acondicionamento, armazenamento e disponibilização de um ou mais tipos de tecidos de origem humana para uso terapêutico. Pode ainda fornecer tecidos para as seguintes finalidades: pesquisa, ensino, treinamento, controle de qualidade e validação de processos.

Biocarga: número total de microrganismos viáveis presentes no material biológico antes da esterilização (aplicável para tecidos).

Biossegurança: conjunto de medidas e procedimentos técnicos necessários para a manipulação de agentes e materiais biológicos capazes de prevenir, reduzir, controlar ou eliminar riscos inerentes às atividades que possam comprometer a saúde humana, animal e vegetal, bem como o meio ambiente.

Biovigilância: conjunto de ações de monitoramento e de controle que abrange todo o ciclo do uso terapêutico de células, tecidos e órgãos humanos, em nível local, regional ou nacional, para obter informações sobre os riscos e eventos adversos relacionados à doação e ao uso terapêutico destes produtos, a fim de evitar a sua recorrência.

Biolimpeza: termo adotado na legislação e guias internacionais de Boas Práticas em Células e Tecidos. É definida como um processo que combina limpeza e desinfecção para a redução da contaminação das superfícies.

Boas Práticas em Células e Tecidos: parte da garantia da qualidade que assegura que as células e os tecidos sejam consistentemente manipulados e controlados, com padrões de qualidade apropriados para o uso pretendido.

Calibração: conjunto de operações que estabelece, sob condições especificadas, a relação entre valores indicados por um instrumento, sistema de medição ou material de referência e os valores correspondentes estabelecidos por padrões.

Células ou tecidos desqualificados para uso terapêutico e pesquisa clínica: aqueles não conformes com suas especificações, conforme previsto na legislação sanitária.

Células ou tecidos disponibilizados para uso terapêutico e pesquisa clínica: aqueles liberados para uso terapêutico, cuja disponibilidade foi comunicada ao profissional interessado em utilizá-los ou ao órgão responsável do Sistema Nacional de Transplantes.

Células ou tecidos distribuídos: aqueles que saíram do banco de células e tecidos.

Células ou tecidos liberados para uso terapêutico e pesquisa clínica: aqueles que estão em conformidade com suas especificações, seguros e com qualidade, conforme previsto na legislação sanitária.

Células ou tecidos não liberados para uso terapêutico e pesquisa clínica: aqueles em quarentena ou desqualificados para uso terapêutico.

Centro de tecnologia celular: centro de processamento celular que realiza atividades com um ou mais tipos de células humanas ou produtos de terapias avançadas, sendo o responsável pelo fornecimento deste tipo de material biológico para fins de uso terapêutico ou pesquisa clínica.

Controle de mudanças: conjunto de ações que objetivam manter sob controle as alterações que venham a ter impacto sobre equipamentos qualificados ou componentes de um equipamento, bem como sobre sistemas, processos ou procedimentos já validados, podendo ou não ter influência na qualidade das células e dos tecidos fornecidos para uso terapêutico ou pesquisa clínica.

Controle de qualidade: parte das boas práticas que utiliza técnicas e atividades operacionais para monitorar o cumprimento dos requisitos de qualidade especificados. Abrange as etapas de amostragem, especificações e testes em materiais, em insumos e nas células e tecidos processados, bem como compreende a organização, a documentação e os procedimentos de liberação das células e dos tecidos.

Controle em processo: verificações realizadas durante as atividades desenvolvidas pelo banco de células e tecidos, de forma a monitorar e, se necessário, ajustar o processo para garantir que as células e os tecidos se mantenham conforme suas especificações; o controle do ambiente ou dos equipamentos também pode ser considerado como parte do controle em processo.

Desinfecção: processo físico ou químico que destrói a maioria dos microrganismos patogênicos de objetos inanimados e superfícies, com exceção da maioria dos esporos bacterianos. Pode ser de nível intermediário ou de alto nível.

Disponibilização: ato de comunicar ao órgão do Ministério da Saúde responsável pela distribuição do produto, ou ao profissional que o utilizará, que determinado produto está disponível para uso.

Dispositivos de armazenamento: equipamentos tais como refrigeradores, congeladores, freezers, ultracongeladores e contêineres ou outros locais de armazenamento definidos pelo banco de células e tecidos, tais como armários.

Distribuição: ato de orientar a transferência ou de transferir um produto com o objetivo de atender a um uso determinado.

Doador: indivíduo vivo ou falecido cujo corpo é a fonte de obtenção do material biológico.

Documento: testemunho evidenciado por qualquer meio, com o qual se prova, se estabelece ou se faz constar alguma coisa. Exemplos: prontuários, planos de trabalho, declarações, certificados, atestados, resultados, diagramas de fluxo, tabelas, figuras, gravações magnéticas, fotografias, etiquetas e rótulos, registros.

Embalagem intermediária ou secundária: embalagem à prova de vazamento colocada entre a embalagem interna e a embalagem externa, com o objetivo de conter a embalagem interna.

Embalagem interna ou primária: embalagem que está em contato direto com as células, tecidos ou amostra biológica, constituindo um recipiente, um envoltório ou qualquer outra forma de proteção, removível ou não, que se destina a envasar, manter, cobrir ou empacotar.

Embalagem externa ou terciária: embalagem utilizada exclusivamente para a proteção externa da carga nas operações de deslocamento (embarque, desembarque e transporte) e armazenagem.

Em operação: condição na qual um ambiente e todos os seus sistemas e equipamentos estão instalados e operando, com o número de pessoas presentes e trabalhando conforme as condições especificadas em POPs, inclusive na presença de material biológico.

Em repouso: condição na qual um ambiente está completo e todos os seus sistemas e equipamentos estão instalados e operando conforme as condições especificadas em POPs, mas sem a presença de pessoal e de material biológico.

Esterilização: processo físico ou químico validado que permite inativar ou reduzir os microrganismos e esporos ao nível de segurança e esterilidade pretendido, aplicando-se especificamente a objetos inanimados.

Evento adverso: qualquer ocorrência desfavorável associada à atividade de obtenção de células, tecidos e órgãos humanos de doador vivo ou falecido, à avaliação do material biológico, ao processamento, ao armazenamento e à distribuição; as reações adversas também são consideradas eventos adversos.

Garantia da qualidade: conjunto de ações organizadas adotadas com o objetivo de garantir que as células e os tecidos disponibilizados possuam a qualidade requerida para seu uso terapêutico.

Inspeção: processo de avaliação e verificação da capacidade técnico-operacional do estabelecimento, bem como do cumprimento dos critérios técnicos e legais relativos à seleção

do doador/paciente, à coleta/retirada, ao processamento, ao acondicionamento, ao armazenamento, ao transporte, à distribuição e à implementação das Boas Práticas em Células e Tecidos, entre outras atividades afetas aos bancos de células e tecidos sujeitos ao regime de vigilância sanitária.

Instrumento: todo dispositivo utilizado para a realização de medição que não é considerado um equipamento, tais como pipetas, termômetros e outros sensores, dentre outros.

Laboratório de processamento de medula óssea e sangue periférico: centro de processamento celular que realiza atividades com células oriundas da medula óssea e sangue periférico, sendo o responsável pelo fornecimento deste tipo de material biológico para fins de transplante convencional de células progenitoras hematopoéticas.

Liberação: é a determinação de que um produto atingiu as exigências pertinentes e está apto ao uso pretendido. As células e os tecidos somente devem ser liberados, ou seja, removidos da quarentena ou da condição de “em processamento” ou “em manipulação”, depois de satisfeitos todos os requisitos obrigatórios relativos à garantia da qualidade e à segurança dos mesmos.

Liberação excepcional: fornecimento para uso de células que não atendam totalmente aos critérios de qualidade e segurança definidos pelo estabelecimento e em desacordo ao previsto em procedimento operacional padrão (POP).

Limpeza: remoção de sujidades – orgânicas e inorgânicas – utilizando água, detergentes, produtos e acessórios de limpeza, por meio de ação mecânica (manual ou automatizada), com conseqüente redução da carga microbiana presente na superfície que está sendo limpa, de forma a tornar essa superfície preparada para desinfecção ou esterilização.

Lote: quantidade específica do produto final que se destina a ter caráter e qualidade uniformes, dentro de limites específicos, produzido de acordo com um protocolo de processamento único durante o mesmo ciclo de processamento e, se for o caso, criopreservação, evitando ou impedindo a mistura de células ou tecidos de dois ou mais tipos ou doadores.

Manipulação mínima: processamento das células ou tecidos que não altera de maneira significativa as suas características biológicas relevantes, dentre as quais se incluem o estado de diferenciação e ativação, o potencial de proliferação e a atividade metabólica.

Manipulação extensa: todo processamento de células e tecidos que não configura manipulação mínima. É o processamento que altera qualquer característica biológica relevante das células ou dos tecidos, dentre as quais se incluem o estado de diferenciação e ativação, o potencial de proliferação e a atividade metabólica. Todo tipo de cultivo celular é considerado manipulação extensa.

Manual da qualidade: documento que provê informações consistentes sobre o sistema de garantia da qualidade, identificando quais os processos que farão parte das ações da GQ e a forma como as exigências da qualidade serão alcançadas, além de prever infraestrutura e recursos adequados para tal, incluindo o pessoal definido para realizar as ações necessárias para garantir a qualidade do material.

Manutenção corretiva: manutenção realizada por meio de reparos de defeitos funcionais ocorridos durante a utilização do equipamento.

Manutenção preventiva: manutenção programada para manter o equipamento dentro das condições normais de utilização, com o objetivo de que sejam minimizadas as possibilidades de ocorrência de defeitos por desgaste ou envelhecimento de seus componentes.

Metodologia própria (*in house*): compreende os reagentes e os sistemas analíticos produzidos e validados pelo banco de células e tecidos exclusivamente para uso próprio.

Nível de segurança de esterilidade: do inglês *sterility assurance level* (SAL), é a probabilidade de um único microrganismo viável estar presente no tecido após a esterilização. A legislação sanitária determina que o nível de segurança de esterilidade exigido para tecidos é de 10^{-6} (dez a menos seis).

Plano mestre de validação (PMV): documento geral que estabelece as estratégias e as diretrizes de qualificação e validação adotadas pelo banco de células e tecidos. Provê informações sobre o programa de trabalho de qualificação e validação, além de definir detalhes, responsabilidades e cronograma para o trabalho a ser realizado.

Política da qualidade: intenções e diretrizes globais relativas à qualidade, formalmente expressas e autorizadas pela alta administração do banco de células e tecidos.

Procedimento operacional padrão (POP): instrução ou procedimento escrito, devidamente autorizado e controlado, que estabelece instruções detalhadas para a realização de procedimentos específicos no banco de células e tecidos e de outras atividades de natureza geral.

Processamento de produto para a saúde: conjunto de ações relacionadas à pré-limpeza, à recepção, à limpeza, à secagem, à avaliação da integridade e da funcionalidade, ao preparo, à desinfecção ou esterilização, ao armazenamento e à distribuição dos produtos para as unidades consumidoras.

Processamento (de células e tecidos) em sistema aberto: quando há exposição do material biológico ou produto ao ambiente. A inserção de agulhas ou equivalentes em dispositivo de perfuração e vedação de bolsas plásticas, para coleta de alíquotas, não é considerada abertura de sistema, desde que realizada no interior de um ambiente limpo.

Processamento (de células e tecidos) em sistema fechado: quando não há 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.

Produtos para a saúde passíveis de processamento: produtos para a saúde fabricados a partir de matérias-primas e conformação estrutural que permitem repetidos processos de limpeza, preparo e desinfecção ou esterilização, até que percam a sua eficácia e funcionalidade.

Profissional legalmente habilitado: profissional com formação de nível médio ou superior, inscrito no respectivo conselho de classe, com competências atribuídas por lei.

Qualificação: conjunto de ações realizadas para fornecer evidências documentadas de que quaisquer equipamentos, materiais críticos ou reagentes usados, que possam afetar a qualidade ou a segurança das células e dos tecidos, funcionem realmente de acordo com o pretendido ou especificado, bem como conduzam aos resultados esperados.

Quarentena: período em que as células ou tecidos permanecem aguardando: a) o resultado dos testes de triagem laboratorial do doador; b) o resultado dos testes de controle de qualidade; c) o término do processamento, embalagem, preservação, etiquetagem e assinatura final para liberação; ou d) a definição quanto ao seu destino, no caso de produtos envolvidos em *recall* ou que não atendam a todas as especificações de qualidade definidas pelo banco de células e tecidos.

Queixa técnica: qualquer notificação de suspeita de alteração ou irregularidade de um produto ou empresa relacionada a aspectos técnicos ou legais, independentemente da ocorrência de dano à saúde individual e coletiva.

Rastreabilidade: capacidade de recuperação do histórico, desde a seleção do doador/paciente e da coleta ou obtenção até a liberação para uso do produto que está sendo considerado, por meio de identificações e registros.

Reação adversa: tipo de evento adverso caracterizado por uma resposta não intencional no doador ou no receptor, associada aos procedimentos que envolvem a coleta do material biológico ou o uso terapêutico de células e tecidos, que resulte em transmissão de infecções, óbito ou risco à vida, deficiência ou condições de incapacitação, necessidade de intervenção médica ou cirúrgica, hospitalização ou prolongamento da hospitalização, morbidade, dentre outros.

Receptor: indivíduo que recebe o transplante, a infusão, o implante ou o enxerto de células/tecidos.

Responsável legal: pessoa física que assume legalmente a administração do banco de células e tecidos.

Responsável técnico: profissional legalmente habilitado, com formação de nível superior e inscrito no respectivo conselho de classe, que assume a responsabilidade técnica do banco de células e tecidos, bem como a responsabilidade final pela qualidade e pela segurança das células e dos tecidos fornecidos para uso terapêutico e para pesquisa clínica.

Sala: ambiente delimitado por paredes em todo o seu perímetro, com uma ou mais portas, podendo conter janelas ou dispositivos para visualização externa do seu interior.

Sistema CEP/Conep: é integrado pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (Conep) do Conselho Nacional de Saúde (CNS) do Ministério da Saúde e pelos comitês de ética em pesquisa (CEPs), compondo um sistema que utiliza mecanismos, ferramentas e instrumentos próprios de inter-relação, num trabalho cooperativo que visa, especialmente, a proteção dos participantes de pesquisa do Brasil, de forma coordenada e descentralizada, por meio de um processo de acreditação.

Sistema de gestão da qualidade: sistema de gestão que dirige e controla uma organização no que diz respeito à qualidade.

Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE): documento no qual é explicitado o consentimento livre e esclarecido do indivíduo ou de seu responsável legal, de forma escrita, devendo conter todas as informações necessárias, em linguagem clara e objetiva, de fácil entendimento, para o mais completo esclarecimento sobre determinado procedimento.

Transplante convencional de células progenitoras hematopoéticas: tipo de terapia celular com finalidade de tratamento ou de resgate após quimioterapia para tratamento de doenças oncológicas, hematológicas ou imunológicas.

Uso terapêutico: transferência de células ou de tecidos em um mesmo indivíduo (uso autólogo) ou entre diferentes indivíduos (uso alogênico), com o objetivo de obter propriedades terapêuticas; é sinônimo de transplante, infusão, implante ou enxerto.

Validação: ato documentado que fornece evidências de que qualquer procedimento, processo, equipamento, material, atividade ou sistema leva, realmente e consistentemente, aos resultados esperados. Exercícios de validação são normalmente conduzidos de acordo com protocolos previamente definidos e aprovados, que descrevem testes e critérios de aceitação.

Vestiário de barreira: local que deve possuir áreas para higienização das mãos e para paramentação, e servir de barreira à sala de processamento, de forma a assegurar o acesso dos profissionais portando roupas de uso exclusivo.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa)
SIA Trecho 5, Área especial 57, Lote 200
CEP: 71205-050 - Brasília - DF
Telefone: 61 3462 6000

www.anvisa.gov.br
www.twitter.com/anvisa_oficial
Anvisa Atende: 0800-642-9782
ouvidoria@anvisa.gov.br



ANVISA
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

MINISTÉRIO
DA SAÚDE

