

RESIDÊNCIA MULTIPROFISSIONAL EM VIGILÂNCIA SANITÁRIA
INSTITUTO NACIONAL DE CONTROLE DE QUALIDADE EM SAÚDE
FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ

Paula Fernandes D'Elia

**ANÁLISE DE RISCO DAS INSTRUÇÕES DE USO DE TESTES RÁPIDOS
IMUNOCROMATOGRÁFICOS PARA DIAGNÓSTICO *IN VITRO* DA SÍFILIS**

Rio de Janeiro

2018

Paula Fernandes D'Elia

**ANÁLISE DE RISCO DAS INSTRUÇÕES DE USO DE TESTES RÁPIDOS
IMUNOCROMATOGRÁFICOS PARA DIAGNÓSTICO *IN VITRO* DA SÍFILIS**

Trabalho de Conclusão de Curso para apresentação no Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde da Fundação Oswaldo Cruz como parte dos requisitos necessários à obtenção de grau de especialista em Vigilância Sanitária com Ênfase na Qualidade de Produtos Ambientais e Serviços.

Tutora: Marisa Coelho Adati
Preceptora: Helena Cristina Balthazar
Guedes Borges

Rio de Janeiro

2018

Catálogo na fonte

Instituto Nacional de controle de Qualidade em Saúde

Biblioteca

D'Elia, Paula Fernandes

Análise de risco das instruções de uso de testes rápidos imunocromatográficos para diagnóstico in vitro da sífilis. / Paula Fernandes D'Elia. Rio de Janeiro: INCQS/ FIOCRUZ, 2018.

83 f., il., tab.

Trabalho de conclusão de Curso (Residência em Vigilância Sanitária) – Programa de Pós-Graduação em Vigilância Sanitária, Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2018.

Tutora: Marisa Coelho Adati

Preceptora: Helena Cristina Balthazar Guedes Borge

1. Medição de Risco. 2. Uso. 3. Sífilis. 4. Teste Rápido. I. Título

Paula Fernandes D'Elia

**ANÁLISE DE RISCO DAS INSTRUÇÕES DE USO DE TESTES RÁPIDOS
IMUNOCROMATOGRÁFICOS PARA DIAGNÓSTICO *IN VITRO* DA SÍFILIS**

Trabalho de Conclusão de Curso para apresentação no Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde da Fundação Oswaldo Cruz como parte dos requisitos necessários à obtenção de grau de especialista em Vigilância Sanitária com Ênfase na Qualidade de Produtos Ambientais e Serviços.

Aprovada em ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

Fausto Klabund Ferraris (Doutor)
Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde/Fundação Oswaldo Cruz

Sabrina Alberti Nóbrega de Oliveira (Mestre)
Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde/Fundação Oswaldo Cruz

Rafael Lawson Ferreira (Mestre)
Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde/Fundação Oswaldo Cruz

Marisa Coelho Adati (Doutor) - Tutora
Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde/Fundação Oswaldo Cruz

Helena Cristina Balthazar Guedes Borges (Doutor) - Preceptora
Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde/Fundação Oswaldo Cruz

Dedico o presente trabalho à FIOCRUZ. A formação obtida nesta internacional e nacionalmente reconhecida instituição foi a responsável pela minha capacitação para o desenvolvimento do mesmo.

Não posso deixar de dedicar também em agradecimento por este ciclo que se encerra, com este trabalho, a Deus e à minha fé na Umbanda. Foi fundamental acreditar que uma força maior e invisível aos olhos humanos pudesse me guiar e me dar forças para completar esta missão que assumi na escolha de me tornar Farmacêutica Especialista em Vigilância Sanitária.

Por fim, dedico também à minha família, em especial aos meus dois queridos avôs Francesco e Davi (*in memoriam*), que tenho certeza que, onde estiverem, têm muito orgulho e estão muito felizes por mim neste momento.

AGRADECIMENTOS

Agradeço, não só por completar com êxito a realização do presente trabalho, mas também pela conclusão do curso de Residência Multiprofissional em Vigilância Sanitária, à toda a minha família, que sempre esteve do meu lado e foi uma válvula de escape perfeita para todos os momentos difíceis e estressantes que ocorreram ao longo do caminho, além de compartilharem comigo os momentos alegres e comemorativos, estando sempre juntos.

Em especial, agradeço aos meus pais e meu irmão e meus queridos colegas residentes, que vivenciaram tudo isto comigo no dia-a-dia, dando-me sempre apoio e carinho em todos os momentos necessários, nunca me deixando esmorecer ou desistir diante das dificuldades, tendo sido inclusive a base para que eu pudesse vencê-las.

Não poderia neste momento deixar de agradecer a todos os membros da equipe do Laboratório de Sangue e Hemoderivados, em especial à minha tutora Marisa Coelho Adati e minha preceptora e orientadora Helena Cristina Balthazar Guedes Borges, que me receberam e foram responsáveis por todas as ferramentas obtidas a serem utilizadas não somente para a conclusão deste trabalho, mas principalmente de agora em diante na vida real, como profissional farmacêutica focada em Vigilância Sanitária.

Aqui deixo meu oficial MUITO OBRIGADA!

“A desconfiança é o farol que guia o prudente. ”

(William Shakespeare)

RESUMO

A partir da publicação da Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) 36/2015 pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), a percepção de risco quanto ao uso de produtos para diagnóstico tornou-se evidente. Para regularização, os produtos para o diagnóstico in vitro foram classificados em 4 classes de risco. No Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS), o Laboratório de Sangue e Hemoderivados (LSH) realiza a análise prévia visando registro de produtos para diagnóstico de uso in vitro da Classe IV. Testes rápidos para o diagnóstico da sífilis foram objeto de estudo pela importância epidemiológica da doença, que apesar de ser curável através de tratamento eficaz e de baixo custo, mantém-se como problema de saúde pública até hoje. Estes testes não envolvem instalações especiais para sua realização, podem ser estocados em temperatura ambiente e fornecem resultado em pouco tempo. O aumento de seu uso gerou questionamento acerca de sua qualidade e riscos ao técnico, ao resultado do ensaio e ao meio-ambiente, que poderiam advir de sua utilização. O risco é composto pela probabilidade da ocorrência de determinado dano e pela severidade da consequência decorrente do mesmo. A ISO 14917:2007 é referência para padronização internacional da aplicação de gerenciamento de risco para produtos médicos, dentre eles, os kits para diagnóstico in vitro, sendo aplicável a todos os estágios presentes na vida útil destes dispositivos. Para estimar o risco, uma das ferramentas disponíveis é a Análise do Modo de Falha e seus Efeitos (FMEA). O trabalho pretende demonstrar a análise do risco na execução dos testes rápidos para o diagnóstico da sífilis, utilizando para isto as instruções de uso que acompanham os produtos e tendo como instrumento de comparação a Resolução RDC nº 36/2015, ISO 14971:2007 e FMEA (quando aplicável). Foram selecionadas instruções de uso de testes rápidos para sífilis recebidos no LSH para análise prévia, com vistas ao registro, no período de janeiro de 2015 a julho de 2017. Foram avaliadas quanto ao cumprimento ou não dos requisitos preconizados na RDC 36/2015 e comparadas com itens presentes no Anexos C e H da ISO 14971:2007. Com o FMEA, identificou-se possíveis erros na execução do ensaio e seus respectivos efeitos, quando aplicável. Foram selecionadas 17 instruções de uso. Dos 21 incisos aplicáveis aos testes rápidos presentes no art. 35 da RDC 36/2015, 9 (43%) foram contemplados em todas as instruções de uso avaliadas e em 12 (57%) havia ausência de informação em pelo menos uma delas.

Comparando com a ISO 14971:2007 foi possível observar 29 itens aplicáveis aos testes rápidos. Dentre estes, 06 (21%) não apresentaram inciso disposto equivalente no art. 35 da RDC 36/2015. Dentre 23 (79%) incisos equivalentes, 10 (44%) foram contemplados em todas as instruções de uso. Com o uso do FMEA foram identificados 9 etapas de execução do ensaio e 42 modos de falha, sendo que a etapa com maior número de modos de falha (11 - 26%) ou erros possíveis foi a obtenção e leitura dos resultados e os possíveis riscos associados aos resultados (27 – 64%) estão em maioria. Portanto, as informações presentes nas instruções de uso avaliadas podem contribuir para redução dos riscos na utilização de testes rápidos para o diagnóstico in vitro da sífilis no Brasil.

Palavras-chave: Análise de Risco; Instruções de Uso; Sífilis; Teste Rápido;

ABSTRACT

Since the Resolution of the Collegiate Board of Directors (RDC) 36/2015 was published by the National Agency of Sanitary Surveillance (ANVISA), the perception of risk regarding the use of diagnostic products has become evident. For regularization, the products for *in vitro* diagnosis were classified into 4 risk classes. At the National Institute of Quality Control in Health (INCQS), the Laboratory of Blood and Hemoderivatives (LSH) performs the previous analysis aiming at registration of products for *in vitro* diagnosis from Class IV. Rapid tests for syphilis diagnosis were the object of this study because of the disease's epidemiological importance. Despite being curable through effective and low-cost treatment, syphilis remains a public health issue in Brazil nowadays. These tests do not demand special installations for their execution, can be stored at room temperature and provide results in a short time. The increase in its use has raised questions about its quality and risks to the technician, to the result of the test and to the environment that could come from its use. The risk is composed of the probability of the occurrence of a certain damage and the severity of the consequence arising from it. ISO 14917: 2007 is an international standard for the application of medical products risk management, including *in vitro* diagnosis kits, being applicable to all of its lifecycle. To estimate the risk, one of the tools available is the Failure Mode Analysis and its Effects (FMEA). The aim of this study is to demonstrate the risk analysis for the execution of rapid tests for syphilis, using the instructions of use that comes accompanying the products. Resolution RDC nº 36/2015, ISO 14971: 2007 and FMEA (if applicable) were used as comparison instruments. The instructions for use of syphilis rapid tests received at the LSH from January 2015 to July 2017 for previous analysis aiming products registration were selected. They were evaluated for compliance or not with the requirements of RDC 36/2015 and compared with items present in the Annexes C and H of ISO 14971: 2007. With the use of FMEA, possible mistakes in the execution of the test and its respective effects were identified, when applicable. A total of 17 instructions for use were selected. Among the 21 subsections applicable to rapid tests in art. 35 of RDC 36/2015, 9 (43%) were included in all of the instructions for use evaluated and in 12 (57%) of the instructions there was no information in at least one of this subsections. Comparing with ISO 14971: 2007 it was observed 29 items applicable to rapid tests. Out of these, 06 (21%) did not present an equivalent subsection in art. 35 of RDC

36/2015. Among the 23 (79%) equivalent subsections, 10 (44%) were included in all the instructions for use. Using FMEA, 9 stages of rapid test execution and 42 failure modes were identified. The greatest number of failure modes (11 - 26%) or possible errors was in the stage of obtaining and reading the results. Possible risks associated with the results accuracy (27 - 64%) are in the majority. Therefore, the information in the instructions for use evaluated may contribute to the reduction of risks associated with the use of rapid tests for syphilis *in vitro* diagnosis in Brazil.

Keywords: Risk Analysis. Instructions for Use. Syphilis. Rapid Test.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Classes de risco de produtos para <i>diagnóstico in vitro</i>	23
Figura 2: Critérios para classificação de risco dos produtos para diagnóstico <i>in vitro</i>	23
Figura 3: Esquema exemplificando a composição e funcionamento de um teste rápido de fluxo lateral	29
Figura 4: Resultados quanto à exigência de a instrução de uso estar em língua portuguesa	45
Figura 5: Resultados quanto à presença de informação referente ao fabricante, incluindo o SAC	46
Figura 6: Resultados quanto à presença de informação referente ao usuário pretendido para o produto	48
Figura 7: Resultados quanto à presença de informação referente ao princípio de funcionamento	51
Figura 8: Resultados quanto à presença de informação referente à coleta, manuseio, preparo e preservação de amostras	53
Figura 9: Resultados quanto à presença de informação referente a procedimentos de controle de qualidade	56
Figura 10: Resultados quanto à presença de Informação sobre substâncias interferentes ou limitações que podem afetar o desempenho do ensaio	
Figura 11: Resultados quanto à presença de informação referente aos riscos residuais identificados	61
Figura 12: Resultados quanto à presença de informação referente a outros produtos, materiais ou instrumentos necessários para a realização do ensaio ou reação	64
Figura 13: Resultados quanto à presença de informação referente aos alertas e precauções quanto ao descarte dos produtos, acessórios e consumíveis	65
Figura 14: Resultados quanto à presença de informação referente à data de emissão ou última revisão das instruções de uso	66
Figura 15: Resultados quanto à presença de informação referente aos termos e condições da garantia da qualidade do produto	67
Figura 16: Resultados quanto aos efeitos dos erros ou modos de falha	75

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Itens requeridos presentes no Anexo C da ISO 14971:2007 aplicáveis aos testes rápidos	41
Quadro 2: Itens requeridos no Anexo H da ISO 14971:2007 aplicáveis aos testes rápidos	42
Quadro 3: Modo de apresentação e qualidade de informações referentes à finalidade e modo de uso do produto	47
Quadro 4: Distribuição da informação referente ao usuário pretendido para o produto	49
Quadro 5: Informações quanto ao armazenamento e manuseio do produto	50
Quadro 6: Observações quanto ao conteúdo de informações referentes ao princípio de funcionamento do ensaio	52
Quadro 7: Distribuição das informações quanto à estabilidade em uso do produto	54
Quadro 8: Qualidade das informações fornecidas acerca da estabilidade em uso do produto	55
Quadro 9: Conteúdo de informações presentes nas instruções de uso quanto às informações que impactam na leitura, interpretação e rastreabilidade dos resultados	57
Quadro 10: Informações relacionadas ao diluente, amostras e componentes do kit que podem afetar o desempenho do ensaio	58
Quadro 11: Conteúdo de informações relacionadas a interferentes ou limitações que podem afetar o desempenho do ensaio	60
Quadro 12: Conteúdo de informações relacionadas às características de desempenho do ensaio	61
Quadro 13: Conteúdo de informações relacionadas ao risco à saúde do técnico	63
Quadro 14: Conteúdo de informações relacionadas à execução do ensaio	63
Quadro 15: Informações fornecidas nas instruções de uso quanto ao descarte de materiais utilizados	66
Quadro 16: Conteúdo dos termos e condições da garantia da qualidade	68
Quadro 17: Comparação entre os itens requeridos no Anexo C da ISO 14971:2007 e itens requeridos no art. 35 da RDC 36/2015	69

Quadro 18: Comparação entre os itens requeridos no Anexo H da ISO 14971:2007 e itens requeridos no Art. 35 da RDC 36/2015	71
Quadro 19: Distribuição dos modos de falha por etapa de execução do teste rápido	74

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
art.	Artigo
BPF	Boas Práticas de Fabricação
DI	Departamento de Imunologia
ELISA	Ensaio de Imunoabsorção Enzimática
FIOCRUZ	Fundação Oswaldo Cruz
FMEA	Análise dos Modos de Falha e seus Efeitos
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
HTLV	Vírus T-Linfotrópico Humano
IFI	Imunofluorescência Indireta
INCQS	Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde
LSH	Laboratório de Sangue e Hemoderivados
OMS	Organização Mundial da Saúde
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
RPR	Reagina Plasmática Rápida
SNVS	Sistema Nacional de Vigilância Sanitária
SVS	Secretaria Nacional de Vigilância Sanitária
SUS	Sistema Único de Saúde
VDRL	<i>Veneral Disease Research Laboratory</i>
VISA	Vigilância Sanitária

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	20
1.1	Vigilância sanitária de produtos	20
1.2	Produtos para saúde	21
1.3	Registro de produtos para diagnóstico de uso <i>in vitro</i> (kits de diagnóstico)	22
1.3.1	<i>Kits para Diagnóstico de Uso In Vitro</i>	25
1.4	Sífilis	25
1.4.1	Sintomatologia e Fases da Doença	26
1.4.2	Métodos de Diagnóstico da Sífilis	27
1.4.2.1	<i>Teste Rápido</i>	28
1.5	Análise do risco	31
1.5.1	Riscos Associados ao Produto Identificados na Fabricação	31
1.5.2	FMEA- Análise dos Modos de Falha e seus Efeitos	34
2	OBJETIVO	37
2.1	Objetivo geral	37
2.2	Objetivos específicos	37
3	JUSTIFICATIVA	38
4	MÉTODOS	39
4.1	Seleção das instruções de uso dos testes rápidos para sífilis	39
	Análise das instruções de uso dos testes rápidos para sífilis frente	
4.2	ao art. 35 da RDC 36/2015	39
4.3	Análise das instruções de uso frente a ISO 14971:2007	41
4.4	Elaboração do FMEA	42
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	44
5.1	Seleção das instruções de uso dos testes rápidos para sífilis	44
	Análise das instruções de uso quanto os itens requeridos pela RDC	
5.2	36/2015	44
	Análise das instruções de uso frente aos itens de I a XXIV da	
5.3	resolução RDC nº 36/2015	45
5.3.1	Idioma	45
5.3.2	Inciso I: Nome técnico ou nome comercial do produto	46

5.3.3	Inciso II: Razão social e endereço do fabricante legal, junto com um número de telefone ou fax ou endereço de sítio eletrônico onde seja possível obter assistência técnica (Serviço de Atendimento ao Consumidor)	46
5.3.4	Inciso III: Finalidade e modo de uso do produto, incluindo indicação de que é para "uso em diagnóstico in vitro"	47
5.3.5	Inciso IV: Usuário pretendido, quando aplicável	48
5.3.6	Inciso V: Indicações de condições de armazenamento ou de manuseio aplicáveis	49
5.3.7	Inciso VI: Princípio de funcionamento do teste ou do instrumento	50
5.3.8	Inciso VII: Tipos de amostras ou matrizes a utilizar, quando aplicável	52
5.3.9	Inciso VIII: Condições para Coleta, Manuseio, Preparo e Preservação de Amostras	52
5.3.10	Inciso IX: Descrição do produto e limitações para o uso	53
5.3.11	Inciso X: Estabilidade em uso do produto, exceto para instrumentos, incluindo condições de armazenamento após abertura de embalagens primárias, bem como condições de armazenamento e estabilidade de soluções de trabalho, quando relevante	54
5.3.12	Inciso XI: Detalhes de qualquer tratamento ou manuseio dos produtos antes de estarem prontos para uso, como instalação, reconstituição, calibração, entre outros	55
5.3.13	Inciso XII: Quando aplicável, recomendações para procedimentos de controle de qualidade	55
5.3.14	Inciso XIII: Procedimento de ensaio, incluindo cálculos e interpretação de resultados	56
5.3.15	Inciso XIV: Informação sobre substâncias interferentes ou limitações que podem afetar o desempenho do ensaio	58
5.3.16	Inciso XV: Características de desempenho, tais como sensibilidade, especificidade, exatidão e precisão, exceto para instrumentos	60
5.3.17	Inciso XVI: Riscos residuais identificados	61
5.3.18	Inciso XX: informação de outros produtos, materiais ou instrumentos necessários para a realização do ensaio ou reação	63

5.3.19	Inciso XXI: Alertas ou precauções a serem tomadas com relação ao descarte do produto, de seus acessórios e dos consumíveis usados, incluindo riscos de infecção ou microbiológicos, ambientais e físicos	64
5.3.20	Inciso XXIII: data de emissão ou última revisão das instruções de uso e, quando apropriado, uma identificação numérica	66
5.3.21	Inciso XXIV: Termos e condições da garantia da qualidade do produto .	67
5.4	Comparação das informações requeridas conforme tópicos aplicáveis aos testes rápidos na ISO 14791:2007 com os resultados obtidos na avaliação frente aos requisitos da RDC 36/2015.....	68
5.5	Análise da instrução de uso utilizando o FMEA.....	72
5.5.1	Distribuição dos modos de falha conforme etapa de realização do ensaio.....	73
5.5.2	Distribuição dos efeitos dos erros ou modos de falha.....	74
6	CONCLUSÃO	76
	REFERÊNCIAS	77
	ANEXO 1	80
	ANEXO 2	82

1 INTRODUÇÃO

A preocupação com a qualidade e segurança dos produtos e serviços ofertados à população, no Brasil, ocorre desde o período colonial. A chegada da família real portuguesa, em 1808, desencadeou mudanças relacionadas com a nova inserção do país nas transformações da ordem capitalista mundial, com as necessidades de aumentar a produção, defender a terra e cuidar da saúde da população (COSTA; ROZENFELD, 2000).

Ações de Vigilância Sanitária (VISA) constituem a mais antiga face da Saúde Pública e a tentativa de estabelecer controle sobre os elementos essenciais à vida, na perspectiva da melhoria da qualidade de vida (CAMPOS; WERNECK; TONON, 2001; COSTA, 2001).

1.1 Vigilância Sanitária de produtos

A VISA, de acordo com a Lei 8.080/90, é definida como “um conjunto de ações capaz de eliminar, diminuir ou prevenir riscos à saúde e de intervir nos problemas sanitários decorrentes do meio ambiente, da produção e circulação de bens e da prestação de serviços de interesse da saúde”, compreendendo: I) controle de bens de consumo que, direta ou indiretamente, se relacionem com a saúde, compreendidas todas as etapas e processos, da produção ao consumo; II) controle da prestação de serviços que se relacionem direta ou indiretamente com a saúde (BRASIL, 1990).

Medidas mais amplas de proteção, promoção e defesa da saúde alcançaram relevância a partir da descentralização das ações de vigilância, com a criação do Sistema Único de Saúde (SUS) em 1990, cujos efeitos surgiram a partir da instituição da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), vinculada ao Ministério da Saúde, ocorrida em 1999 pela Lei nº 9.782, de 26 de janeiro. Dentre as principais atribuições da ANVISA, destacam-se a coordenação do SNVS (Sistema Nacional de Vigilância Sanitária) e as competências para estabelecer normas, propor, acompanhar e executar as políticas, as diretrizes e as ações de VISA e aplicar as penalidades aos infratores da legislação sanitária (BRASIL, 1999). Adicionalmente, no seu art. 8º, a Lei nº 9.782 incumbiu a ANVISA da competência de regulamentar, controlar e fiscalizar os produtos e serviços que envolvam risco à saúde pública, bem como da atividade de concessão de registro de produtos no Brasil (BRASIL, 1999).

A regulamentação dos produtos sujeitos à VISA foi realizada pela promulgação da Lei nº 6.360 de 23 de setembro de 1976, que no seu 12º art. dispõe sobre a VISA a que ficam sujeitos medicamentos, drogas, insumos farmacêuticos, correlatos (produtos para saúde), cosméticos, saneantes e outros produtos. Esta Lei foi regulamentada pelo Decreto nº 8.077, de 14 de agosto de 2013, estabelecendo que: “Nenhum dos produtos de que trata esta Lei, inclusive os importados, poderá ser industrializado, exposto à venda ou entregue ao consumo antes de registrado no Ministério da Saúde”. Portanto, o registro de um produto é um ato privativo do Ministério da Saúde, destinado a comprovar o direito de fabricação ou importação de produtos submetidos à VISA (BRASIL, 1976; 2013).

1.2 Produtos para saúde

São denominados produtos para a saúde equipamentos, aparelhos, materiais, artigos ou sistemas de uso ou aplicação médica, odontológica ou laboratorial, destinados 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, de acordo com o Anexo I da Resolução da Diretoria Colegiada da ANVISA (RDC) nº 185, de 22 de outubro de 2001 (BRASIL, 2001). Os produtos para saúde que utilizam amostras humanas para obter informações para o diagnóstico de uma doença ou para acompanhamento de um estado clínico são denominados “produtos para diagnóstico de uso *in vitro*” (BRASIL, 1973; 1976). Estes são definidos pela legislação 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. (BRASIL, 2015).

O comércio de produtos para saúde está condicionado ao cadastro/registro junto a ANVISA, sendo regulamentado pela Lei nº 5.991/73 e seu Decreto de nº 74.170/74 (BRASIL, 1973; BRASIL, 1974).

1.3 Registro de produtos para diagnóstico de uso *in vitro* (kits de diagnóstico)

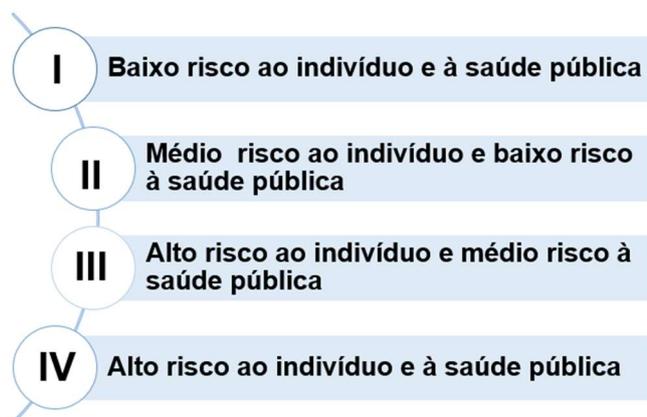
No Brasil, o grande marco no registro dos produtos para diagnóstico de uso *in vitro* ocorreu em 23 de janeiro de 1996, com a publicação da Portaria SVS nº 08 e os requisitos regulamentares para o controle sanitário deste tipo de produto. Nesta época, a responsabilidade de todo controle sanitário de produtos e serviços de saúde estava centrada na Secretaria Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS) do Ministério da Saúde que atuava no modelo de gestão centralizada (BRASIL, 1996).

Após 10 anos, em 2006, a Portaria SVS (Secretaria Nacional de Vigilância Sanitária) nº 8 foi revogada pela Resolução RDC nº 206, de 17 de novembro de 2006 (BRASIL, 2006). Dentre as mudanças nos requisitos regulamentares para registro, alteração e revalidação de produtos para diagnóstico de uso *in vitro*, as principais estão relacionadas à classificação dos produtos, que passou a ter o foco voltado ao risco sanitário (ABREU, 2009).

Atualmente, está em vigência a resolução RDC nº 36, de 26 de agosto de 2015, decorridos cerca de 10 anos após a promulgação da RDC nº 206/2006. A RDC nº 36/2015 tem por objetivo estabelecer 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. A legislação se aplica aos produtos para o diagnóstico *in vitro* produzidos e importados pelo país.

A partir da publicação da resolução RDC 36 pela ANVISA, a percepção de risco quanto ao uso de produtos para diagnóstico tornou-se evidente. Desta forma, para fins de regularização junto a ANVISA, os produtos para o diagnóstico *in vitro*, foram classificados em 4 classes de risco: Classe I, Classe II Classe III e Classe IV (Figura 1).

Figura 1 - Classes de risco de produtos para *diagnóstico in vitro*



Fonte: Adaptado da RDC 36/2015

A classificação de risco dos produtos para diagnóstico foi baseada em um conjunto de regras que visam classificar os produtos levando em consideração os critérios de indicação de uso especificados pelo fabricante, o conhecimento técnico, científico ou médico do usuário; a importância da informação fornecida ao diagnóstico; a relevância e impacto do resultado para o indivíduo e para a saúde pública e relevância epidemiológica (Figura 2).

Figura 2 - Critérios para classificação de risco dos produtos para diagnóstico *in vitro*



Fonte: Adaptado da RDC 36/2015

Segundo o art. 17 da Resolução, os produtos para diagnóstico *in vitro* pertencentes às Classes I e II estão sujeitos a cadastro e os de Classes III e IV ao registro.

Na concessão do registro são avaliadas as informações relativas à fabricação, composição, desempenho, funcionalidade, sensibilidade e especificidade clínica ou diagnóstica, além da adequação aos requisitos regulamentares da Resolução RDC nº 36/2015 e quando exigido, relatório de análise prévia considerada satisfatória, realizada por unidade da Rede Nacional de Laboratórios de Saúde Pública conforme previsto no inciso IV, art. 16 da Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976 (BRASIL, 1976; 2015).

O deferimento do registro fica condicionado à publicação do Certificado de BPF (Boas Práticas de Fabricação) emitido pela ANVISA e ao atendimento aos requisitos indicados na RDC 36/2015, incluindo o laudo de análise prévia, efetuada em determinados produtos sob regime de VISA, a fim de ser verificado se os mesmos podem ser objeto de registro; com resultado SATISFATÓRIO. Atualmente, uma vez deferido, o registro é válido por 10 anos contados a partir da data de concessão do mesmo. Até a presente data, segundo a legislação vigente (RDC 36/2015), a revalidação deve ser requerida no primeiro semestre do último ano do quinquênio de validade (BRASIL, 2015).

Neste contexto, o Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS), pertencente à Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ) no Rio de Janeiro e tecnicamente subordinado à ANVISA, atua como referência para as questões científicas e tecnológicas relativas ao controle da qualidade de produtos, ambientes e serviços vinculados à VISA. No INCQS, o Laboratório de Sangue e Hemoderivados (LSH) do Departamento de Imunologia (DI), desde o ano de 2000, avalia rotineiramente por análise prévia, com vistas ao registro de produtos como previsto em legislação, os produtos para diagnóstico de uso *in vitro* (*kits* de diagnóstico) pertencentes à Classe de Risco IV: produtos de alto risco ao indivíduo e ou alto risco à saúde pública destinados a triagem de doadores em Serviços de Hemoterapia para HIV (Vírus da Imunodeficiência Humana) 1/2, antígenos e anticorpos, HTLV (Vírus T-Linfotrófico Humano) I/II anticorpos, Hepatites B e C antígenos e anticorpos, Doença de Chagas e também Sífilis, esta considerada em outubro de 2016 pelo Ministério da Saúde epidêmica no Brasil (BRASIL, 2016). A detecção precoce da doença e tratamento são passos fundamentais para seu controle, prevenção e diminuição da

morbidade (BRISTOW et al, 2015).

1.3.1 Kits para Diagnóstico de Uso *In Vitro*

Um dos fatores essenciais para o diagnóstico clínico e vigilância epidemiológica de uma doença é o diagnóstico precoce através da disponibilização de testes diagnósticos rápidos, sensíveis e específicos. Neste contexto os testes rápidos imunocromatográficos para o diagnóstico da Sífilis foram objeto de estudo pela importância epidemiológica da doença, que apesar de ser curável através de tratamento eficaz e de baixo custo, vem se mantendo como problema de saúde pública até os dias de hoje.

1.4 Sífilis

A sífilis é uma doença antiga, que desafia há séculos a humanidade. Trata-se de uma doença crônica cuja principal forma de transmissão é por via sexual e é caracterizada por diversas manifestações clínicas e grandes períodos de latência. É causada pela bactéria espiroqueta *Treponema pallidum*, reconhecido pela primeira vez em 1905 através de microscopia utilizando a técnica de GIEMSA, a partir de material biológico coletado nas lesões denominadas cancros (KAY et al, 2014).

Foi observado em pesquisas recentes que surgem 12 milhões de casos de sífilis, em especial em países subdesenvolvidos. No total, mais de oitenta por cento das mulheres grávidas acometidas pela doença apresentam desfechos mórbidos (BRISTOW et al, 2016). A doença atinge cerca de 1,5 milhões de grávidas, ocasionando aborto em aproximadamente metade destes casos. Além disto, é responsável por 305.000 mortes de neonatos ou acometimento destes pela sífilis congênita, partos prematuros, entre outras consequências (ANSBRO et al, 2015).

No Brasil, de acordo com o Boletim Epidemiológico da Secretaria de Vigilância em Saúde (Ministério da Saúde - Volume 48 N° 36 – de 2017), nos últimos cinco anos, foi observado um aumento constante no número de casos de sífilis em gestantes, congênita e adquirida, que pode ser atribuído, em parte, ao aumento do número de indivíduos testados e cobertura de testagem com a ampliação do uso de testes rápidos, pela redução do uso de preservativos, resistência dos profissionais de saúde à administração da penicilina na Atenção Básica, desabastecimento mundial de

penicilina, entre outros. Além disso, o aprimoramento do sistema de vigilância pode estar refletido no aumento de casos notificados.

1.4.1 Sintomatologia e Fases da Doença

O agente etiológico da doença, a bactéria espiroqueta *Treponema pallidum*, multiplica-se preferencialmente no ponto de inoculação, promovendo a formação de uma úlcera genital, seguindo-se um período de incubação de até 90 dias. Sendo uma doença sistêmica, a infecção não se restringe ao ponto de inoculação e a bactéria causadora geralmente atinge a corrente sanguínea em um curto intervalo de tempo e, caso não seja tratada, forma-se uma pequena mácula, que se desenvolve em pápula e úlcera. O cancro primário é uma lesão ulcerativa indolor, limpa e não vascularizada. Aparece comumente na região genital, podendo surgir também na cavidade oral, região anal e perianal. O cancro primário, por ser indolor, pode passar despercebido pelo paciente. A úlcera desaparece espontaneamente em 3 a 8 semanas (BALLARD & HOOK, 2013).

A segunda fase da doença pode ocorrer de 6 semanas a 6 meses, concomitante ou não à existência do cancro primário. É sinalizada clinicamente pelo aparecimento de *rash* cutâneo macular, papular ou pápulo-escamoso não irritante distribuído homoganeamente. É geralmente observado nas palmas das mãos e peito do pé. Este sintoma pode ser acompanhado de linfadenopatia, febre, dor de cabeça e mal-estar. Em locais mais quentes e úmidos como a genitália, podem ser formados condilomas e úlceras em caracol (BALLARD & HOOK, 2013).

Mesmo sem tratamento, todos estes sinais clínicos podem desaparecer e a doença entra em um segundo estado latente que pode durar anos. Ao longo destes períodos de latência, não há lesão na qual se possa obter amostra para testagem, mas já é possível o diagnóstico sorológico (BALLARD & HOOK, 2013).

A sífilis terciária é considerada a etapa mais grave da doença. Sinais clínicos desta fase podem surgir somente anos após o início da infecção, sendo acelerado se houver co-infecção com o HIV. É representada pela doença gomatoza benigna, sífilis cardiovascular e neurosífilis. Lesões terciárias ou gomas podem acontecer em qualquer região do corpo. Neste momento é diagnosticada por este sinal clínico, exames de imagem e ensaios sorológicos (BALLARD & HOOK, 2013).

Pacientes acometidos com esta doença apresentam diferentes padrões de resposta sorológica, portanto os resultados dos ensaios podem ser divergentes ao longo do curso da infecção e ou tratamento (KAY et al, 2014).

1.4.2 Métodos de Diagnóstico da Sífilis

Como ferramenta essencial ao diagnóstico da sífilis, a microscopia de campo escuro ainda é utilizada no suporte ao diagnóstico da infecção. É uma técnica pouco sensível e dependente de técnico experiente ou treinamento para sua execução. O padrão normalmente utilizado na triagem sorológica para sífilis envolve testagem inicial com ensaios não treponêmicos de custo reduzido e sensibilidade satisfatória. Em caso de resultado reagente, segue-se com um teste treponêmico mais específico e de maior custo (KAY et al, 2014). Ensaios não treponêmicos incluem o VDRL (*Veneral Disease Research Laboratory*) e RPR (Reagina Plasmática Rápida), que podem detectar casos de infecção ativa (BRISTOW et al, 2015). São ensaios menos específicos se comparados aos ensaios ditos treponêmicos, como o ELISA (Ensaio de Imunoabsorção Enzimática) e a IFI (Imunofluorescência Indireta) e a Hemaglutinação havendo maior probabilidade de ocorrência de resultados falso positivos em mulheres grávidas e pacientes acometidos com malária ou doenças autoimunes (KAY et al, 2014).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda considerar os seguintes fatores ao se delinear o esquema de triagem sorológica para sífilis em determinada localidade:

- 1) Demanda de pacientes a serem testados
- 2) A prevalência da sífilis
- 3) Custo-benefício entre os *kits* disponíveis para o mercado em questão.

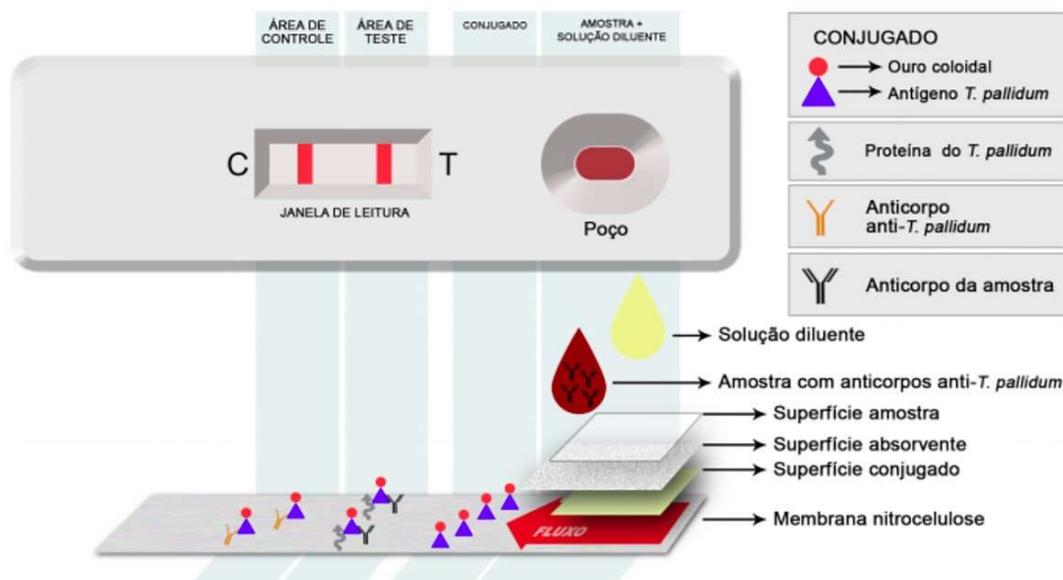
Neste sentido, testes rápidos imunocromatográficos são capazes de identificar exposição prévia ao agente etiológico da sífilis, sendo amplamente utilizados para triagem sorológica de mulheres grávidas no pré-natal e conseguinte prevenção da sífilis congênita, inclusive o seu uso foi inserido como estratégia da OMS neste sentido (KAY et al, 2014).

A tecnologia utilizada no teste rápido não envolve instalações especiais para sua realização, podem ser estocados em temperatura ambiente e fornecem resultado em pouco tempo. Além disso, podem ser utilizados no campo (*Point-of-Care*), permitindo que, em um primeiro contato, o paciente já possa ser diagnosticado e encaminhado para o tratamento, se necessário. Eles basicamente preenchem o critério ASSURED- - *Affordable - Sensitive - Specific - User-Friendly –Robust/Rapid - Equipment Free – Deliverable*: custo baixo - boa sensibilidade - boa especificidade – facilidade de uso - rápido e robusto - independente de equipamento – disponível, onde necessário, conforme preconizado pela OMS (KAY et al, 2014). Além disso, a sorologia para sífilis é altamente recomendada como parte da triagem para o pré-natal e para demais indivíduos de alto risco.

1.4.2.1 Teste Rápido

Os testes rápidos imunocromatográficos para sífilis são constituídos de tiras revestidas com antígenos de *T. pallidum* e, em geral, podem ser testadas amostras de soro, plasma ou sangue total. A reação de ligação entre antígeno e anticorpo ocasiona a formação de linha ou ponto colorido na região sensibilizada da membrana. A sensibilidade dos testes disponíveis é bastante variável, no entanto é demonstrado que esta é reduzida para amostras de sangue total (Figura 3) (KAY et al, 2014).

Figura 3 - Esquema exemplificando a composição e funcionamento de um teste rápido de fluxo lateral para sífilis.



Fonte: Biomanguinhos/FIOCRUZ

Estudos demonstram que os testes rápidos apresentam melhores resultados quando aplicados em ambiente laboratorial, considerando sua realização por profissionais qualificados e treinados mediante constante supervisão. E estes aspectos devem ser checados e reavaliados periodicamente para manutenção da qualidade destes produtos (KAY et al, 2014).

Foi elucidado que medidas de controle externo da qualidade, como estudos de proficiência inter-laboratoriais, também são importantes na garantia da qualidade e detecção de problemas na execução dos testes. Há relatos de erros em resultado e dificuldades por parte do corpo técnico de profissionais de saúde (KAY et al, 2014).

Técnicas utilizadas classicamente para diagnóstico podem não atender satisfatoriamente esta demanda, pois envolvem preparo de amostra e instrumentação sofisticada, portanto necessitando de muitos recursos, tempo e pessoal treinado, dentre outras questões.

Testes que se utilizam da tecnologia de fluxo lateral são bem estabelecidos e apropriados para serem utilizados no diagnóstico *in vitro* ou mesmo uso em campo, pois seu uso é bastante simples e fácil, bem como a interpretação dos resultados, não sendo necessária a capacitação especial para reguladores e usuários do produto. Sua utilização envolve poucas etapas dependentes do técnico, não necessitam de grandes

volumes de amostra e podem ser utilizados para mais de uma matriz, sendo amplamente aceitos no mercado (CHENG et al, 2016). Além disto, a obtenção dos resultados é rápida, não requer equipamento especial ou específico, dependendo de instrumentação laboratorial mínima e possuem sensibilidade e especificidade satisfatórias (BRISTOW et al, 2015).

Estes testes envolvem tecnologia bem desenvolvida, de produção simples com processos e equipamentos amplamente disponíveis, podendo ser produzidos industrialmente em larga escala. O desenvolvimento deste tipo de produto também é bastante rápido e não envolve custo elevado (CHENG et al, 2016). Sua estabilidade é bastante satisfatória, possuem até dois anos de validade e podem ser estocados à temperatura ambiente sendo robustos por não dependerem de condições especiais para transporte ou armazenamento (BRISTOW et al, 2015).

Considerando todos estes fatores apresentados, o uso desta metodologia cresce de modo significativo no mercado em geral, pois permite reduzir determinadas etapas no procedimento de realização de ensaios laboratoriais, como os cuidados necessários com a gestão de amostras e resultados. Entretanto, os testes rápidos também se mostraram como fontes de erros potenciais, em especial ocasionando questionamentos quanto à qualidade dos resultados (PLEBANI, 2009).

Não existem muitos dados na literatura acerca de possibilidade de erros na execução do ensaio, incluindo a avaliação destas possibilidades e dos riscos envolvidos a partir de sua ocorrência. Isto deve considerar todas as etapas de realização do ensaio, incluindo desde o pedido médico até a utilização do resultado. Estes testes somente reduzem os erros e riscos de erros em algumas das etapas englobadas na sua execução laboratorial (PLEBANI, 2009).

O aumento do uso de testes rápidos gerou o questionamento acerca de sua qualidade e riscos que poderiam advir a partir da sua utilização. Embora aparentem grande simplicidade, podem representar risco à qualidade de cuidado e à saúde. Por isto, é preciso avaliar seus riscos e benefícios (PLEBANI, 2009).

Os erros correlacionados a ensaios em laboratório e a importância da execução dos mesmos levou à preocupação acerca de erro e riscos nestes procedimentos. Estes foram definidos basicamente como desvio que ocorra em qualquer parte do ciclo de atividade do laboratório. Dentro das atividades laboratoriais, está a realização dos ensaios com utilização de *kits* para diagnóstico. A partir de então, surgiu a abordagem de redução de riscos através de seu gerenciamento e melhoria contínua

e por isso há urgência na avaliação de erros e respectivos riscos para este tipo de testes (PLEBANI, 2009).

1.5 ANÁLISE DO RISCO

O risco é composto pela probabilidade da ocorrência de determinado dano e pela severidade da consequência decorrente do mesmo. Estes fatores são determinantes para a aceitabilidade dos riscos e sua percepção pelos indivíduos envolvidos, englobando majoritariamente riscos que envolvam pacientes, técnicos, indivíduos em geral, produtos e o meio-ambiente (ISO 14971, 2007).

A percepção de risco é variável conforme fatores culturais, socioeconômicos e educacionais da sociedade envolvida. Também inclui outros fatores relacionados aos indivíduos envolvidos na utilização do produto em questão, considerando:

- a) Os modos de exposição ao perigo;
- b) Possibilidade de ser evitado;
- c) Causa;
- d) Envolvimento de pessoas vulneráveis na utilização do produto.

Portanto, a decisão quanto ao uso do produto em questão deve estar fundamentada no uso pretendido, desempenho e riscos associados ao dispositivo, além das circunstâncias de uso (ISO 14971, 2007).

A ISO 14917:2007 é um documento utilizado como guia de referência para a padronização internacional da aplicação de gerenciamento de risco para produtos médicos, dentre eles, os *kits* para diagnóstico *in vitro*. Fornece uma base para a estruturação do gerenciamento sistemático de riscos a partir da aplicação de experiência, pensamento e julgamento.

As atividades em geral, inclusive o uso de dispositivos médicos pode expor indivíduos envolvidos a perigos que podem causar perdas ou danos. A ISO 14971:2007 engloba majoritariamente riscos que incluem pacientes, técnicos, indivíduos em geral, outros produtos e o meio-ambiente, portanto é aplicável a todos os estágios presentes na vida útil destes dispositivos.

1.5.1 Riscos Associados ao Produto Identificados na Fabricação

O fabricante é responsável por julgar a segurança do produto ofertado, englobando o nível de aceitabilidade, considerando o estado da arte em geral para o produto. A partir disto, deve avaliar a viabilidade da colocação do produto no mercado para o uso pretendido em questão. Os procedimentos indicados na ISO podem ser utilizados para identificar os perigos associados à utilização de testes rápidos, além de estimar, avaliar e controlar os riscos associados; além de monitorar a efetividade do controle (ISO 14971, 2007).

A ISO é aplicável a todos os estágios presentes na vida útil do produto médico, incluindo o momento de uso. Ela apresenta algumas definições relevantes, apresentadas no Anexo 1.

A análise de riscos deve contemplar em seu início uma identificação do produto que será analisado e o escopo de análise. As Informações utilizadas para a análise de risco podem ser advindas de diversas fontes, como padrões internacionais ou nacionais, dados técnicos, dados de campo (inclusive incidentes reportados), testes de usabilidade, evidência clínica, resultados de investigações, opinião de especialistas e avaliação externa da qualidade (ISO 14971, 2007).

O fabricante deve definir o uso pretendido e possíveis usos errôneos. Devem estar descritas características qualitativas e quantitativas que possuem potencial para afetar a segurança no uso dos dispositivos e respectivos limites. A partir das situações de perigo identificadas, deve determinar de acordo com critério pré-estabelecido em seu gerenciamento de risco se os riscos avaliados demandam ações para redução (ISO 14971, 2007).

Quanto à identificação de perigos, o fabricante deve determinar perigos conhecidos e possíveis a partir do uso do dispositivo tanto em condições normais, quanto a partir de modo de falha. Devem ser avaliadas sequências de ações ou situações que podem ocasionar uma situação de perigo ou erro. Isto pode decorrer de desvios, lapsos e erros. Então, o risco deve ser estimado em cada caso e a análise deve ser focada nas consequências se não houver dados que permitam calcular a probabilidade de ocorrência. A estimativa pode ser qualitativa ou quantitativa (ISO 14971:2007).

O controle de riscos deve ser utilizado tanto no desenvolvimento quanto em todas as demais etapas da vida útil do dispositivo. Uma das medidas viáveis para garantir o uso seguro e adequado são as informações contidas nas instruções de uso que acompanham o *kit* (ISO 14971, 2007).

Estas medidas são necessárias para que o risco seja trazido a um nível aceitável, causando redução na severidade ou probabilidade da ocorrência de danos. Outras opções que podem ser adotadas pelos fabricantes são medidas protetivas no próprio dispositivo e a segurança inerente ao produto. A ISO em questão foi elaborada para cobrir esta demanda, trata-se de um padrão reconhecido internacionalmente que se tornou de importância evidente a partir do reconhecimento por diversas agências reguladoras de que o fabricante deve ser responsável por aplicar o gerenciamento de risco dos dispositivos médicos (ISO 14971, 2007).

É reconhecido que não é possível atingir 100% de segurança, além de que a enorme variedade de produtos não é passível de cobertura total em padrões de segurança. Os riscos podem advir ao longo de toda vida útil do produto, por isto esta abrangência generalizada na ISO, que apresenta orientações desde o desenho do produto até seu descarte. No entanto, não é definido nível aceitável de risco devido à enorme variedade de produtos desta classe e respectiva regulamentação e percepção de risco por diferentes regiões do mundo (ISO 14971, 2007).

O gerenciamento de risco deve ser iniciado no desenho do produto e os elementos de segurança requeridos devem estar presentes desde então e garantidos de modo sistemático, sendo importante que isto se estenda à toda vida útil, inclusive pós-produção. Conforme critérios para registro deste tipo de produto presentes na Resolução RDC nº 36/2015, este ponto deve ser considerado pelos fabricantes. Existem formas sistemáticas para identificar e antecipar perigos em condições normais de funcionamento e mediante erro ou falha, que devem ser baseadas nas características de segurança inerentes ao produto previamente levantadas.

Outras formas de evitar o risco devem ser adotadas e, dentre elas, destaca-se o Certificado de Boas Práticas de Fabricação, exigido no Brasil para o registro deste tipo de produto, conforme preconizado na Resolução RDC nº 36/2015. O fabricante deve ter pleno conhecimento de todas as características do produto que podem afetar a segurança do uso, incluindo a influência do usuário pretendido. Pois afinal, há sempre o risco inerente de uso diferente do pretendido. Há uma forma geral de mitigar o risco, que deve ser iniciado no planejamento, levando até dada ação corretiva, se necessário, retornando ao planejamento, o que é um processo contínuo.

Para analisar e avaliar riscos é primordial que situações perigosas sejam plenamente identificadas. Listar e determinar as situações em que o perigo se transforma em uma situação perigosa é importante, o que deve ser associado ao dano

que pode ser ocasionado. O desafio principal é estimar o risco. Neste sentido, uma das ferramentas para análise de riscos de produtos ou processos é o FMEA- Análise dos Modos de Falha e Seus Efeitos que demonstra como identificar, planejar e avaliar todo o processo, até alcançar o risco inerente ao processo, sob controle (PALADY, 2004).

A partir da análise, os riscos devem ser avaliados e na sequência, a tomada de decisão acerca de sua aceitabilidade é realizada segundo critérios claramente definidos. Estes critérios podem ser baseados, por exemplo, no FMEA. Devem ser considerados riscos a partir de modos de falha bem como no funcionamento normal. Mesmo que as probabilidades de ocorrência não possam ser calculadas, as situações perigosas devem ser listadas e este conhecimento já contribui para possível redução do risco, sendo considerado comum que não haja dados quantitativos (PALADY, 2004).

Por fim, os riscos residuais devem ser avaliados e o fabricante deve fornecer aos usuários dos produtos estas informações, no entanto, a acuidade desta informação fica a cargo do fabricante, que deve ser incluída nas instruções de uso. (ISO 14971, 2007).

No presente trabalho, foi definido como produto as instruções de uso fornecidas pelos fabricantes que acompanham a execução de um teste rápido para o diagnóstico sorológico da sífilis. Estas foram analisadas frente à legislação vigente no Brasil (Resolução RDC nº 36/2015), como também frente à análise do risco, conforme disposto na ISO 14971:2007.

1.5.2 FMEA- Análise dos Modos de Falha e seus Efeitos

Trata-se de uma ferramenta utilizada na análise de riscos que pode cumprir três principais objetivos:

- 1) Prognóstico de Problemas;
- 2) Desenvolvimento e execução de projetos, processos ou serviços;
- 3) Registro de projetos, processos ou serviços;

É muitas vezes utilizado pró-ativamente, prevenindo problemas no processo antes mesmo que estes ocorram. Possui elevado grau de subjetividade e engloba trabalho de suposição com base na experiência prática na execução do processo em estudo. Por isto, é interessante e aplicável que este trabalho esteja sendo

desenvolvido no laboratório com profissionais com vasta experiência na execução dos testes rápidos em questão, assim como as informações de dados históricos ou experiências prévias podem ser utilizados (PALADY, 2004).

O FMEA pode ser utilizado para análise de riscos de processos e tem como objetivo elucidar como o processo poderia não cumprir o seu objetivo e o que deveria ser feito para evitar riscos ou modos de falha potenciais. É importante colocar que falhas associadas ao produto podem influenciar no processo, também ocasionando riscos ou modos de falha, portanto ações preventivas relativas ao produto também poderão ser elucidadas como alternativas para redução ou eliminação do modo de falha ou risco. Isto é definido como princípio do controle das etapas anteriores.

Três perguntas básicas podem guiar a listagem e determinação dos modos de falha: De que modo falha? Por que falha? O que acontece quando falha?

A partir deste ponto, deve haver um esquema para identificar os erros mais importantes ou impactantes para que sejam melhorados ou evitados. Comumente, podem ser quantificados/nivelados para então serem classificados em três categorias (alta, média e baixa prioridade). Por fim, os erros mais impactantes devem ser selecionados, pois devem ser considerados prioritariamente para redução ou eliminação dos riscos. Como principal resultado e benefício, é esperado identificar as preocupações com segurança ou riscos a serem abordados e buscar minimizar a sua recorrência. Conforme o grau de severidade, o erro ou modo de falha pode produzir riscos que afetem a segurança do técnico, o resultado do ensaio e o ambiente (PALADY, 2004).

Para que esta ferramenta seja mais eficaz, devem ser observados e considerados, alguns pontos:

- 1) Não se deve colocar todos os erros ou modos de falha possíveis na análise; devem ser considerados problemas reais, que de fato ocorram ou tenham potencial de ocorrer;
- 2) Severidade, Ocorrência e Detecção devem ser expressas de modo adequado à realidade do caso em estudo.

Portanto, devem ser listados os erros mais importantes que podem ocorrer em cada etapa do processo em estudo, seus parâmetros de severidade, ocorrência e detecção podem ser nivelados de forma qualitativa, no caso de dados quantitativos não estarem disponíveis para os erros listados (PALADY, 2004).

As funções do processo são representadas por tudo aquilo que este deve executar para satisfazer o usuário. É preciso ter cuidado para que isto seja determinado na totalidade do processo, de modo conciso, exato e sendo utilizado uma linguagem clara e direta. Portanto, deve-se realizar uma avaliação crítica das etapas levantadas, evitando também que o resultado obtido represente somente de modo genérico o processo em questão, do mesmo modo não contendo etapas repetidas ou irrelevantes. Quando todas as funções, ou etapas do processo, não são determinadas de maneira completa, tenderá a ocasionar a obtenção de uma lista incompleta de possíveis erros ou modos de falha (PALADY, 2004).

2 OBJETIVO

2.1 Objetivo geral:

Realizar a análise de risco das informações contidas nas instruções de uso fornecidas pelos fabricantes de testes rápidos para diagnóstico *in vitro* da sífilis em cumprimento à RDC 36/2015, frente aos requisitos presentes na ISO 14971:2007 e FMEA (quando aplicável).

2.2 Objetivos específicos:

- a) Selecionar as instruções de uso que acompanham os testes rápidos para sífilis recebidos para análise prévia no Laboratório de Sangue e Hemoderivados (LSH) do Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS) – Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ) no período de janeiro de 2015 a julho de 2017;
- b) Avaliar as informações contidas nas instruções de uso quanto à ausência ou presença dos requisitos da RDC 36/2015;
- c) Comparar as informações requeridas conforme tópicos aplicáveis aos testes rápidos na ISO 14971:2007 com os resultados obtidos na avaliação frente aos requisitos da RDC 36/2015;
- d) Identificar e analisar os possíveis riscos inerentes às etapas de execução dos testes rápidos, segundo as informações constantes na instrução de uso, utilizando os atributos da ferramenta de análise de risco FMEA- Análise dos Modos de Falha e seus Efeitos, quando aplicável;

3 JUSTIFICATIVA

Atualmente o país atravessa uma severa epidemia de sífilis, aliado à falta de medicação específica e ao aumento de casos de resistência ao tratamento convencional, com Penicilina G.

A utilização de testes rápidos no diagnóstico é preconizada dentro das Práticas Clínicas e Diretrizes Terapêuticas para de Doenças Sexualmente Transmissíveis do Ministério da Saúde, portanto é aplicada nos serviços de saúde do Sistema Único de Saúde e em outros estabelecimentos, com vista ao diagnóstico precoce acompanhado de tratamento a fim de evitar principalmente a sífilis congênita.

Por se tratar de metodologia utilizada em larga escala para o diagnóstico *in vitro* deve apresentar níveis conhecidos e comprovadamente baixos de riscos residuais para os profissionais que realizam os ensaios, sendo fundamental que não seja uma fonte de agravos à saúde.

Desta forma, é fundamental avaliar os possíveis riscos constantes ou não, nas instruções de uso que acompanham os testes rápidos utilizados como suporte no diagnóstico da sífilis para que se tenha a segurança de um diagnóstico preciso e precoce para o controle da transmissão e oferta de tratamento.

4 MÉTODOS

4.1 Seleção das instruções de uso dos testes rápidos para sífilis

Foram selecionadas instruções de uso de testes rápidos (imunocromatográficos) para sífilis recebidos no Laboratório de Sangue e Hemoderivados/DI/INCQS para análise prévia com vistas ao registro, no período de janeiro de 2015 a julho de 2017. A escolha do período de análise foi baseada na vigência do registro dos produtos em questão junto a ANVISA. Os produtos foram selecionados com base no caderno de registro e análise de resultados de *kits* de diagnóstico de uso *in vitro* do LSH. As instruções de uso foram obtidas por busca nos processos de análise arquivados no laboratório, no período correspondente aos testes em questão.

4.2 Análise das instruções de uso dos testes rápidos para sífilis frente RDC 36/2015

A instruções de uso foram avaliadas quanto ao cumprimento ou não aos requisitos preconizados constantes na RDC 36/2015. Como instrumento de análise foi elaborada uma planilha em Excel®, incluindo os itens presentes nos incisos I a XXIV do art. 35 da RDC 36/2015 abaixo relacionados, que devem constar na instrução de uso em língua portuguesa:

- I - Nome técnico ou nome comercial do produto;
- II - Razão social e endereço do fabricante legal, junto com um número de telefone ou fax ou endereço de sítio eletrônico onde seja possível obter assistência técnica (Serviço de Atendimento ao Consumidor);
- III - Finalidade e modo de uso do produto, incluindo indicação de que é para "uso em diagnóstico *in vitro*";
- IV - Usuário pretendido, quando aplicável;
- V - Indicações de condições de armazenamento ou de manuseio, se aplicáveis;
- VI - princípio de funcionamento do teste ou do instrumento;
- VII - Tipos de amostras ou matrizes a utilizar, quando aplicável;
- VIII - Condições para coleta, manuseio, preparo e preservação de amostras;

- IX** - Descrição do produto, incluindo os acessórios e quaisquer limitações para seu uso, como utilização de instrumento dedicado, e se aplicável, versão do *software*;
- X** - Estabilidade em uso do produto, exceto para instrumentos, incluindo condições de armazenamento após abertura de embalagens primárias, bem como condições de armazenamento e estabilidade de soluções de trabalho, quando relevante;
- XI** - Detalhes de qualquer tratamento ou manuseio dos produtos antes de estarem prontos para uso, como instalação, reconstituição, calibração, entre outros;
- XII** - Quando aplicável, recomendações para procedimentos de controle de qualidade;
- XIII** - Procedimento de ensaio, incluindo cálculos e interpretação de resultados;
- XIV** - Informação sobre substâncias interferentes ou limitações que podem afetar o desempenho do ensaio;
- XV** - Características de desempenho, tais como sensibilidade, especificidade, exatidão e precisão, exceto para instrumentos;
- XVI** - Riscos residuais identificados;
- XVII** - Intervalos de referência, quando aplicável;
- XVIII** - Quando relevante, requisitos de instalações especiais (como sala limpa) ou treinamento especial (como em segurança contra radiação) ou qualificações específicas do usuário do produto;
- XIX** - Se o produto é fornecido estéril, instruções de como agir se a embalagem estiver danificada antes do uso;
- XX** - Informação de outros produtos, materiais ou instrumentos necessários para a realização do ensaio ou reação;
- XXI** - Alertas ou precauções a serem tomadas com relação ao descarte do produto, de seus acessórios e dos consumíveis usados, incluindo riscos de infecção ou microbiológicos, ambientais e físicos;
- XXII** - Para produtos destinados a usuários leigos, as circunstâncias nas quais o usuário deve consultar um profissional de saúde;
- XXIII** - Data de emissão ou última revisão das instruções de uso e, quando apropriado, uma identificação numérica;
- XXIV** - Indicação dos termos e condições de garantia da qualidade do produto.

Os incisos julgados não aplicáveis a testes rápidos foram excluídos desta análise.

Foi avaliado o cumprimento da responsabilidade do fabricante quanto ao controle e redução dos riscos associados ao uso laboratorial destes produtos e presença de tais informações fornecidas pelo fabricante que contribuem como uma informação adicional com a finalidade de esclarecimento do usuário e evitar a ocorrência dos modos de falha e respectivos riscos associados.

4.3 Análise das instruções de uso frente a ISO 14971:2007

Foram elencadas as informações dos itens presentes no Anexo C e no Anexo H da ISO 14971:2007, que foram comparadas com os resultados da análise das instruções de uso frente aos incisos do art. 35 da RDC 36/2015 (Quadros 1 e 2).

Quadro 1 - Itens requeridos presentes no Anexo C da ISO 14971:2007 aplicáveis aos testes rápidos

Anexo C da ISO 14971:2007 Quanto às características que podem impactar na segurança
C.2.1- Uso pretendido e como o dispositivo é utilizado (É utilizado para diagnóstico e uso profissional)
C.2.4- Compatibilidade com tecidos ou fluidos corporais (deve ser compatível com a matriz utilizada)
C.2.6- Amostras são extraídas do paciente, única amostra
C.2.14- Rejeitos de substâncias
C.2.15- O dispositivo é suscetível à influências ambientais (no armazenamento e uso, como luz, temperatura, umidade e vibrações)
C.2.16- O dispositivo influencia o ambiente (gera resíduo biológico e químico)
C.2.17- Consumíveis ou acessórios estão associados ao dispositivo (demais material do kit e material necessário, mas não fornecido)
C.2.20- Se o produto tem um tempo de prateleira determinado (prazo de validade)
C.2.21- O produto ocasiona algum efeito mediante uso prolongado
C.2.23- Fatores que determinem a vida útil do dispositivo médico
C.2.24- O dispositivo é destinado a uso único
C.2.25- O descarte seguro é necessário
C.2.27- Fornecimento de informações quanto ao uso seguro
C.2.29- O uso bem sucedido do dispositivo de fatores humanos
C.2.29.2- Distrações no ambiente de execução podem ocasionar erros
C.2.29.5- O dispositivo mostra informação (visibilidade, orientação, acuidade visual do técnico)
C.2.31- Em que condições o dispositivo pode ser mal utilizado

Fonte: (Do autor, 2017).

Quadro 2 - Itens requeridos no Anexo H da ISO 14971:2007 aplicáveis aos testes rápidos

Anexo H da ISO 14971:2007 Quanto à prevenção da produção de resultados errôneos
H.4.2.2- Verificação da integridade de amostras
H.4.2.2- Remoção de fibrina e espuma
H.4.2.2- Inspeccionar materiais quanto à preservação da qualidade
H.4.2.3.1- Características de desempenho
H.4.2.3.2- Requerimentos quanto à coleta, manuseio e preparo da amostra
H.4.2.3.2- Substâncias interferentes conhecidas
H.4.2.3.2- Aviso que o uso errado pode contribuir para resultados incorretos
H.4.2.3.2- Condições clínicas inadequadas ou tipos de amostras inapropriadas
H.4.2.3.2- Requerimentos de armazenamento e prazo de validade
H.4.2.3.3- Procedimentos de controle para detectar condições que gerem resultados incorretos
H.4.2.5- Alertas, precauções e limitações

Fonte: (Do autor, 2017).

4.4 Elaboração do FMEA

Foi elaborada uma planilha em Excel® contendo colunas em que foram determinados os seguintes elementos, aplicáveis a esta análise, englobados na realização do teste rápido para sífilis em laboratório:

- a) Etapas de execução do ensaio de teste rápido conforme instruções de uso e experiência de realização do ensaio no LSH;
- b) Modos de falha/Erro de execução (erros e/ou incidentes que podem ocorrer ao longo do procedimento), levantados a partir da experiência da realização do ensaio em laboratório e outras possibilidades encontradas na literatura e instruções de uso, que podem gerar riscos ao técnico, ao resultado do ensaio ou ao ambiente;
- c) Possíveis efeitos oriundos da ocorrência dos modos de falha.

Os atributos de ocorrência, severidade e detecção não foram considerados nesta análise, pois o trabalho não tem como escopo realizar ação corretiva para eliminação ou redução dos riscos elencados, o que é uma responsabilidade exclusiva dos fabricantes, bem como a determinação das causas para estes possíveis modos de falha.

Portanto, para este trabalho, seu uso foi escolhido para apoiar a previsão de problemas ou riscos no processo de utilização de testes rápidos para o diagnóstico da sífilis em laboratório.

Foi averiguado a possibilidade de possíveis problemas ou falhas na execução dos testes rápidos em estudo a partir da experiência na realização do ensaio para diversos produtos deste tipo no LSH, assim como na literatura. A realização incorreta do ensaio ou uso inadequado do teste rápido também podem ocasionar erros geradores de riscos, sendo importante que este fator seja considerado no FMEA. Afinal, isto pode ser interpretado indevidamente como erro inerente à qualidade do produto (PALADY, 2004).

Os resultados do FMEA foram triados da seguinte forma:

- a) Distribuição dos modos de falha conforme etapa de execução do ensaio, quantificando os modos de falha para cada etapa elencada;
- b) Distribuição dos modos de falha conforme os efeitos causados. Os efeitos foram subdivididos conforme impacto na saúde, no resultado do ensaio e no meio-ambiente.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Seleção das instruções de uso dos testes rápidos para sífilis

Foram selecionadas para avaliação 17 instruções de uso de testes rápidos para o diagnóstico da Sífilis, recebidos para análise prévia no INCQS no período de janeiro de 2015 a julho de 2017. Os produtos foram selecionados com base no caderno de registro e análise de resultados de *kits* de diagnóstico de uso *in vitro* do Laboratório de Sangue e Hemoderivados. As respectivas instruções de uso foram obtidas por busca nos processos de análise arquivados no período correspondente aos testes em questão.

5.2 Análise das instruções de uso quanto aos incisos do art. 35 da RDC 36/2015

Foram avaliadas as informações contidas nas instruções de uso selecionadas, quanto ao cumprimento ou não dos requisitos constantes nos incisos I a XXIV do art. 35, do capítulo V da RDC 36/2015. De acordo com a legislação vigente as instruções de uso de produtos para diagnóstico *in vitro* devem estar em língua portuguesa e conter informação referente a todos os incisos excetuando os não aplicáveis ao produto. Os incisos considerados não aplicáveis para a análise das instruções de uso dos testes rápidos, foram:

- a) **XVII** - Intervalos de referência, quando aplicável: foi considerado não aplicável, pois os testes rápidos são ensaios qualitativos, fornecendo como resposta apenas resultados negativos ou reagentes;
- b) **XVIII**- Quando relevante, requisitos de instalações especiais ou treinamento especial ou qualificações específicas do usuário do produto: foi considerado não aplicável pois os testes rápidos são ensaios que não requerem instalações laboratoriais ou instrumentação especiais; além disto, sua execução é simples e não requiere treinamento técnico especial para sua execução;

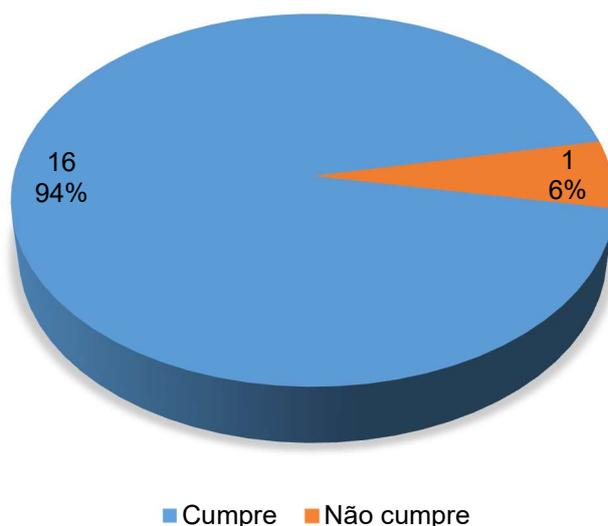
- c) **XIX**- Se o produto é fornecido estéril, instruções de como agir se a embalagem estiver danificada antes do uso: foi considerado não aplicável pois testes rápidos não são fornecidos estéreis;
- d) **XXII**- Para produtos destinados a usuários leigos, as circunstâncias nas quais o usuário deve consultar um profissional de saúde foi considerado não aplicável pois os testes rápidos em questão no estudo não estão disponíveis no mercado para este perfil de usuário.

5.3 Análise das instruções de uso frente aos incisos de I a XXIV do art. 35 da RDC Nº 36/2015

5.3.1 Idioma

Do total de 17 instruções de uso avaliadas, 16 (94%) encontravam-se na língua portuguesa e 1(6%) em língua inglesa, não cumprindo a exigência da RDC 36/2015 (Figura 4).

Figura 4 - Resultados quanto à exigência de a instrução de uso estar em língua portuguesa



Fonte: (Do autor, 2017).

Embora seja obrigatório os dizeres da instrução de uso em vernáculo, neste caso por se tratar de análise prévia, ou seja, antes do registro do produto, as

informações ainda são permitidas em outros idiomas, entretanto após o registro é obrigatório em vernáculo.

As instruções de uso foram analisadas frente aos critérios exigidos na Resolução RDC nº 36/205, incisos de I a XXIV, com exceção dos incisos XVII, XVIII, XIX e XXII.

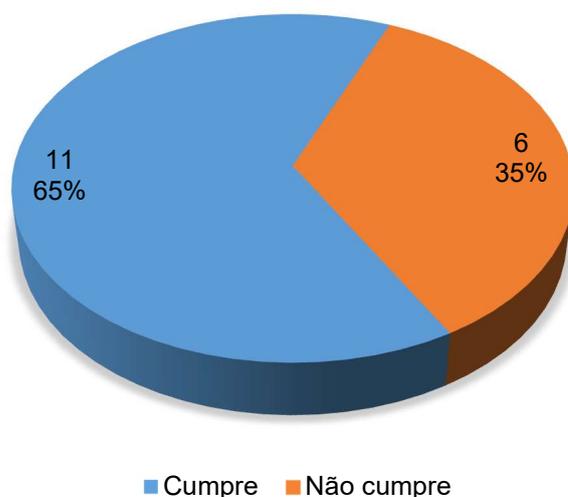
5.3.2 Inciso I: Nome técnico ou nome comercial do produto

Este inciso foi cumprido nas 17 (100%) instruções de uso analisadas. Isto demonstra que não houve falha na identificação inequívoca do produto por parte do fabricante para o qual as instruções de uso são aplicáveis.

5.3.3 Inciso II: Razão social e endereço do fabricante legal, junto com um número de telefone ou fax ou endereço de sítio eletrônico onde seja possível obter assistência técnica (Serviço de Atendimento ao Consumidor)

Foi constatado que 06 (35%) das instruções de uso avaliadas não apresentaram as informações completas referentes ao inciso em questão (Figura 5)

Figura 5 - Resultados quanto à presença de informação referente ao fabricante, incluindo o SAC



Fonte: (Do autor, 2017).

Destas 06 instruções de uso, 01 (17%) não continha nenhuma das informações requeridas e 05 (83%) não apresentaram informação referente ao SAC.

É relevante que ao buscar minimizar ou eliminar riscos, o fabricante legal obtenha informações referentes a problemas ou erros que possam ocorrer com o uso do seu produto no mercado. Para tal fim, é fundamental que o usuário tenha um canal de contato com o fabricante legal para reportar dúvidas ou problemas relacionados ao uso do produto (ISO 14971, 2007).

5.3.4 Inciso III: Finalidade e modo de uso do produto, incluindo indicação de que é para "uso em diagnóstico *in vitro*"

As 17 instruções de uso avaliadas apresentaram informações referentes à finalidade e modo de uso do produto como disposto no inciso III. Entretanto, foi observado que em 03 (18%) das instruções de uso a informação “somente para uso em diagnóstico *in vitro*” foi apresentada no tópico denominado “alertas ou precauções”, referente aos demais cuidados a serem adotadas pelo usuário do produto (Quadro 3).

Além disto, em 13 (76%), estava diretamente mencionado como finalidade o apoio ao diagnóstico da sífilis (Quadro 3), informação importante ao usuário, que corrobora para evitar interpretação equivocada do resultado do ensaio, que não deve ser considerado como diagnóstico definitivo da doença.

Quadro 3 - Modo de apresentação e qualidade de informações referentes à finalidade e modo de uso do produto

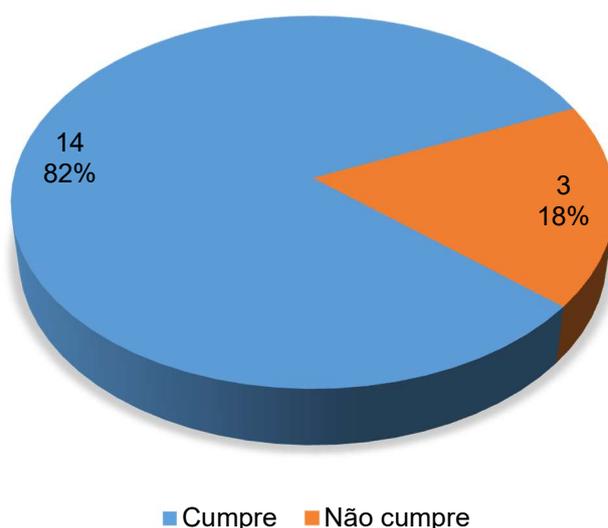
Quanto à finalidade e modo de uso	Instruções de Uso- N (%)
“Somente para uso em diagnóstico <i>in vitro</i> ” junto aos alertas e precauções	3 (18%)
Citar como finalidade o apoio ao diagnóstico da sífilis	13 (76%)

Fonte: (Do autor, 2017).

5.3.5 Inciso IV: Usuário pretendido, quando aplicável

Um total de 14 (82%) instruções de uso apresentou a informação quanto ao usuário pretendido, sendo mencionado na instrução de uso que o produto é destinado ao uso profissional para os testes rápidos em questão. A informação não estava presente em 03 (18%) instruções avaliadas (Figura 6).

Figura 6 - Resultados quanto à presença de informação referente ao usuário pretendido para o produto



Fonte: (Do autor, 2017).

Cabe ressaltar que houve diferença com relação ao tópico da instrução de uso em que as informações foram apresentadas. Neste caso, em 08 (47%) dos documentos a informação estava presente conforme recomendado no inciso III, referente à finalidade e modo de uso, em 02 (12%) a informação constava no tópico denominado “alertas ou precauções”, referente aos demais cuidados a serem adotadas pelo usuário do produto. Em 04 (23%) instruções de uso, a informação foi apresentada de ambas as formas, demonstrando com isso, que o fabricante legal tem a liberdade de apresentar seu produto da melhor forma possível, porém devem ser assegurados os incisos legais e imprescindíveis (Quadro 4).

Quadro 4 - Distribuição da informação referente ao usuário pretendido para o produto

Quanto ao usuário pretendido	Instruções de Uso- N (%)
Finalidade e Modo de Uso	8 (47%)
Alertas e Precauções	2 (12%)
Ambos os Itens	4 (23%)

Fonte: (Do autor, 2017).

Trata-se de um inciso fundamental, pois tais produtos são também utilizados em estabelecimentos de atendimento (*Point-of-Care*) direto ao paciente.

5.3.6 Inciso V: Indicações de condições de armazenamento ou de manuseio aplicáveis

O inciso V foi cumprido em todas as instruções de uso avaliadas. Entretanto, cabe ressaltar que há variabilidade das informações apresentadas.

Em 16 (94%) das instruções de uso, constavam os alertas de não utilizar o produto após o prazo de validade. Isto é uma informação relevante que corrobora com a redução do risco, visto que o desempenho e bom funcionamento do produto são garantidos pelo fabricante legal dentro do prazo de validade.

Em 07 instruções de uso (41%), havia menção direta à sensibilidade do *kit* ao calor e umidade. Esta informação pode corroborar para prevenção ao risco de mal funcionamento do teste e conseqüentemente na fidedignidade dos resultados mediante uso em condições que podem afetar o desempenho do produto. Alguns fabricantes inserem um agente dessecante na embalagem primária. Neste sentido, cabe ressaltar que 01 (6%) das instruções avaliadas havia menção de um mecanismo de mudança de coloração do dessecante para que o usuário pudesse verificar antes da realização do ensaio a preservação do teste à umidade durante o período de armazenamento. Isto é um cuidado a mais por parte do fabricante para reduzir os riscos no uso do seu produto, como também a possibilidade de distribuição seus produtos em condições ambientais adversas.

Além disto, em 11 (65%) das instruções de uso é reforçado que o produto somente deve ser retirado da embalagem primária no momento de execução do ensaio evitando, com isso, a exposição de seus produtos à temperatura e umidade inadequadas, bem como melhor garantindo a estabilidade do produto (Quadro 5).

Quadro 5 - Informações quanto ao armazenamento e manuseio do produto

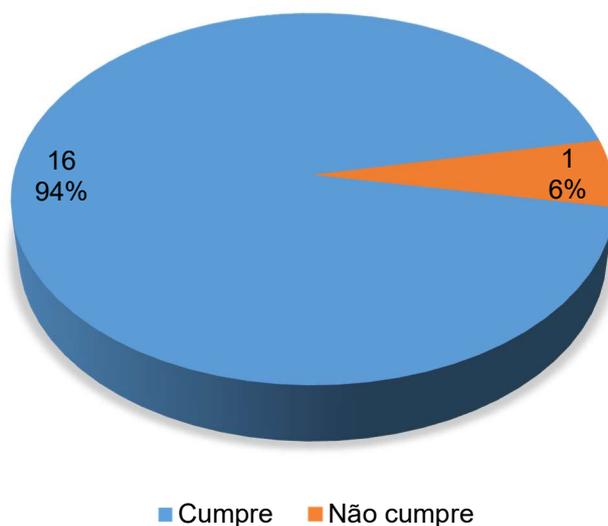
Quanto ao armazenamento e manuseio	Instruções de Uso- N (%)
Não utilizar o produto após o prazo de validade	16 (94%)
Menção direta à sensibilidade do <i>kit</i> ao calor e umidade	7 (41%)
Mecanismo para que o usuário pudesse verificar a preservação do teste à umidade	1 (6%)
Somente abrir a embalagem primária do dispositivo de teste no momento de execução do ensaio	11 (65%)

Fonte: (Do autor, 2017).

5.3.7 Inciso VI: Princípio de funcionamento do teste ou do instrumento

Uma instrução de uso (6%) não apresentou a informação exigida para este inciso (Figura 7). Entretanto, houve diversidade no conteúdo de informações apresentadas.

Figura 7 - Resultados quanto à presença de informação referente ao princípio de funcionamento



Fonte: (Do autor, 2017).

Quanto à linha controle ou controle interno do procedimento, 03 (18%) instruções de uso mencionavam no tópico referente ao princípio de funcionamento do ensaio a necessidade de invalidar o ensaio caso a linha controle não se torne visível e 10 (59%) mencionaram o aparecimento da linha controle como indicação de correto funcionamento do dispositivo de teste e correta execução do ensaio (Quadro 6). Estas informações colaboram para evitar risco. Esta informação é um fator que pode colaborar com a redução dos riscos, pois permite ampliar a possibilidade de detecção de que houve um erro de execução ao longo do ensaio ou mesmo problemas no armazenamento e conservação do *kit*.

Quadro 6 - Observações quanto ao conteúdo de informações referentes ao princípio de funcionamento do ensaio

Quanto ao princípio de funcionamento	Instruções de Uso N (%)
Linha controle foi apenas citada	1 (6%)
Linha controle não foi citada	2 (12%)
Invalidar o ensaio caso a linha controle não se torne presente	3 (18%)
Aparecimento da linha controle como indicação de correto funcionamento do dispositivo de teste e correta execução do ensaio	10 (59%)

Fonte: (Do autor, 2017).

5.3.8 Inciso VII: Tipos de amostras ou matrizes a utilizar, quando aplicável

Este inciso foi cumprido pelas 17 (100%) instruções de uso avaliadas. Este é um inciso que corrobora com a redução dos riscos, pois o desempenho do teste é validado pelo fabricante nas matrizes descritas. Logo, esta informação deve estar presente de modo direto e claro, inclusive em vários itens ao longo de todas as instruções de uso avaliadas e contribuir para eliminar a possibilidade de erro na seleção do tipo de amostra a ser testada.

5.3.9 Inciso VIII: Condições para Coleta, Manuseio, Preparo e Preservação de Amostras

Este inciso foi cumprido em 16 (94%) instruções de uso (Figura 8). Em 01 (6%) instrução de uso (6%) a informação foi considerada incompleta por não conter informações acerca da coleta da amostra. Esta informação é relevante para que a matriz de análise seja obtida da maneira adequada, conforme recomendado pelo fabricante. Cabe observar que em 01 (6%) instrução de uso, esta informação estava presente na instrução de uso no tópico referente ao procedimento de ensaio.

Figura 8 - Resultados quanto à presença de informação referente à coleta, manuseio, preparo e preservação de amostras



Fonte: (Do autor, 2017).

Quanto ao manuseio das amostras, em 02 (12%) dos documentos analisados foi mencionada a necessidade de tratar a amostra como potencialmente infectante, no entanto esta informação também foi encontrada em outras instruções de uso no tópico de alertas e precauções. Ressaltar esta questão contribui para minimizar o risco à saúde do técnico ao manusear amostras biológicas, com a necessidade de cuidados relacionados à biossegurança.

Para o preparo da amostra, em especial 11 (65%) instruções de uso destacaram os cuidados necessários para a utilização de amostras congeladas, como, por exemplo, evitar ciclos de congelamento e descongelamento, aguardar atingir a temperatura ambiente para uso e homogeneização das mesmas. A informação de que a amostra deve estar à temperatura ambiente antes da realização do ensaio esteve presente em todas as instruções de uso no item referente ao procedimento de ensaio.

5.3.10 Inciso IX: Descrição do produto e limitações para o uso

Todas as 17 (100%) instruções de uso avaliadas cumpriram este inciso, apresentando adequadamente os componentes do *kit*. Esta informação é importante para que o usuário possa detectar, por exemplo, ao verificar esta descrição, se todo material que acompanha o *kit*, necessário à realização do procedimento de ensaio, de fato constam junto ao produto.

5.3.11 Inciso X: Estabilidade em uso do produto, exceto para instrumentos, incluindo condições de armazenamento após abertura de embalagens primárias, bem como condições de armazenamento e estabilidade de soluções de trabalho, quando relevante

Todas as 17 (100%) instruções de uso avaliadas apresentaram informações referentes à estabilidade em uso. No entanto, as informações se apresentaram distribuídas de forma heterogênea nos documentos. Conforme demonstrado no Quadro 7, em 11 (65%) instruções, estas informações estavam presentes no tópico referente às informações de armazenamento, em 10 (59%), no tópico referente ao procedimento de ensaio e em 07 (41%), no tópico referente aos alertas e precauções. Esta informação é fundamental para que o produto seja utilizado de forma segura, dentro dos critérios determinados pelo fabricante, evitando com isso, o uso do produto deteriorado ou em fase de deterioração.

Quadro 7 - Distribuição das informações quanto à estabilidade em uso do produto

Quanto à estabilidade em uso	Instruções de Uso- N (%)
Informações de armazenamento	11 (65%)
Procedimento de ensaio	10 (59%)
Alertas e precauções	07 (41%)

Fonte: (Do autor, 2017).

No que diz respeito à clareza e objetividade das informações presentes nas instruções de uso (Quadro 8), estas foram apresentadas de modo heterogêneo. Em 06 (35%) instruções de uso, a informação foi fornecida de forma mais específica e direta: foi citado que melhores resultados são obtidos em até uma hora (4 – 24%) ou que o teste é estável por até uma hora à temperatura ambiente (2 – 12%). Nos demais casos, a informação foi ofertada como “utilizar imediatamente antes do ensaio” (6 – 35%), “utilizar o mais rápido possível” (2 – 12%), “permanecer lacrado até o uso” (1 – 6%) e “abrir somente no momento do uso” (1 – 6%).

Quadro 8 - Qualidade das informações fornecidas acerca da estabilidade em uso do produto

Quanto à estabilidade em uso	Instruções de Uso- N (%)
Melhores resultados são obtidos em até uma hora	4 (24%)
Estável por até uma hora à temperatura ambiente	2 (12%)
Utilizar imediatamente antes do ensaio	6 (35%)
Utilizar o mais rápido possível	2 (12%)
Permanecer lacrado até o uso	1 (6%)
Abrir somente no momento do uso	1 (6%)

Fonte: (Do autor, 2017).

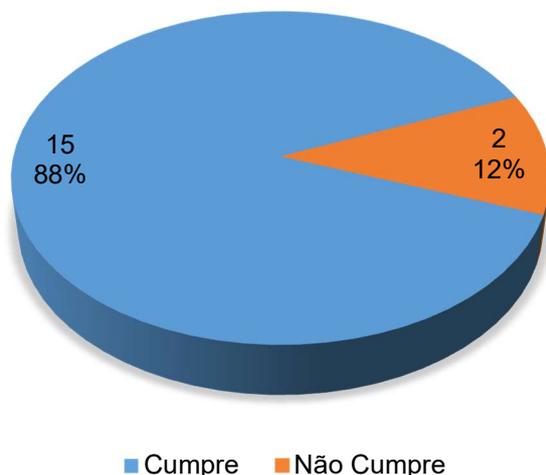
5.3.12 Inciso XI: Detalhes de qualquer tratamento ou manuseio dos produtos antes de estarem prontos para uso, como instalação, reconstituição, calibração, entre outros

Este inciso foi contemplado nas 17 (100%) das instruções de uso analisadas. No caso do teste rápido, o preparo necessário para utilização do produto envolve a necessidade de aguardar até que o produto esteja à temperatura ambiente (quando refrigerado), pois tanto a amostra quanto o *kit* devem estar nesta condição para não afetar o desempenho do teste.

5.3.13 Inciso XII: Quando aplicável, recomendações para procedimentos de controle de qualidade

Foi observado que 02 (12%) instruções de uso não apresentaram a informação referente aos procedimentos de controle de qualidade (Figura 9). Isto pode representar risco, visto a importância, em especial do controle interno do procedimento, representado pela linha controle, para verificação de realização correta do procedimento e/ou correto funcionamento do dispositivo de teste. Em 01 (6%), a foi mencionado apenas o uso de controles externos (positivo e negativo), não mencionando o procedimento de controle de qualidade interno ao dispositivo.

Figura 9 - Resultados quanto à presença de informação referente a procedimentos de controle de qualidade



Fonte: (Do autor, 2017).

Dentre outras questões importantes observadas com relação a este inciso, 11 (65%) das instruções de uso apresentaram informação completa, colocando inclusive a recomendação acerca do uso de amostras conhecidamente positivas e negativas como controle externo dos resultados, como garantia da preservação do desempenho do teste, por exemplo, entre lotes. Em 03 (18%) dos documentos analisados este detalhe não estava presente e somente a linha controle foi citada, como controle interno de procedimento.

5.3.14 Inciso XIII: Procedimento de ensaio, incluindo cálculos e interpretação de resultados

As 17 (100%) instruções de uso avaliadas cumpriram este requerimento da RDC 36/2015. Entretanto esta informação foi assim distribuída:

Dentre fatores que influenciam em especial a leitura e interpretação dos resultados (Quadro 9), 01 (6%) instrução de uso salientou a importância da posição do técnico ao observar a formação das linhas teste e controle, 02 (12%) ressaltaram realizar o teste em local iluminado, o que é importante em especial para correta visualização de resultados positivos fracos, cuja recomendação direta quanto à sua interpretação foi citada em 10 (59%) das instruções de uso analisadas. Isto é um fator relevante, visto a subjetividade da leitura do teste rápido a olho nu, e para apenas 02

(12%) dos produtos avaliados havia a possibilidade de utilização de guia de cores para interpretação dos resultados e uso de leitor eletrônico, respectivamente. Além disto, o tempo máximo para leitura e interpretação dos resultados estava presente em 16 (94%) das instruções e o momento de cronometrar o tempo para leitura de resultados em 08 (47%) delas. Quanto à rastreabilidade de resultados, 04 (24%) das instruções mencionam como parte do procedimento a necessidade de identificar o dispositivo correlacionando-o com a amostra em teste.

Quadro 9 - Conteúdo de informações presentes nas instruções de uso quanto às informações que impactam na leitura, interpretação e rastreabilidade dos resultados

Quanto à Leitura, Interpretação e Rastreabilidade de Resultados	Instruções de Uso- N (%)
Posição do técnico	1 (6%)
Realizar em local iluminado	2 (12%)
Interpretação de linhas fracas	10 (59%)
Uso de guia de cores/Leitor eletrônico	2 (12%)
Tempo máximo para leitura	16 (94%)
Cronometrar o tempo	8 (47%)
Identificar o dispositivo	4 (24%)

Fonte: (Do autor, 2017).

Dos fatores incluídos no procedimento de ensaio que influenciam o fluxo de migração do diluente e amostra ao longo da tira, 01 (6%) instrução de uso citou a recomendação de realizar o ensaio em superfície livre de vibrações e 15 (88%) citaram a necessidade de executar o ensaio em superfície plana, o que poderia influenciar o processo imunocromatográfico.

Como parte das informações do procedimento de ensaio relacionados ao diluente e amostra que podem influenciar o desempenho do teste (Quadro 10), 10 (59%) instruções de uso indicavam tanto o volume correto de amostra quanto o de diluente a serem aplicados no dispositivo. A informação quanto ao volume exato do diluente estava ausente em 07 (41%), porém tal fato não afeta a execução do ensaio pois o volume do diluente está diretamente vinculado ao volume da gota liberado pelo

conta-gotas que acompanha o diluente. Vale frisar que em 14 (82%) havia menção ou ilustração referente à posição correta para aplicação do diluente no dispositivo o que influencia diretamente o volume real aplicado, caso medido em gotas. Além disto, quanto à atenção ao volume de amostra aplicado, 05 (29%) produtos mencionaram diretamente evitar bolhas ao adicionar a amostra, sendo esta informação importante para a execução dos testes. Quanto ao preparo dos componentes do *kit* e da amostra, 9 (53%) mencionavam diretamente a faixa de temperatura em que os materiais precisam estar anteriormente à realização do ensaio para que o desempenho não seja afetado.

Quadro 10 - Informações relacionadas ao diluente, amostras e componentes do kit que podem afetar o desempenho do ensaio

Quanto ao Diluente, Amostras e Componentes Do <i>Kit</i>	Instruções de Uso- N (%)
Volume correto de amostra e diluente	10 (59%)
Falta informação sobre o volume exato do diluente	7 (41%)
Menção ou ilustração referente à posição correta para aplicação do diluente	14 (82%)
Evitar bolhas ao avolumar a amostra	5 (29%)
Faixa de temperatura desejável para amostras e componentes do <i>kit</i>	9 (53%)

Fonte: (Do autor, 2017).

5.3.15 Inciso XIV: Informação sobre substâncias interferentes ou limitações que podem afetar o desempenho do ensaio

Este inciso foi cumprido em 05 (29%) instruções de uso avaliadas, pois nestas havia informação clara sobre substâncias interferentes que foram testadas. (Figura 10).

Figura 10 - Resultados quanto à presença de Informação sobre substâncias interferentes ou limitações que podem afetar o desempenho do ensaio



Fonte: (Do autor, 2017).

Houve grande variedade na clareza de informações apresentadas referentes a este inciso nas instruções de uso (Quadro 11). Dentre informações que englobam fatores que poderiam diretamente afetar o desempenho do resultado, e conseqüentemente a fidedignidade dos resultados, informações acerca de reatividade cruzada mediante infecção por outros agentes etiológicos estavam presentes em 08 (47%) instruções de uso e o reforço quanto a necessidade de seguir instrução de uso, em 03(18%). A menção de se tratar de um ensaio qualitativo estava em 12 (65%) instruções de uso esta informação é importante, pois, deixa claro para usuário esta limitação intrínseca quanto ao resultado obtido.

Em 12 (71%) das instruções foram apresentadas informações que podem interferir na correta interpretação e leitura dos resultados e utilização da informação para o diagnóstico da doença e 14 (82%) das instruções de uso mencionavam considerar informações clínicas independentemente do resultado do ensaio e que o resultado do teste rápido não deve ser utilizado isoladamente para conclusão do diagnóstico da doença (Quadro 11).

Quadro 11 - Conteúdo de informações relacionadas a interferentes ou limitações que podem afetar o desempenho do ensaio

Quanto a interferentes ou limitações	Instruções de Uso- N (%)
Substâncias interferentes	5 (29%)
Reação cruzada	8 (47%)
Considerar informações clínicas	12 (71%)
Não utilizar isoladamente para o diagnóstico da doença	14 (82%)
Qualitativo	12 (71%)
Matrizes de Análise	11 (65%)
Seguir Instrução de Uso	3 (18%)

Fonte: (Do autor, 2017).

5.3.16 Inciso XV: Características de desempenho, tais como sensibilidade, especificidade, exatidão e precisão, exceto para instrumentos

Em todas as instruções de uso avaliadas havia informação referente a este inciso. Em 03 (18%) instruções de uso, havia informações acerca da sensibilidade e especificidade do ensaio, inclusive os valores percentuais. Em 01 (6%) instrução de uso, o valor percentual para cada um destes parâmetros não estava definido. Em 15 (88%) instruções de uso, havia informações referentes à precisão Esta informação pode contribuir para reduzir os riscos, pois ela reflete de modo claro a variação intrínseca entre lotes do produto e a influência das mudanças das condições de realização do ensaio, em especial quanto ao técnico. (Quadro 12).

Quadro 12 - Conteúdo de informações relacionadas às características de desempenho do ensaio

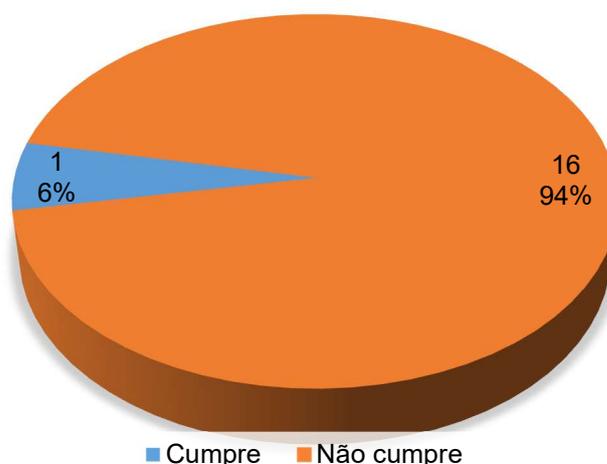
Quanto ao desempenho	Instruções de Uso- N (%)
Somente sensibilidade e especificidade, inclusive valores percentuais	3 (18%)
Sensibilidade e especificidade, sem os valores percentuais	4 (24%)
Informação acerca da precisão do ensaio	15 (88%)

Fonte: (Do autor, 2017).

5.3.17 Inciso XVI: Riscos residuais identificados

Este inciso foi cumprido em 01 (6%) instrução de uso, especificamente no tópico referente aos riscos residuais. As seguintes informações estavam presentes: importância do uso e supervisão profissional; informar paciente sobre possibilidade de resultados falso positivos ou falso negativos; considerar dados clínicos; menção quanto à fabricação não se utilizar de agente infeccioso; risco mínimo envolvendo manipulação da amostra compensado pelo benefício em testagem para sífilis (Figura 11).

Figura 11 - Resultados quanto à presença de informação referente aos riscos residuais identificados



Fonte: (Do autor, 2017).

Entretanto, nas demais instruções, havia informações quanto aos riscos residuais identificados nos tópicos referentes aos “alertas e precauções”. O conteúdo

das informações no tópico referente aos “alertas e precauções” nas instruções de uso foi variável. Em 14 (82%) instruções de uso foram mencionados cuidados com o manuseio da amostra biológica, que deve ser considerada potencialmente infectante, 14 (82%) instruções de uso mencionavam a necessidade de utilizar EPI (equipamento de proteção individual), como jaleco, luva e óculos de proteção para executar o ensaio, enquanto que 02 (12%) instruções apresentaram alerta quanto a evitar formação de aerossóis. Além disto, em 05 (29%) instruções de uso havia informação acerca do risco químico relacionado ao diluente de amostra e 05 (29%) reiteravam a importância de lavar as mãos ao terminar o ensaio, contudo tais informações são adicionais e não conferem qualquer prejuízo na execução dos testes.

Com relação aos procedimentos para incidente com a amostra biológica, 01 (6%) instrução de uso mencionou a necessidade de limpar os respingos com desinfetante, sem especificá-lo, e 02 (12%) apresentaram as recomendações completas neste sentido (Quadro 13).

Considerando as informações que podem impactar na execução do ensaio presentes no tópico de “alertas e precauções”, 5 (29%) instruções de uso reforçaram que a temperatura e umidade do ambiente podem influenciar o desempenho do ensaio, no entanto sem especificar precisamente a faixa em que o desempenho do ensaio é garantido; 4 (24%) reiteraram a importância de ler a instrução de uso e 7(41%) alertavam quanto a não utilizar o produto após o prazo de validade, pois respectivamente estas seriam as condições em que o fabricante validou e garante o bom funcionamento do ensaio. Além disto, em 2 (12%) instruções de uso foi mencionado a importância de seguir as boas práticas laboratoriais ao executar o ensaio, 8 (47%) alertavam quanto a não comer, beber ou fumar no local de execução do teste e 1 (6%) mencionava quanto à atenção para não contaminar o diluente (Quadro 14).

Quadro 13 - Conteúdo de informações relacionadas ao risco à saúde do técnico

Quanto ao risco à saúde	Instruções de Uso- N (%)
Cuidados com o manuseio da amostra biológica	14 (82%)
Necessidade de utilizar EPI	14 (82%)
Evitar formação de aerossóis	2 (12%)
Risco químico relacionado ao diluente	5 (29%)
Lavar as mãos ao terminar o ensaio	5 (29%)

Fonte: (Do autor, 2017).

Quadro 14 - Conteúdo de informações relacionadas à execução do ensaio

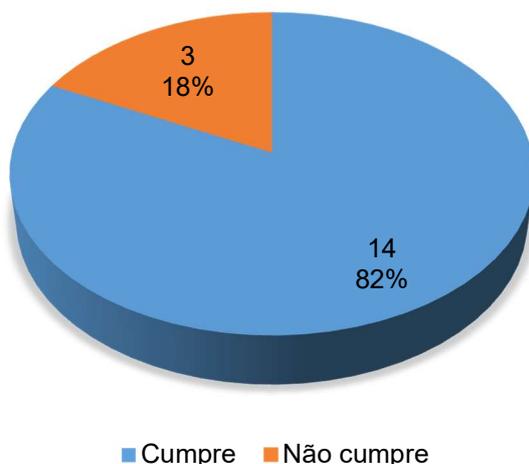
Quanto à execução do ensaio	Instruções de Uso N (%)
Temperatura e umidade do ambiente podem influenciar o desempenho do ensaio	5 (29%)
Ler a instrução de uso	4 (24%)
Não utilizar o produto após o prazo de validade	7(41%)
Seguir as boas práticas laboratoriais	2 (12%)
Não comer, beber ou fumar	8 (47%)
Evitar contaminação do diluente	1 (6%)

Fonte: (Do autor, 2017).

5.3.18 Inciso XX: informação de outros produtos, materiais ou instrumentos necessários para a realização do ensaio ou reação

Quanto às informações referentes a materiais necessários para a realização do ensaio e não fornecidos, estas foram apresentadas em 14 (82%) instruções de uso (Figura 12).

Figura 12: Resultados quanto à presença de informação referente a outros produtos, materiais ou instrumentos necessários para a realização do ensaio ou reação



Fonte: (Do autor, 2017).

5.3.19 Inciso XXI: Alertas ou precauções a serem tomadas com relação ao descarte do produto, de seus acessórios e dos consumíveis usados, incluindo riscos de infecção ou microbiológicos, ambientais e físicos

Este inciso foi cumprido por 15 (88%) instruções de uso (Figura 13). Em 01 (6%) instrução de uso, não havia informação quanto ao descarte do produto e demais materiais utilizados na execução do ensaio, bem como em 01 (6%) instrução de uso esta informação foi apresentada do seguinte modo: “siga o procedimento padrão para o descarte de amostras”.

Figura 13 - Resultados quanto à presença de informação referente aos alertas e precauções quanto ao descarte dos produtos, acessórios e consumíveis



Fonte: (Do autor, 2017).

Na análise de informações referentes a este inciso, conforme representado na Quadro 15, também foi observada divergência quanto à forma na qual as informações foram apresentadas. Em 11 (65%) instruções de uso, havia a declaração “Todos os materiais devem ser descartados conforme legislação local”, em 03 (18%) “Descontaminar e eliminar todo o material como resíduo biológico”, em 01 (6%) citou a necessidade de descartar o material do *kit* como resíduo biológico.

Esta informação requerida no inciso XXI tem correlação direta com os riscos ambientais que podem ser ocasionados sem o tratamento adequado do resíduo biológico gerado na execução do ensaio, representado não somente pelo dispositivo de teste em si, como também pelos demais materiais utilizados, como amostras, embalagem primária do dispositivo de teste e luvas.

Quadro 15 - Informações fornecidas nas instruções de uso quanto ao descarte de materiais utilizados

Quanto ao descarte de materiais	Instruções de Uso- N (%)
Todos os materiais devem ser descartados conforme legislação local	11 (65%)
Siga procedimentos padrão para o descarte de amostras	1 (6%)
Descontaminar e eliminar todo o material como resíduo biológico	3 (18%)
Descartar material do <i>kit</i> como resíduo biológico	1 (6%)
Sem informação	1 (6%)

Fonte: (Do autor, 2017).

5.3.20 Inciso XXIII: Data de emissão ou última revisão das instruções de uso e, quando apropriado, uma identificação numérica

Este inciso foi cumprido nas 14 (82%) instruções de uso analisadas (Figura 14). Dentre estas, 08 (57%) apresentaram informação completa e em 06 (43%) estava presente a data da última revisão, entretanto não havia uma identificação numérica correspondente.

Figura 14 - Resultados quanto à presença de informação referente à data de emissão ou última revisão das instruções de uso



Fonte: (Do autor, 2017).

5.3.21 Inciso XXIV: Termos e condições da garantia da qualidade do produto

Referente a este inciso, 07 instruções de uso (41%) apresentaram as informações requeridas (Figura 15).

Figura 15 - Resultados quanto à presença de informação referente aos termos e condições da garantia da qualidade do produto



Fonte: (Do autor, 2017).

Entre as 10 (59%) instruções de uso que não cumpriram este requisito da RDC 36/2015, pôde ser observada divergência no conteúdo apresentado pelos diferentes fabricantes. Em 03 (30%), a informação foi fornecida referindo-se à garantia de troca mediante condições de uso corretas, em 05 (50%), à qualidade do produto garantida mediante correto armazenamento e/ou uso até o prazo de validade. Em 02 (20%) instruções mencionaram que o produto é testado pelo Controle da Qualidade (Quadro 16), porém, trata-se de uma informação adicional, pois é de responsabilidade do fabricante a qualidade de seus produtos, quando disponibilizado no mercado nacional.

Quadro 16 - Conteúdo dos termos e condições da garantia da qualidade

Quanto aos Termos e Condições da Garantia da Qualidade	Instruções de Uso- N (%)
Testado pelo controle de qualidade	3(18%)
Garante troca mediante condições de uso corretas	5 (29%)
Garante qualidade mediante correto armazenamento e/ou uso até validade	2 (12%)

Fonte: (Do autor, 2017).

5.4 Comparação das informações requeridas conforme tópicos aplicáveis aos testes rápidos na ISO 14791:2007 com os resultados obtidos na avaliação frente aos requisitos da RDC 36/2015

As informações presentes nas instruções de uso avaliadas conforme os requisitos presentes no art. 35 da RDC 36/2015 foram comparadas com os itens aplicáveis aos testes rápidos presentes nos Anexos C (Quadros 18 e 19) e H (Quadro 18) da ISO 14971:2007.

Quadro 17 - Comparação entre os itens requeridos no Anexo C da ISO 14971:2007 e incisos do art. 35 da RDC 36/2015

Anexo C da ISO 14971:2007 Quanto à características que Podem impactar na segurança	Inciso da RDC 36/2015 (Instruções de uso- %)
C.2.1: Uso Pretendido e Como o dispositivo é utilizado (É utilizado para diagnóstico e uso Profissional)	Inciso III: Finalidade e Modo de Uso (100%) Inciso IV: Usuário Pretendido (82%)
C.2.4: Compatibilidade com tecidos ou fluidos corporais (deve ser compatível com a matriz utilizada)	Inciso VII: Tipo de amostras ou matrizes a utilizar (100%)
C.2.6: Amostras são extraídas do paciente, única amostra	Inciso VIII: Condições para coleta, manuseio preparo e preservação de amostras (94%)
C.2.14: Rejeitos de substâncias	Inciso XXI: Alertas ou precauções a serem tomadas com relação ao descarte do produto, de seus acessórios, e dos consumíveis usados, incluindo riscos de infecção ou microbiológicos, ambientais e físicos (88%)
C.2.15: O dispositivo é suscetível à influências ambientais (no armazenamento e uso, como luz, temperatura, umidade e vibrações)	Inciso V: Condições de armazenamento ou de manuseio aplicáveis (100%)
C.2.16: O dispositivo influencia o ambiente (gera resíduo biológico e químico)	Inciso XXI: Alertas ou precauções a serem tomadas com relação ao descarte do produto, de seus acessórios, e dos consumíveis usados, incluindo riscos de infecção ou microbiológicos, ambientais e físicos (88%)
C.2.17: Consumíveis ou acessórios estão associados ao dispositivo (demais material do kit e material necessário mas não fornecido)	Inciso IX: Descrição do produto, incluindo os acessórios e quaisquer limitações para seu uso (100%)
C.2.17: Consumíveis ou acessórios estão associados ao dispositivo (demais material do kit e material necessário mas não fornecido)	Inciso XX: Informação de outros produtos, materiais ou instrumentos necessários para a realização do ensaio ou reação (82%)

Continuação do quadro 17

C.2.20: Se o produto tem um tempo de prateleira determinado (prazo de validade)	Inciso V: Condições de armazenamento ou de manuseio aplicáveis (100%)
C.2.21: O produto ocasiona algum efeito mediante uso prolongado	Não é um inciso presente no art. 35 da RDC 36/2015
C.2.23 Fatores que determinem a vida útil do dispositivo médico	Inciso X: Estabilidade em uso do produto (100%)
C.2.24: O dispositivo é destinado a uso único	Não é um inciso presente no art. 35 da RDC 36/2015
C.2.25: O descarte seguro é necessário	Inciso XXI: Alertas ou precauções a serem tomadas com relação ao descarte do produto, de seus acessórios, e dos consumíveis usados, incluindo riscos de infecção ou microbiológicos, ambientais e físicos (88%)
C.2.27: Fornecimento de informações quanto ao uso seguro	Inciso XVI: Riscos residuais identificados (6%)
C.2.29: O uso bem sucedido do dispositivo é dependente de fatores humanos	Inciso XIII: Procedimento de ensaio, incluindo cálculos e interpretação dos resultados (100%)
C.2.29.2: Distrações no ambiente de execução podem ocasionar erros	Não é um inciso presente no art. 35 da RDC 36/2015
C.2.29.5: O dispositivo mostra informação (visibilidade, orientação, acuidade visual do técnico)	Inciso XIII: Procedimento de ensaio, incluindo cálculos e interpretação dos resultados (100%)
C.2.31: Em que condições o dispositivo pode ser mal utilizado	Não é um inciso presente no art. 35 da RDC 36/2015

Fonte: (Do autor, 2017).

Quadro 18 - Comparação entre os itens requeridos no Anexo H da ISO 14971:2007 e incisos do art. 35 da RDC 36/2015

Anexo H da ISO 14971:2007 Quanto à prevenção da produção de resultados errôneos	RDC 36/2015
H.4.2.2. Verificação da integridade de amostras	Inciso XIV: Interferentes ou limitações que podem afetar o desempenho do ensaio (29%)
H.4.2.2: Remoção de fibrina e espuma	Inciso VIII: Condições para coleta, manuseio e preparo e preservação de amostras (94%)
H.4.2.2: Inspeccionar materiais quanto à preservação da qualidade	Não é um inciso presente no art. 35 da RDC 36/2015
H.4.2.3.1: Características de desempenho	Inciso XV: Características de desempenho (100%)
H.4.2.3.2: Requerimentos quanto à coleta, manuseio e preparo da amostra	Inciso VIII: Condições para coleta, manuseio e preparo e preservação de amostras (94%)
H.4.2.3.2: Substâncias interferentes conhecidas	Inciso XIV: Interferentes ou limitações que podem afetar o desempenho do ensaio (29%)
H.4.2.3.2: Aviso que o uso errado pode contribuir para resultados incorretos	Não é um inciso presente no art. 35 da RDC 36/2015
H.4.2.3.2: Condições Clínicas inadequadas ou tipos de amostras inapropriadas	Inciso XIV: Interferentes ou limitações que podem afetar o desempenho do ensaio (29%)
H.4.2.3.2: Requerimentos de armazenamento e prazo de validade	Inciso V: Condições de armazenamento ou de manuseio aplicáveis (100%)
H.4.2.3.3: Procedimentos de controle para detectar condições que gerem resultados incorretos	Inciso XII: Recomendações para procedimentos de controle de qualidade (88%)
H.4.2.5: Alertas, precauções e Limitações	Inciso XIV: Interferentes ou limitações que podem afetar o desempenho do ensaio (29%)

Fonte: (Do autor, 2017).

Ao comparar os itens da ISO 14971:2007 frente aos incisos do art. 35 da Resolução RDC nº 36/2015, foi possível observar 29 itens da ISO 14971:2007 aplicáveis a análise de risco dos testes rápidos. Dentre estes, 06 (21%) não

apresentaram inciso equivalente no art. 35 da RDC 36/2015, destacados em vermelho no Quadro 19. Entretanto, cabe observar os seguintes pontos:

- 1) O Item **C.2.24** da ISO está presente como requisito de rotulagem secundária de produtos para diagnóstico *in vitro*, no inciso XIV (“quando relevante, se o produto é de uso único e se existe risco potencial de reuso, indicação de tal fato”) do Parágrafo Primeiro do art. 34. Também é um requisito presente no Inciso I (“descrição do produto, contendo os dados abaixo relacionados”) do art. 29 (“O dossiê técnico deve incluir as seguintes informações, de acordo com a classe de risco”);
- 2) O Item **H.4.2.2** foi contemplado em 01 (6%) instrução de uso, embora não seja uma exigência presente no art. 35 da RDC 36/2015.

Além disto, dentre os 23 (79%) incisos equivalentes no art. 35 da RDC 36/2015, 10 (44%) foram contemplados em todas as instruções de uso avaliadas.

5.5 ANÁLISE DA INSTRUÇÃO DE USO UTILIZANDO O FMEA

Foi elaborada planilha em Excel® (Anexo 2) contendo de modo claro e objetivo 09 etapas de execução de testes rápidos para sífilis conforme procedimento realizado no LSH, de acordo com as informações presentes nas instruções de uso em geral, a saber:

- a) Separar amostras e componentes do kit, conforme recomendado na instrução de uso;
- b) Abrir a embalagem primária que contém o dispositivo de teste;
- e) Identificar o dispositivo de teste conforme amostra que será aplicada;
- d) Pipetar a amostra, aplicando-a no local adequado do dispositivo de teste, conforme indicado nas instruções de uso;
- e) Adicionar o diluente de amostra, quando aplicável;
- f) Cronometrar o tempo necessário para a leitura dos resultados;
- g) Obtenção e leitura dos resultados;
- h) Registro de resultados;
- i) Descartar os dispositivos de teste, diluente e embalagem primária, conforme preconizado na instrução de uso.

Foram identificadas 9 etapas básicas para a execução do ensaio e 42 modos de falha ou prováveis erros relacionados ao operador, ao resultado do teste ou ao meio ambiente.

5.5.1 Distribuição dos modos de falha conforme etapa de realização do ensaio

A distribuição dos modos de falha conforme as etapas de realização do ensaio foi obtida (Quadro 17). Foi possível observar que a etapa que apresentou o maior número de modos de falha (11 - 26%) ou erros possíveis foi a obtenção e leitura dos resultados, enquanto a menor quantidade de erros ou modos de falha possíveis (2 - 5%) foi observada para as etapas de abrir o dispositivo de teste e cronometrar o tempo para a leitura dos resultados. Foi observado que para estas duas etapas foram ofertadas informações nas instruções de uso visando otimizar a prevenção de riscos (Quadro 9). Deste modo, o conteúdo das informações ofertadas nas instruções é relevante para a redução dos riscos.

Quadro 19 - Distribuição dos modos de falha por etapa de execução do teste rápido

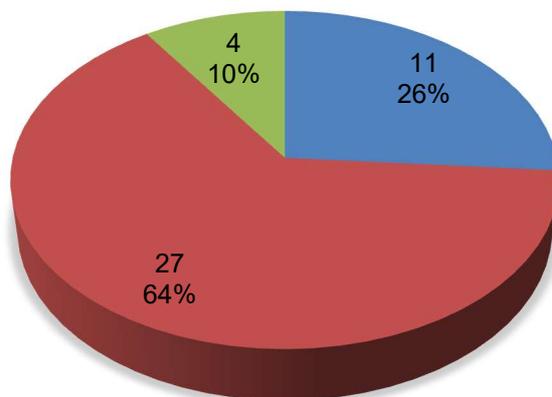
Etapa de execução do ensaio	Modos de falha identificados N (%)
Separar amostras e componentes do kit, preparando conforme recomendado na instrução de uso	4 (10%)
Romper a embalagem primária que contém o dispositivo de teste	2 (5%)
Identificar o dispositivo de teste conforme amostra que será aplicada no mesmo	3 (7%)
Pipetar a amostra, aplicando-a no local adequado do dispositivo de teste, conforme indicado nas instruções de uso	7 (17%)
Adicionar o diluente de amostra	5 (12%)
Cronometrar o tempo necessário para a leitura dos resultados	2 (5%)
Obtenção e leitura dos resultados	11 (26%)
Registro de resultados	3 (7%)
Descartar os dispositivos de teste, diluente e embalagem primária	5 (12%)

Fonte: (Do autor, 2017).

5.5.2 Distribuição dos efeitos dos erros ou modos de falha

Os efeitos dos possíveis erros ou modos de falha elencados na elaboração do FMEA foram distribuídos conforme o impacto causado (Figura 16).

Figura 16 - Resultados quanto aos efeitos dos erros ou modos de falha



■ Impacto na saúde do técnico ■ Impacto no resultado do ensaio
■ Impacto ambiental

Fonte: (Do autor, 2017).

Foi observado que os possíveis riscos associados aos resultados (27 – 64%) estão presentes em maioria o que corrobora com o fato de que o conteúdo das informações ofertadas nas instruções é relevante para a redução dos riscos, visto que as informações contidas nelas são fundamentais para a correta execução do ensaio (Quadros 9 e 10).

Quanto ao técnico, observou-se que existem possibilidades de riscos (11 – 26%), entretanto nas instruções de uso foram ofertadas informações que podem contribuir para reduzir ou eliminar estes riscos. (Quadro 13).

Os riscos de impacto ambiental (4 – 10%) estão em minoria, associados somente a uma etapa da execução do ensaio em especial, o descarte do material utilizado no ensaio. Entretanto, há informações contidas nas instruções de uso que possam eliminar ou reduzir estes riscos.

6 CONCLUSÃO

A partir dos resultados obtidos no presente trabalho, foi possível concluir os seguintes pontos:

- 1) As instruções de uso avaliadas não apresentaram em sua totalidade as informações requeridas ou recomendadas pelos incisos do art. 35 da RDC 36/2015. Houve divergência no conteúdo das informações buscadas nas instruções de uso, o que foi um fator que dificultou a avaliação das mesmas quanto ao cumprimento dos incisos do art. 35 da RDC 36/2015;
- 2) A comparação do cumprimento das instruções de uso quanto aos requerimentos presentes no art. 35 da RDC 36/2015 com os itens equivalentes que constam nos Anexos C e H da ISO 14971:2007 corroborou com a possibilidade de eliminação e redução dos riscos a partir das informações contidas nas instruções de uso;
- 3) A elaboração e análise dos resultados do FMEA possibilitou elencar possíveis riscos ao técnico, ao resultado do ensaio e às instruções de uso, que em geral são cobertos pelas exigências e recomendações da Legislação Vigente conforme levantado na análise das mesmas frente ao art. 35 da RDC 36/2015 e comparação com os itens do Anexo C e H da ISO14971:2007;

Deste modo, as informações contidas nas instruções de uso podem contribuir de modo significativo para eliminação ou redução dos riscos associados à execução do ensaio.

REFERÊNCIAS

- ABREU, M. M. V. **Produtos para diagnóstico de uso *in vitro* no Brasil**: uma avaliação do cenário na ANVISA dos últimos cinco anos (2004-2008). 2009. 68f. Trabalho de Conclusão de Curso (Especialista em Vigilância Sanitária) - Escola Nacional de Saúde Pública, Diretoria Regional de Brasília, Fundação Oswaldo Cruz, Brasília, 2009.
- ANSBRO, E. M. et al. Introduction of syphilis point-of-care tests, from pilot study to national programme implementation in zambia: a qualitative study of healthcare workers. **PLoS One**, California, v.10, n.6, jun. 2015. Disponível em: <<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0127728>>. Acesso em: 02/06/2017
- BALLARD, R.; HOOK, E. W. Syphilis. In: UNEMO, M. **Laboratory diagnosis of sexually transmitted infections, including human immunodeficiency vírus**. Geneva: WHO Press, 2013. p. 107-130. Disponível em: <www.who.int>. Acesso em: 02/06/2017
- BRASIL. Lei nº 5.991, de 17 de dezembro de 1973. Dispõe sobre o controle sanitário do comércio de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos, e dá outras providências. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**. Brasília, 1973. Disponível em: <[http://www2.camara.leg.br/legin/fed/lei/1970-1979/lei-5991-17-dezembro-1973-358064-norma-atualizada-pl.pdf](http://www2.camara.leg.br/legin/fed/lei/1970-1979/lei-5991-17-dezembro-1973-358064-norma-1973-358064-norma-atualizada-pl.pdf)>. Acesso em: 02/06/2017
- CHENG, C. et al. Introduction to *in vitro* diagnostic devices. In: Cheng, C. et al. In: ***In vitro* diagnostic devices: introduction to current point-of-care diagnostic devices**. Suíça: Springer, 2016. p. 1-12. Disponível em: <www.springer.com>. Acesso em: 02/06/2017
- _____. Lei nº 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. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**. Brasília, 1976. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/L6360.htm>. Acesso em: 02/06/2017
- _____. Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990. Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**. Brasília, 1990. Disponível em: <<http://www.saude.mg.gov.br/images/documentos/Lei%20Federal%20N%208080%201990.pdf>>. Acesso em: 02/06/2017.

_____. Lei nº 9.782 de 26 de janeiro de 1999. Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**. Brasília, 1999. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/L9782.htm>. Acesso em: 02/06/2017

_____. Decreto Nº 79.094, de 5 de janeiro de 1977. Regulamenta a Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, que submete a sistema de vigilância sanitária os medicamentos, insumos farmacêuticos, drogas, correlatos, cosméticos, produtos de higiene, saneamento e outros. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**. Brasília, 1999. Disponível em: <<http://www2.camara.leg.br/legin/fed/decret/1970-1979/decreto-79094-5-janeiro-1977-428252-publicacaooriginal-1-pe.html>>. Acesso em: 02/06/2017

_____. Decreto nº 74.170, de 10 de junho de 1974. Regulamenta a Lei número 5.991, de 17 de dezembro de 1973, que dispõe sobre o controle sanitário do comércio de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**. Brasília, 1974. Disponível em: <<https://presrepublica.jusbrasil.com.br/legislacao/109691/decreto-74170-74>>. Acesso em: 02/06/2017

_____. Decreto nº decreto nº 8.077, de 14 de agosto de 2013. Regulamenta as condições para o funcionamento de empresas sujeitas ao licenciamento sanitário, e o registro, controle e monitoramento, no âmbito da vigilância sanitária, dos produtos de que trata a Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, e dá outras providências. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**. Brasília, 2013. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2011-2014/2013/decreto/d8077.htm>. Acesso em: 02/06/2017

_____. Resolução RDC nº 185, de 17 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] República Federativa do Brasil**. Brasília, 2001. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/anvisalegis/resol/2001/185_01rdc.htm>. Acesso em: 02/06/2017

_____. Resolução RDC nº 206, de 17 de novembro de 2006. Estabelece Regulamento Técnico de Produtos para Diagnóstico de uso *in vitro* e seu Registro, Cadastramento, e suas alterações, revalidações e cancelamento. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**. Brasília, 2006. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2006/rdc0206_17_11_2006.html>. Acesso em: 02/06/2017

_____. Resolução RDC nº 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] República Federativa do Brasil**. Brasília, 2015. Disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2862781/RDC_36_2015_COMP.pdf/7c073709-b482-4493-b486-16e9940b1665?version=1.0>. Acesso em: 02/06/2017

_____. Portaria SVS nº 08 de 23 de janeiro de 1996. Dispõe sobre o registro de produtos para diagnóstico de uso *in vitro* na Secretaria de Vigilância Sanitária. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**. Brasília, 1996. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/anvisaegis/portarias/08_96.htm>. Acesso em: 02/06/2017

BRISTOW, C. C. et al. A review of recent advances in rapid point-of-care tests for syphilis. **Sexual Health**, Los Angeles, v.12, p. 119-125, jan. 2015. Disponível em: <<https://doi.org/10.1071/SH14166>>. Acesso em: 02/06/2017

BRISTOW, C. C. et al. Dual rapid lateral flow immunoassay fingerstick wholeblood testing for syphilis and HIV infections is acceptable and accurate, Port-au-Prince, Haiti. **BMC Infectious Diseases**, California, v.16, n.302, 2016. Disponível em: <<https://doi.org/10.1186/s12879-016-1574-3>>. Acesso em: 02/06/2017

INTERNATIONAL ORGANIZATION FOR STANDARDIZATION. **ISO 14971**: medical Devices – Application of Risk Management to Medical Devices. Geneva, 2007.

KAY, N. S. et al. State of the art syphilis diagnostics: rapid point-of-care tests. **Expert Review of Anti-infective Therapy**, Londres, v. 12, n.1, p. 63-73, 2014. Disponível em: <<http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1586/14787210.2014.860356>>. Acesso em: 02/06/2017

PALADY, P. **FMEA análise dos modos de falha e efeitos – prevenindo e prevenindo problemas antes que ocorram**. 3. ed. São Paulo: Instituto IMAM, 2004.

PLEBANI, M. Does POCT reduce the risk of error in laboratory testing? **Clinica Chimica Acta**, Padova, n.404, p. 59–64, mar. 2009. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.cca.2009.03.014>>. Acesso em: 02/06/2017

ANEXO 1: DEFINIÇÕES DA ISO 14971:2007 PERTINENTES À ANÁLISE DE RISCO

- Documento acompanhante: que acompanha o dispositivo, contendo informações para instalação, uso e manutenção, usuário e segurança especialmente. Por exemplo, as instruções de uso que acompanham os *kits* para diagnóstico *in vitro*.
- Dano: lesão física ou prejuízo à saúde humana, propriedade e ambiente;
- Perigo: causa em potencial de danos;
- Situação perigosa: circunstância de exposição a perigos;
- Uso Pretendido: uso para o qual produto, processo ou serviço é destinado conforme especificações, instruções e informações fornecidas pelo fabricante;
- Produto Médico para diagnóstico *in vitro*: produto destinado à análise de amostras provenientes do corpo humano para obtenção de informação para diagnóstico, monitoramento e compatibilidade;
- Ciclo de Vida: Todas as fases englobadas na vida útil do dispositivo em questão, da concepção inicial (projeto) ao descarte;
- Riscos residuais: riscos que permanecem após medidas de controle;
- Risco: Combinação da probabilidade da ocorrência de dano e sua severidade;
- Análise de riscos: uso sistemático de informações para identificar perigos e estimar riscos.
- Avaliação de Riscos: Processo que engloba análise e "quantificação" dos riscos;

- Controle dos Riscos: decisões e medidas redução ou manutenção de riscos a níveis específicos;
- Estimação do risco: determinação da probabilidade de ocorrência e severidade de danos;
- Avaliação de Risco Comparação do risco estimado a partir de dado critério para determinar a sua aceitabilidade;
- Segurança: ausência de riscos inaceitáveis;
- Severidade: relacionada à consequência de um perigo

ANEXO 2: FMEA PARA ETAPAS DE EXECUÇÃO DO TESTE RÁPIDO

Etapas de realização do teste	Modo de falha /erro de execução	Efeito
Separar amostras e componentes do kit, preparando conforme recomendado na instrução de uso	Não utilizar EPI adequado	Maior probabilidade de contato acidental com amostra ou componente do <i>kit</i>
	Utilizar a amostra sem o preparo adequado	Possível alteração no desempenho do teste
	Utilizar componente do kit sem o preparo adequado	Possível alteração no desempenho do teste
	Utilizar amostra de matriz diferente da qual o teste é destinado	Possível alteração no desempenho do teste
Romper a embalagem primária que contém o dispositivo de teste	Não utilizar EPI adequado	Maior probabilidade de contato acidental com amostra ou componente do <i>kit</i>
	Romper a embalagem primária e não realizar o teste imediatamente	Possível alteração no desempenho do teste
Identificar o dispositivo de teste conforme amostra que será aplicada no mesmo	Não utilizar EPI adequado	Maior probabilidade de contato acidental com amostra ou componente do <i>kit</i>
	Identificar erroneamente o dispositivo de teste	Perda de rastreabilidade dos resultados
	Não identificar o dispositivo de teste	Perda de rastreabilidade dos resultados
Pipetar a amostra, aplicando-a no local adequado do dispositivo de teste, conforme indicado nas instruções de uso	Adicionar volume superior ao especificado na instrução de uso	Possível alteração do resultado
	Adicionar volume inferior ao especificado na instrução de uso	Possível alteração do resultado
	Não aplicar amostra	Perda do dispositivo e repetição do teste
	Derramamento acidental de amostra	Contato do técnico com amostra potencialmente infectante
	Não utilizar EPI adequado	Maior probabilidade de contato acidental com amostra ou componente do <i>kit</i>
	Aplicar amostra diferente da identificada no dispositivo de teste	Perda de fidedignidade do resultado
	Corrida iniciada antes da adição do diluente	Possível perda de fidedignidade dos resultados
Adicionar o diluente de amostra	Adicionar volume superior ao especificado	Possível perda de fidedignidade dos resultados
	Adicionar volume inferior ao especificado	Possível perda de fidedignidade dos resultados
	Vazamento de diluente	Contato acidental do operador com o diluente
	Não utilizar EPI adequado	Maior probabilidade de contato acidental com amostra ou componente do <i>kit</i>
	Não adicionar o diluente	Não ocorre a corrida e há perda do dispositivo

Cronometrar o tempo necessário para a leitura dos resultados	Não acionar o cronômetro	Perda do dispositivo e repetição do teste
	Não utilizar EPI adequado	Maior probabilidade de contato acidental com amostra ou componente do <i>kit</i>
Obtenção e leitura dos resultados	Realizar a leitura após decorrido o tempo máximo para leitura dos resultados ideal	Perda de fidedignidade do resultado
	Ler os resultados com aparecimento de linha fraca na região teste como positivos fracos, quando são na verdade negativos	Interpretação errada do resultado
	Ler os resultados com aparecimento de linha fraca na região teste como negativos, quando são na verdade reagentes	Interpretação errada do resultado
	Ausência da linha controle	Resultado inválido
	Ausência da linha teste em amostras positivas	Resultado não fidedigno
	Presença da linha teste em amostras negativas	Resultado não fidedigno
	Corrida incompleta	Não ocorre a corrida e há perda do dispositivo
	Aparecimento de rastro colorido na porção sensibilizada do dispositivo de ensaio	Pode atrapalhar a interpretação de resultados
	Não absorção total do diluente de amostra após o tempo de incubação	Pode atrapalhar a interpretação de resultados
	Aparecimento incompleto da linha controle ou teste	Perda do dispositivo e repetição do teste
Registro de resultados	Não utilizar EPI adequado	Maior probabilidade de contato acidental com amostra ou componente do <i>kit</i>
	Registrar amostras com resultado negativo como positivas	Perda de fidedignidade do resultado
	Registrar amostras com resultado reagente como negativas	Perda de fidedignidade do resultado
Descartar os dispositivos de teste, diluente e embalagem primária	Não utilizar EPI adequado	Maior probabilidade de contato acidental com amostra ou componente do <i>kit</i>
	Descartar dispositivo de teste em lixo para resíduo comum	Contaminação ambiental pelo descarte incorreto de resíduo
	Descartar diluente de amostra em lixo para resíduo comum	Contaminação ambiental pelo descarte incorreto de resíduo
	Descartar a embalagem primária em lixo para resíduo comum	Contaminação ambiental pelo descarte incorreto de resíduo
	Descartar amostra em lixo para resíduo comum	Contaminação ambiental pelo descarte incorreto de resíduo