

NOTA TÉCNICA Nº 1/2020/SEI/GSTCO/DIRE1/ANVISA

Processo nº 25351.944096/2019-89

Esclarecimentos sobre o uso de glicerol pelos Bancos de Tecidos para preservação de tecidos humanos para uso terapêutico

1. Relatório

Glicerol (1,2,3-propanotriol, $C_3H_8O_3$) é um líquido xaroposo, incolor ou quase incolor, límpido e higroscópico⁽¹⁾ que possui uma ampla gama de aplicações, podendo ser encontrado em produtos de consumo, tais como medicamentos, cosméticos, tabaco, alimentos e bebidas e também como intermediário na produção industrial⁽²⁾. O termo glicerol se aplica ao composto químico puro; já o termo glicerina refere-se ao produto comercial, normalmente com pureza igual ou superior a 95%⁽²⁾.

O glicerol também pode ser utilizado na preservação de tecidos humanos por um método conhecido como glicerolização, o qual consiste em mergulhar os tecidos (principalmente a pele) em uma solução concentrada de glicerol, o qual se liga à água nos tecidos prevenindo a ocorrência de processos de degradação⁽³⁾. A glicerolização da pele desidrata o tecido, removendo o fluido intracelular. Porém, não altera a concentração de íons das células, mantendo, dessa forma, a integridade estrutural do tecido e servindo como um método de preservação⁽⁴⁾.

Os aloenxertos de pele preservados em glicerol foram desenvolvidos para manter o tecido de 2 a 8°C utilizando uma série crescente de concentrações de glicerol (50%, 70%, 85%) para preservação e armazenamento sem a necessidade de congelar. As soluções de glicerol utilizadas devem ser estéreis e de alta qualidade⁽⁵⁾.

Já o tecido corneano não viável pode ser armazenado em etanol ($\geq 70\%$ v/v) ou glicerol por longos períodos de tempo⁽⁶⁾. Para a esclera, existem diversos métodos de preservação, entre eles o uso de glicerol estéril⁽⁷⁾.

O glicerol também pode ser usado como agente crioprotetor, por exemplo, para tecidos musculoesqueléticos⁽⁸⁾ e esperma⁽⁹⁾.

No Brasil, um levantamento realizado pela Gerência de Sangue, Tecidos, Células e Órgãos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária – GSTCO/Anvisa entre os anos de 2018 e 2019 (dados não publicados), mostrou que os Bancos de Tecidos em funcionamento no país utilizam o glicerol para preservação de pele e também de esclera e córnea para a finalidade de transplante tectônico.

2. Análise

No levantamento realizado pela GSTCO, todos os Bancos de Tecidos em funcionamento no país foram convidados a preencher uma tabela informando, entre outros: i) se o banco utiliza glicerol para preservação de tecidos; ii) o nome comercial e do fabricante do produto; iii) a concentração, o tipo (se Para Análise ou Grau Farmacêutico); iv) a condição de esterilidade (sim ou não) do glicerol utilizado e v) no caso de produto não estéril, se o mesmo é submetido a processo de esterilização.

Alguns bancos não responderam os questionamentos e outros não souberam ou quiseram prestar todas as informações solicitadas.

O Quadro 1 resume algumas informações que puderam ser obtidas a partir desse levantamento.

Quadro 1: Principais características do glicerol utilizado pelos Bancos de Tecidos na preservação de tecidos humanos para uso terapêutico.

Bancos de Tecidos que participaram do levantamento feito pela GSTCO (tipo de banco/quantidade)	Usam glicerol		Tipo de glicerol		Glicerol estéril		Se glicerol não estéril, é submetido a processo de esterilização	
	Não	Sim	PA*	GF*	Não	Sim	Não	Sim
Banco de Tecidos Oculares (34)	7	5 para córnea 23 para esclera	10	12	12	9	9	1
Banco de Pele (5)**	-	5	1	3	2	2	-	2
Banco de Tecidos Musculoesqueléticos (5)	5	-	-	-	-	-	-	-

*PA: Para Análise; GF: Grau Farmacêutico

**4 Bancos de Pele em funcionamento e 1 que tem intenção de funcionar

Além das informações apresentadas no Quadro 1, o levantamento também mostrou que as marcas de produto utilizadas diferem entre os bancos.

Quanto à concentração do produto, ela varia de 75 a 100% nos Bancos de Tecidos Oculares e nos Bancos de Pele, é usada a concentração de 50% para o momento da captação do tecido, variando de 85 a 100% nas demais etapas do processamento.

Pelo menos 11 Bancos de Tecidos afirmaram utilizar um produto PA e 9 bancos, o glicerol não estéril.

Cabe destacar que a veracidade das informações prestadas é de inteira responsabilidade dos Bancos de Tecidos que participaram do levantamento.

2.1) Especificações do glicerol

As especificações do glicerol variam de acordo com o uso pretendido. O glicerol grau USP é aquele que atende aos requisitos da Farmacopeia Americana (*United States Pharmacopeia*), com pureza não menos que 95%, sendo adequado para uso em alimentos, medicamentos, cosméticos ou quando uma alta qualidade é requerida ou quando o produto é destinado a consumo humano. O grau exigido pela Farmacopeia Europeia é similar ao grau USP, mas comumente com pureza mínima de 99,5%⁽²⁾. Já a Farmacopeia Brasileira especifica uma pureza mínima de 98% para o glicerol⁽¹⁾.

Dessa forma, entende-se que um produto grau farmacêutico é aquele que atende ou excede os requisitos definidos em farmacopeia (Farmacopeia Brasileira ou outros compêndios oficiais reconhecidos pela Anvisa). É o grau aceito, por exemplo, para uso em alimentos e medicamentos. Já o produto Para Análise é aquele destinado a análises laboratoriais.

2.2) Regulamentação de produtos para saúde na Anvisa

No que tange aos materiais, reagentes e produtos para diagnóstico *in vitro* utilizados nos Bancos de Tecidos, a RDC Anvisa nº 55/2015⁽¹⁰⁾ determina, na Subseção IX da Seção II, que:

Art. 59. Os materiais, reagentes e produtos para diagnóstico de uso in vitro utilizados no Banco de Tecidos devem estar regularizados junto à Anvisa, de acordo com a Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 185, de 22 de outubro de 2001, da Anvisa, ou a que vier a substituí-la.

Art. 60. Todos os materiais e reagentes, nas condições de utilização definidas pelo Banco de Tecidos e que mantêm contato com os tecidos, devem ser estéreis, apirogênicos, e quando aplicável, não citotóxicos e de uso único.

Art. 61. O Banco de Tecidos deve manter registros da origem, validade e número do lote de todos os materiais, reagentes e produtos para diagnóstico de uso in vitro utilizados.

Já a RDC Anvisa nº 185/2001⁽¹¹⁾, por sua vez, determina que todos os produtos médicos não-invasivos destinados ao armazenamento ou condução de sangue, fluidos ou tecidos corporais, líquidos ou gases destinados a perfusão, administração ou introdução no corpo, estão enquadrados na Classe II e são passíveis de regularização, por meio de registro, junto à Anvisa.

Dessa forma, o glicerol destinado a preservação de tecidos humanos para uso terapêutico se enquadra como um produto para saúde que deve ser tratado conforme determina a RDC Anvisa nº 185/2001⁽¹¹⁾. Entretanto, atualmente, não existe glicerol/glicerina registrados na Anvisa que sejam destinados a preservação de tecidos.

Alguns produtos existentes no mercado brasileiro e registrados na Anvisa como glicerina são destinados a atividade laxante e outros, isentos de registro e passíveis de notificação simplificada, conforme RDC Anvisa nº 199/2006⁽¹²⁾, possuem ação demulcente, emoliente, umectante e hidratante para uso externo.

3. Conclusão

A GSTCO/Anvisa entende que o glicerol utilizado na preservação de tecidos humanos para uso terapêutico é um insumo crítico, uma vez que entra em contato direto com os tecidos, devendo, portanto, ser controlado. A falta de qualidade desse insumo pode causar danos aos tecidos e aos seus receptores.

Diante do exposto, a GSTCO/Anvisa conclui que:

- a) Os Bancos de Tecidos devem utilizar um glicerol com grau de pureza equivalente ao grau farmacêutico para a preservação de tecidos.
- b) O grau farmacêutico pode ser comprovado através de documentos emitidos pelo fabricante do produto.
- c) Os Bancos de Tecidos devem utilizar um glicerol estéril e apirogênico.
- d) A condição de esterilidade e apirogenicidade pode ser comprovada através de laudos ou fichas técnicas emitidos pelo fabricante do produto e, na ausência destes, por meio de laudos de análises realizadas ou providenciadas pelo próprio Banco de Tecidos.
- e) Caso o glicerol adquirido pelo Banco de Tecidos não seja estéril, o produto deverá ser submetido a processo de esterilização validado.
- f) O Banco de Tecidos deve manter registros da origem, validade e número de lote do glicerol utilizado de forma a garantir a sua rastreabilidade.

4. Referências

1. Farmacopeia Brasileira 6ª edição. IF205-00 Glicerol
2. National Center for Biotechnology Information - NCBI. *PubChem NIH Glycerol (compound)*. Disponível em <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/753>
3. European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare - EDQM. *Guide to the quality and safety of tissues and cells for human application*. Chapter 8. Processing. 4th Edition, 2019
4. Paggiaro, A.O. *et al.* Estabelecimento de protocolo de glicerolização de membranas amnióticas para uso como curativo biológico. *Rev Bras Queimaduras*. 2012; 11(3): 111-5
5. European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare - EDQM. *Guide to the quality and safety of tissues and cells for human application*. Chapter 19. Skin. 4th Edition, 2019
6. European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare - EDQM. *Guide to the quality and safety of tissues and cells for human application*. Chapter 17. Ocular Tissue. 4th Edition, 2019
7. Eye Bank Association of America - EBAA. *Medical Standards*. October 10, 2019
8. European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare - EDQM. *Guide to the quality and safety of tissues and cells for human application*. Chapter 21. Musculoskeletal Tissue. 4th Edition, 2019
9. European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare - EDQM. *Guide to the quality*

and safety of tissues and cells for human application. Chapter 27. Medically Assisted Reproduction. 4th Edition, 2019

10. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. *Resolução da Diretoria Colegiada* - RDC nº 55, de 11 de dezembro de 2015. Dispõe sobre as Boas Práticas em Tecidos humanos para uso terapêutico

11. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. *Resolução da Diretoria Colegiada* - RDC nº 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

12. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. *Resolução da Diretoria Colegiada* - RDC nº 199, de 26 de outubro de 2006. Dispõe sobre a notificação simplificada de medicamentos mediante peticionamento eletrônico



Documento assinado eletronicamente por **Valeria Oliveira Chiaro, Especialista em Regulação e Vigilância Sanitária**, em 24/01/2020, às 11:23, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015 http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2015-2018/2015/Decreto/D8539.htm.



Documento assinado eletronicamente por **Joao Batista da Silva Junior, Gerente de Sangue, Tecidos, Células e Órgãos**, em 03/02/2020, às 09:21, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015 http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2015-2018/2015/Decreto/D8539.htm.



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <https://sei.anvisa.gov.br/autenticidade>, informando o código verificador **0887293** e o código CRC **A06BB149**.