

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM VIGILÂNCIA SANITÁRIA
INSTITUTO NACIONAL DE CONTROLE DE QUALIDADE EM SAÚDE
FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ

Natália Helena de Azevedo Oliveira

**CONTROLE FÍSICO DE BOLSAS DE SANGUE: AVALIAÇÃO RETROSPECTIVA,
IMPLEMENTAÇÃO DE NOVOS MÉTODOS E DISCUSSÃO REGULATÓRIA**

Rio de Janeiro

2019

Natália Helena de Azevedo Oliveira

CONTROLE FÍSICO DE BOLSAS DE SANGUE: AVALIAÇÃO RETROSPECTIVA,
IMPLEMENTAÇÃO DE NOVOS MÉTODOS E DISCUSSÃO REGULATÓRIA

Monografia apresentada ao Curso de Residência Multiprofissional em Saúde na Área de Vigilância Sanitária com Ênfase na Qualidade de Produtos, Ambientes e Serviços, do Programa de Pós-Graduação em Vigilância Sanitária, do Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, da Fundação Oswaldo Cruz, como requisito para a obtenção do título de Especialista por ter concluído o Curso de Residência Multiprofissional em Saúde na Área de Vigilância Sanitária com Ênfase na Qualidade de Produtos, Ambientes e Serviços.

Tutora: Dra. Michele Feitoza Silva

Preceptora: Ma. Renata de F. Dalavia Vale

Rio de Janeiro

2019

Catálogo na Fonte

Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde

Biblioteca

Oliveira, Natália Helena de Azevedo

Controle físico de bolsas de sangue: avaliação retrospectiva, implementação de novos métodos e discussão regulatória. . / Natália Helena de Azevedo Oliveira. - Rio de Janeiro: INCQS/FIOCRUZ, 2019.
78 f. : il.

Monografia (Programa de Residência Multiprofissional em Saúde na Área de Vigilância Sanitária com Ênfase na Qualidade de Produtos, Ambientes e Serviços) - Programa de Pós-Graduação em Vigilância Sanitária, Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2019.

Tutora: Dra. Michele Feitoza Silva.

Preceptora: Ma. Renata de Freitas Dalavia Vale.

1. Bolsa de sangue. 2. Controle de qualidade. 3. Vigilância Sanitária.

Physical control of blood bags: retrospective evaluation, implementation of new methods and regulatory discussion

Natália Helena de Azevedo Oliveira

**CONTROLE FÍSICO DE BOLSAS DE SANGUE: AVALIAÇÃO RETROSPECTIVA,
IMPLEMENTAÇÃO DE NOVOS MÉTODOS E DISCUSSÃO REGULATÓRIA**

Monografia apresentada ao Curso de Residência Multiprofissional em Saúde na Área de Vigilância Sanitária com Ênfase na Qualidade de Produtos, Ambientes e Serviços, do Programa de Pós-Graduação em Vigilância Sanitária, do Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, da Fundação Oswaldo Cruz, como requisito para a obtenção do título de Especialista por ter concluído o Curso de Residência Multiprofissional em Saúde na Área de Vigilância Sanitária com Ênfase na Qualidade de Produtos, Ambientes e Serviços.

Aprovado em ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

Silvana do Couto Jacob (Doutora)
Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde/FIOCRUZ

José Luiz Neves de Aguiar (Doutor)
Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde/FIOCRUZ

Lilian de Figueiredo Venâncio (Mestra)
Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde/FIOCRUZ

Carolina Mesquita de Carvalho (Mestra)
Universidade Federal Fluminense

Para todos que amam e buscam a Verdade.

“O bom *Deus* não poderia me *inspirar* sonhos *irrealizáveis*.”
Santa Teresinha do menino Jesus.

AGRADECIMENTO

O que me trouxe a Fiocruz foi um discernimento baseado no amor, no apoio e em palavras da minha família e dois amigos. Para mim foi uma grande surpresa chegar aqui e descobrir que o lindo castelo que sempre vi quando passava pela porta era alicerçado no amor que homem sentiu pelo conhecimento. Surpresa maior tive ao andar pelos corredores e ao conhecer pessoas aleatórias e perceber a maior concentração de pessoas envolvidas pelo que fazem que já tive o prazer de trabalhar. Penso que a intensão inicial de construir algo por amor acaba por inspirar esse amor ao conhecimento até hoje.

Sendo assim, agradeço primeiramente a Deus pelo dom do conhecimento e pela oportunidade de conhecer tudo que me foi apresentado até hoje. Um agradecimento especial à Santa Teresinha do Menino Jesus, que durante sua vida discerniu que os sonhos que sonhava passavam pela vontade de Deus para sua vida. Essa frase dita por meu amigo a mim ecoou minha alma e me fez perceber que a Fiocruz tinha parte no meu coração e que aqui morava o próximo passo que daria profissionalmente.

Aos meus pais e irmãos que sempre me inspiraram a nutrir amor por tudo que eu faço e sempre me deram liberdade para fazer minhas escolhas, vejo cada dia com mais nitidez, que liberdade é pré-requisito para o amor.

Agradeço aos meus amigos, Edinalva e Felipe, que me acompanharam no meu momento de escolha pela Fiocruz e me ajudaram a perceber que essa alternativa tinha a ver com minha essência e ao que Deus me pedia naquele momento.

Agradeço aos familiares e amigos próximos que entendem minhas frequentes ausências físicas e nutrem por mim sentimento singelo e sincero. A fidelidade coroa o amor. Ter vocês comigo, no decorrer dos anos, enchem minha vida de sentido e felicidade.

Agradeço ao INCQS pelo programa de residência que me acolheu, como também todos os profissionais que participam da organização desse programa. Devido às atividades desempenhadas no decorrer desses dois anos precisei por muitas vezes de esclarecimentos e sempre fui tratada com muita cortesia por todos os envolvidos.

Agradeço ao Setor de Artigos de Saúde que me recebeu:

Michele, por ser essa chuva de ideias e pelo direcionamento desse trabalho.

Renata, pela parceria de sempre. É muito bom saber que temos com quem contar e quando a pessoa tem características que admiramos tudo fica mais fácil. Você trouxe beleza e organização para o meu trabalho. Sua presença deixou a execução deste trabalho mais leve e feliz. Obrigada!

Anna, pelos papos, caronas, pelo Pão de Santo Antônio, pelas orações, sorrisos, carinho e torcida!

Lilian, pela profissional que é. Sua preocupação em nos ensinar e fazer tudo da melhor forma possível nos motiva!

Layz, por todas as cores e formatos que trouxe para minha vida profissional. Obrigada pelas explicações técnicas, ouvidos atentos, papos acadêmicos e filosóficos, pela companhia de sempre.

Aline, rainha da bancada, obrigada pelas discussões acadêmicas que brotaram dos assuntos mais aleatórios. Você deixou os meus dias levemente mais felizes!

Jonas, por ser um profissional completo e responsável.

Patrick, rei da bancada. Memória e agilidade notáveis!

Larissa, por suas apresentações espetaculares. Que presença de palco!

Mariana, sorriso sempre presente, sempre disponível a ajudar.

Luana, por esse amor pelo trabalho e vontade de fazer tudo da melhor forma possível.

Lidiane, pelo perfil profissional e maturidade que saltam aos olhos.

Danilo, pelo grande coração e amor aos estudos.

Gleyce, por todas as dúvidas tiradas, pelo esforço em me acalmar e explicar todos os passos da residência.

Cristóvão, pela ajuda nos ensaios realizados nesse trabalho e pela torcida.

Rosângela, pelo carinho dedicado e pelo incentivo de sempre.

Barbara, pelas conversas e apoio.

Angélica, pela grande força que demonstrou ter. Admiro muito suas escolhas!

Gabrielle, pela apresentação mais surpreendente que eu vi no INCQS neste período em que estive aqui. Você foi maravilhosa!

Aos amigos de turma, profissionais de diferentes áreas que amadureceram minha visão a respeito de múltiplos assuntos e me fizeram viver essa experiência de uma saúde pensada de forma multi. Agraço, em especial, à Rafaela Amaral e a

Juliana, que fizeram estágio comigo na Subvisa e com quem tive o prazer de trabalhar um pouquinho mais. Meninas, vocês são ótimas profissionais. Agradeço por todo conhecimento que me proporcionaram.

Aos professores do programa de residência. As aulas foram essenciais para amadurecer meu olhar a respeito da Vigilância Sanitária. Amar também é uma arte de conhecer limites e continuar a admirar. Vocês foram essenciais para que essa experiência fosse completa para mim.

RESUMO

O Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde é um ente federal que oferece suporte às ações de vigilância sanitária. Dentre os produtos avaliados, tem-se as bolsas de sangue que são submetidas na modalidade de análise prévia, conforme estabelecido pela Resolução RDC nº 35 de 2014, da Anvisa. O objetivo do estudo foi discutir o controle da qualidade com enfoque nos ensaios físicos através da avaliação retrospectiva das análises realizadas no Instituto, propor a implementação de novos parâmetros de controle, discutir se estes são imprescindíveis para a qualidade de bolsas de sangue e submetê-los aos compêndios oficiais relacionados ao produto. Na etapa inicial realizou-se a avaliação retrospectiva dos resultados analíticos dos ensaios físicos de permeabilidade ao vapor, pH, volume da solução disponíveis no Sistema de Gerenciamento de Amostras Laboratoriais no período de 2011 a 2017. Esta etapa permitiu traçar o perfil dos produtos registrados no país e deste selecionar as amostras para o estudo de implementação de novos parâmetros de controle pelo Instituto. O presente estudo constatou que as bolsas de sangue disponíveis no mercado nacional apresentam baixos percentuais de perda na avaliação da permeabilidade a vapor tendo em 209 unidades (95,9% das avaliadas) valores inferiores a 0,30%. Os valores de pH se apresentaram dentro dos parâmetros permitidos pela legislação: soluções anticoagulantes ACD-A apresentaram o pH 5,0. Soluções CPD e CPDA, apresentaram pH na faixa de 5,2 a 5,8 e 5,6 a 5,8, respectivamente. As soluções preservadoras SAG-M1 apresentaram maior variabilidade no pH (4,7 a 5,7) e 52 dentre as 53 soluções avaliadas tinham volume de acordo com o preconizado pela RDC nº 35 de 2014. No estudo de implementação do ensaio de partículas subvisíveis foi observado que todas as 28 soluções avaliadas estavam dentro do parâmetro determinado para injetáveis segundo a Farmacopeia Europeia, indicando resultados abaixo da metade do limite estabelecido em 26 das quantificadas, o que representou 92,9% das soluções. Os resultados analíticos para o ensaio de absorção UV indicaram que dez amostras estavam dentro do parâmetro de aceitação proposto pela Farmacopeia Europeia (2017) e três apresentaram sinais de absorbância em 229,1nm; 228,0nm e 229,1nm, comprimentos de onda bem próximos à 230nm, região preconizada para o ensaio, sendo consideradas insatisfatórias. Para o ensaio de transparência todas as amostras analisadas foram

consideradas satisfatórias, tanto para análise visual quanto para a análise espectrofotométrica. Além disso, os resultados do ensaio de pH e de partículas subvisíveis poderão auxiliar estudos preliminares à publicação de novas monografias relacionadas. O presente trabalho demonstra a atuação do Instituto como ente de extrema importância científica, regulatória e política dentro do cenário de vigilância sanitária do Brasil.

Palavras-Chave: Bolsa de sangue. Controle da qualidade. Vigilância Sanitária.

ABSTRACT

The National Institute of Quality Control in Health is a federal body that supports health surveillance actions. Among the products evaluated, there are the blood bags that are submitted in the prior analysis modality, as established by Resolution RDC No 35 of 2014, of Anvisa. The purpose of the study was to discuss quality control with a focus on physical tests through the retrospective evaluation of the analyzes performed at the Institute, propose the implementation of new control parameters, discuss whether these are essential for the quality of blood bags and submit them to the official compendiums related to the product. In the initial stage, a retrospective evaluation of the physical results of the vapor permeability, pH and solution volume tests available in the Laboratory Samples Management System was performed in the period from 2011 to 2017. This stage allowed us to trace the profile of the products registered in the country and from this select the samples for the study of the implementation of new control parameters by the Institute. The present study found that the pockets of blood available in the national market have low values of vapor permeability having 209 units (95.9% of the evaluated ones) values lower than 0.30%. The pH values were within the parameters allowed by the legislation: ACD-A anticoagulant solutions presented pH 5.0. CPD and CPDA solutions presented pH in the range of 5.2 to 5.8 and 5.6 to 5.8, respectively. The SAG-M1 preservation solutions presented higher pH variability (4.7 to 5.7) and 52 of the 53 solutions evaluated had volume according to the one recommended by the RDC nº 35 of 2014. In the study of implementation of the test of subvisible particles it was observed that all 28 evaluated solutions were within the parameter determined for injectables according to the European Pharmacopoeia, indicating results below half of the limit established in 26 of the quantified ones, which represented 92.9% of the solutions. The analytical results for the UV absorption assay indicated that ten samples were within the acceptance parameter proposed by the European Pharmacopoeia (2017) and three showed absorbance signals at 229.1 nm; 228.0nm and 229.1nm, wavelengths very close to 230nm, region recommended for the test, being considered unsatisfactory. For the transparency test all analyzed samples were considered satisfactory, both for visual analysis and for spectrophotometric analysis. In addition, the pH and subvisible particle test results may support preliminary studies for the publication of new related monographs. The present work demonstrates the

Institute's performance as an entity of extreme scientific, regulatory and political importance within the scenario of sanitary surveillance in Brazil.

Key words: Blood bag. Quality control. Health Surveillance.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Bolsa de sangue com solução anticoagulante e preservadora	19
Figura 2 - POP do ensaio de contagem de partículas subvisíveis em solução de bolsas de sangue	56
Figura 3 - POP do ensaio de absorção no ultravioleta em bolsas plásticas de sangue	57
Figura 4 - POP do ensaio de transparência em bolsas plásticas de sangue	57

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Quantidade de amostras de bolsas de sangue analisadas no período de 2011 a 2017 por fabricantes.....	43
Gráfico 2 - Resultados do ensaio de permeabilidade ao vapor das amostras analisadas no período de 2011 a 2017	45
Gráfico 3 - Resultados do ensaio de pH das soluções contidas nas amostras de bolsas de sangue analisadas no período de 2011 a 2017	46
Gráfico 4 - Resultados do ensaio de determinação do volume das soluções anticoagulantes e/ ou preservadoras das amostras de bolsas de sangue analisadas no período de 2011 a 2017	48
Gráfico 5 - Percentual de partículas maiores ou iguais a 10 µm encontradas em soluções analisadas em relação ao parâmetro de aceitação	52
Gráfico 6 - Percentual de partículas maiores ou iguais a 25 µm encontradas em soluções analisadas em relação ao parâmetro de aceitação	53

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Número de partículas subvisíveis por mL das soluções das amostras de bolsas de sangue analisadas no período de 2011 a 2017 – Soluções com volume nominal maior que 100 mL.....	50
Tabela 2 - Número de partículas subvisíveis por container das soluções das amostras de bolsas de sangue analisadas no período de 2011 a 2017 – Soluções com volume nominal menor ou igual a 100 mL.....	50
Tabela 3- Resultado do ensaio de absorção no UV das amostras analisadas	54
Tabela 4 - Resultado do ensaio de transparência por avaliação espectrofotométrica das amostras analisadas.....	55

LISTA DE QUADROS

Quadro 1- Parâmetro de aceitação do ensaio de partículas subvisíveis.....	32
Quadro 2- Parâmetro de aceitação utilizado no ensaio de absorção no UV	33
Quadro 3 - Legislações relacionadas a dispositivos médicos, bolsas de sangue e hemoterapia no Brasil	36
Quadro 4- Normas relacionadas a bolsas de sangue	40

LISTA DE SIGLAS

ABNT	Associação Brasileira de Normas Técnicas
ACD	Solução anticoagulante contendo glicose, ácido cítrico e citrato
Anvisa	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BPF	Boas Práticas de Fabricação
CBPF	Certificado de Boas Práticas de Fabricação
CPD	Solução anticoagulante contendo glicose, ácido cítrico, citrato e fosfato
CPDA	Solução anticoagulante contendo fosfato diácido de sódio, glicose, ácido cítrico, citrato de sódio, sódio e adenina
DEHP	Di (2-etilhexil) ftalato
DQ	Departamento de Química
Harpya	Sistema de Gerenciamento de Amostras Laboratoriais
HMF	5- hidroximetilfurfural
INCQS	Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde
ISO	International Organization for Standardization
Fiocruz	Fundação Oswaldo Cruz
LACENs	Laboratórios Centrais de Saúde Pública
POPs	Procedimentos Operacionais Padrão
PU	Procedimento de Uso
PVC	Plástico policloreto de vinila
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
Res	Resolução
SAG - M	Solução preservadora contendo adenina, glicose, manitol e cloreto de sódio
SNVS	Sistema Nacional de Vigilância Sanitária
SUS	Sistema Único de Saúde
UV	Radiação Ultravioleta
Visa	Vigilância Sanitária

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	16
1.1 Sistema Nacional de Vigilância Sanitária.....	16
1.2 INCQS.....	16
1.3 Produtos para saúde.....	17
1.4 Bolsas de sangue.....	18
1.5 Legislações sobre bolsa de sangue e hemoterapia.....	20
1.6 Controle da qualidade de bolsas de sangue.....	22
1.7 Controle da qualidade físico	22
1.7.1 Ensaio de partículas subvisíveis em bolsas de sangue.....	25
1.7.2 Ensaio de absorção no UV em bolsas de sangue.....	27
1.7.3 Ensaio de transparência em bolsas de sangue.....	26
1.8 Justificativa.....	27
2 OBJETIVO	29
2.1 Objetivo geral	29
2.2 Objetivo específico	29
3 METODOLOGIA	30
3.1 Revisão regulatória de bolsas de sangue.....	30
3.2 Seleção das amostras para análise retrospectiva e para implementação de novos ensaios.	30
3.3 Avaliação retrospectiva dos ensaios de permeabilidade ao vapor, ph e volume da solução	31
3.4 Realização dos ensaios físicos de partículas subvisíveis, absorção no uv e transparência.....	31
3.4.1 Ensaio de partículas subvisíveis	32
3.4.2 Ensaio de absorção no UV.....	32
3.4.3 Ensaio de transparência.....	33
3.5 Elaboração de procedimentos operacionais padrão	34
3.6 Discussão de novos parâmetros específicos para bolsas de sangue.....	35
4 RESULTADOS E DISCUSSÕES	36
4.1 Revisão regulatória de bolsas de sangue.....	36

4.2 Seleção e coleta de amostras para análise retrospectiva e para implementação de novos ensaios	42
4.3 Avaliação retrospectiva dos ensaios de permeabilidade ao vapor, ph e volume da solução.	44
4.4 Realização dos ensaios físicos de partículas subvisíveis, absorção no uv e transparência.....	49
4.4.1 Ensaio de partículas subvisíveis	49
4.4.2 Ensaio de absorção no UV.....	533
4.4.3 Ensaio de transparência.....	55
4.5 Elaboração de procedimentos operacionais padrão	56
4.6 Discussão de novos parâmetros para bolsas de sangue.....	57
5 CONCLUSÃO	59
REFERÊNCIAS.....	60
APÊNDICE A- POP do ensaio de contagem de partículas subvisíveis em solução anticoagulante e/ou preservadora das bolsas de sangue	66
APÊNDICE B- POP do ensaio de absorção no ultravioleta em bolsas plásticas de sangue	70
APÊNDICE C- POP DO ENSAIO DE TRANSPARÊNCIA EM BOLSAS PLÁSTICAS DE SANGUE	74

1 INTRODUÇÃO

1.1 Sistema Nacional de Vigilância Sanitária

A Vigilância Sanitária (Visa) é parte integrante do Sistema Único de Saúde (SUS) e se configura como uma área complexa da saúde pública, de natureza multidisciplinar, que atua na prevenção e minimização de fatores de risco associados a produtos, insumos e serviços relacionados à saúde, meio ambiente, condições, locais de trabalho, circulação, transporte nacional e internacional de produtos e pessoas (BRASIL, 1990; ROZENFELD, 2012).

Na sua atuação a Visa faz uso de diversos instrumentos, tais como: legislação, fiscalização, inspeção, monitoramento, análises laboratoriais, ações relacionadas à comunicação e educação em saúde. A capacidade de avaliação de informações que impactam na saúde pública e a articulação das diferentes esferas de gestão são desafios que impactam nas ações da Visa (COSTA, 2009).

Para estruturar as ações de vigilância sanitária no Brasil, foi publicada a lei Nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, que definiu o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS) e criou a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) (BRASIL, 1999a).

O SNVS atua nos três níveis de governo. No nível federal por meio da Anvisa e o Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS). No nível estadual, através dos órgãos da Visa das secretarias estaduais e os Laboratórios Centrais de Saúde Pública (LACENS). O nível municipal está representado pelos serviços das vigilâncias municipais (DE SETA et al., 2008).

1.2 INCQS

O INCQS é um laboratório de saúde pública vinculado tecnicamente à Anvisa e administrativamente à Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz). É uma referência nacional no controle da qualidade de produtos, ambientes e serviços relacionados a Visa, desempenhando atividades analíticas, de desenvolvimento tecnológico, cooperação técnica e ensino em saúde (BRASIL, 2011).

O INCQS analisa medicamentos, produtos biológicos, sangue, hemoderivados, kits diagnósticos, produtos para saúde, artigos e insumos para

diálise, alimentos, saneantes, cosméticos regulados pelo SNVS (INSTITUTO NACIONAL DE CONTROLE DE QUALIDADE EM SAÚDE, 2018).

As amostras que chegam a este laboratório oficial são classificadas nas seguintes modalidades: fiscal, controle, orientação, especial e prévia, de acordo com o objetivo da análise. Análises fiscais tem o objetivo de apurar infrações e verificar se houve desvio de qualidade, segurança e eficácia dos produtos. A análise de controle é realizada na fase pós- comercialização e tem a finalidade de comprovar a qualidade que o produto apresentou no momento do registro. A análise de orientação é realizada em amostras encaminhadas por órgãos públicos, responsáveis pela execução de programas nacionais ou regionais de saúde. A especial é a que se dispõe a atender as demandas relacionadas à pesquisa, desenvolvimento de metodologia analítica, proficiência, estudo colaborativo, estabelecimento de materiais de referência, auditoria e outras que estejam em comunhão com a missão do INCQS e que não se enquadram em outra categoria de pesquisa (INSTITUTO NACIONAL DE CONTROLE DE QUALIDADE EM SAÚDE, c2018).

A análise prévia é executada em produtos submetidos ao regime da Visa para comprovar se o produto apresenta conformidade e se o mesmo pode ser objeto de registro. Um exemplo desse tipo de demanda são as bolsas plásticas para coleta, armazenamento e transferência de sangue humano e seus componentes, objeto deste estudo. A análise prévia das bolsas de sangue está preconizada na Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 35, de 12 de junho de 2014 e tem o objetivo comprovar a conformidade mediante análise realizada pelo INCQS para que os detentores possam obter ou revalidar registro junto a Anvisa (BRASIL, 2014c; INSTITUTO NACIONAL DE CONTROLE DE QUALIDADE EM SAÚDE, c2018).

1.3 Produtos para saúde

Os produtos para saúde estão enquadrados na classe definida atualmente como dispositivos médicos e, segundo a RDC nº 185 de 2001, consistem em 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 (BRASIL, 2001b).

Os produtos para saúde compreendem produtos com grande diversidade técnica, assim sua qualidade, segurança e eficácia são preconizadas por diferentes resoluções colegiadas. São exemplos a RDC nº 56 de 2001, que prevê os requisitos mínimos para comprovar a segurança e eficácia de produtos para saúde, a RDC nº 15 de 2012 que estabelece requisitos de Boas Práticas para o processamento de produtos para saúde, a RDC nº 16 de 2013 que estabelece as Boas Práticas de Fabricação (BPF) de Produtos Médicos e Produtos para Diagnóstico de Uso In Vitro e a RDC nº 15 de 2014 que prevê os requisitos relativos à comprovação do cumprimento de BPF para fins de registro de produtos para saúde (BRASIL, 2001a; BRASIL, 2012; BRASIL, 2013; BRASIL, 2014a).

1.4 Bolsas de sangue

Dentre os produtos para saúde, encontram-se as bolsas de sangue (Figura 1), que a RDC nº 35 de 2014 define como recipiente estéril e apirogênico, com tubo de coleta e agulha, tubos de saída, soluções anticoagulantes e/ ou preservadoras, tubos de transferência e recipientes associados, quando houver (BRASIL, 2014c).

Historicamente, os primeiros recipientes utilizados para envase de sangue coletado eram de vidro, dentre as vantagens desse tipo de material se tem a sua transparência e impermeabilidade. As desvantagens eram o peso, o custo, a grande perda por quebra e a possibilidade de transmitir doenças aos receptores, uma vez que não eram descartáveis. Atualmente, utilizam-se bolsas plásticas que possuem resistência mecânica, flexibilidade, transparência, além de serem mais leves e de possuírem baixo custo (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2010; MONTEIRO; GOTARDO, 2005).

Figura 1 - Bolsa de sangue com solução anticoagulante e preservadora



Fonte: (Do autor, 2018).

Segundo a legislação vigente as bolsas de sangue devem possuir as seguintes características: serem transparentes, incolores, flexíveis, estéreis, apirogênicas, isentas de toxicidade, resistentes nas condições de uso e compatíveis com o seu conteúdo, desde que as condições de armazenagem sejam satisfatórias (BRASIL, 2014c).

O recipiente utilizado para armazenamento do sangue deve ser transparente de modo a possibilitar que seu conteúdo seja visualizado e flexível de modo oferecer resistência mínima durante o processo de enchimento e o esvaziamento, sendo assim as bolsas de sangue devem ser fabricadas com plástico policloreto de vinila (PVC) e plastificadas com o di (2-etilhexil) ftalato (DEHP), trioctiltrimelitato (TOTM) ou outros plastificantes que venham a ser aprovados pela Anvisa (BRASIL, 2014c; FARMACOPEIA Europeia, 2017).

São classificadas como bolsas de transferência, quando utilizadas para a transferência do sangue e de seus componentes e como bolsas satélites, quando destinadas a armazenamento de hemocomponentes após processamento do sangue (BRASIL, 2014c). Estas podem ainda ser simples ou múltiplas. As simples possuem apenas uma bolsa e tem o objetivo de armazenar sangue total. As duplas permitem que haja transfusão de glóbulos e plasma separadamente, as triplas ou

quadruplas podem atender três ou quatro pacientes (VERCESE, 1996). Nas bolsas múltiplas a bolsa de coleta é conectada a bolsas satélites por meio de tubos formando um sistema fechado, apirogênico e estéril adequado para receber o sangue do doador (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2010).

As bolsas podem ser classificadas de acordo com as soluções anticoagulantes e preservadoras nelas contidas. As soluções mais utilizadas hoje em dia são: solução anticoagulante contendo fosfato diácido de sódio, glicose, ácido cítrico, citrato de sódio, sódio e adenina (CPDA), solução anticoagulante contendo glicose, ácido cítrico, citrato, sódio e fosfato (CPD), solução anticoagulante contendo glicose, ácido cítrico e citrato (ACD) e solução preservadora contendo adenina, glicose, manitol e cloreto de sódio (SAG- M). A solução ACD pode ser classificada como ACD-A ou ACD-B dependendo da concentração dos seus componentes. O mesmo acontece com a solução SAG- M, que pode ser classificada como SAG- M1 ou SAG- M2 (BRASIL, 2014c).

Essas soluções são utilizadas para impedir o processo de coagulação e garantir a viabilidade dos componentes sanguíneos durante o armazenamento. Cada um de seus componentes tem uma função específica para que a conservação seja possível. O citrato age como anticoagulante neste processo, a dextrose disponibiliza ATP, sendo uma fonte de energia para as células. A adenina disponibiliza adenilato, que por sua vez participa da síntese do ATP, garantindo uma maior reserva energética para as hemácias estocadas. O fosfato faz parte da síntese do 2,3 difosfoglicerato (DPG) que é responsável pela captura de O₂ e liberação deste aos tecidos pelas hemácias. O manitol tem um efeito estabilizador de membrana também auxiliando na integridade das células (SOUZA et al, 2012).

O controle da qualidade das bolsas de sangue envolve a avaliação do teor das soluções anticoagulantes e preservadora, de acordo com a respectiva composição (BRASIL, 2014c).

Dependendo do tipo de solução o tempo de viabilidade das células varia. As soluções ACD e CPD permitem 21 dias, a solução CPDA garante até 35 dias e as soluções SAG- M proporcionam um armazenamento que pode chegar a 42 dias (BRASIL, 2010).

1.5 Legislações sobre bolsa de sangue e hemoterapia

A RDC nº 34, de 11 de junho de 2014 estabelece as Boas Práticas a serem cumpridas pelos serviços de hemoterapia que desenvolvem atividades relacionadas ao ciclo do sangue e seus componentes e pelos serviços de saúde que realizam procedimentos transfusionais com a finalidade de garantir a qualidade dos processos e produtos, a redução dos riscos sanitários e a segurança transfusional (BRASIL, 2014b).

De acordo com a legislação todo serviço de hemoterapia deve possuir licença sanitária, deve estar sob a responsabilidade técnica de profissional médico, especialista em hemoterapia ou hematologia, ou qualificado por órgão competente. A coleta de sangue deve ser realizada por profissionais de saúde capacitados em condições assépticas e em bolsas plásticas (BRASIL, 2014b).

As BPF para a indústria de bolsas plásticas para coleta e acondicionamento de sangue humano e seus componentes é regulamentada pela Resolução (Res) Nº 9, de 21 de outubro de 1999, que especifica um regime geral de inspeção para esse tipo de indústria, um guia para verificação do cumprimento das Boas Práticas e os itens necessários para emissão do Certificado de Boas Práticas de Fabricação (CBPF) (BRASIL, 1999b).

Os parâmetros de qualidade das bolsas de sangue obedecem a RDC nº 35, de 12 de junho de 2014, que dispõe sobre bolsas plásticas destinadas à coleta, armazenamento e transferência de sangue humano e seus componentes. De acordo com este regulamento as bolsas plásticas devem manter-se estável física, química e biologicamente. A vida útil do produto deve levar em conta seus estudos de estabilidade e este produto não deve liberar para solução anticoagulante ou solução preservadora, quando houver, qualquer substância acima dos limites especificados. Também não é permitido partículas desprendidas aderidas às paredes do plástico (BRASIL, 2014c).

Essa mesma resolução estabelece que para fins de registro, as bolsas plásticas devem ser agrupadas por tipo de solução anticoagulante e/ou solução preservadora e por tipo de plástico (BRASIL, 2014c).

1.6 Controle da qualidade de bolsas de sangue

O controle da qualidade é um conjunto de operações que buscam garantir a padronização do produto e segurança do seu uso. Utilizam análises e medições com a finalidade de garantir que o produto esteja de acordo com o planejado, não permitindo que eventuais falhas no processo venham a afetar a qualidade do produto final. Dentre as atribuições do controle de qualidade estão o desenvolvimento e construção de metodologias analíticas, realização de estudos internos de validação de métodos, monitoramento de aparelhos, determinação de especificações escritas de todos os produtos utilizados, emissão de certificados de análise e laudos analíticos, desenvolvimento de programas internos de auditoria (MACHLINE, 1961; ROCHA; GALENDE, 2014).

O processo de fabricação dos produtos sujeitos à fiscalização sanitária necessita estar de acordo com as determinações legais da Anvisa. No caso das bolsas de sangue, a legislação de controle estabelece padrões físicos, químicos, físico-químicos e biológicos a serem seguidos por esse produto é a RDC nº 35 de 2014. Dos ensaios preconizados, 5 são biológicos, 7 são químicos e físico-químicos e 14 são físicos (BRASIL, 2014c).

Os ensaios químicos e físico-químicos compreendem o doseamento das substâncias presentes nas soluções, do possível contaminante formado (5-hidroximetilfurfural) e avaliação dos plastificantes. Para avaliar os parâmetros biológicos essa legislação indica os testes de citotoxicidade, toxicidade sistêmica aguda, esterilidade, pirogênio / endotoxinas bacterianas e hemocompatibilidade. Os ensaios físicos relacionam avaliações de eficiência e se apresentam relacionados no tópico a seguir (BRASIL, 2014c).

1.7 Controle da qualidade físico

A RDC nº 35 de 2014 preconiza quatorze ensaios físicos que visam o controle da qualidade das soluções, do plástico, da rotulagem, da eficiência e da resistência das bolsas de sangue (BRASIL, 2014c).

Para avaliação das soluções são preconizados os ensaios de determinação do pH, volume da solução, absorvância e quantificação de partículas subvisíveis. Para avaliação do plástico determinam-se os ensaios de permeabilidade ao vapor,

absorção no ultravioleta (UV), transparência, resistência a variações de temperatura, resistência à tração, resistência a deformação e vazamento. Para garantir a qualidade da rotulagem deste produto faz-se o ensaio de permanência do rótulo. E, para avaliação da eficiência e da resistência do produto são recomendados os ensaios de velocidade de enchimento, fixação de agulha, esvaziamento sob pressão e teste de alça de suspensão (BRASIL, 2014c).

As soluções anticoagulantes e preservadora presentes em bolsas de sangue devem ter seu valor de pH monitorado. Segundo a legislação vigente o valor das soluções anticoagulantes CPD, ACD- A, ACD- B e CPDA devem estar entre 5,0 e 6,0. Para as soluções preservadoras SAG- M1 e SAG- M2 a faixa de aceitação estabelecida é mais ampla com valores entre 4,0 e 6,0. Considerando a importância dessas soluções para a conservação do sangue coletado, os volumes das mesmas devem estar de acordo com o parâmetro legislativo, sendo o limite de variação aceito de 10%. As soluções das bolsas não devem, ainda, apresentar quantitativo de partículas fora do especificado. Para se garantir esse parâmetro de qualidade é preconizado que se faça o ensaio de partículas subvisíveis para se quantificar o número de partículas subvisíveis presentes em solução (BRASIL, 2014c).

O ensaio de permeabilidade ao vapor é realizado no material plástico PVC, utilizado para confecção de bolsas de sangue. Este ensaio tem por objetivo avaliar a permeabilidade dos plásticos a gases e ao vapor de água, o que pode influenciar na conservação do sangue armazenado (BRASIL, 2014c; HASHIMOTO, 1997; OLIVEIRA, 1991).

O plástico constituinte da bolsa de sangue deve ser totalmente íntegro e não deve liberar nenhum tipo de substância para as soluções, seja por interação química ou por dissolução física. Uma das formas de se verificar se os plásticos constituintes das bolsas não sofrem degradação a ponto de liberar componentes acima dos limites especificados é o ensaio de absorção no UV, em que a bolsa de sangue é submetida à temperatura de 110°C por 30 minutos e posteriormente é verificado se a água para injeção nela contida contém substâncias degradadas que absorvem em determinado comprimento de onda estabelecido (BRASIL, 2014c; MIGUEZ, 2013).

O recipiente que armazena o sangue deve permitir a avaliação do seu conteúdo por método visual, portanto, deve ser transparente. Para o controle desta característica faz-se o ensaio de transparência, que segundo a Farmacopeia Europeia consiste em duas avaliações: inspeção visual e a avaliação

espectrofotométrica da solução adicionada ao produto (FARMACOPEIA Europeia, 2017).

Outra condição específica das bolsas de sangue consiste na resistência a grandes alterações de temperatura. O processo de esterilização desse produto e a conservação dos componentes sanguíneos demandam diferentes faixas de temperatura, fato que justifica a importância deste ensaio (ADORNI, 2008; BRASIL, 2012).

Os testes que avaliam a resistência do plástico utilizado na fabricação das bolsas de sangue de modo a evitar vazamentos ou deformação são: resistência à deformação e vazamento e resistência à tração (BRASIL, 2014c; FARMACOPEIA Europeia, 2017).

O rótulo das bolsas de sangue deve apresentar o nome e endereço do fabricante, número do lote, espaço reservado para declaração do grupo sanguíneo e ainda um local específico para a inserção da rotulagem suplementar (FARMACOPEIA Europeia, 2017). Deve ser legível e estar firmemente aderido, não devendo ser rasurado ou adulterado. As informações de rotulagem são essenciais para o processo de rastreabilidade, contribuindo para a segurança da coleta e do processamento de sangue e por isso é necessário avaliar a possibilidade de desprendimento e perda das informações. Com esse objetivo, a aderência do rótulo é avaliada pelo ensaio de permanência do rótulo (BRASIL, 2014b; BRASIL, 2014c; FARMACOPEIA Europeia, 2017; MOREIRA MACHADO, 2005).

A eficiência do produto é garantida por meio dos ensaios de velocidade de enchimento e esvaziamento sob pressão que tem o objetivo de assegurar que o processo de enchimento da bolsa permite o preenchimento do volume nominal e que a transfusão de sangue ocorre de maneira segura e dentro do limite de tempo estabelecido (BRASIL, 2014c; FARMACOPEIA Europeia, 2017).

A agulha presente nas bolsas de sangue deve ser conectada ao tubo de coleta e possuir uma capa protetora, que deve não permitir vazamento de solução ou do material coletado, ser facilmente removível e inviolável. A agulha para coleta deve resistir sem se soltar, quando submetida ao ensaio de fixação da agulha, que consiste na aplicação de uma força de tração de 20 N ao longo do eixo longitudinal durante 15 segundos seguidos (BRASIL, 2014c; FARMACOPEIA Europeia, 2017).

O teste de alça de suspensão permite comprovar a segurança do uso do produto considerando a possibilidade do uso de bolsas suspensas (BRASIL, 2014c; FARMACOPEIA Europeia, 2017).

Este estudo destaca a importância do controle físico da bolsa de sangue e expõe a implementação dos ensaios físicos de partículas subvisíveis, absorção no UV e transparência.

1.7.1 Ensaio de partículas subvisíveis em bolsas de sangue

O ensaio de partículas subvisíveis em soluções de bolsas de sangue consiste no ensaio físico que se destina a quantificar essas partículas em solução. A Farmacopeia Brasileira diz que a contaminação por partículas em injetáveis se dá pela presença de partículas não dissolvidas, móveis, estranhas, que não sejam bolhas de gás, presentes involuntariamente nas soluções (FARMACOPEIA Brasileira, 2010).

Essas partículas podem ser geradas durante o processo de fabricação de bolsas de sangue, e, quando existentes, ficam aderidas ao produto final, tendo a possibilidade de afetar a qualidade da bolsa e a segurança do paciente. Para evitar esse desvio, algumas empresas fazem o controle de qualidade por meio da inspeção visual. Tal técnica apresenta uma grande variação de resultados, além de não poder garantir que o produto está isento de resíduos. Fato que destaca a importância da inserção de técnicas automatizadas que ofereçam resultados mais consistentes (ADORNI; GONZAGA, 2008).

A RDC nº 35 de 2014 recomenda a metodologia descrita na Farmacopeia Europeia para a determinação das partículas subvisíveis. Esse compêndio, por sua vez, determina que a metodologia utilizada para bolsas de sangue deve ser igual a utilizada para soluções injetáveis. Neste trabalho utilizou-se o ensaio de partículas subvisíveis para quantificar partículas em soluções anticoagulantes e preservadoras de bolsas de sangue (BRASIL, 2014c; FARMACOPEIA Europeia, 2014).

A Farmacopeia Europeia, a Farmacopeia Brasileira e a Farmacopeia Americana propõem dois métodos para a realização deste ensaio: o teste de partículas subvisíveis por obscurecimento da luz e o teste microscópico de partículas subvisíveis (FARMACOPEIA Brasileira, 2010; FARMACOPEIA Europeia, 2014; USP, 2016).

O teste de partículas subvisíveis por obscurecimento da luz é considerado preferencial para a quantificação de partículas subvisíveis em soluções para injeções e infusões. Entretanto, pode ser necessário, em alguns casos, a confirmação do resultado utilizando o teste microscópico de partículas subvisíveis (FARMACOPEIA Brasileira, 2010; FARMACOPEIA Europeia, 2014; USP, 2016).

Para as soluções mais viscosas ou com pouca clareza, que produzem bolhas de ar ou gás quando inseridas no sensor é recomendado o teste microscópico de partículas subvisíveis. Para os produtos cuja viscosidade impeça a execução dos dois métodos apresentados é permitida a diluição quantitativa com diluente apropriado (FARMACOPEIA Brasileira, 2010; FARMACOPEIA Europeia, 2014; USP, 2016).

Neste trabalho foi utilizado o teste de partículas subvisíveis por obscurecimento da luz.

1.7.2 Ensaio de absorção no UV em bolsas de sangue

As técnicas espectrofotométricas se baseiam na absorção da energia eletromagnética por moléculas, podendo ser utilizadas como técnica de identificação e quantificação de substâncias. A espectrofotometria de absorção no UV compreende a absorção da radiação eletromagnética na faixa de comprimento de onda do UV (FARMACOPEIA Brasileira, 2010). Neste tipo de ensaio, quando a radiação incide na amostra parte é absorvida, parte é transmitida e outra parte é refletida. Na espectroscopia de absorção, medimos a quantidade de luz absorvida em função do comprimento de onda (SKOOG, 2006).

A radiação UV ocorre numa faixa de comprimento de onda entre 190 – 380 nm (FARMACOPEIA Brasileira, 2010). É uma radiação de baixa energia, baixa intensidade, que se propaga no interior do material por difusão, com pequeno poder de penetração, atingindo a parte superficial do material (MIGUEZ, 2013).

A Farmacopeia Europeia preconiza que os recipientes utilizados para guarda de componentes sanguíneos devem ser estéreis e que sua composição cumpra os requisitos para materiais à base de PVC (policloreto de vinila) plastificado devendo apresentar absorvância máxima de 0.30 entre os comprimentos de onda de 230 nm e 250 nm e de no máximo de 0,10, quando determinada entre os comprimentos de onda de 251 nm e 360 (FARMACOPEIA Europeia, 2017).

A RDC nº 35 de 2014 determina que as bolsas de sangue não devem sofrer dissolução física, interação química nem liberar substâncias acima de limites especificados para a solução nelas contida. O controle da qualidade de bolsas de sangue abrange o ensaio de absorção UV com intuito de medir a resistência à degradação do material plástico das bolsas de sangue (BRASIL, 2014c; FARMACOPEIA Europeia, 2017).

1.7.3 Ensaio de transparência em bolsas de sangue

Segundo a legislação, as bolsas de sangue são recipientes que devem ser transparentes, de modo a permitir por meio de inspeção visual a observação do conteúdo das mesmas, antes e após a coleta de sangue (BRASIL, 2014c; FARMACOPEIA Europeia, 2017).

A transparência do PVC, plástico utilizado na fabricação das bolsas de sangue, confere segurança ao processo de doação de sangue, uma vez que permite a visualização de tudo que ocorre dentro do sistema utilizado para coleta (INSTITUTO BRASILEIRO DO PVC, c2018).

A Farmacopeia Brasileira define o recipiente transparente como aquele que possibilita a visualização total do conteúdo, destacando que os recipientes para injetáveis devem ser transparentes de modo a permitir inspeção visual (FARMACOPEIA Brasileira, 2010).

A RDC nº 35 de 2014 determina que o ensaio de transparência, quando realizado para o controle da qualidade de bolsas de sangue, além da análise visual comparativa entre bolsa com suspensão e a bolsa com água destilada, deve também realizar a análise espectrofotométrica da suspensão adicionada à bolsa (BRASIL, 2014c).

1.8 Justificativa

O INCQS é o laboratório de referência do Brasil na análise de bolsas de sangue (BRASIL, 2014c). Está tecnicamente vinculado à Anvisa e administrativamente vinculado à Fiocruz. Este tem o papel de atuar como apoio técnico para os demais laboratórios oficiais que compõem a rede de prestação de assistência a Visa (BRASIL, 2011).

Segundo a RDC nº 35 de 2014, as bolsas de sangue são dispositivos médicos sujeitos a análise prévia. O INCQS é o responsável pela análise para fins de registro das bolsas de sangue junto à Anvisa (BRASIL, 2014c). Este produto possui risco associado considerável, sendo classificado como grau de risco III quando submetido às regras de classificação estabelecidas pela RDC nº 185 de 2001 (BRASIL, 2001b).

Assim, para garantir a segurança, qualidade e eficácia é preciso um sistema de garantia da qualidade que incorpore as BPF, desenvolvimento e validação de métodos analíticos (ROCHA; GALENDE, 2014).

Neste contexto, o controle físico, que faz parte dos procedimentos que comprovam a qualidade desse produto, devem ser sempre monitorados e constantemente aperfeiçoados, sempre respeitando as legislações vigentes, uma vez que o produto não pode oferecer risco ao processo de coleta e armazenamento do sangue.

Essa preocupação é particularmente relevante no Brasil, onde a demanda por sangue e seus derivados é crescente e a doação de sangue é voluntária, anônima, altruísta e não remunerada, direta ou indiretamente, fazendo com que o controle e a garantia da qualidade deste produto venham a impactar diretamente nas ações de saúde pública (BRASIL, 2014b; GUERRA, 2005; MOURA et al., 2006).

2 OBJETIVO

2.1 Objetivo geral

Revisar os ensaios físicos usados para o controle da qualidade de bolsas de sangue realizados no período de 2011-2017. Implementar o controle de qualidade de bolsas de sangue com ensaios físicos adicionais e estabelecer a discussão sobre os novos parâmetros imprescindíveis que serão submetidos aos compêndios oficiais.

2.2 Objetivos específicos

2.2.1. Revisar os marcos regulatórios do produto bolsa de sangue;

2.2.2. Selecionar laudos analíticos de amostras de bolsas de sangue para análise retrospectiva e de amostras para implementação de novos ensaios;

2.2.3. Avaliar laudos analíticos dos resultados dos ensaios de permeabilidade ao vapor, pH e volume da solução disponíveis no Sistema de Gerenciamento de Amostras Laboratoriais (Harpya);

2.2.4. Realizar ensaios físicos para partículas subvisíveis, absorção no UV e transparência nas amostras selecionadas;

2.2.5 Elaborar Procedimentos Operacionais Padrão (POPs) para os novos ensaios implementados;

2.2.6. Discutir novos parâmetros e especificações para as bolsas de sangue, no Brasil.

3 METODOLOGIA

3.1 Revisão regulatória de bolsas de sangue

Para a revisão regulatória, buscaram-se legislações referentes aos dispositivos médicos com enfoque para o produto bolsa de sangue, no portal de legislação da Anvisa. Também foram consultados os compêndios oficiais (Farmacopeia Brasileira, Farmacopeia Americana (USP) e Farmacopeia Europeia), disponíveis na biblioteca do INCQS.

A busca pelas normas técnicas relacionadas a bolsas de sangue foi realizada no site da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT). Para se fazer essa pesquisa, no catálogo ABNT foram selecionados no campo organismo as opções ABNT e International Organization for Standardization (ISO). O campo palavra foi preenchido primeiramente pelo termo "blood bag" e após com o termo "human blood". Foram selecionadas tanto as normas em vigor quanto as canceladas.

A pesquisa regulatória foi complementada por artigos científicos oriundos das bases de dados "google acadêmico" e "portal capes". Os descritores utilizados foram: "bolsa de sangue", "controle de qualidade", "Anvisa", "vigilância sanitária", "INCQS", "ensaios físicos", "pH", "permeabilidade ao vapor", "volume da solução", "absorção no ultravioleta", "partículas subvisíveis" e "transparência". As palavras-chave "INCQS" e "vigilância sanitária" foram pesquisadas também no site do INCQS. A palavra-chave "transparência" foi buscada no site do Instituto Brasileiro de PVC.

3.2 Seleção das amostras para análise retrospectiva e para implementação de novos ensaios

A seleção dos laudos das amostras para análise retrospectiva de dados e de amostras para a implementação dos ensaios físicos de transparência, absorção no UV e partículas subvisíveis foi realizada a partir dos dados das análises de bolsas de sangue realizadas no laboratório oficial entre 2011 a 2017 obtidos no Harpya.

As amostras foram codificadas por números e identificadas quanto à presença de solução anticoagulante e preservadora.

Foram utilizados os seguintes critérios para seleção dos produtos bolsas de sangue para implementação de novos ensaios neste trabalho:

- 1) Produtos cujos detentores submeteram o maior quantitativo de amostras de bolsas de sangue à avaliação durante o período considerado neste estudo;
- 2) Produtos que apresentaram laudo final com resultado satisfatório;
- 3) Produtos com quantitativo suficiente para implementação de três novos ensaios disponíveis no Departamento de Química (DQ);
- 4) Produtos com resultados satisfatórios em embalagem inviolada, quando submetidos à avaliação visual.

3.3 Avaliação retrospectiva dos ensaios de permeabilidade ao vapor, pH e volume da solução

A análise retrospectiva foi realizada no Harpya por meio da busca por ensaios de permeabilidade ao vapor, pH e volume da solução. Para isto foi feita uma busca neste sistema, no campo referente à “gestão local¹” utilizando-se os seguintes filtros: data: “01/01/2011 a 31/12/2017”; situação da amostra: “concluída” e “ fechada”, excluindo-se as “canceladas” e “em análise” e na categoria: “produtos para saúde”.

Após a seleção das amostras, foi gerada uma planilha do excel com os principais dados das análises dos produtos para saúde realizadas no período selecionado. A partir dos nomes e códigos internos dos produtos analisados filtrou-se as amostras de bolsas de sangue e subsequentemente extraiu-se os resultados analíticos das análises de interesse em uma nova busca individual no Harpya. Os resultados obtidos foram avaliados e apresentados em gráficos.

3.4 Realização dos ensaios físicos de partículas subvisíveis, absorção no UV e transparência

O ensaio de partículas subvisíveis foi realizado no Laboratório físico-químico, no Departamento de Controle de Qualidade de uma indústria farmacêutica parceira.

¹ Gestão local: Aba presente no Harpya que permite ao usuário localizar amostras através dos seguintes filtros: data, situação da amostra, número da amostra, categoria do produto, subcategoria, avaliação final, modalidade, produto, protocolo, termo de apreensão/ coleta, número de lote, detentor, requerente, programa laboratorial, classificação interna.

Ao utilizar essa aba o usuário pode optar por utilizar apenas alguns dos filtros disponíveis ou todos.

Os ensaios de transparência e absorção UV foram realizados no setor de Artigos de Saúde, no DQ do INCQS.

3.4.1 Ensaio de partículas subvisíveis

Para a análise de partículas subvisíveis em bolsas de sangue utilizou-se o contador de partículas liquid particle counting system, modelo: 9703+, marca: HIAC e número de série: 1211251006.

Na primeira etapa do procedimento, foi realizada a verificação² do equipamento com água ultrapura. Em seguida as amostras foram homogeneizadas e transferidas para béqueres identificados contendo agitador magnético. Foi informado o volume total das soluções e realizou-se as leituras de 4 alíquotas de 5 mL. Entre as análises a seringa foi lavada com água ultrapura, conforme recomendado no Procedimento de Uso (PU) do equipamento. Ao término das leituras, o programa do equipamento indicou o número de partículas presentes nas soluções avaliadas. O parâmetro de aceitação utilizado para este ensaio se encontra no Quadro 1.

Quadro 1 - Parâmetro de aceitação do ensaio de partículas subvisíveis

Tipo de solução	Tamanho da partícula	Parâmetro de aceitação
Volume nominal até 100 mL	10,000 µm	6000 por 1 Container
	25,000 µm	600 per 1 Container
Volume nominal >100 mL	10,000 µm	25 por 1 mL
	25,000 µm	3 por 1 mL

Fonte: FARMACOPEIA Europeia, 2017.

3.4.2 Ensaio de absorção no UV

No ensaio de absorção no UV, primeiramente adicionou-se a bolsa de sangue um volume de água para injetáveis³ correspondente ao volume de solução

² Verificação: definida pela 17025:2017 como fornecimento de evidência objetiva de que um item atende a requisitos especificados.

No item 6.4.4 da norma diz que o laboratório deve verificar se os equipamentos estão em conformidade com os requisitos especificados antes de serem colocados ou recolocados em serviço.

³ Água para injetáveis: definida pela Farmacopeia Brasileira (2010) como insumo utilizado na preparação de medicamentos para administração parenteral, como veículo ou na dissolução ou diluição de substâncias ou de preparações.

anticoagulante ou preservadora armazenado nesta. Posteriormente, fechou-se o recipiente e aqueceu-se em autoclave a 110°C durante 30 min. Após resfriamento, adicionou-se volume de água para injetáveis correspondente à capacidade nominal do recipiente (FARMACOPEIA Europeia, 2017).

No espectrofotômetro foi realizada a leitura da absorvância da solução transferida para bolsa, utilizando como branco uma solução referência preparada com água para injetáveis em um frasco de vidro borossilicato submetida à autoclave por 30 min a 110°C (FARMACOPEIA Europeia, 2017).

As absorvâncias foram lidas nas faixas de comprimento de onda entre 230 nm e 250 nm e 251 nm e 360 nm (FARMACOPEIA Europeia, 2017). O parâmetro de aceitação utilizado para este ensaio se encontra no Quadro 2.

Quadro 2 - Parâmetro de aceitação utilizado no ensaio de absorção no UV

Comprimento de onda	Máximo valor de absorvância
Entre 230 nm e 250 nm	0,30
Entre 251 nm e 360 nm	0,10

Fonte: FARMACOPEIA Europeia, 2017.

3.4.3 Ensaio de transparência

Neste ensaio, a bolsa de sangue contendo suspensão opalescente primária diluída foi comparada com bolsa similar preenchida com água destilada. A absorvância da solução opalescente primária foi lida no comprimento de onda de 640 nm (BRASIL, 2014c).

Para o preparo da suspensão opalescente primária diluída, primeiramente fez-se a solução de sulfato de hidrazina, que foi deixada em repouso por um período estimado entre 4 a 6 horas. Esta solução foi obtida transferindo-se 1g de sulfato de hidrazina para um balão volumétrico de 100 mL, que foi avolumado com água destilada. Após, fez-se a solução de hexametenotetramina transferindo-se 2,5g de hexametenotetramina em 25 mL de água destilada para um balão volumétrico de 100 mL, que foi avolumado e mantido fechado.

Para o preparo da suspensão opalescente primária diluída adicionou-se à solução de hexametenotetramina 25 mL da solução de sulfato de hidrazina e

deixou-se a mistura em repouso por 24 horas. Após, diluiu-se uma parte da suspensão para 16 partes de água destilada (BRASIL, 2014c).

O ensaio foi realizado em duas etapas. Na primeira etapa fez-se análise visual comparando uma bolsa preenchida até a capacidade nominal com água destilada com uma contendo suspensão opalescente primária diluída. Posteriormente as que continham a solução opalescente foram lidas no espectrofotômetro, esta segunda parte da análise foi chamada de avaliação espectrofotométrica.

Na análise visual foram consideradas satisfatórias as amostras cuja opalescência da suspensão foi percebida quando observada através da bolsa mediante comparação com outra similar cheia com água destilada. Para o ensaio realizado no espectrofotômetro foram consideradas satisfatórias as que os valores de absorvância estavam na faixa de 0,37 a 0,43. Para o ensaio de transparência as amostras foram consideradas satisfatórias quando atenderam aos dois requisitos mencionados (BRASIL, 2014c; FARMACOPEIA Europeia, 2017).

3.5 Elaboração de procedimentos operacionais padrão

Os POPs foram elaborados de acordo com o POP 65.1120.001, que determina a forma de elaboração de manuais, procedimentos operacionais padronizados e procedimentos de uso pelo Instituto. Este documento preconiza que os POPs devem conter os seguintes itens: objetivo, campo de aplicação, definições, siglas, condições gerais, responsabilidades, bibliografia, alterações com relação à revisão anterior, avaliação da bibliografia, quando couber, e anexos. A elaboração, a verificação, a aprovação, a estrutura do texto, a apresentação redacional, o formato e a impressão foram elaborados de acordo com o preconizado pelo manual de POP.

Para elaboração dos três POPs para os ensaios implementados pelo Setor de Artigos de Saúde, responsável por este trabalho, utilizou-se como referências a Resolução RDC nº 35 de 2014, Farmacopeia Europeia 8ª e 9ª edição e a Farmacopeia Brasileira 5ª edição (BRASIL, 2014; FARMACOPEIA Brasileira, 2010; FARMACOPEIA Europeia, 2014; FARMACOPEIA Europeia, 2017).

3.6 Discussão de novos parâmetros específicos para bolsas de sangue.

A discussão de novos parâmetros específicos para o controle da qualidade físico do produto bolsa de sangue sugerida por este estudo destacou a revisão dos critérios de aceitação para avaliação do pH de soluções anticoagulantes e preservadoras estabelecida pela RDC nº 35 de 2014 e a implementação do ensaio de partículas subvisíveis em bolsas de sangue (BRASIL, 2014c; FARMACOPEIA Europeia, 2017).

4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

4.1 Revisão regulatória de bolsas de sangue

Na revisão regulatória foram selecionadas um total de oito legislações, sendo cinco relacionadas a dispositivos médicos em geral, duas específicas para bolsas de sangue e uma a respeito de hemoterapia. Todas as legislações foram relacionadas no quadro 1.

Quadro 3 - Legislações relacionadas a dispositivos médicos, bolsas de sangue e hemoterapia no Brasil

Legislação	Descrição da legislação	Status
Res nº 9 de 21/10/1999	Regulamento Técnico para BPF de bolsas de sangue, normas técnicas e condições necessárias para garantir a qualidade das bolsas de sangue, estabelecimento de padrões de referência para empresas que produzem e/ou comercializam o produto	Vigente
RDC nº 56 de 6/04/2001	Requisitos mínimos para comprovar a segurança e eficácia de produtos para saúde	Vigente
RDC nº 185 de 22/10/2001	Regulamento Técnico que trata do registro, alteração, revalidação e cancelamento do registro de produtos médicos na Anvisa	Vigente com alterações
RDC nº 15 de 12/03/2012	Requisitos de Boas Práticas para o processamento de produtos para saúde	Vigente
RDC nº 16 de 28/03/2013	Regulamento técnico das BPF de produtos médicos e produtos para diagnóstico de uso in vitro	Vigente
RDC nº 15 de 28/03/2014	Requisitos relativos à comprovação do cumprimento de BPF para fins de registro de produtos para saúde	Vigente com alterações
RDC nº 34 de 11/06/2014	Dispõe sobre as Boas Práticas no ciclo do sangue.	Vigente com alterações
RDC nº 35 de 12/06/2014	Dispõe sobre bolsas plásticas para coleta, armazenamento e transferência de sangue humano e seus componentes.	Vigente

Fonte: (Consolidado_Estoque_Regulatório_Portal, 2018).

A revisão regulatória realizada dedicou atenção às atualizações e vigência de cada Resolução selecionada por meio do Estoque Regulatório da Anvisa, disponíveis em uma planilha on line (Consolidado_Estoque_Regulatório_Portal, 2018).

Na busca por legislações que regulamentam, de forma geral, os dispositivos médicos foram encontradas a RDC nº 56 de 2001, a RDC nº 185 de 2001, RDC nº 15 de 2012, a RDC nº 16 de 2013 e a RDC nº 15 de 2014 (BRASIL, 2001a; BRASIL, 2001b; BRASIL, 2012; BRASIL, 2013; BRASIL, 2014a).

A RDC nº 56 de 2001 é considerada uma legislação muito relevante para os dispositivos médicos, pois trata de aspectos relativos à segurança e eficácia dos mesmos. Uma determinação importante inserida por esta resolução para essa classe de produtos é que a partir dela as embalagens de produtos estéreis tiveram que garantir a esterilidade do produto na pós-comercialização (BRASIL, 2001a; FEITOZA-SILVA, 2017).

A RDC nº 185 de 2001 estabelece questões de registro, revalidação, alteração e classificação para produtos médicos. Possui 6 anexos, tendo o anexo 2 maior destaque, pois disponibiliza regras associadas a funcionalidade que permitem o enquadramento dos produtos em relação ao risco e suas exigências regulatórias no momento da tramitação do registro. Dependendo da classe a que pertencer o produto o detentor estará sujeito a inspeção em suas instalações e um maior rigor em relação à comprovação de aspectos relacionados a seu produto (BRASIL, 2001b; FEITOZA-SILVA, 2017).

A RDC nº 185 de 2001 foi alterada pela RDC nº 207 de 2006, pela RDC nº 40 de 2015 e pela RDC nº 211 de 2018. A mudança provocada pela RDC nº 207 de 2006 foi atribuir a responsabilidade das informações prestadas no relatório técnico preconizado pela RDC nº 185 de 2001 ao responsável técnico e legal da empresa responsável pelo produto. A RDC nº 40 de 2015 passou a definir os requisitos do cadastro de produtos médicos, que antes era definido pela RDC nº 185 de 2001. A RDC nº 211 de 2018 determinou que a validade dos produtos médicos passasse a ser de 10 anos, contados a partir do dia da sua publicação no Diário Oficial da União, dobrando o período antes estabelecido pela RDC nº 185 de 2001 (BRASIL, 2001b; BRASIL, 2006; BRASIL, 2015; BRASIL, 2018).

A RDC nº 15 de 2012 trata do estabelecimento de Boas Práticas para o processamento de produtos para saúde e se aplica aos centros que realizam processamento de produtos médicos dos serviços de saúde (BRASIL, 2012).

A RDC nº 16 de 2013 substitui a RDC nº 59 de 2000, primeira legislação que tratou sobre BPF após a Anvisa ser criada em 1999. Esta RDC trata dos assuntos relacionados às BPF de produtos médicos e, ainda, norteia e direciona ações da Vigipós, principalmente quando há evidência ou dúvidas técnicas que possam demonstrar problemas na produção, no controle ou etapas de fabricação do produto conforme registro (BRASIL, 2000; BRASIL, 2013).

A RDC nº 15 de 2014 trata dos requisitos relativos à comprovação do cumprimento de BPF para fins de registro de produtos para saúde. Esta resolução foi alterada pela RDC nº 179 de 2017, que revogou o artigo que concedia a certificação após apresentação de relatório de auditoria emitido por organismo auditor, de programas específicos, tanto o serviço de auditoria, quanto o programa teriam que ser reconhecidos pela Anvisa. A RDC nº 179 de 2017 foi revogada pela RDC nº 217 de 2018 e a concessão de certificação utilizando relatório de auditoria de organismo auditor reconhecido pela Anvisa voltou a ser aceito em empresas instaladas no território nacional e também nas instaladas no Mercosul e em outros países (BRASIL, 2014; BRASIL, 2017; BRASIL, 2018b).

As legislações referentes à bolsa de sangue compreendem a Res nº 9 de 1999 e a RDC nº 35 de 2014. A Res nº 9 de 1999 trata do regulamento técnico para BPF de bolsas de sangue, além de compreender condições necessárias para garantir a qualidade das bolsas de sangue e estabelecer padrões de referência para empresas que produzirem e/ou comercializem o produto. A RDC nº 35 de 2014, publicada após 16 anos de vigência da Portaria 950 de 1998, representa uma legislação importante que além de apresentar regras para o registro, possibilita uniformizar o produto bolsa de sangue e os Kits de aféreses, com itens mínimos de qualidade e segurança (BRASIL, 1998; BRASIL, 1999b; BRASIL, 2014c).

A legislação pertinente à hemoterapia utilizada neste trabalho foi a RDC nº 34 de 2014 que estabelece os requisitos de boas práticas para serviços de hemoterapia, tratando de questões relacionadas ao ciclo produtivo do sangue e a serviços de saúde que realizam procedimentos transfusionais. A RDC nº 75 de 2016 alterou a RDC nº 34 de 2014 adicionando parâmetros que garantam a segurança do

processo de transfusão como inclusão do teste de biologia molecular para detecção do ácido nucléico do vírus HBV (BRASIL, 2014b; BRASIL, 2016).

Dentre os compêndios oficiais utilizados neste trabalho foram selecionadas a Farmacopeia Brasileira, a Farmacopeia Europeia e a Farmacopeia Americana. A Farmacopeia Brasileira por se tratar do Código Oficial Farmacêutico do Brasil e, portanto, estabelecer os requisitos de qualidade dos insumos para a saúde a serem seguidos pelo país, a Farmacopeia Europeia por conter parte dos ensaios preconizados pela legislação específica do produto e a Farmacopeia Americana com intuito de ampliar os conhecimentos a respeito do ensaio de partículas subvisíveis (BRASIL, 2014c; FARMACOPEIA Brasileira, 2010; FARMACOPEIA Europeia, 2017; USP, 2016).

A Farmacopeia Brasileira contempla testes biológicos e físico-químicos para plásticos utilizados em produtos de alto risco, no entanto, não apresenta testes físicos para recipientes plásticos utilizados na fabricação de bolsas de sangue na edição atual (FARMACOPEIA Brasileira, 2010).

A Farmacopeia Europeia determina para recipientes de plástico para envase de sangue e seus componentes os ensaios físicos de resistência à centrifugação, resistência ao estiramento, vazamento, permeabilidade ao vapor, esvaziamento sob pressão, velocidade de preenchimento, resistência às variações de temperatura, transparência. Também são preconizados ensaios biológicos e testes para avaliar a embalagem e a marcação (rotulagem). Especificamente para os recipientes estéreis vazios de policloreto de vinila plastificados, utilizados para armazenagem de sangue humano e componentes sanguíneos, este compêndio preconiza que se façam todos os testes descritos anteriormente e acrescenta ainda o ensaio de absorção no UV, substâncias oxidáveis, teor de di (2- etilhexil)ftalato, concentração de amônio, cloretos e resíduos de evaporação. A Farmacopeia Europeia também determina ensaios para avaliar as soluções anticoagulantes ACD e CPD que podem estar presentes em bolsas de sangue (FARMACOPEIA Europeia, 2017).

A Farmacopeia Americana possui um capítulo destinado à descrição do ensaio de partículas subvisíveis em medicamentos injetáveis que foi utilizado para complementar as informações retiradas da Farmacopeia Europeia e da Farmacopeia Brasileira a respeito deste ensaio (USP, 2016).

A busca realizada no catálogo ABNT resultou em 8 normas relacionadas a bolsas de sangue, sendo uma cancelada, duas substituídas e 5 que estão em vigor.

Uma das normas em vigor não foi utilizada neste trabalho, pois se destinava a grampos e reguladores de fluxo para equipamentos de transfusão e infusão. Logo, ao final, foram selecionadas um total de 7 normas. O quadro 2 demonstra o resultado da busca pelas normas relativas ao produto de interesse.

Quadro 4 - Normas relacionadas a bolsas de sangue (continua)

Norma	Título	Status e/ou objetivo
ISO 3826:1993	Recipientes desmontáveis de plástico para sangue humano e componentes do sangue.	Substituída pela ISO 3826-1:2003 que foi substituída pela ISO 3826-1:2013
ABNT NBR ISO 3826:1999	Bolsas plásticas para acondicionamento de sangue humano e seus componentes.	Norma cancelada. Não houve substituição.
ISO 3826-1:2003	Recipientes colapsáveis de plástico para sangue humano e componentes do sangue - Parte 1: Recipientes convencionais.	Substituída pela ISO 3826-1:2013
ISO 3826-3:2006	Recipientes dobráveis de plástico para sangue humano e componentes sangüíneos - Parte 3: Sistemas de bolsas de sangue com recursos integrados.	Norma em vigor. Especifica requisitos, incluindo requisitos de desempenho, para recursos integrados em recipientes estéreis de plástico, dobráveis, não ventilados (sistemas de bolsa de sangue).
ISO 3826-2:2008	Recipientes desmontáveis de plástico para sangue humano e componentes sangüíneos - Parte 2: Símbolos gráficos para uso em rótulos e folhetos de instruções.	Norma em vigor. Propõe o uso de símbolos reconhecidos internacionalmente com significados definidos com precisão destinados principalmente ao dispositivo médico e não ao produto

Quadro 4 - Normas relacionadas a bolsas de sangue (conclusão)

Norma	Título	Status e/ou objetivo
ISO 3826-1:2013	Recipientes colapsáveis de plástico para sangue humano e componentes do sangue - Parte 1: Recipientes convencionais.	Norma em vigor. Especifica requisitos, incluindo requisitos de desempenho, para recipientes plásticos estéreis, não ventilados e colapsáveis completos com porta de saída de tubo coletor, agulha integral e com tubo de transferência opcional para coleta, armazenamento, processamento, transporte, separação e administração de sangue e componentes.
ISO 3826-4:2015	Recipientes colapsáveis de plástico para sangue humano e componentes sanguíneos - Parte 4: Sistemas de bolsas de sangue para aférese com recursos integrados.	Norma em vigor. Especifica requisitos, incluindo requisitos de desempenho para sistemas de bolsas de sangue por aférese, com recursos integrados.

Fonte: (ABNT catálogo, c2018).

A biblioteca do Instituto possui apenas duas das normas mencionadas no quadro 2, a ISO 3826-1 de 2003 (substituída pela ISO 3826-1:2013) e a ISO 3826-3:2006 (em vigor), e estas, portanto, foram utilizadas neste trabalho.

A norma técnica ISO 3826-1 de 2003, atualmente cancelada, já determinava nove dos quatorze ensaios físicos preconizados pela RDC nº 35 de 2014. Os ensaios comuns às duas regulamentações são: testes de esvaziamento sob pressão, resistência a vazamento, fixação de agulha, permanência do rótulo, velocidade de enchimento, transparência, alça de suspensão, variação de temperatura e absorção no UV. Esta ISO não apresentava os ensaios de resistência à tração, permeabilidade ao vapor, volume da solução, pH. Tanto na norma quanto na RDC há um ensaio com o objetivo de avaliar a presença de partículas no produto, mas eles estão descritos com objetivos diferentes. Enquanto na norma o teste se destinava a avaliação da presença de partículas visíveis, a RDC propõe um ensaio para quantificar partículas subvisíveis em solução (BRASIL, 2014c; INTERNATIONAL ORGANIZATION FOR STANDARDIZATION, 2003).

A ISO 3826-1: 2003, especificava requisitos para bolsas de sangue convencionais, enquanto que a ISO 3826- 3 de 2006, em vigor, a complementa se destinando a recursos integrados a bolsas de sangue como o filtro leucocitário, bolsas de armazenamento de plaquetas, dispositivo para proteção de agulhas, dispositivo para amostragem pré-doação, bolsas destinadas a armazenamento do plasma e das células vermelhas após centrifugação (INTERNATIONAL ORGANIZATION FOR STANDARDIZATION, 2003; INTERNATIONAL ORGANIZATION FOR STANDARDIZATION, 2006).

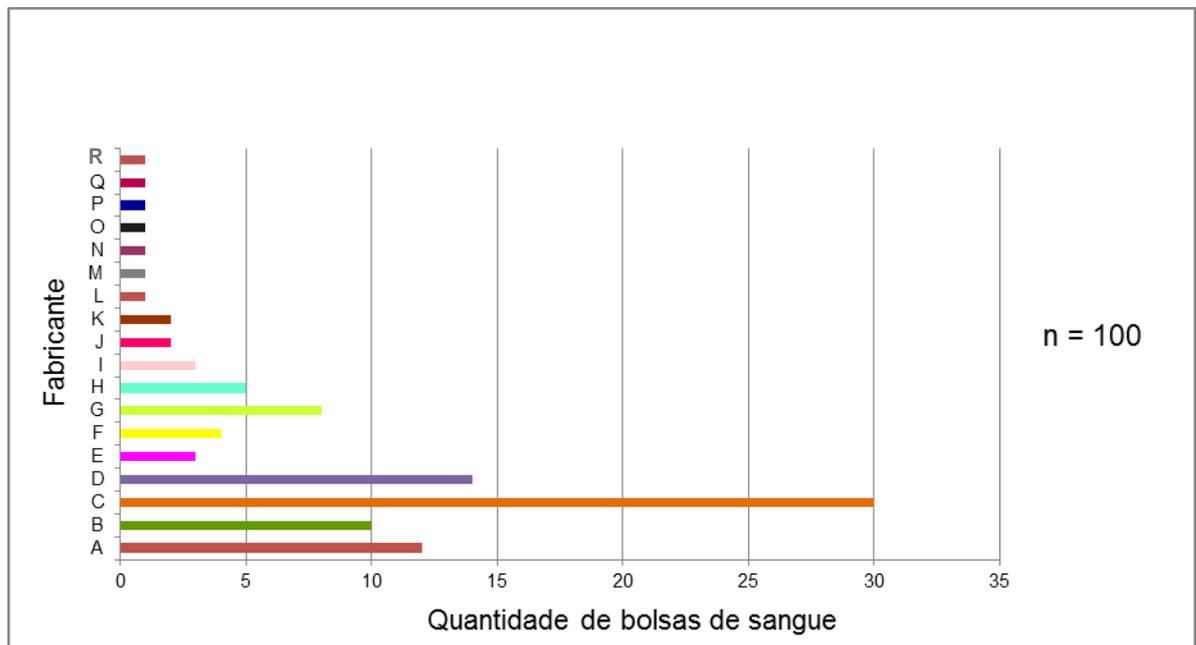
A revisão na literatura realizada nas bases de dados “google acadêmico” e no “portal capes” levaram a seleção de 17 artigos, 1 manual, 6 dissertações e 2 teses, totalizando 26 arquivos. Desses, 14 eram relacionados a controle de qualidade, 8 eram sobre bolsas de sangue, 2 eram sobre Visa e 2 eram a respeito de hemoterapia. Foram ainda utilizados 3 livros: dois sobre Visa e um de química analítica. E também duas referências que foram diretamente retiradas do site do INCQS e uma do site do Instituto Brasileiro do PVC.

4.2 Seleção e coleta de amostras para análise retrospectiva e para implementação de novos ensaios

Por meio dos filtros utilizados no Harpya verificou-se que 100 amostras de bolsas de sangue foram submetidas à análise prévia no INCQS. Essas eram provenientes de 18 detentores de registro, no período estudado.

As amostras selecionadas estão apresentadas no gráfico 1 com a identificação do quantitativo de amostras de bolsas por fabricantes.

Gráfico 1 - Quantidade de amostras de bolsas de sangue analisadas no período de 2011 a 2017 por fabricantes



Fonte: (Do autor, 2018).

Dos 18 detentores que submeteram produtos para análise prévia no INCQS destacam-se as empresas C, com 30 lotes, D com 14, A com 12 e B com 10 lotes. As empresas C, D e A representam juntas 56% de todas as amostras avaliadas no INCQS entre 2011 e 2017. O gráfico foi apresentado também com as empresas que submeteram somente 1 lote (7 empresas) em todo período de estudo para demonstrar o perfil de submissão.

A amostragem para análise retrospectiva foi considerada representativa, pois essa avaliação foi possível devido ao fato do registro de bolsas de sangue no Brasil demandar análise prévia a ser realizada pelo INCQS. Os resultados das análises de todas as amostras foram utilizados para avaliação retrospectiva de permeabilidade ao vapor. Para os ensaios de pH e volume da solução foram utilizados apenas os resultados das 38 amostras que continham solução.

Cabe ressaltar que das cem amostras selecionadas, quatro foram excluídas do estudo por apresentarem laudos insatisfatórios. Das 96 amostras restantes, 75 faziam parte de um grupo de amostras disponíveis para novos ensaios. Foi verificado que 30 dessas possuíam solução anticoagulante e/ ou preservadora permitindo a utilização na implementação dos novos ensaios.

O parâmetro para seleção considerou ainda os estudos realizados por Rodolfo Jr e Mei, (2007) e Vinhas (2004) que relacionaram a coloração amarelada do filme PVC da bolsa ao processo de degradação do plástico e o de Vale (2012) que indicou que o 5- hidroximetilfurfural (HMF) é um dos produtos de degradação da dextrose presente em soluções de bolsas de sangue. Assim, das 30 amostras com solução disponíveis por inspeção visual chegou-se a 18 amostras satisfatórias para o ensaio físico de partículas subvisíveis.

As amostras de bolsas de sangue utilizadas para implementação dos novos ensaios englobou sete dos dezoito detentores de registro que submeteram esses produtos no período do estudo. Esses sete detentores de registro foram responsáveis por 81% do quantitativo de amostras de bolsas de sangue analisadas, logo, pode-se afirmar que a amostra utilizada para a implementação de novos ensaios contempla os principais detentores de registro.

E, devido ao quantitativo limitado, apenas treze amostras estavam disponíveis para análise de absorção no UV e dez para o ensaio de transparência, sendo provenientes de 5 detentores diferentes que foram responsáveis por 66% do quantitativo de bolsas submetidas ao INCQS.

4.3 Avaliação retrospectiva dos ensaios de permeabilidade ao vapor, pH e volume da solução

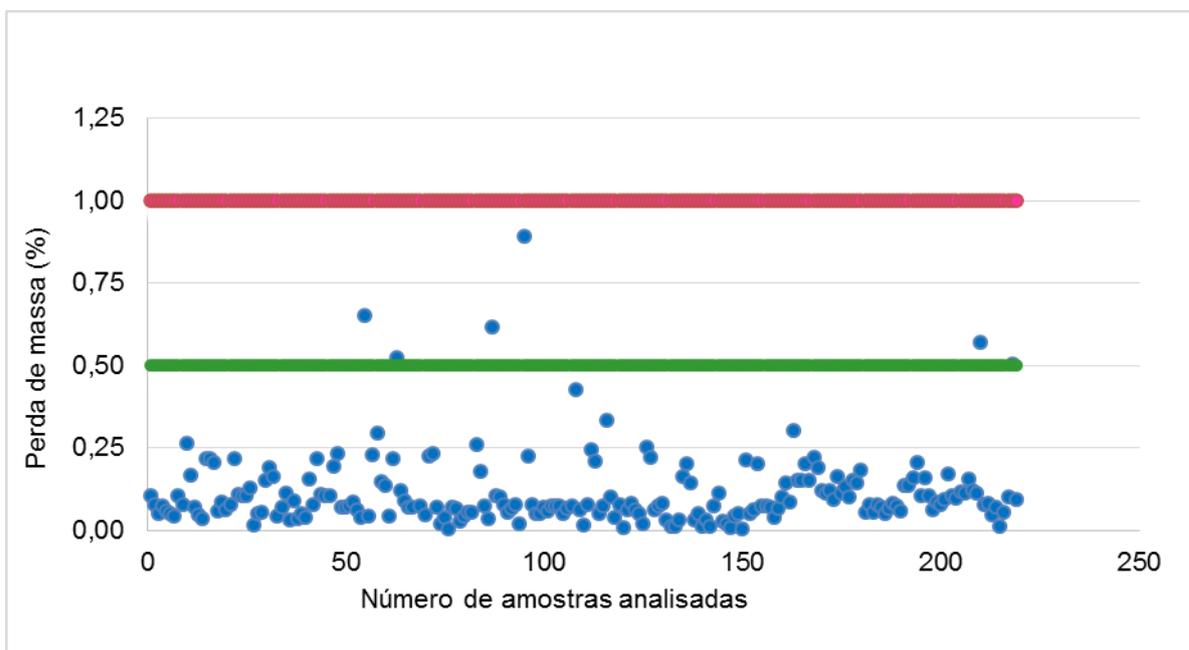
A seleção identificou o quantitativo de cem amostras de bolsas de sangue analisadas que foram utilizadas na análise retrospectiva dos ensaios. Dessas, 39 eram bolsas com solução anticoagulante ou preservadora, das quais apenas 38 seguiram analisadas neste trabalho. Uma amostra continha solução especial e por esse motivo seu resultado não foi considerado.

Foram extraídas as informações referentes às análises de permeabilidade ao vapor das cem amostras eleitas. Os resultados dos ensaios de pH e volume da solução foram considerados apenas para amostras com solução.

Foi observado que todos os resultados estavam dentro das especificações, ou seja, satisfatórias para os ensaios de permeabilidade ao vapor e pH. Para o ensaio de volume da solução, apenas uma das bolsas teve resultado acima do preconizado pela legislação. Esta bolsa apresentou uma variação de 13% acima do valor rotulado e a legislação impõe um limite de variação de 10%.

No período do estudo foram analisados os resultados obtidos no ensaio de permeabilidade a vapor nas 100 amostras avaliadas entre 2011 e 2017, que corresponderam a 218 bolsas de sangue. O parâmetro de aceitação para este ensaio, segundo a RDC nº 35 de 2014 é perda máxima de massa de 1,0%. Todas as amostras foram consideradas satisfatórias para este ensaio, apresentando desvio padrão no valor de 0,11. Os resultados estão apresentados no gráfico 2.

Gráfico 2 - Resultados do ensaio de permeabilidade ao vapor das amostras analisadas no período de 2011 a 2017



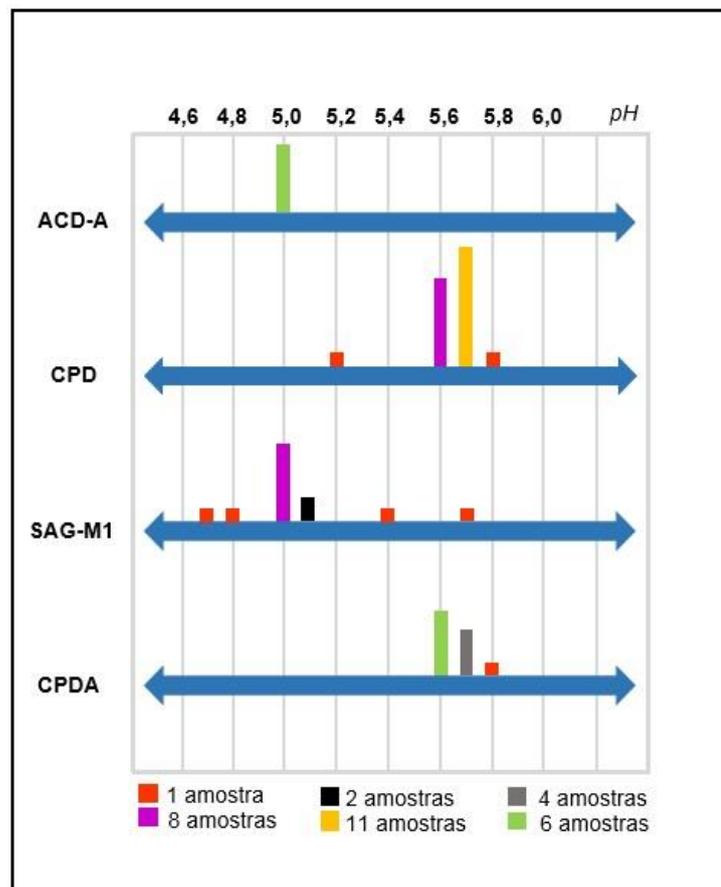
Fonte: (Do autor, 2018).

Como pode ser observado no gráfico 2, 185 apresentaram valores inferiores a 0,2% de perda de massa, o que representa 84,9% das amostras avaliadas. Variações entre 0,20% a 0,29% de perda de massa foram apresentadas por 11,0% das amostras. Os maiores valores encontrados estavam entre 0,3% a 0,89% (maior valor encontrado), o que representa 4,1% das amostras. Ou seja, 95,9% dos dados obtidos eram inferiores a 30,0% do valor permitido pela legislação vigente. Os resultados obtidos estão de acordo com Pereira e Ferreira (2016) que afirmam em seu estudo que o PVC é um material que apresenta baixa permeabilidade a umidade do ar. Os resultados deste ensaio reiteram a qualidade dos produtos disponíveis no Brasil sob o aspecto da permeabilidade ao vapor.

Em um estudo similar realizado por Henrique e colaboradores (2008) o ensaio de permeabilidade ao vapor foi realizado com o objetivo de comparar PVC biodegradável com PVC utilizado para embalagens e neste estudo também é possível notar que o PVC é um material pouco permeável ao vapor.

Foram analisados os resultados do ensaio de pH em 38 amostras de bolsas de sangue, que totalizaram 52 soluções, compreendendo os seguintes tipos: ACD-A, CPD, SAG- M1 e CPDA. No período, foram analisadas 6 unidades com solução ACD- A, 21 unidades com solução CPD, 14 com solução SAG- M1 e 11 unidades com solução CPDA. O parâmetro de aceitação para este ensaio, segundo a RDC nº 35 de 2014 é de 5,0 a 6,0 para as soluções anticoagulantes ACD-A, ACD-B, CPD e CPDA e entre 4,0 e 6,0 para as soluções preservadoras SAGM-1 e SAGM-2. Os resultados obtidos neste trabalho estão apresentados no gráfico 3.

Gráfico 3 - Resultados do ensaio de pH das soluções contidas nas amostras de bolsas de sangue analisadas no período de 2011 a 2017



Fonte: (Do autor, 2018).

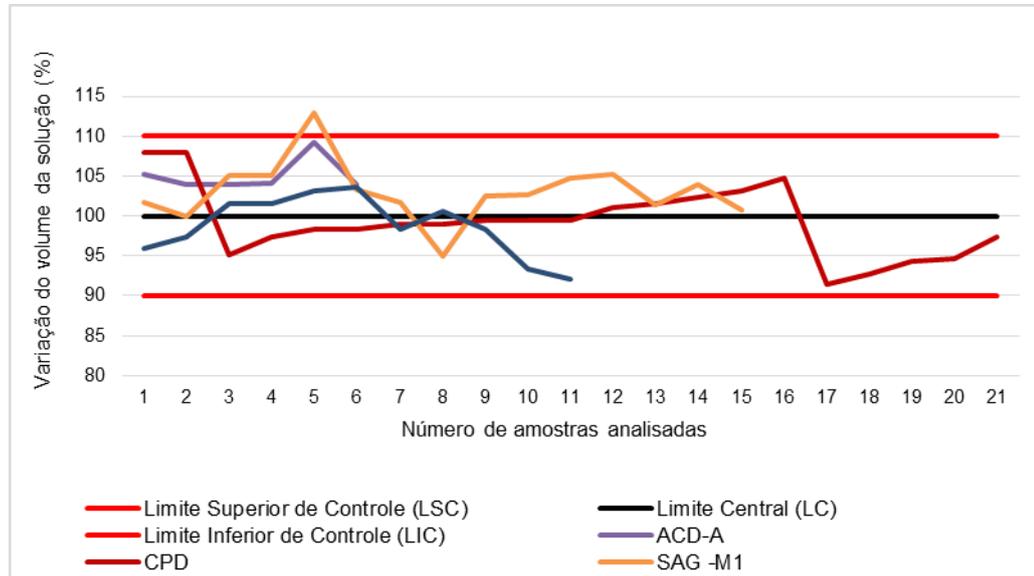
No presente estudo, as seis amostras referentes à solução ACD-A possuíam pH com valor igual a 5,0. Em relação as que possuíam solução CPD foram analisadas 21 soluções cujos valores de pH variaram entre 5,2 e 5,8. As quatorze soluções de SAG-M1 apresentaram a maior variação na faixa de pH dentre as soluções analisadas, apresentando valores entre 4,7 e 5,7 tendo o maior quantitativo de amostras para o resultado 5,0. A faixa de variação que se apresentou mais estreita foi a da solução CPDA que obteve 100% dos valores entre 5,6 e 5,8.

A determinação do pH é um importante parâmetro de qualidade de alguns produtos, incluindo soluções. Esse ensaio também pode ser utilizado para monitorar o sangue coletado armazenados em bolsas de sangue conforme observado na literatura, que relaciona alguns estudos de controle de pH onde se verifica uma tendência a redução desse valor no decorrer do tempo de armazenamento (COSTA JUNIOR et al., 2008; HASHIMOTO, 1997).

Costa Junior e colaboradores (2008) analisaram o sangue coletado em bolsas com solução CPDA e bolsas com solução CPD e SAG. Os valores de pH encontrados foram entre 6,9 e 6,3 nos 41 dias observados. Em Hashimoto (1997), foram analisados concentrados de hemácias humanas armazenadas em bolsas de sangue com solução CPDA. Os resultados obtidos ficaram entre os valores 6,971 e 6,391 nos 35 dias de observação. Neste estudo as soluções anticoagulantes e/ou preservadoras apresentaram valores de pH que oscilaram entre 4,7 a 5,8, ou seja, inferiores aos resultados obtidos por Costa Junior e colaboradores (2008) e Hashimoto (1997), muito provavelmente porque as bolsas de sangue analisadas nestes artigos continham amostras de sangue armazenadas com as soluções anticoagulantes ou preservadoras.

Entre os anos de 2011 e 2017, o quantitativo de 38 amostras de bolsas de sangue foram submetidas ao ensaio de volume da solução. Destas amostras foram obtidas um total de 53 soluções anticoagulantes e preservadoras cujos resultados foram avaliados. Seis delas continham a solução anticoagulante ACD-A, 21 continham a solução CPD, 11 tinham CPDA e 15 eram SAG - M1. O parâmetro de aceitação para este ensaio, segundo a RDC nº 35 de 2014 é de variação do volume real de no máximo 10% em relação ao volume rotulado. Apenas uma amostra foi considerada insatisfatória neste ensaio. No gráfico 4 estão apresentados os resultados analíticos do volume das soluções ACD-A, CPD, CPDA e SAG-M1 obtidos para as amostras selecionadas.

Gráfico 4 - Resultados do ensaio de determinação do volume das soluções anticoagulantes e/ ou preservadoras das amostras de bolsas de sangue analisadas no período de 2011 a 2017



Fonte: (Do autor, 2018).

Estabelecendo uma avaliação por tipo de solução verificou-se que a solução ACD- A apresentou a faixa de resultados mais estreita dentre as soluções avaliadas. Para esta solução a maior variação observada foi de 9,3% em relação ao volume informado, ao passo que a menor variação foi de 4,0%. Essa solução correspondeu ao menor número de amostras disponíveis, apresentando resultados localizados acima do limite central, com uma unidade tendo um valor próximo ao limite superior.

Já as amostras com solução CPD, que possuíam o maior quantitativo, apresentaram também a maior variação de valores, tendo praticamente todos os resultados localizados na faixa central e, apenas, dois próximos ao limite superior e um próximo ao limite inferior. Para este grupo a variação máxima foi de 8,5% e a mínima observada foi de 0,5%.

Dentre as amostras com solução CPDA apenas um dos resultados foi próximo ao limite inferior de controle. Tendo a maior variação observada de 7,9% e a menor de 0,5%.

As amostras de bolsas de sangue com solução SAG – M1 apresentaram, em sua maioria, resultados localizados entre o limite central e o limite superior. Uma amostra desse grupo não apresentou variação em relação ao volume declarado no rótulo e a menor variação observada para esse tipo de solução foi de 0,7%. Uma das

amostras deste grupo apresentou resultado acima do limite superior, alcançando o valor de 13,3%. Este foi o único resultado dentre os 53 analisados que foi superior ao limite estabelecido.

A avaliação do volume das soluções consiste num parâmetro de qualidade que também pode ser observado no estudo desenvolvido por Gindri e colaboradores (2012) que determinou o volume médio do medicamento cetaconazol obtendo todos os seus resultados dentro do limite especificado. Para soluções anticoagulantes e preservadoras o volume correto é extremamente importante para viabilidade do sangue, de modo que o volume de sangue coletado deve respeitar a relação de volume da solução anticoagulante indicada pelo fabricante (BRASIL, 2014b).

4.4 Realização dos ensaios físicos de partículas subvisíveis, absorção no UV e transparência

4.4.1 Ensaio de partículas subvisíveis

No ensaio de partículas subvisíveis foram analisadas 18 amostras que totalizaram 28 soluções anticoagulantes e preservadoras ACD-A, CPD, CPDA e SAG-M1 provenientes de 7 detentores de registro. A escolha das amostras para testes se deu pela disponibilidade de bolsas para ensaios no DQ do INCQS. Além disso, todas as amostras foram avaliadas quanto à integridade da embalagem primária.

Foi observado que a maior parte das amostras, 43% das bolsas avaliadas, correspondiam as que tinham CPD como solução anticoagulante. Seguidas com 36% das amostras cuja solução era a SAG-M1. As soluções CPDA representaram 14% do quantitativo total, enquanto a ACD-A teve um percentual de 7%, menor percentual encontrado. Os resultados obtidos para o ensaio de partículas subvisíveis das amostras selecionadas se encontram nas tabelas 1 e 2.

Tabela 1 – Número de partículas subvisíveis por mL das soluções das amostras de bolsas de sangue analisadas no período de 2011 a 2017 – Soluções com volume nominal maior que 100 mL

Amostra	Detentor	Volume declarado (mL)	Tipo de solução	Partículas/mL (maior ou igual a 10,000 µm)	Partículas/mL (maior ou igual a 25,000 µm)
1	A	750 mL	ACD-A	12,40	1,93
2	E	1000 mL	ACD-A	15,40	0,93
3	F	250 mL	CPD	6,80	0,67

Fonte: (Do autor, 2018).

Tabela 2 - Número de partículas subvisíveis por container das soluções das amostras de bolsas de sangue analisadas no período de 2011 a 2017 – Soluções com volume nominal menor ou igual a 100 mL (continua)

Amostra	Detentor	Volume declarado (mL)	Tipo de solução	Partículas/container (maior ou igual a 10,000 µm)	Partículas/container (maior ou igual a 25,000 µm)
1	B	63 mL	CPDA	1226,40	247,80
2	B	63 mL	CPD	2024,40	121,80
3	B	100 mL	SAG-M1	1173,33	106,67
4	C	63 mL	CPD	441,00	63,00
5	C	100 mL	SAG-M1	360,00	46,67
6	C	63 mL	CPDA	336,00	42,00
7	C	63 mL	CPD	701,40	84,00
8	C	100 mL	SAG-M1	220,00	13,33
9	C	63 mL	CPD	1503,60	239,40
10	C	100 mL	SAG-M1	2773,33	166,67
11	C	63 mL	CPD	1936,20	189,00
12	C	100 mL	SAG-M1	640,00	60,00
13	C	6.3 mL	CPDA	882,00	88,20

Tabela 2 - Número de partículas subvisíveis por container das soluções das amostras de bolsas de sangue analisadas no período de 2011 a 2017 – Soluções com volume nominal menor ou igual a 100 mL (conclusão)

Amostra	Detentor	Volume declarado (mL)	Tipo de solução	Partícula/ container (maior ou igual a 10,000 μm)	Partícula/ container (maior ou igual a 25,000 μm)
14	C	63 mL	CPD	3158,40	319,20
15	C	100 mL	SAG-M1	103,33	5,00
16	D	63 mL	CPD	336,00	21,00
17	D	100 mL	SAG-M1	273,33	6,67
18	D	63 mL	CPD	726,60	42,00
19	D	100 mL	SAG-M1	313,33	40,00
20	D	63 mL	CPD	63,00	6,30
21	D	100 mL	SAG-M1	500,00	53,33
22	D	63 mL	CPD	1381,80	71,40
23	D	100 mL	SAG-M1	400,00	20,00
24	D	25 mL	CPD	103,33	5,00
25	G	63 mL	CPDA	1033,20	163,80

Fonte: (Do autor, 2018)

Conforme a legislação vigente, a avaliação obedeceu aos procedimentos descritos na Farmacopeia Europeia que estabelece os critérios de conformidade para as soluções.

Nas soluções avaliadas de volume nominal superior a 100 mL, o valor máximo de partículas de 10 μm encontradas foi de 15,40 partículas por mL. O valor máximo de partículas de 25 μm encontradas foi de 1,93 partículas por mL (FARMACOPEIA Europeia, 2014).

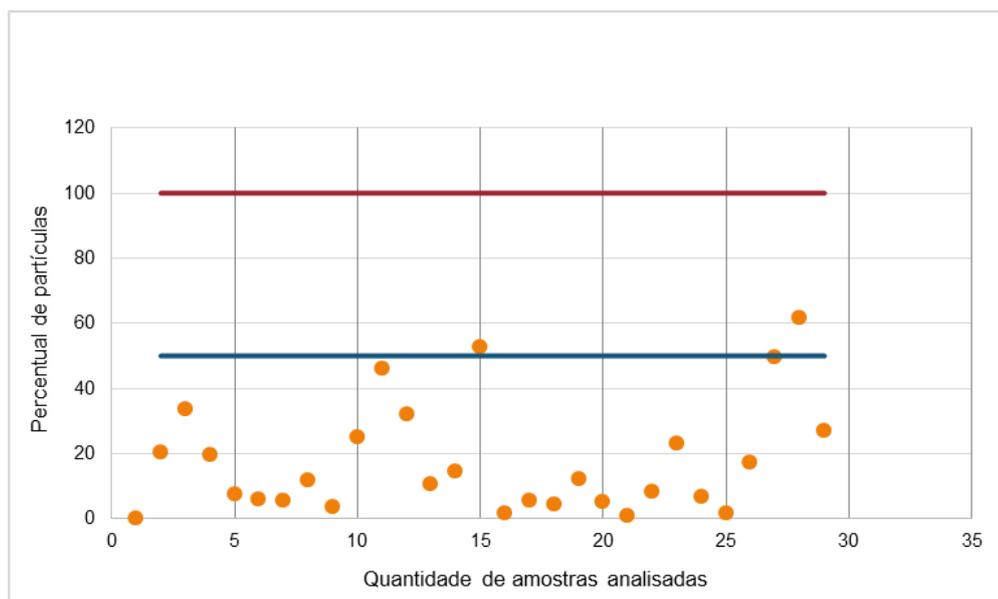
Para soluções cujo volume nominal inferior a 100 mL, o máximo de partículas de 10 μm quantificadas em nosso estudo foi de 3158,40 por container, enquanto que para as partículas de 25 μm o valor máximo encontrado foi de 319,20 (FARMACOPEIA Europeia, 2014).

Todos os resultados obtidos no ensaio de partículas subvisíveis estavam dentro do parâmetro de controle proposto pela Farmacopeia Europeia de no máximo 6000 partículas de 10 µm por container e 600 partículas de 25 µm por container para soluções com volume até 100 mL e de no máximo 25 partículas de 10 µm por mL de solução e 3 partículas de 25 µm por mL para soluções com volume maior que 100 mL (FARMACOPEIA Europeia, 2014).

Além disso, pode-se afirmar que para este parâmetro as bolsas de sangue apresentaram resultados muito abaixo do estabelecido pela legislação. Tanto para as partículas maiores ou iguais a 10 µm quanto para as maiores ou iguais a 25 µm. O número de amostras que apresentaram resultados abaixo da metade do limite estabelecido foi de 92,9%, o que possibilitou uma fotografia do mercado brasileiro sob este aspecto, já que somente o INCQS tem a possibilidade de realizar avaliações científicas como as apresentadas neste estudo, contemplando as marcas disponibilizadas em toda a rede de hemoterapia do país.

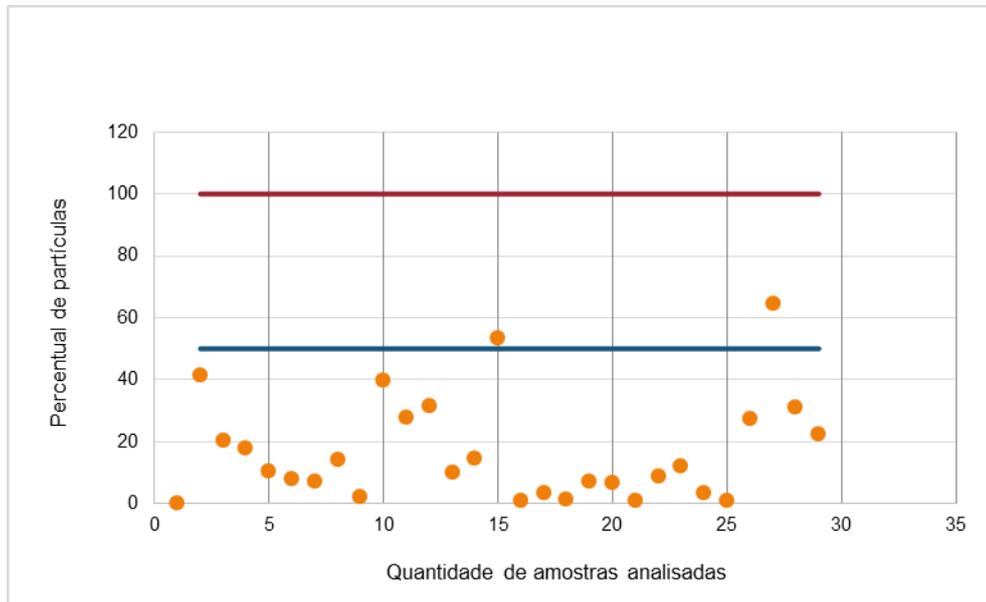
Nos gráficos 5 e 6 serão apresentados o percentual de partículas maiores ou iguais a 10 µm e maiores ou iguais a 25 µm encontradas em soluções analisadas em relação ao parâmetro de aceitação, neles é possível perceber que grande parte das amostras analisadas não apresentaram nem 50% da quantidade de partículas que poderiam apresentar de acordo com o parâmetro de aceitação utilizado.

Gráfico 5 - Percentual de partículas maiores ou iguais a 10 µm encontradas em soluções analisadas em relação ao parâmetro de aceitação



Fonte: (Do autor, 2018).

Gráfico 6 - Percentual de partículas maiores ou iguais a 25 µm encontradas em soluções analisadas em relação ao parâmetro de aceitação



Fonte: (Do autor, 2018).

Adorni e Gonzaga (2008) em seu estudo demonstra que o sistema automatizado de detecção de partículas em bolsas de sangue é uma opção a análise visual utilizada por algumas empresas para avaliar o plástico utilizado na fabricação de bolsas de sangue. Este método seria complementar à análise de partículas subvisíveis em bolsas de sangue abordada neste trabalho, que avalia as soluções anticoagulantes e/ ou preservadoras presentes em bolsas de sangue.

4.4.2 Ensaio de absorção no UV

O ensaio de absorção no UV foi realizado com 13 bolsas de sangue de 5 diferentes detentores de registro. Os resultados obtidos para este ensaio encontram-se apresentados na Tabela 3.

Tabela 3 - Resultado do ensaio de absorção no UV das amostras analisadas

Amostra	Detentores	Comprimento de onda λ (nm)	Absorbância
1	C	234,0	0,0122
2	C	234,0	0,0177
3	B	230,0	0,0133
4	D	230,0	0,0198
5	G	259,1	0,0308
6	C	232,9	0,0808
7	B	232,9	0,0297
8	C	231,0	0,0089
9	F	232,1	0,0222
10	C	261,0	0,0364
11	D	229,1	0,0298
12	C	228,0	0,0209
13	C	229,1	0,0269

Fonte: (Do autor, 2018).

Os resultados analíticos indicaram que dez amostras estavam dentro do parâmetro de aceitação proposto pela Farmacopeia Europeia (2017), portanto, satisfatórias para essa característica. Três amostras apresentaram absorbância em 229,1nm; 228,0nm; 229,1nm comprimentos de onda bem próximos à 230 nm, comprimento de onda preconizado pela Farmacopeia Europeia. As três amostras que tiveram resultados inferiores ao estabelecido foram consideradas insatisfatórias (FARMACOPEIA Europeia, 2017).

Nas dez amostras satisfatórias, para primeira faixa de comprimento de onda de avaliação (230-250nm) foram visualizados sinais em 230,0nm; 231,0nm; 232,1nm; 232,9nm; 234,0nm com valores de absorbância variando de 0,089 a 0,0808.

Para a segunda faixa de avaliação (251-360nm) foram visualizados sinais nos comprimentos de onda de 259,1nm e 261,0nm cujos valores de absorbância estão apresentados na Tabela 3.

Os valores de absorbância encontrados para este ensaio foram muito abaixo dos limites permitidos pela legislação vigente que é de do máximo de 0,3 para a faixa de comprimento de onda entre 230 nm e 250 nm e de no máximo de 0,1 na faixa de 251 a 360nm (FARMACOPEIA Europeia, 2017).

O estudo de Verceze (1996) confirma que o ensaio de espectrofotometria no UV pode ser utilizado para medir a absorvância de substâncias que podem estar presentes em bolsas de sangue. Seu estudo mediu a quantidade do plastificante DEHP extraíveis em bolsas de sangue fabricadas com o mesmo tipo de PVC utilizado para as bolsas de sangue fornecidas aos Hemocentros e aos Bancos de Sangue. Neste estudo fez-se a pesquisa das absorvâncias obtidas na varredura na faixa de 230 nm a 360 nm. Os valores de absorvância observados foram reduzindo à medida que o comprimento de onda foi aumentando, demonstrando um padrão de comportamento dos resultados diferentemente do que ocorreu no presente estudo.

No trabalho realizado o sinal máximo de absorvância foi 0,0808 obtido no comprimento de onda de 232,9 nm, ao passo que o menor sinal foi de 0,0089 no comprimento de onda 231,0 nm e não foram observadas absorvâncias em comprimentos de onda superiores a 261 nm. Em Verceze (1996) a maior absorvância detectada foi de 1,295 em 230 nm, a mínima foi de 0,008 em 300nm e a partir do comprimento de onda 305 nm até 360 nm não foram verificados valores de absorvâncias.

4.4.3 Ensaio de transparência

O ensaio de transparência foi reproduzido em dez amostras de 5 diferentes detentores de registro. Os resultados obtidos encontram-se na tabela 4.

Tabela 4 - Resultado do ensaio de transparência por avaliação espectrofotométrica das amostras analisadas

Amostra	Detentores	Absorvância
1	C	0,3767
2	C	0,3800
3	C	0,3862
4	C	0,3759
5	G	0,3795
6	C	0,3757
7	F	0,3752
8	B	0,3723
9	D	0,3740
10	D	0,3718

Fonte: (Do autor, 2018).

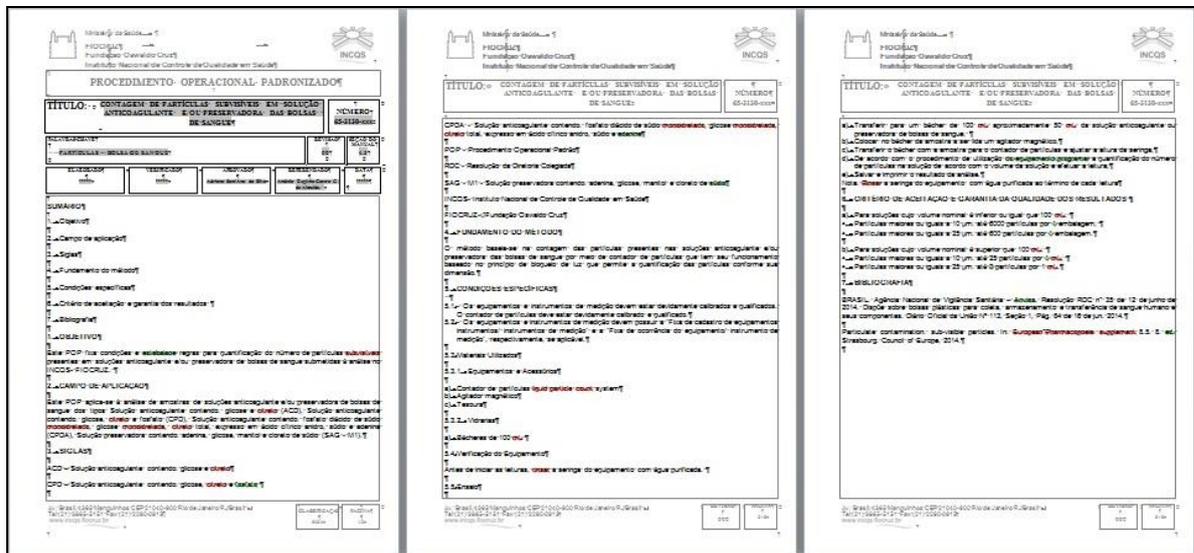
Na avaliação do ensaio de transparência todas as amostras analisadas foram consideradas satisfatórias quando analisadas pelo método de análise visual e quando analisadas pelo método espectrofotométrico.

A literatura confirma a importância deste ensaio por meio de publicações como no caso de Monteiro e Gotardo (2012) que apresenta a transparência como um dos aspectos relevantes das embalagens de PVC com plastificante DEHP para o acondicionamento de solução parenteral de grande volume. Outro estudo, desenvolvido por Rodolfo e Mei (2007) destaca a transparência como uma característica a ser considerada na escolha de estabilizantes na fabricação de filmes PVC.

4.5 Elaboração de procedimentos operacionais padrão

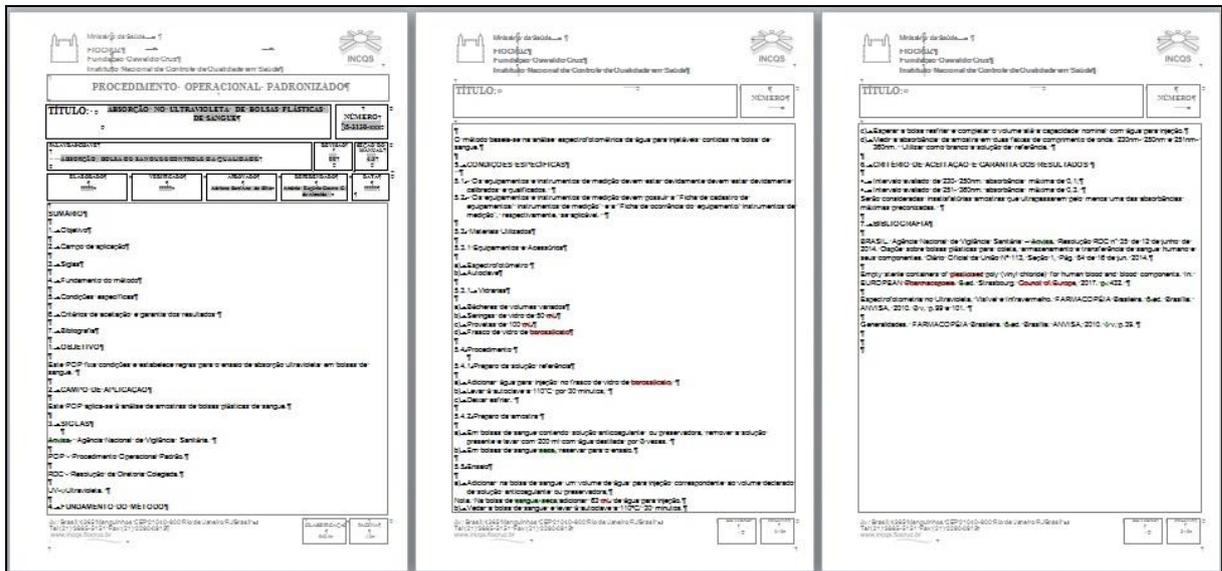
As figuras 2, 3 e 4 correspondem aos POPs elaborados para o ensaio de contagem de partículas subvisíveis em solução anticoagulante e/ou preservadora das bolsas de sangue, ensaio de absorção no UV em bolsas plásticas de sangue e ensaio de transparência em bolsas plásticas de sangue. Esses procedimentos estão disponíveis também no apêndice A, B e C deste estudo em formato ampliado de modo a permitir melhor observação.

Figura 2 - POP do ensaio de contagem de partículas subvisíveis em solução de bolsas de sangue



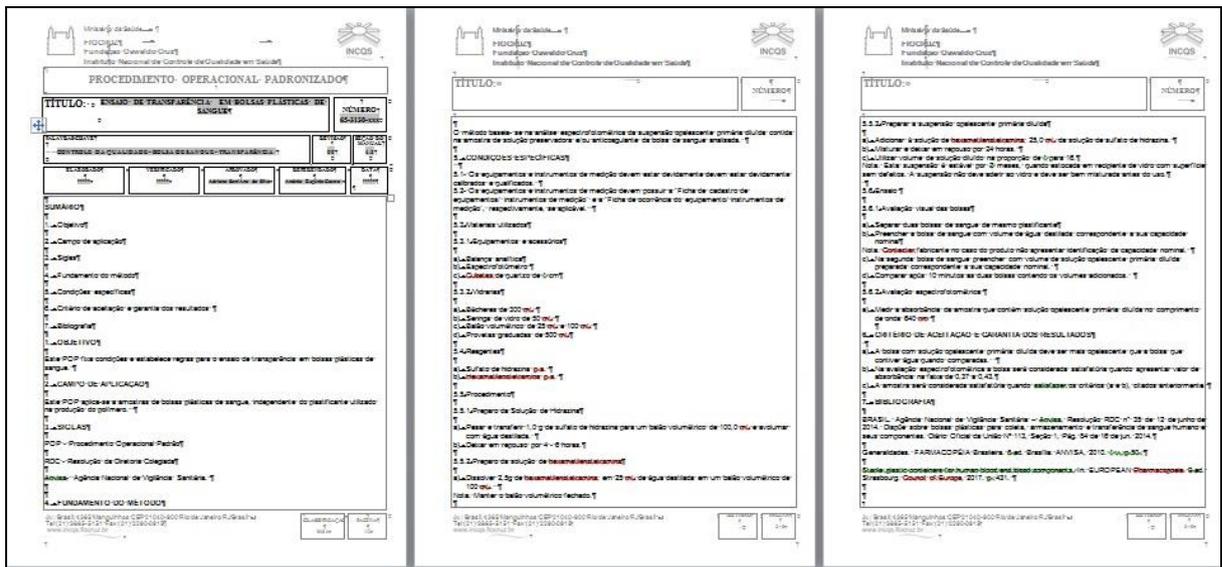
Fonte: (Do autor, 2018).

Figura 3 - POP do ensaio de absorção no ultravioleta em bolsas plásticas de sangue



Fonte: (Do autor, 2018).

Figura 4 - POP do ensaio de transparência em bolsas plásticas de sangue



Fonte: (Do autor, 2018).

Os POPs são partes integrantes do sistema de gerenciamento da qualidade e contemplam atividades que devem ser observadas e seguidas. Eles determinam instruções detalhadas que devem ser obedecidas de modo que o processo seja executado da mesma forma por todos os componentes da equipe. Esses procedimentos devem ser detalhados, garantindo a uniformização e rastreabilidade do processo (BARBOSA et al., 2011; DAINESI; NUNES, 2007).

4.6 Discussão de novos parâmetros para bolsas de sangue

Uma das discussões deste trabalho é a apresentação de uma especificação para os valores de pH da solução SAG-M1, já que observou-se que os parâmetros de aceitação para o ensaio de pH da solução SAG-M1 não se encontram em nenhum compêndio oficial, estando presente apenas na RDC nº 35 de 2014. Esta Resolução diz que os valores de pH devem estar entre 5,0 e 6,0 para as soluções anticoagulantes ACD-A, ACD-B, CPD e CPDA e para as soluções preservadoras SAGM-1 e SAGM-2 a faixa admitida é mais ampla, entre 4,0 e 6,0 (BRASIL, 2014).

A Farmacopeia Europeia apresenta apenas valores para solução ACD (4,7-5,3) e CPD (5,3- 5,9). A Farmacopeia Brasileira não apresenta valores de pH para esses tipos de solução. Os resultados obtidos para solução SAG-M1 no período compreendido entre 2011 a 2017 variaram entre 4,7 e 5,7. Tendo a maior parte das amostras valor igual 5,0. Levando em consideração que todas as bolsas utilizadas no Brasil no período estudado tiveram que passar por análise prévia no Instituto, pode-se afirmar que os valores disponibilizados neste trabalho refletem um perfil desse tipo de solução, podendo ser considerados na discussão de novos parâmetros para esse ensaio (FARMACOPEIA Europeia, 2017).

Outra discussão sugerida por esse trabalho refere-se ao ensaio de partículas subvisíveis para bolsas de sangue. Este ensaio está indicado tanto na Farmacopeia Europeia quanto na Farmacopeia Brasileira para avaliar a qualidade das soluções de medicamentos injetáveis, mais especificadamente para soluções parenterais de grande volume (FARMACOPEIA Brasileira, 2010; FARMACOPEIA Europeia, 2014). Isso ressalta a importância regulatória deste estudo, pois este aplica os parâmetros indicados nos compêndios para medicamentos aos dispositivos médicos, estabelecendo como esse tipo de produto responde ao ensaio.

A especificação para produto para saúde, com enfoque para essas soluções, que vão entrar em contato com a corrente sanguínea, possibilitará o laboratório oficial emitir laudos analíticos, inclusive na modalidade fiscal, se necessário, com a segurança regulatória necessária. Logo, pretende-se sugerir os parâmetros observados ao Comitê Técnico Temático de correlatos da Farmacopeia Brasileira ampliando as ações de Visa e reiterando o objetivo de disponibilizar produtos de qualidade à população.

5 CONCLUSÃO

O presente estudo permitiu contribuir para uma revisão regulatória e técnica do produto bolsas de sangue por meio de avaliações das legislações e normas utilizadas para estabelecer parâmetros de qualidade das mesmas. Os artigos científicos selecionados contribuíram para ampliar o conhecimento sobre o produto.

A seleção de amostras para análise retrospectiva permitiu a avaliação dos resultados de todas as amostras analisadas pelo Instituto entre 2011 e 2017. Os critérios para eleição de bolsas para implementação de novos ensaios permitiram que amostras dos detentores de registro que mais submeteram bolsas de sangue ao registro fossem avaliadas.

A análise retrospectiva dos ensaios de permeabilidade a vapor, pH e volume da solução permitiu observar que as amostras de bolsas de sangue analisadas no período estudado apresentaram perfil adequado de qualidade, uma vez que apenas uma das soluções avaliadas para volume da solução estava fora do valor estabelecido pela legislação. Este tipo de análise auxiliou na garantia da qualidade das atividades desempenhadas pelo laboratório, uma vez que atestou a rastreabilidade dos resultados emitidos de 2011 a 2017 para os ensaios contemplados e também ajudou a construir uma visão macro do comportamento das amostras registradas no Brasil, no período estudado.

A implementação dos três novos parâmetros de controle permitiu a ampliação da relação de ensaios realizados pelo Setor de Artigos de Saúde e contribuiu para uma maior cobertura de ensaios físicos para bolsas de sangue.

Os POPs elaborados neste trabalho para os novos ensaios constituem um produto tecnológico do Instituto.

Finalizando, a proposta de discussão regulatória apresentou os resultados dos ensaios de pH e contagem de partículas subvisíveis como documento orientativo para a organização da Farmacopeia Brasileira de modo a oferecer subsídio técnico para o estabelecimento de parâmetros específicos de controle da qualidade de bolsas de sangue.

REFERÊNCIAS

- ADORNI, C. A. **Metodologia para automação de inspeção visual de bolsas para coleta de sangue**. 2008.120f. Dissertação (Mestrado em Engenharia Elétrica) - Escola de Engenharia de São Carlos, São Carlos, 2008.
- ADORNI, C. A.; GONZAGA, A. **Deteção de resíduos em imagens de bolsas de sangue utilizando transformada Wavelet**. 2008. Disponível em: <https://scholar.google.com.br/scholar?hl=pt-BR&q=ardoni+e+gonzaga+detec%C3%A7%C3%A3o+de+residuo+em+bolsa+de+sangue&btnG=&lr>. Acesso em: 03 ago. 2017.
- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). **Manual de tecnovigilância**: abordagens de vigilância sanitária de produtos para saúde comercializados no Brasil. Disponível em: <http://portal.Anvisa.gov.br/documents/33868/327133/Manual+de+Tecnovigil%C3%A2ncia+-+abordagens+de+vigil%C3%A2ncia+sanit%C3%A1ria+de+produtos+para+a+sa%C3%BAde+comercializados+no+Brasil/0967528c-4af7-4df4-939b-95c6b327b09f>. Acesso em: 03 jan. 2018. 2010.
- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). **Conceitos e definições**. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/farmacopeia/conceitos-e-definicoes>. Acesso em: 17 dez. 2018.
- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **NBR ISO 3826**: bolsas plásticas para acondicionamento de sangue humano e seus componentes. Rio de Janeiro, 1999. 15p.
- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **NBR ISSO/ IEC 17025**: requisitos gerais para a competência de laboratórios de ensaio e calibração. Rio de Janeiro, 2017. 32p.
- BARBOSA, C. M. et al. A importância dos procedimentos operacionais padrão (POPs) para os centros de pesquisa clínica. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v.57, n.2, 2011.
- BRASIL. 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 União**, Poder Executivo, Brasília, DF, 20 set. 1990.
- BRASIL. Portaria Nº 950/MS/SVS, de 26 de novembro de 1998. Aprovar o Regulamento Técnico sobre Bolsas Plásticas para coleta e acondicionamento de sangue humano e seus componentes, constante do anexo desta Portaria. **Diário Oficial da União**, 30 de nov. 1998.
- BRASIL. Subchefia para Assuntos Jurídicos. 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 União**, Poder Executivo, Brasília, DF, 11 fev. 1999a.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa. RESOLUÇÃO Nº 9, DE 21 DE OUTUBRO DE 1999. Aprova o Regulamento Técnico para Boas Práticas de Fabricação (BPF) de Bolsas de Sangue e Anexos, contendo normas técnicas e condições necessárias para garantir a qualidade das bolsas plásticas para coleta e acondicionamento de sangue humano e seus componentes. **Diário Oficial da União**, nº 203, Seção 1, p. 22. 1999b.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa. RESOLUÇÃO Nº 59, de 27 de junho de 2000. Determinar a todos fornecedores de produtos médicos, o cumprimento dos requisitos estabelecidos pelas “Boas Práticas de Fabricação de Produtos Médicos”. **Diário Oficial da União**, nº 124, Seção 1, p. 39. 2000.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa. Resolução RDC nº 56, de 06 de abril de 2001. Estabelece os requisitos essenciais de segurança e eficácia aplicáveis aos produtos para saúde, referidos no Regulamento Técnico anexo a esta Resolução. **Diário Oficial União**, Seção 1, p. 28. 10 abr. 2001a.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa. Resolução RDC nº 185, de 22 de outubro de 2001. Aprova o Regulamento Técnico que consta no anexo desta Resolução, que trata do registro, alteração, revalidação e cancelamento do registro de produtos médicos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa. **Diário Oficial União**. 24 out. 2001b.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa. RESOLUÇÃO Nº 207 de 03 de janeiro de 2018. Altera a Resolução nº 185, de 22/10/2001, que aprova o Regulamento Técnico que trata do registro, alteração, revalidação e cancelamento do registro de produtos médicos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Diário Oficial da União**, nº 226, Seção 1, p. 55. 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Guia para o uso de hemocomponentes**. Brasília. 2010. Disponível em: http://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_uso_hemocomponentes.pdf. Acesso em: 30 jul. 2018.

BRASIL. Conselho Nacional de Secretários de Saúde. **Vigilância em Saúde: parte 2**. Brasília: CONASS. 2011. (Coleção Para Entender a Gestão do SUS, v.6.).

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 15, de 15 de março de 2012. Dispõe sobre requisitos de Boas Práticas para o Processamento de produtos para a saúde e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, nº 54, Seção 1, p. 43. 2012.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº16, de 28 de março de 2013. Aprova o Regulamento Técnico de Boas Práticas de Fabricação de Produtos Médicos e Produtos para Diagnóstico de Uso In Vitro e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, nº 61, Seção 1, p. 75 de 01 de abr. 2013.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 15, de 28 de março de 2014. Dispõe sobre os requisitos relativos à comprovação do cumprimento de Boas Práticas de Fabricação para fins de registro de Produtos para a Saúde e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, nº 61, Seção 1, p. 58. 2014a.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 34 de 11 de junho de 2014. Dispõe sobre as Boas Práticas no Ciclo do Sangue. **Diário Oficial da União**, nº 113, Seção 1, p. 67. 2014b.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 35 de 12 de junho de 2014. Dispõe sobre bolsas plásticas para coleta, armazenamento e transferência de sangue humano e seus componentes. **Diário Oficial da União**, nº 113, Seção 1, p. 84 de 16 de jun. 2014c.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RESOLUÇÃO nº 40 de 26 de agosto 2015. Define os requisitos do cadastro de produtos médicos. **Diário Oficial da União**, nº 164, Seção 1, p. 47. 2015.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RESOLUÇÃO nº 75 de 02 de maio de 2016. Altera a Resolução da Diretoria Colegiada - RDC Nº 34, de 11 de junho de 2014, que dispõe sobre as Boas Práticas no Ciclo do Sangue. **Diário Oficial da União**, nº 83, Seção 1, p. 32. 2016.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RESOLUÇÃO nº 179 de 27 de setembro de 2017. Altera a Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 39, de 14 de agosto de 2013, e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, nº 189, Seção 1, p. 55. 2017.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RESOLUÇÃO nº 211 de 22 de janeiro de 2018. Dispõe sobre o prazo de validade do registro de dispositivos médicos. **Diário Oficial da União** nº 16, Seção 1, p. 20. 2018a.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RESOLUÇÃO nº 217 de 20 de fevereiro de 2018. Altera a Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 39, de 14 de agosto de 2013. **Diário Oficial da União**, nº 39, Seção 1, p. 31. 2018b.

COSTA, E. A. (org.). **Vigilância Sanitária: temas para debate**. Salvador: EDUFBA, 2009. Disponível em:
http://www.mpdft.mp.br/saude/images/Meio_ambiente/Livro_vigilancia_sanitaria.pdf. Acesso em: 26 jul. 2017.

COSTA JUNIOR, J. *et al.* Parâmetros bioquímicos e hemogasométricos do sangue total canino armazenado em bolsas plásticas contendo CPDA-1 e CPD/SAG-M. **Ciência Rural [online]**, v. 38, n.2, p.378-383. 2008.

DAINESI, S. M.; NUNES, D. B. Procedimentos operacionais padronizados e o gerenciamento de qualidade em centros de pesquisa. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 53 n.1. 2007.

DE SETA, M. H. *et al.* **Gestão e vigilância sanitária**: modos atuais de pensar e fazer. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2008.

EUROPEAN Pharmacopoeia. Particulate contamination: sub-visible particles. *In*: EUROPEAN Pharmacopoeia. **European Pharmacopoeia**: supplement 8.5. 8. ed. Strasbourg: Council of Europe, 2014.

EUROPEAN Pharmacopoeia. Empty sterile containers of plasticised poly (vinyl chloride) for human blood and blood components. *In*: EUROPEAN Pharmacopoeia. **European Pharmacopoeia**. 9. ed. Strasbourg: Council of Europe, 2017. p. 432.

EUROPEAN Pharmacopoeia. Sterile plastic containers for human blood and blood components. *In*: EUROPEAN Pharmacopoeia. **European Pharmacopoeia**. 9. ed. Strasbourg: Council of Europe, 2017. p. 431.

FARMACOPÉIA Brasileira. Espectrofotometria no ultravioleta, visível e infravermelho. *In*: FARMACOPÉIA Brasileira. **Farmacopéia Brasileira**. 5.ed. Brasília: ANVISA, 2010. v. 2, p.99, 101.

FARMACOPÉIA Brasileira. Generalidades. *In*: FARMACOPÉIA Brasileira. **FARMACOPÉIA Brasileira**. 5. ed. Brasília: ANVISA, 2010. 1 v, p.39 e 50.

FEITOSA- SILVA, M. **Certificação metrológica**: uma discussão sobre sua importância na qualidade sanitária de materiais médicos. Tese (Doutorado em Vigilância Sanitária) - Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2017.

GINDRI, A. L. *et al.* Estudo de estabilidade acelerada de formulações contendo cetoconazol xampu a 2%. **Saúde (Santa Maria)**, v.38. n.1. 2012.

GUERRA, C. C. C. Fim da doação remunerada de sangue no Brasil faz 25 anos. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 1. n. 27. p. 1- 4. 2005.

HASHIMOTO, M. C. T. **Estudo da preservação de hemácias em diferentes bolsas de coleta com di-octil-ftalato e anticoagulante citrato-fosfato-dextrose-adenina**. 1997. (Mestrado em Farmacologia) - Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 1997.

HENRIQUE, C. M. *et al.* Características físicas de filmes biodegradáveis produzidos a partir de amidos modificados de mandioca. **Revista Ciência e Tecnologia de Alimentos**, v. 28, n.1, p. 231-240. 2008.

INSTITUTO BRASILEIRO DO PVC. **Área Médica**. c2018. Disponível em: <http://pvc.org.br/aplicacoes/area-medica>. Acesso em: 20 dez. 2018.

INSTITUTO NACIONAL DE CONTROLE DE QUALIDADE EM SAÚDE (Brasil). **Controlar a qualidade de produtos**. Rio de Janeiro, 2018. Disponível em: <https://portal.fiocruz.br/servico/controlar-qualidade-de-produtos>. Acesso em: 27 ago. 2018.

INSTITUTO NACIONAL DE CONTROLE DE QUALIDADE EM SAÚDE (Brasil).

Modalidade de análises realizadas no INCQS. c2018. Disponível em:

https://www.incqs.fiocruz.br/index.php?option=com_content&view=article&id=244.

Acesso em: 27 ago. 2018.

INSTITUTO NACIONAL DE CONTROLE DE QUALIDADE EM SAÚDE (Brasil). **POP**

65.1120.001: elaboração de manuais, procedimentos operacionais padronizados e procedimentos de uso. Rev.00. Rio de Janeiro, 2017. 21p. (Manual da Qualidade. Seção 4.3).

MACHLINE, C. O controle de qualidade na indústria paulista. **Revista de administração de empresas**, v.1. n. 3. 1961.

MIGUEZ, C. Q. **Influência da exposição às radiações no desempenho de um compósito de poli (cloreto de vinila) (PVC) - aplicação em estabelecimentos de saúde.** 2013. 308 f. Tese (Doutorado em Ciência dos Materiais) - Instituto Militar de Engenharia, Rio de Janeiro, 2013.

MONTEIRO, M.; GOTARDO, M.A. Ftalato de di- (2-etilexila) (DEHP) em bolsas de PVC para soluções parenterais de grandes volumes. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 26, n. 1, p. 9-18, 2005.

MOREIRA MACHADO, R. T. Sinais da qualidade e rastreabilidade de alimentos: uma visão sistêmica. **Organizações Rurais & Agroindustriais**, v. 7, n. 2, 2005.

MOURA, A. S. *et al.* Doador de sangue habitual e fidelizado: fatores motivacionais de adesão ao programa. **Revista Brasileira de Pesquisa em Saúde**, v. 19. n.2 p. 61-68. 2006.

OLIVEIRA, Y. M. B. de. **Estudo do efeito de processos de esterilização sobre propriedades de interesse para compostos de PVC plastificado utilizados na confecção de bolsas para coleta e transfusão de sangue.** 1991. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Engenharia Química, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, 1991.

INTERNATIONAL ORGANIZATION FOR STANDARDIZATION. **ISO 3826**: plastics collapsible containers for human blood and blood components. Switzerland, 1993. 16p.

INTERNATIONAL ORGANIZATION FOR STANDARDIZATION. **ISO 3826**: plastics collapsible containers for human blood and blood components: part 1: conventional containers. Switzerland. 2003. 20 p.

INTERNATIONAL ORGANIZATION FOR STANDARDIZATION. **ISO 3826**: plastics collapsible containers for human blood and blood components: part 3: blood bag systems with integrated feature. Switzerland, 2006, 9 p.

INTERNATIONAL ORGANIZATION FOR STANDARDIZATION. **ISO 3826**: plastics collapsible containers for human blood and blood components: part 2: graphical symbols for use on labels and instruction leaflets. Switzerland, 2008, 11p.

INTERNATIONAL ORGANIZATION FOR STANDARDIZATION. **ISO 3826**: Plastics collapsible containers for human blood and blood components-- Part 1: Conventional containers. Switzerland, 2013, 23p.

INTERNATIONAL ORGANIZATION FOR STANDARDIZATION. **ISO 3826**: plastics collapsible containers for human blood and blood components: part 4: aphaeresis blood bag systems with integrated features. Switzerland, 2015, 31 p.

PEREIRA, D. A. C.; FERREIRA, L. A. Blister farmacêutico: a influência da cor e dos tipos de filmes no acondicionamento de medicamentos. **Visão Acadêmica**, Curitiba, v.17 n.3, 2016.

ROCHA, T. G.; GALENDE, S. B. A importância do controle de qualidade na indústria farmacêutica. **Revista UNINGÁ Review**, v.20, n.2, p.97-103. 2014.

RODOLFO JR., A.; MEI, L. H. I. Mecanismos de degradação e estabilização térmica do PVC. **Polímeros: Ciência e Tecnologia**, v.17, n.3. 2007.

ROZENFELD, S. **Fundamentos da Vigilância Sanitária**. 7. ed. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2012.

SKOOG *et al.* **Fundamentos de química analítica**. 8. ed. São Paulo-SP: Editora Thomson, 2006. p. 676, 678-679.

SOUSA, Rejane dos Santos *et al.* Lesões de armazenamento durante a conservação de sangue nas diferentes espécies: uma revisão. **Acta Veterinaria Brasilica**, v.6, n.2, p.68-79, 2012.

THE UNITED STATES PHARMACOPEIAL CONVENTION. Particulate Matter in injections. *In*: THE UNITED STATES PHARMACOPEIAL CONVENTION. **The united States Pharmacopeia**. 39. ed. Rockville: US Pharmacopeial Convention, 2016.

VALE, R. F. D. **Otimização e validação da determinação do teor de glicose, frutose e manitol em bolsas de sangue por cromatografia em fase líquida**. 2012. 161 f. Dissertação (Mestrado Profissional em Vigilância Sanitária) - Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2012.

VERCEZE, A. V. **Avaliação de filmes de PVC plastificado utilizados na fabricação de bolsas de sangue**. 1996. 89f. Dissertação (Mestrado em Engenharia Química) - Faculdade de Engenharia Química, Universidade Estadual de Campinas, 1996.

VINHAS, G. M. **Estabilidade à radiação gama do poli (cloreto de vinila) aditivado e do Poli (cloreto de vinila) quimicamente modificado**. 2004. Tese (Doutorado) - Centro de Ciências Exatas e da Natureza, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, PE, 2004.

APÊNDICE A- POP DO ENSAIO DE CONTAGEM DE PARTÍCULAS SUBVISÍVEIS EM SOLUÇÃO ANTICOAGULANTE E/OU PRESERVADORA DAS BOLSAS DE SANGUE.

 Ministério da Saúde FIUCRUZ Fundação Oswaldo Cruz Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde				
PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRONIZADO				
TÍTULO: CONTAGEM DE PARTICULAS SUBVISIVEIS EM SOLUÇÃO ANTICOAGULANTE E/OU PRESERVADORA DAS BOLSAS DE SANGUE			NÚMERO 65.3130.044	
PALAVRAS-CHAVE PARTICULAS - BOLSA DE SANGUE		REVISÃO 00	SEÇÃO DO MANUAL #.3	
ELABORADO Renata de F. D. Vale Natália Helena A. Oliveira	VERIFICADO Anna Faust, Lilian Vendencio, Michele Feitosa	APROVADO Adriana Sant'Ana da Silva	REFERENDADO Antônio Eugênio de Almeida	DATA
SUMÁRIO				
1. Objetivo 2. Campo de aplicação 3. Siglas 4. Fundamento do método 5. Condições específicas 6. Critério de aceitação e garantia da validade dos resultados 7. Bibliografia 8. Anexo				
1. OBJETIVO Este POP fixa condições e estabelece regras para quantificação do número de partículas subvisíveis presente em soluções anticoagulante e/ou preservadora de bolsas de sangue				
2. CAMPO DE APLICAÇÃO Este POP aplica-se à análise de amostras de solução de bolsas para coleta de sangue dos tipos: solução anticoagulante (ACD) contendo: glicose, ácido cítrico e citrato de sódio; solução anticoagulante (CPD) contendo: glicose, ácido cítrico, citrato de sódio e fosfato; solução anticoagulante (CPDA) contendo: fosfato de sódio, glicose, citrato de sódio, ácido cítrico, sódio e adenina; solução preservadora contendo: adenina, glicose, manitol e cloreto de sódio (SAG - M1).				
3. SIGLAS ACD – Solução anticoagulante contendo: glicose, ácido cítrico e citrato de sódio CPD – Solução anticoagulante contendo: glicose, ácido cítrico, citrato de sódio e fosfato				
Av. Brasil, 4365 Mangunhos CEP 21040-900 Rio de Janeiro RJ Brasil Tel (21) 3865-5151 Fax (21) 2290-0915 www.incqs.fiocruz.br		CLASSIFICAÇÃO 012.1	PÁGINA 1/4	



Ministério da Saúde
FIOCRUZ
 Fundação Oswaldo Cruz
 Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde



TÍTULO: CONTAGEM DE PARTÍCULAS SUBVISÍVEIS EM SOLUÇÃO ANTICOAGULANTE E/OU PRESERVADORA DAS BOLSAS DE SANGUE

**NÚMERO
65.3130.044**

CPDA - Solução anticoagulante contendo: fosfato de sódio, glicose, citrato de sódio, ácido cítrico, sódio e adenina

POP - Procedimento Operacional Padrão

RDC - Resolução da Diretoria Colegiada

SAG - M - Solução preservadora contendo: adenina, glicose, manitol e cloreto de sódio

INCQS - Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde

FIOCRUZ - Fundação Oswaldo Cruz

4. FUNDAMENTO DO MÉTODO

O método baseia-se na contagem das partículas presentes nas soluções presente nas bolsas plásticas para coleta de sangue por meio de contador de partículas que tem seu funcionamento baseado no princípio de bloqueio de luz.

5. CONDIÇÕES ESPECÍFICAS

5.1 - O contador de partículas deve estar devidamente calibrado e qualificado.

5.2 - Os equipamentos e instrumentos de medição devem possuir a "Ficha de cadastro de equipamentos/ instrumentos de medição" e a "Ficha de ocorrência do equipamento/ instrumento de medição", respectivamente, se aplicável.

5.3 - Materiais utilizados

5.3.1 - Equipamentos e acessórios

- a) Contador de partículas;
- b) Agitador magnético;
- c) Tesoura.

5.3.2 - Vidrarias

- a) Bécheres de 100 mL.

5.4 - Verificação do equipamento

Antes de iniciar as leituras, rinsar a seringa do equipamento com água ultrapurificada.

Av. Brasil, 4365 Manguinhos CEP 21040-900 Rio de Janeiro RJ Brasil
 Tel (21) 3865-8151 Fax (21) 2290-0915
www.incqs.fiocruz.br

REVISÃO

PÁGINA

00

1/4



Ministério da Saúde
FIOCRUZ
 Fundação Oswaldo Cruz
 Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde



TÍTULO: CONTAGEM DE PARTICULAS SUBVISÍVEIS EM SOLUÇÃO ANTICOAGULANTE E/OU PRESERVADORA DAS BOLSAS DE SANGUE

**NÚMERO
65.3130.044**

5.5 - Ensaio

- Transferir para um bécher de 100 mL aproximadamente 50 mL da solução anticoagulante ou preservadora;
- Colocar agitador magnético no bécher com amostra a ser lida;
- Transferir o bécher com a amostra para o contador de partículas e ajustar a altura da seringa;
- De acordo com o procedimento de utilização do equipamento programar a quantificação do número de partículas de acordo com o volume da solução e efetuar a leitura;
- Salvar e imprimir o resultado da análise.

Nota: Rinsar a seringa do equipamento com água ultrapurificada ao término de cada leitura

6 CRITÉRIO DE ACEITAÇÃO E GARANTIA DA VALIDADE DOS RESULTADOS

Os resultados das amostras analisadas no laboratório serão satisfatórios quando estiverem de acordo com todos os itens descritos na tabela abaixo.

Volume nominal da solução	Partículas superiores ou iguais a 10 µm	Partículas superiores ou iguais a 25 µm
Inferior ou igual que 100 mL	Até 8000 partículas/ embalagem	Até 600 partículas/ embalagem
Superior a 100 mL	Até 25 partículas / mL	Até 3 partículas / mL

Checar os equipamentos de medição do ensaio, neste caso, o contador de partículas.

Como garantia da qualidade as medições serão realizadas em triplicata.

7 BIBLIOGRAFIA

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa. Resolução RDC nº 35 de 12 de junho de 2014. Dispõe sobre bolsas plásticas para coleta, armazenamento e transferência de sangue humano e seus componentes. Diário Oficial da União Nº 113, Seção 1, Pág. 84 de 16 de jun. 2014.

European Pharmacopoeia: supplement 8.5. 8. ed. Strasbourg: Council of Europe, 2014, Particulate contamination: sub-visible particles.

Av. Brasil, 4365 Manguinhos CEP 21040-900 Rio de Janeiro RJ Brasil
 Tel (21) 3865-6151 Fax (21) 2290-0915
www.incqs.fiocruz.br

REVISÃO

PÁGINA

00

2/4



Ministério da Saúde
FIOCRUZ
 Fundação Oswaldo Cruz
 Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde



TÍTULO: CONTAGEM DE PARTICULAS SUBVISÍVEIS EM SOLUÇÃO ANTICOAGULANTE E/OU PRESERVADORA DAS BOLSAS DE SANGUE

NÚMERO
65.3130.044

ANEXO A

FORMULÁRIO DE REGISTRO DE DADOS OBTIDOS NO ENSAIO DE PARTICULAS SUBVISÍVEIS EM BOLSAS DE SANGUE



Ministério da Saúde
FIOCRUZ
 Fundação Oswaldo Cruz
 Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde



FORMULÁRIO DE REGISTRO DE DADOS OBTIDOS NO ENSAIO DE PARTICULAS SUBVISÍVEIS EM BOLSAS DE SANGUE

Amostra:		Data: ___/___/___		
1. Determinação de partículas subvisíveis em solução				
Solução:	Lote:	Validade:	Vol. de solução: Obs.:	
2. Condições analíticas				
Contador de partículas:	Soluções com volume até 100mL (partícula/mL)	Soluções com volume maior que 100 mL (partícula/embalagem)	Obs.:	
Detecção: Partículas superiores ou iguais a 10 µm	1ª leitura	1ª leitura		
	2ª leitura	2ª leitura		
	3ª leitura	3ª leitura		
	4ª leitura	4ª leitura		
	Méda	Méda		
Detecção: Partículas superiores ou iguais a 25 µm	1ª leitura	1ª leitura		
	2ª leitura	2ª leitura		
	3ª leitura	3ª leitura		
	4ª leitura	4ª leitura		
	Méda	Méda		
Analista:	Contendo por:	Data: ___/___/___		
Conclusão do ensaio:		Valor de referência:		
<input type="checkbox"/> SATISFATORIO <input type="checkbox"/> INSATISFATORIO		Volume nominal da solução	Partículas superiores ou iguais a 10 µm	Partículas superiores ou iguais a 25 µm
		inferior ou igual a 100 mL	Máx 5000 partículas/embalagem	Máx 1000 partículas/embalagem
		superior a 100 mL	Máx 20 partículas/mL	Máx 100 partículas/mL
POP 65.3130.044 - Anexo A - rev. 03 CLASSIFICAÇÃO: 013.1 Página: 1				

Av. Brasil, 4.365 Mangueiras CEP 21040-900 Rio de Janeiro RJ Brasil
 Tel (21) 3865-5151 Fax (21) 2290-0915
 www.incqs.fiocruz.br

REVISTO

PÁGINA

00

4/4

APÊNDICE B- POP DO ENSAIO DE ABSORÇÃO NO ULTRAVIOLETA EM BOLSAS PLÁSTICAS DE SANGUE.

	Ministério da Saúde FIOCRUZ Fundação Oswaldo Cruz Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde	
PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRONIZADO		
TÍTULO: <u>ABSORÇÃO NO ULTRAVIOLETA DE BOLSAS PLÁSTICAS DE SANGUE</u>		NÚMERO 65.3130.045
PALAVRAS-CHAVE <u>ABSORÇÃO - BOLSA DE SANGUE - CONTROLE DA QUALIDADE</u>	REVISÃO 00	SEÇÃO DO MANUAL 4.3
ELABORADO Renata de F. D. Vale Natalia H. de A. Oliveira	VERIFICADO Anna Furti, Lilian Vinêncio, Michèle Feitosa	APROVADO Adriana Sant'Ana da Silva
REFERENDADO Antônio Eugênio de Almeida	DATA ■	
<p>SUMÁRIO</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Objetivo 2. Campo de aplicação 3. Siglas 4. Fundamento do método 5. Condições específicas 6. Critérios de aceitação e garantia da validade dos resultados 7. Bibliografia 8. Anexo <p>1. OBJETIVO</p> <p>Este POP fixa condições e estabelece regras para o ensaio de absorção no ultravioleta em bolsas plásticas para coleta de sangue.</p> <p>2. CAMPO DE APLICAÇÃO</p> <p>Este POP aplica-se à análise de amostras de bolsas plásticas para coleta de sangue.</p> <p>3. SIGLAS</p> <p>Anvisa - Agência Nacional de Vigilância Sanitária</p> <p>POP - Procedimento Operacional Padrão</p> <p>RDC - Resolução da Diretoria Colegiada</p> <p>UV - Ultravioleta</p>		
<p>Av. Brasil, 4365 Mangueiras CEP 21040-900 Rio de Janeiro RJ Brasil Tel (21) 3865-6151 Fax (21) 2290-0915 www.incqs.fiocruz.br</p>		
CLASSIFICAÇÃO 0121	PÁGINA 1/1	



Ministério da Saúde
FIOCRUZ
 Fundação Oswaldo Cruz
 Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde



TÍTULO: ABSORÇÃO NO ULTRAVIOLETA DE BOLSAS PLÁSTICAS DE SANGUE

NÚMERO
65.3130.045

4. FUNDAMENTO DO MÉTODO

O método baseia-se na análise espectrofotométrica da água para injetáveis adicionadas na bolsa de sangue.

5. CONDIÇÕES ESPECÍFICAS

5.1 - Os equipamentos e instrumentos de medição devem estar devidamente calibrados e qualificados.

5.2 - Os equipamentos e instrumentos de medição devem possuir a "Ficha de cadastro de equipamentos/ instrumentos de medição" e a "Ficha de ocorrência do equipamento/ instrumentos de medição", respectivamente, se aplicável.

5.3 - Materiais Utilizados

5.3.1 - Equipamentos e Acessórios

- a) Espectrofotômetro;
- b) Autoclave

5.3.2 - Vidrarias

- a) Bécheres de volumes variados;
- b) Seringas de vidro de 50 mL;
- c) Provetas de 100 mL;
- d) Frasco de vidro de borossilicato

5.4 - Procedimento

5.4.1 - Preparo da solução referência

- a) Adicionar água para injeção no frasco de vidro de borossilicato;
- b) Levar à autoclave a 110°C por 30 minutos;
- c) Deixar esfriar.

5.4.2 - Preparo da amostra

- a) Em bolsas de sangue contendo solução anticoagulante ou preservadora, remover a solução presente e lavar com água destilada por 3 vezes.
- b) Reservar para o ensaio.

5.5 - Ensaio

- a) Adicionar na bolsa de sangue um volume de água para injeção correspondente ao volume declarado de solução anticoagulante ou preservadora;

Av. Brasil, 4365 Mangueiras CEP 21040-900 Rio de Janeiro RJ Brasil
 Tel (21) 3865-5151 Fax (21) 2290-0915
www.incqs.fiocruz.br

REVISÃO

00

PÁGINA

1/4



Ministério da Saúde
FIOCRUZ
 Fundação Oswaldo Cruz
 Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde



TÍTULO: ABSORÇÃO NO ULTRAVIOLETA DE BOLSAS PLÁSTICAS DE SANGUE

NÚMERO
65.3130.045

- Nota: Na bolsa de sangue seca adicionar 63 mL de água para injeção.
 b) Vedar a bolsa de sangue e levar à autoclave a 110°C por 30 minutos.
 c) Esperar a bolsa esfriar e completar o volume até a capacidade nominal com água para injeção. E homogeneizar;
 d) Medir a absorbância da amostra em duas faixas de comprimento de onda: 230nm - 250nm e 251nm-360nm. Utilizar como branco a solução de referência.

6 CRITÉRIO DE ACEITAÇÃO E GARANTIA DA VALIDADE DOS RESULTADOS

Os resultados das amostras realizadas no laboratório serão satisfatórios quando se apresentarem valor de absorbância máximo de 0,30 no intervalo de comprimento de onda de 230- 250nm e valor máximo de 0,10 no intervalo de comprimento de onda de 251- 360nm.
 Serão consideradas satisfatórias amostras que obedecerem aos dois critérios.

Checar os equipamentos de medição do ensaio, neste caso, o espectrofotômetro.

Como garantia da qualidade as medições serão realizadas em triplicata.

7 BIBLIOGRAFIA

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa. Resolução RDC nº 35 de 12 de junho de 2014. Dispõe sobre bolsas plásticas para coleta, armazenamento e transferência de sangue humano e seus componentes. Diário Oficial da União Nº 113, Seção 1, Pág. 84 de 16 de jun. 2014.

Empty sterile containers of plasticised poly (vinyl chloride) for human blood and blood components. In: EUROPEAN Pharmacopoeia. 9.ed. Strasbourg: Council of Europe, 2017. p. 432.

FARMACOPÉIA Brasileira. 5.ed. Brasília: ANVISA, 2010. 2 v, Espectrofotometria no Ultravioleta, Visível e Infravermelho, p.99 e 101.

FARMACOPÉIA Brasileira. 5.ed. Brasília: ANVISA, 2010. 1 v, Generalidades, p.39.

Av. Brasil, 4365 Mangulhos CEP 21040-900 Rio de Janeiro RJ Brasil
 Tel (21) 3865-6161 Fax (21) 2290-0915
 www.incqs.fiocruz.br

REVISÃO

00

PÁGINA

2 / 4



Ministério da Saúde
FIOCRUZ
 Fundação Oswaldo Cruz
 Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde



TÍTULO: ABSORÇÃO NO ULTRAVIOLETA DE BOLSAS PLÁSTICAS
 DE SANGUE

NÚMERO
 65.3130.045

ANEXO A

**FORMULÁRIO DE REGISTRO DE DADOS OBTIDOS NO ENSAIO DE ABSORÇÃO NO
 ULTRAVIOLETA EM BOLSAS DE SANGUE**



Ministério da Saúde
FIOCRUZ
 Fundação Oswaldo Cruz
 Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde



**FORMULÁRIO DE REGISTRO DE DADOS OBTIDOS NO ENSAIO DE ABSORÇÃO NO ULTRAVIOLETA EM BOLSAS DE
 SANGUE**

Amostra:		Data: ____/____/____							
1. Água para injetáveis adicionada à bolsa de sangue									
Água para injetáveis	Lote	Validade	Obs.						
Autoclave: F-INCQS		Local							
2. Condições analíticas									
Espectrofotômetro: F-INCQS		Local	Célula: 1 cm						
Detecção: 230-250nm	Absorbância								
Detecção: 251-300nm	Absorbância								
Analista:	Conferido por:	Data: ____/____/____							
Conclusão do ensaio:		Valor de referência:	<table border="1"> <tr> <th>Intervalo de comprimento de onda</th> <th>Absorbância máxima</th> </tr> <tr> <td>230-250nm</td> <td>0,30</td> </tr> <tr> <td>251-300nm</td> <td>0,10</td> </tr> </table>	Intervalo de comprimento de onda	Absorbância máxima	230-250nm	0,30	251-300nm	0,10
Intervalo de comprimento de onda	Absorbância máxima								
230-250nm	0,30								
251-300nm	0,10								

SATISFATORIO INSATISFATORIO

POP 65.3130.045 - Anexo A - rev 00
 CLASSIFICAÇÃO: D13.1
 Página 1

APÊNDICE C- POP DO ENSAIO DE TRANSPARÊNCIA EM BOLSAS PLÁSTICAS DE SANGUE.



Ministério da Saúde
FIOCRUZ
 Fundação Oswaldo Cruz
 Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde



PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRONIZADO



TÍTULO: ENSAIO DE TRANSPARÊNCIA EM BOLSAS PLÁSTICAS DE SANGUE

NÚMERO
65.3130.048

PALAVRAS-CHAVE

CONTROLE DA QUALIDADE - BOLSA DE SANGUE - TRANSPARÊNCIA

REVISÃO

00

SEÇÃO DO MANUAL

6.3

ELABORADO

Renata de F. D. Vale
 Natália H. de A. Oliveira

VERIFICADO

Anna Faust, Lillian Venâncio,
 Michele Feitosa

APROVADO

Adriana Sant'Ana da Silva

REFERENDADO

Antônio Eugênio de
 Almeida

DATA

—

SUMÁRIO

1. Objetivo
2. Campo de aplicação
3. Siglas
4. Fundamento do método
5. Condições específicas
6. Critério de aceitação e garantia da validade dos resultados
7. Bibliografia
8. Anexo

1. OBJETIVO

Este POP fixa condições e estabelece regras para o ensaio de transparência em bolsas plásticas para coleta de sangue.

2. CAMPO DE APLICAÇÃO

Este POP aplica-se à análise de amostras de bolsas plásticas para coleta de sangue.

3. SIGLAS

POP - Procedimento Operacional Padrão

RDC - Resolução da Diretoria Colegiada

Anvisa - Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

Av. Brasil, 4365 Manguinhos CEP 21040-900 Rio de Janeiro RJ Brasil
 Tel (21) 3865-6151 Fax (21) 2290-0915
 www.incqs.fiocruz.br

CLASSIFICAÇÃO
012.1

PÁGINA
1/2



Ministério da Saúde
FIOCRUZ
 Fundação Oswaldo Cruz
 Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde



TÍTULO: ENSAIO DE TRANSPARENCIA EM BOLSAS PLÁSTICAS DE SANGUE

NÚMERO
65.3130.048

4. FUNDAMENTO DO MÉTODO

O método baseia-se na análise espectrofotométrica da suspensão opalescente primária diluída contida na amostra de solução preservadora e/ou anticoagulante da bolsa de sangue.

5. CONDIÇÕES ESPECÍFICAS

5.1- Os equipamentos e instrumentos de medição devem estar devidamente calibrados e qualificados.

5.2- Os equipamentos e instrumentos de medição devem possuir a "Ficha de cadastro de equipamentos/ instrumentos de medição" e a "Ficha de ocorrência do equipamento/ instrumentos de medição", respectivamente, se aplicável.

5.3 - Materiais utilizados

5.3.1 - Equipamentos e acessórios

- a) Balança analítica;
- b) Espectrofotômetro;
- c) Cubetas de quartzo de 1 cm

5.3.2 - Vidrarias

- a) Bécheres de 300 mL;
- b) Seringa de vidro de 50 mL;
- c) Balão volumétrico de 25 mL e 100 mL;
- d) Provetas graduadas de 500 mL

5.4 - Reagentes

- a) Sulfato de hidrazina P.A.;
- b) Hexametilenotetramina P.A.

5.5 - Procedimento

5.5.1 - Preparo da Solução de Hidrazina

- a) Pesar e transferir 1,0 g de sulfato de hidrazina para um balão volumétrico de 100,0 mL e avolumar com água destilada.
- b) Deixar em repouso por 4 - 6 horas.

5.5.2 - Preparo da solução de hexametilenotetramina

- a) Dissolver 2,5g de hexametilenotetramina em 25 mL de água destilada em um balão volumétrico de 100 mL, que deve ser mantido fechado.

Av. Brasil, 4365 Mangulhos CEP 21040-900 Rio de Janeiro RJ Brasil
 Tel (21) 3865-6151 Fax (21) 2290-0915
 www.incqs.fiocruz.br

REVISÃO

PÁGINA

00

2 / 5



Ministério da Saúde
FIUCRUZ
 Fundação Oswaldo Cruz
 Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde



TÍTULO: ENSAIO DE TRANSPARENCIA EM BOLSAS PLÁSTICAS DE SANGUE

NÚMERO
65.3130.048

5.5.3 - Preparar a suspensão opalescente primária diluída

- a) Adicionar à solução de hexametilenotetramina 25,0 mL da solução de sulfato de hidrazina.
- b) Misturar e deixar em repouso por 24 horas.
- c) Utilizar volume de solução diluído na proporção de 1 para 16.

Nota: Esta suspensão é estável por 2 meses, quando estocada em recipiente de vidro com superfície sem defeitos. A suspensão não deve aderir ao vidro e deve ser homogeneizada antes do uso.

5.6 - Ensaio

5.6.1 - Avaliação visual

- a) Separar duas bolsas de sangue de mesmo tipo de plastificante;
- b) Preencher uma das bolsas de sangue com volume de água destilada correspondente a sua capacidade nominal;
- c) Na segunda bolsa de sangue preencher com volume de solução opalescente primária diluída preparada correspondente a sua capacidade nominal;
- d) Comparar após 10 minutos as duas bolsas contendo os volumes adicionados.

5.6.2 - Avaliação espectrofotométrica

- a) Medir a absorbância da solução opalescente primária diluída, adicionada à bolsa de sangue, no comprimento de onda 640 nm.

6 - CRITÉRIO DE ACEITAÇÃO E GARANTIA DA VALIDADE DOS RESULTADOS

6.1- Avaliação visual

Na avaliação visual das bolsas, o resultado será satisfatório quando a bolsa contendo água destilada apresentar menor opalescência que a bolsa contendo suspensão opalescente primária diluída.

6.2- Avaliação espectrofotométrica

Na avaliação espectrofotométrica o resultado será satisfatório quando as amostras apresentarem valores de absorbância compreendidos entre 0,37 e 0,43.

A amostra será considerada satisfatória quando satisfizer aos dois critérios citados anteriormente.

Checkar os equipamentos de medição do ensaio, neste caso, o espectrofotômetro.

Como garantia da qualidade as medições serão realizadas em triplicata.

7 - BIBLIOGRAFIA

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa. Resolução RDC n° 35 de 12 de junho de 2014. Dispõe sobre bolsas plásticas para coleta, armazenamento e transferência de sangue humano e seus componentes. Diário Oficial da União N° 113, Seção 1, Pág. 84 de 16 de jun. 2014.

Av. Brasil, 4365 Mangueiras CEP 21040-900 Rio de Janeiro RJ Brasil
 Tel (21) 3865-6151 Fax (21) 2290-0915
 www.incqs.fiocruz.br

REVISÃO

00

PÁGINA

2 / 5



Ministério da Saúde
FIOCRUZ
 Fundação Oswaldo Cruz
 Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde



TÍTULO: ENSAIO DE TRANSPARENCIA EM BOLSAS PLÁSTICAS DE SANGUE

NÚMERO
65.3130.048

FARMACOPÉIA Brasileira. 5.ed. Brasília: ANVISA, 2010. 1 v. Generalidades, p.50.

EUROPEAN Pharmacopoeia. 9.ed. Strasbourg: Council of Europe, 2017. Sterile plastic containers for human blood and blood components, p. 431.

Av. Brasil, 4365 Mangulhos CEP 21040-900 Rio de Janeiro RJ Brasil
 Tel (21) 3865-6161 Fax (21) 2290-0915
www.incqs.fiocruz.br

REVISÃO

00

PÁGINA

4/5



Ministério da Saúde
FIOCRUZ
 Fundação Oswaldo Cruz
 Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde



TÍTULO: ENSAIO DE TRANSPARENCIA EM BOLSAS PLÁSTICAS DE SANGUE

**NÚMERO
65.3130.048**

ANEXO A

FORMULÁRIO DE REGISTRO DE DADOS OBTIDOS NO ENSAIO DE TRANSPARENCIA EM BOLSAS DE SANGUE

Ministério da Saúde		FIOCRUZ		Fundação Oswaldo Cruz		Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde	
FORMULÁRIO DE REGISTRO DE DADOS OBTIDOS NO ENSAIO DE TRANSPARENCIA EM BOLSAS DE SANGUE							
Amostra:							Data: ____/____/____
1- Preparo da solução de sulfato hidrazina							
Sulfato de hidrazina	Fabricante	Lote	Validade	Quantidade para 100 mL	Quant. pesada	Código do BV	Obs.
Água destilada				Colocada em		Local:	
Balança F/INCQS-						Local:	
2- Preparo da solução de hexametilenotetramina							
Hexametilenotetramina	Fabricante	Lote	Validade	Quantidade para 25 mL	Quant. pesada	Código do BV	Obs.
Água destilada				Colocada em		Local:	
Balança F/INCQS-						Local:	
3- Preparo da suspensão opalescente primária							
Soluções	Vol. de estoque	Vol. da solução	Código do BV	Obs.			
Solução de sulfato de hidrazina	25,00 mL	30,00mL					
Solução de hexametilenotetramina	25,00 mL						
4- Condições analíticas							
Espectrofotômetro: F/INCQS-				Local:	Obs.		
Detecção (B40 nm)				Célula: 1 cm			
Analista:				Conferido por:	Data: ____/____/____		
Conclusão do ensaio:				Valor de referência: Absorbância entre 0,37 a 0,43			
<input type="checkbox"/> SATISFATORIO				<input type="checkbox"/> INSATISFATORIO			

POP 65.3130.048 - Anexo A - rev.03
CLASSIFICAÇÃO: 013.1
Página: 5/1

Av. Brasil, 4365 Mangulhos CEP 21040-900 Rio de Janeiro RJ Brasil
 Tel (21) 3865-6151 Fax (21) 2290-0915
 www.incqs.fiocruz.br

REVISÃO

00

PÁGINA

5 / 5