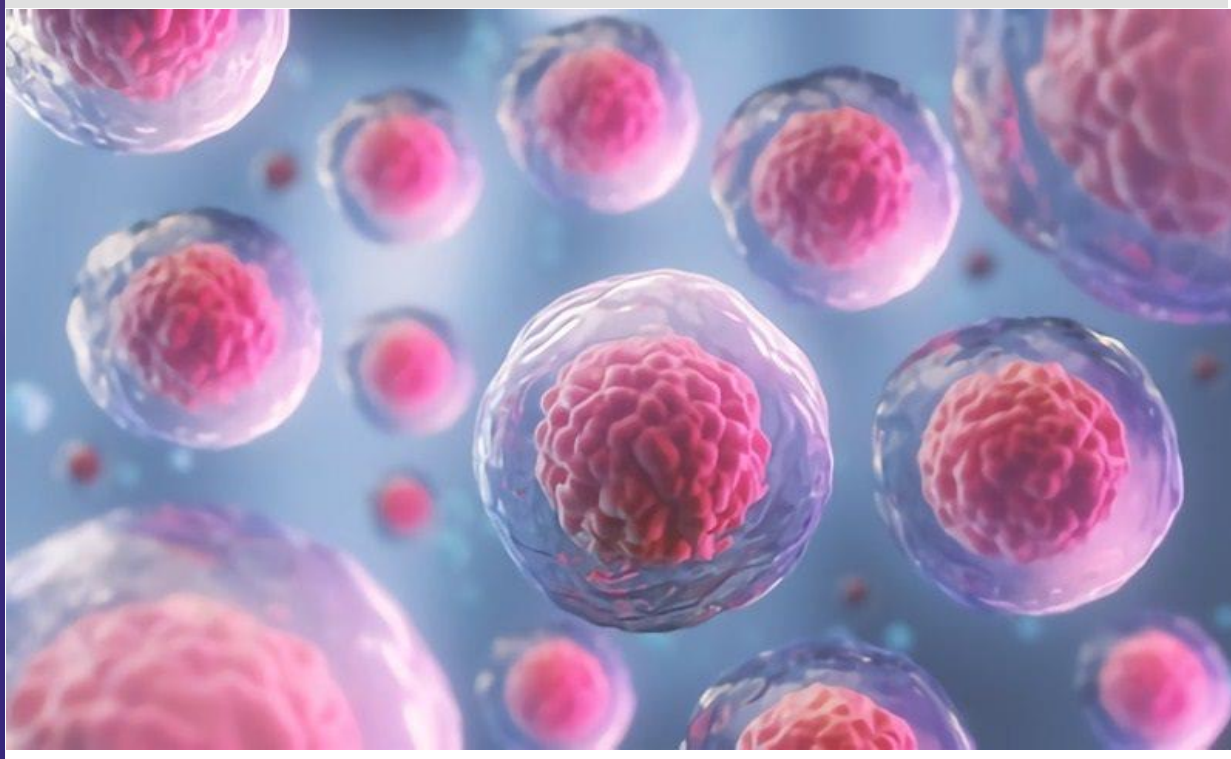
Guia de Boas Práticas em Células e Tecidos humanos para uso terapêutico

Guia nº 73/2024 – versão 2



Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa

2025

Guia de Boas Práticas em Células e Tecidos humanos para uso terapêutico

VIGENTE A PARTIR DE 04/04/2025

Este Guia expressa o entendimento da Anvisa sobre as melhores práticas com relação a procedimentos, rotinas e métodos considerados adequados ao cumprimento de requisitos técnicos ou administrativos exigidos pelos marcos legislativo e regulatório da Agência.[1]

Trata-se de instrumento regulatório não normativo, de caráter recomendatório e não vinculante, sendo, portanto, possível o uso de abordagens alternativas às proposições aqui dispostas, desde que compatíveis com os requisitos relacionados ao caso concreto. A inobservância ao conteúdo deste documento não caracteriza infração sanitária, nem constitui motivo para indeferimento de petições, desde que atendidos os requisitos exigidos pela legislação.

As recomendações contidas neste Guia produzem efeitos a partir da data de sua publicação no Portal da Anvisa.

[1]Portaria nº 162, de 12 de março de 2021, que dispõe sobre as diretrizes e os procedimentos para melhoria da qualidade regulatória na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa).

Copyright©2025. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa. A reprodução parcial ou total deste documento por qualquer meio é totalmente livre, desde que citada adequadamente a fonte.
A reprodução para qualquer finalidade comercial está proibida.

SUMÁRIO

1. ESCOPO 5

2. INTRODUÇÃO 6

3. PARTE 1. INSPEÇÃO SANITÁRIA 8

3.1. CAPÍTULO 1. Inspeção sanitária em bancos de células e tecidos – Vocabulário da inspeção, competências e comportamento do inspetor sanitário **8**

3.2. CAPÍTULO 2. Inspeção sanitária em bancos de células e tecidos – Planejamento e preparação **14**

3.3. CAPÍTULO 3. Conduzindo a inspeção sanitária em bancos de células e tecidos – Reunião de abertura e métodos de coleta de evidências **25**

3.4. CAPÍTULO 4. Conduzindo a inspeção sanitária em bancos de células e tecidos – Relatório de inspeção e reunião de encerramento **31**

4. PARTE 2. GARANTIA DA QUALIDADE 39

4.1. CAPÍTULO 5. Sistema de gestão da qualidade, as Boas Práticas e o gerenciamento de risco à qualidade **39**

4.2. CAPÍTULO 6. Gestão de pessoal **66**

4.3. CAPÍTULO 7. Gestão de documentos, registros e rastreabilidade **78**

4.4. CAPÍTULO 8. Validação, qualificação e calibração **107**

4.5. CAPÍTULO 9. Infraestrutura física e gestão de equipamentos **123**

4.6. CAPÍTULO 10. Sistemas de tratamento de ar em bancos de células e tecidos **138**

4.7. CAPÍTULO 11. Dispositivos médicos (materiais, produtos para diagnóstico *in vitro* e outros produtos para a saúde) **180**

4.8. CAPÍTULO 12. Biossegurança e higiene **194**

4.9. CAPÍTULO 13. Terceirização de atividades **207**

4.10. CAPÍTULO 14. Gestão de não conformidades, reclamações, sistema de biovigilância e tecnovigilância **213**

5. PARTE 3. ATIVIDADES EM BANCOS DE CÉLULAS E TECIDOS 226

5.1. CAPÍTULO 15. Seleção e exclusão de doadores de células e tecidos **226**

5.2. CAPÍTULO 16. Coleta e retirada de células e tecidos **251**

5.3. CAPÍTULO 17. Embalagem e rotulagem **259**

5.4. CAPÍTULO 18. Transporte **266**

5.5. CAPÍTULO 19. Recepção **291**

5.6. CAPÍTULO 20. Processamento **293**

5.7. CAPÍTULO 21. Armazenamento **303**

5.8. CAPÍTULO 22. Liberação e disponibilização **313**

5.9. CAPÍTULO 23. Limpeza e desinfecção de superfícies em bancos de células e tecidos **321**

6. GLOSSÁRIO **341**

7. ANEXO. RESOLUÇÕES SANITÁRIAS DE BANCOS DE CÉLULAS E TECIDOS **352**

1. ESCOPO

Este guia aplica-se aos bancos de células e tecidos para fins de cumprimento das Boas Práticas em Células e Tecidos humanos para uso terapêutico, bem como aos inspetores do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS) que realizam inspeções e fiscalizações sanitárias nos respectivos estabelecimentos, conforme a legislação sanitária vigente.

Os bancos de células e tecidos mencionados neste guia incluem:

- Centros de Processamento Celular (CPC), que processam:

  - Células Progenitoras Hematopoéticas (CPH) de medula óssea, sangue periférico e sangue de cordão umbilical e placentário, para fins de transplante convencional.

  - Outras células para terapia convencional, que não se enquadram nas condições listadas no art. 5º da RDC nº 836, de 13 de dezembro de 2023, ou outra que vier a substitui-la.

- Centros de Reprodução Humana Assistida (CRHA).
- Bancos de Tecidos Oculares (BTOC).
- Bancos de Tecidos Musculoesqueléticos (BTME).
- Bancos de Pele (BP).
- Bancos de Tecidos Cardiovasculares (BTC).
- Bancos de Membrana Amniótica.
- Outros tipos de bancos de tecidos que possam vir a existir, desde que abrangidos no escopo da RDC nº 707, de 1º de julho de 2022, ou outra que vier a substitui-la.
- Bancos que processam mais de um tipo de células ou de tecidos dentre os citados e outros.

2. INTRODUÇÃO

As Boas Práticas em Células e Tecidos são parte integrante da garantia da qualidade em um banco de células e tecidos, conforme dispõem as Resoluções da Diretoria Colegiada da Anvisa – RDC nº 836, de 13 de dezembro de 2023, RDC nº 707, de 1º de julho de 2022, e RDC nº 771, de 26 de dezembro de 2022, ou outras que vierem a substitui-las. Visam assegurar que as células e os tecidos provenientes do corpo humano sejam obtidos, manipulados, controlados e fornecidos para uso terapêutico de acordo com padrões de qualidade apropriados para o uso pretendido e de acordo com as especificações definidas.

As Boas Práticas abrangem todas as atividades relacionadas ao ciclo das células e dos tecidos, fundamentais para a obtenção de produtos com qualidade, seguros e eficazes. A conformidade com as Boas Práticas reduz os riscos inerentes à manipulação e ao fornecimento de células e tecidos para uso terapêutico, riscos esses que não podem ser detectados apenas por análises visuais e/ou laboratoriais nos produtos finais.

As atividades que envolvem o ciclo das células e tecidos incluem: seleção, coleta/retirada, avaliação, processamento ou manipulação, preservação, controle de qualidade, armazenamento, liberação e fornecimento de células e tecidos de origem humana para uso em procedimentos terapêuticos e em reprodução humana assistida. A base jurídica que encerra a qualidade e a segurança dessas atividades é composta pela seguinte legislação:

- Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976: Dispõe sobre a vigilância sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos, drogas, insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos, saneantes e outros produtos.
- Lei nº 6.437, de 20 de agosto de 1977: Configura infrações à legislação sanitária federal e estabelece as sanções respectivas.
- Lei nº 9.434, de 4 de fevereiro de 1997: Dispõe sobre a remoção de órgãos, tecidos e partes do corpo humano para fins de transplante e tratamento.
- Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999: Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS) e cria a Anvisa.
- Lei nº 10.205, de 21 de março de 2001: Relativa à coleta, processamento, estocagem, distribuição e aplicação do sangue, seus componentes e derivados.
- Lei nº 11.105, de 24 de março de 2005: Estabelece normas de segurança e mecanismos de fiscalização de atividades que envolvam organismos geneticamente modificados (OGMs) e seus derivados, e cria o Conselho Nacional de Biossegurança.

Da base jurídica representada pelas leis emanaram os ordenamentos político e sanitário, compostos pelos Decretos, Portarias Ministeriais e pelas Resoluções da Diretoria Colegiada da Anvisa. Esses ordenamentos determinam que as atividades relacionadas ao ciclo das células e tecidos humanos apenas podem ser realizadas em estabelecimentos autorizados, quando aplicável, pelo Ministério da Saúde e licenciados pela autoridade sanitária competente e integrante do SNVS.

Objetivo

Este guia apresenta a expectativa e o entendimento da Anvisa sobre as Boas Práticas em Células e Tecidos humanos para uso terapêutico. Ele esclarece as principais diretrizes de qualidade e abordagens para o cumprimento das Boas Práticas em face da legislação sanitária vigente, descrevendo as considerações científicas e regulatórias para o desenvolvimento, implementação, operação e gerenciamento do ciclo das células e dos tecidos, que devem ser compreendidas e aplicadas pelos bancos de células e tecidos em seus processos produtivos (Capítulos 5 a 14 – *Parte 2 Garantia da Qualidade*; Capítulos 15 a 23 - *Parte 3 – Atividades em Bancos de Células e Tecidos)*.

Além disso, o guia aborda os aspectos fundamentais das ações de natureza sanitária em um banco de células e tecidos, desde a preparação até a condução de uma inspeção sanitária ou ato de fiscalização, e a elaboração de relatório de inspeção (Capítulos 1 a 4 – *Parte 1 Inspeção Sanitária*).

Espera-se, assim, contribuir para que os bancos de células e tecidos do Brasil compreendam as exigências sanitárias necessárias para o cumprimento da legislação. Ao mesmo tempo, os agentes do SNVS terão mais uma referência técnica para auxiliá-los no desempenho de suas funções, especialmente na busca pela uniformidade e eficácia do processo de inspeção sanitária.

Por não apresentarem caráter compulsório, reconhece-se que sistemas e metodologias diferentes dos descritos neste guia podem ser adotados pelos bancos de células e tecidos, e estejam em condições de responder aos princípios de qualidade exigidos, desde que sejam baseados em uma análise de risco documentada.

As orientações, situações e regras de Boas Práticas em Células e Tecidos especificadas não têm a intenção de impedir a evolução de novas tecnologias ou de novos conceitos, desde que estes sejam validados e ofereçam um nível de garantia e eficácia equivalente ao previsto nesta publicação, além de cumprirem os requisitos legais aplicáveis. Revisões nas referências e documentos citados ao longo deste guia devem ser consideradas.

3. PARTE 1 – INSPEÇÃO SANITÁRIA

3.1. CAPÍTULO 1

INSPEÇÃO SANITÁRIA EM BANCOS DE CÉLULAS E TECIDOS – VOCABULÁRIO DA INSPEÇÃO, COMPETÊNCIAS E COMPORTAMENTO DO INSPETOR SANITÁRIO

A ABNT NBR ISO 19011:2018 é uma norma universal que estabelece as diretrizes para a realização de auditorias de sistemas de gestão. Esta norma define auditoria como sendo um "processo sistemático, documentado e independente que serve para obter evidências e avaliá-las objetivamente para determinar a extensão na qual os critérios de auditoria são atendidos".

As auditorias são classificadas pela ABNT NBR ISO 19011:2018 em três tipos, a saber: auditoria de primeira, segunda e terceira partes. As auditorias de **primeira parte** são realizadas pela própria organização ou em seu nome, para propósitos internos, e podem formar a base para uma autodeclaração da conformidade da organização, ou seja, são as chamadas auditorias internas. Já as auditorias de **segunda parte** são realizadas por partes que têm interesse na organização (como clientes), ou por outras pessoas em nome do cliente, ou seja, são conhecidas como auditorias para qualificação de fornecedores. E por fim, as auditorias de **terceira parte** são aquelas realizadas por organizações externas independentes da organização, como as auditorias para fins de certificação e as inspeções sanitárias conduzidas pelo Sistema Nacional de Vigilância Sanitária – SNVS.

No contexto de Vigilância Sanitária de Células e Tecidos, podemos definir a Inspeção Sanitária como o processo de avaliação objetiva e de verificação da capacidade técnico-operacional do estabelecimento, bem como do cumprimento dos critérios técnicos e legais de seleção de doador/paciente, coleta/retirada, processamento, acondicionamento, armazenamento, transporte, distribuição, implementação de Boas Práticas em Células e Tecidos, entre outras atividades afetas aos bancos de células e tecidos sujeitos ao regime de vigilância sanitária.

Por analogia ao vocabulário de auditoria de sistemas de gestão presentes na ABNT NBR ISO 19011:2018, segue abaixo, no Quadro 1, terminologia relacionada à inspeção sanitária de Boas Práticas em Células e Tecidos.

Os inspetores são parte fundamental de uma inspeção sanitária, pois são responsáveis por gerar as constatações e as conclusões da inspeção. Além de uma formação profissional adequada para inspecionar a área em que será realizada a avaliação objetiva, é necessário que o inspetor tenha conhecimento sobre o rito da inspeção sanitária. Além disso, alguns atributos pessoais e comportamentais fazem parte da competência do inspetor sanitário e são apresentados a seguir.

Quadro 1. Terminologia na inspeção sanitária em Boas Práticas em Células e Tecidos.

Termo	Significado
Critério de inspeção	Políticas, procedimentos e/ou requisitos técnico-sanitários utilizados como referência.
Evidência de inspeção	Registros, apresentações de fatos ou outras informações, pertinentes aos critérios de inspeção. São verificáveis.
Constatação da inspeção	Resultados da avaliação das evidências da inspeção, comparados com os critérios de inspeção. Pode ser, por exemplo: conforme; não conforme; oportunidade de melhoria.
Conclusão da inspeção	Resultado de uma inspeção elaborado pela equipe de inspetores após o término da inspeção, considerando os objetivos da inspeção e suas constatações.
Programa de inspeção	Conjunto de uma ou mais inspeções planejadas em determinado tempo específico.
Plano de inspeção	Descrição das atividades *versus* tempo alocado e outras providências arranjadas para uma inspeção sanitária específica.
Escopo (ou Objetivo) da inspeção	Extensão e limites de uma inspeção. Inclui a identificação da motivação da inspeção, de forma a referir o tipo de inspeção.
Equipe de inspeção	Pessoas (inspetores) que realizam uma inspeção, apoiadas, se necessário, por especialistas ou consultores externos.
Inspetor líder	Membro da equipe de inspeção responsável por coordenar todas as etapas da inspeção e mediar as relações entre as equipes de inspeção e do estabelecimento inspecionado.
Observador	Pessoa que acompanha a inspeção, mas não atua como inspetor. Consultores podem ser observadores.
Conformidade	Atendimento a um requisito.
Não-conformidade	Não atendimento a um requisito.

O INSPETOR SANITÁRIO: COMPETÊNCIAS E COMPORTAMENTO

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

Os bancos de células e tecidos são estabelecimentos especializados de alta complexidade para o Sistema Único de Saúde (SUS). Portanto, as inspeções nesses bancos devem ser realizadas por pessoas com qualificação adequada e treinamento suficiente para entender os processos envolvidos e identificar circunstâncias que possam resultar em produtos que coloquem em risco a saúde pública.

De acordo com o documento harmonizado pelo SNVS em âmbito tripartite, que visa fornecer **Diretrizes para as ações de qualificação, capacitação e avaliação dos inspetores do SNVS responsáveis pelas atividades de inspeção e fiscalização relacionadas às Boas Práticas no Ciclo do Sangue e em Tecidos e Células para fins terapêuticos** – PROG-SNVS/S-001, em sua versão vigente, o inspetor em Boas Práticas em Células e Tecidos deve ter formação de nível superior da área de Saúde.

Preferencialmente, as áreas de Ciências Biológicas, Biomedicina, Enfermagem, Farmácia, Medicina e Odontologia, são consideradas formações com maior afinidade à área inspecionada. No entanto, profissionais de outras áreas de formação de nível superior, com conhecimento comprovado na área de saúde, podem ser capacitados conforme essas Diretrizes, privilegiando a interdisciplinaridade na designação da equipe de inspeção.

Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/sangue/harmonizacao-de-procedimentos-snvs> Acesso em 17 de fev. 2025.

Além da qualificação adequada, o pessoal responsável pelas inspeções deve ter experiência e conhecimento do processo de inspeção. Eles também devem ser capazes de fazer julgamentos profissionais sobre a conformidade dos itens inspecionados em relação aos requisitos de Boas Práticas e à legislação vigente, além de avaliar criticamente os riscos envolvidos.

É preciso que os inspetores conheçam a legislação sanitária aplicável e os requisitos de Boas Práticas, para que possam identificar pontos de melhoria no estabelecimento inspecionado e apontar possíveis riscos à saúde.

Para isso, é bastante importante que um conhecimento técnico sólido seja aliado a boas habilidades interpessoais, como ser um bom comunicador, discutir e debater com propriedade, demonstrar uma compreensão rápida de questões complicadas e agir assertivamente, mantendo um nível adequado de tato e comportamento profissional.

Uma boa comunicação oral e escrita, permeada por um bom relacionamento interpessoal, é um dos atributos pessoais do inspetor sanitário a ser desenvolvido. O domínio de outros idiomas é outra característica que reconhecidamente diferencia um bom inspetor.

O modo como o inspetor se comunica está ligado às interpretações de sua linguagem corporal. Quando os gestos e expressões do inspetor sanitário estão condizentes com seu discurso verbal, ele transmite confiança e determinação, qualidades indispensáveis ao bom inspetor.

Uma outra habilidade importante é saber correlacionar fatos. Ao entrevistar os responsáveis pelo estabelecimento inspecionado, o inspetor deve ser capaz de associar se as informações prestadas coincidem com as evidências documentais e a estrutura física, por exemplo. Toda suspeita de irregularidade deve ser investigada e, se confirmada, o inspetor deve registrar dados que sustentem suas afirmações. Em casos especiais, se necessário, podem ser coletadas provas, como cópias de documentos, notas fiscais e amostras de produtos.

Outras qualidades importantes para um inspetor incluem a capacidade de percepção, visão analítica, enfoque disciplinado, persistência, bom senso e destreza investigativa.

O inspetor deve exercitar sua capacidade de análise crítica, seja em situações em que haja dúvida sobre aceitar o que está estabelecido nas instruções escritas do estabelecimento, seja quando as observações encontradas não constituem evidências suficientes de cumprimento dos itens de inspeção. É importante enfatizar que a análise crítica de um ponto polêmico demandará discussão técnica. Com um discurso consistente e uma postura colaborativa e diplomática, o inspetor pode viabilizar a tomada de decisões por meio de uma relação construtiva com o estabelecimento inspecionado.

Todas as qualidades descritas são importantes para o inspetor sanitário. Porém, a ética deve ser a principal virtude do inspetor, manifestando-se em seu trabalho diário e destacando-se em situações de conflito. Por exemplo, o inspetor demonstra conduta ética ao analisar documentos de um estabelecimento e manter sigilo técnico sobre o que foi avaliado, sem comentar sobre um estabelecimento para outro. Todas as informações fornecidas durante a inspeção são confidenciais e devem ser tratadas como tal.

Opiniões pessoais sobre qualquer estabelecimento devem permanecer pessoais. Não julgue nem emita opiniões sobre aspectos que não sejam relevantes do ponto de vista sanitário. Em situações nas quais o inspecionado desabafe com você, discordando da postura e do posicionamento de outras pessoas da empresa, procure ser imparcial e restrinja seus comentários ao aspecto legal. Além de deselegante, pode ser considerado antiético fazer comentários ofensivos sobre outro profissional que não esteja presente. Em resumo, a ética se manifesta na maneira de falar e ouvir do inspetor sanitário, na forma como ele se relaciona com seus pares e em todos os momentos do seu trabalho: ao tecer opiniões, analisar documentos e elaborar relatórios. Ser ético é exercer o papel de autoridade sanitária com dignidade e respeito, tanto consigo mesmo quanto com a equipe de trabalho.

Sem ser crítico ao extremo, agressivo ou contestador, é importante estabelecer limites. O inspecionado deve compreender o seu papel desde o início. Sempre obedeça aos códigos de ética profissionais para que uma postura amigável não seja confundida. Atue como inspetor e não como consultor.

O inspetor deve ser discreto nas suas ações e deve cumprir as normas do estabelecimento, como usar os equipamentos de proteção individual (EPIs) e as vestimentas recomendadas; obedecer ao intervalo de almoço e ao horário de funcionamento. Ao final do expediente, a equipe deve se despedir dos inspecionados e retomar as atividades no dia seguinte. Em casos excepcionais, o horário pode ser extrapolado, mas isso deve ser combinado previamente. Se houver necessidade de estender o período de inspeção, isso também deve ser acordado com os envolvidos, para que ninguém se sinta prejudicado.

É importante que o inspetor se posicione de maneira firme e imparcial, mas sem perder a compostura. Caso inspetor e inspecionado não cheguem a um consenso, o inspetor deve explicar seu entendimento sobre a não conformidade evidenciada e reafirmar que o inspecionado terá seu direito de defesa.

O inspetor deve expor seu ponto de vista de forma clara e objetiva, sem causar ofensas ou atritos. Havendo discordâncias, é importante valorizar esse espaço como uma oportunidade

para discussão construtiva. Um ponto discordante, quando resolvido durante a inspeção, pode evitar desentendimentos futuros.

Finalmente, o inspetor deve manter-se flexível e aberto a novas abordagens. Cada inspeção e ação sanitária deve motivar o inspetor de vigilância sanitária a cumprir sua principal tarefa: proteger a saúde dos cidadãos, realizando essa missão com a maior excelência possível.

APRESENTAÇÃO DO INSPETOR SANITÁRIO

Alguns cuidados devem ser observados na apresentação do inspetor sanitário durante as inspeções, a saber:

- Documento de identificação (crachá): é importante estar sempre munido de documento de identificação, pois alguns estabelecimentos exigem cadastramento prévio.

- Roupas e calçados adequados: as roupas devem ser discretas e os calçados preferencialmente fechados e sem salto.

- Maquiagem e adornos: as mulheres devem usar pouca ou nenhuma maquiagem, dependendo dos controles determinados pelo estabelecimento. Na dúvida, questione o estabelecimento previamente sobre a possibilidade de usar maquiagem, perfumes, esmaltes etc. Reserve brincos e colares grandes para momentos informais.

- Barba ou bigode: se necessário, os homens deverão cobri-los.

- Hábito de fumar: alguns estabelecimentos de células e tecidos possuem cuidados específicos, como reservar um período para entrar no estabelecimento após fumar, visto que odores fortes e emissão de partículas podem influenciar a qualidade das células e tecidos manipulados.

- Uso de paramentação fornecida pelo estabelecimento: é obrigatório que o estabelecimento inspecionado forneça a vestimenta e os EPIs adequados para acessar determinadas áreas. Todas as condições referentes à paramentação devem ser acatadas.

- Material para anotações e legislação pertinente: mantenha seu *kit* de inspeção organizado e atualizado, conforme o tipo de estabelecimento a ser inspecionado. Ter um bom material de apoio sempre à mão favorece a prática e o bom desenvolvimento de uma inspeção. Dica: elabore uma pasta contendo a legislação sanitária aplicável (leis, decretos e resoluções pertinentes), roteiro de inspeção, prancheta com papel para anotação, caneta e auto/termo.

O **Capítulo 1** deste guia enfatizou que o inspetor sanitário deve ter qualificação adequada, treinamento, experiência e conhecimento do processo de inspeção. Deve também possuir algumas competências e comportar-se de modo ético e imparcial na sua avaliação. Os **Capítulos 2, 3 e 4** deste guia são dedicados ao processo de inspeção, desde o planejamento e condução, até o registro na forma de relatório de inspeção.

REFERÊNCIAS

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS (ABNT). **ABNT NBR ISO 19011**. Diretrizes para auditoria de sistemas de gestão. 2018.

PHARMACEUTICAL INSPECTION CONVENTION/PHARMACEUTICAL INSPECTION CO-OPERATION SCHEME – PIC/S. **Recommendation. Qualification and Training of Inspectors in the field of Human Blood, Tissues and Cells.** PI 026-2. 2007.

SISTEMA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (SNVS). **PROG-SNVS/S-001.** Diretrizes para qualificação e capacitação dos inspetores do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária em Boas Práticas no Ciclo do Sangue e em Tecidos e Células para fins terapêuticos. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/sangue/harmonizacao-de-procedimentos-snvs> Acesso em 26 mar. 2025.

SISTEMA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (SNVS). **POP-SNVS/S-005.** Inspeção sanitária em estabelecimentos de Sangue, Tecidos, Células e Órgãos – STCO, no âmbito do SNVS. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/sangue/harmonizacao-de-procedimentos-snvs> Acesso em 26 mar. 2025.

3.2. CAPÍTULO 2

INSPEÇÃO SANITÁRIA EM BANCOS DE CÉLULAS E TECIDOS – PLANEJAMENTO E PREPARAÇÃO

Como mencionado no capítulo anterior, a inspeção sanitária em Boas Práticas em Células e Tecidos é o processo de avaliação objetiva e verificação da capacidade técnico-operacional do estabelecimento inspecionado, bem como do cumprimento dos critérios técnicos e legais relativos às atividades relacionadas ao ciclo das células e tecidos.

A responsabilidade pela condução das inspeções sanitárias em bancos de células e tecidos recai sobre cada estado da federação onde o estabelecimento está localizado. Os municípios também podem exercer essa função, considerando o grau de descentralização das ações no estado. A Anvisa pode integrar a equipe de inspeção, caso o estado ou o município julgue necessário, levando em consideração o motivo da inspeção (Leis 8.080, de 19 de setembro de 1990, e 9.782, de 26 de janeiro de 1999).

As inspeções em bancos de células e tecidos devem ser planejadas pela autoridade sanitária por meio de um programa de inspeção. Esse programa deve ser apropriado ao órgão sanitário, conforme a periodicidade estabelecida (anual, bianual etc.). Além disso, é fundamental que o programa seja baseado no risco sanitário dos estabelecimentos e nas disposições das Leis nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, e nº 6.437, de 20 de agosto de 1977, bem como nos decretos que as regulamentam e na legislação complementar (federal, estadual, distrital e municipal).

A duração necessária ou o tempo alocado para cada inspeção pode variar de acordo com o motivo da inspeção, o número de inspetores e seu nível de capacitação. Em geral, o tempo médio de permanência dos inspetores no estabelecimento inspecionado varia de dois a três dias, abrangendo os períodos matutino e vespertino. Períodos maiores podem ser considerados, dependendo da complexidade das atividades realizadas pelo banco, enquanto períodos menores podem ser adequados para verificações pontuais.

TIPOS DE INSPEÇÃO

Inspeções de rotina

A ordem de prioridade para a programação das inspeções de rotina deve ser definida com base em critérios ou indicadores documentados e preexistentes, relacionados ao risco sanitário do estabelecimento. Exemplos de critérios que podem ser considerados incluem:

- a complexidade do estabelecimento;
- o cumprimento da legislação vigente, onde estabelecimentos com menor grau de cumprimento da legislação sanitária vigente, e portanto, com maior risco sanitário potencial, têm prioridade no agendamento das inspeções;
- evidências de não conformidades críticas ou avaliação do risco sanitário potencial com desempenho insatisfatório em inspeções anteriores;
- número de eventos e reações adversas notificados ou procedimentos de recolhimento de produtos (*recall*) realizados;

- análise de indicadores de qualidade definidos e avaliados pela autoridade sanitária federal ou local (dados de produção de bancos de células e tecidos, volume de atividades do estabelecimento etc.);

- mudanças significativas de atividade ou infraestrutura.

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

Inspeções adicionais ou não rotineiras

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

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

- como solicitação de licenciamento inicial;

- em resposta a um evento adverso ou a uma reação adversa, para permitir à autoridade sanitária revisar a investigação do evento ou reação ou para verificar que as ações corretivas planejadas foram satisfatoriamente postas em prática;

- em resposta a uma notificação de alteração significativa em determinada atividade ou solicitação de alteração de finalidade de serviços prestados;

- para investigar aspectos específicos, atendendo a uma requisição de outra autoridade sanitária, como Vigilância Sanitária (Visa) municipal, estadual, distrital ou Anvisa.

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

REUNINDO INFORMAÇÕES SOBRE O BANCO DE CÉLULAS E TECIDOS

Após a definição da data da inspeção, a equipe de inspeção deve ser formada considerando o tipo de inspeção a ser realizada. A equipe designada deve reunir o maior número de informações sobre o estabelecimento a ser inspecionado, incluindo, sempre que disponíveis:

a) **documentação do estabelecimento:** contrato social; dados do CNES e CNAE; descrição das atividades realizadas pelo banco de células e tecidos; Projeto Básico de Arquitetura (PBA), composto de representação gráfica e relatório técnico, protocolado na Vigilância Sanitária conforme a RDC nº 51, de 6 de outubro de 2011, ou outra que vier a substitui-la; e parecer

técnico de avaliação do PBA emitido pela Visa; comprovação de responsabilidade técnica junto ao Conselho profissional.

b) **documentos anteriormente emitidos pela Vigilância Sanitária**: licença sanitária, se houver; relatórios e roteiros de inspeção, autos de infração e termos de notificação, interdição e apreensão, entre outros termos legais; e conclusões de processos administrativos instaurados. Dessa forma, pode-se orientar a inspeção para a verificação de correção das não conformidades anteriormente observadas, com um olhar mais atento aos pontos críticos de controle para cada etapa dos processos realizados pelo estabelecimento, e avaliar os problemas prevalentes.

c) **histórico de eventos adversos e queixas técnicas, dados de produção e indicadores de qualidade:** os regulamentos sanitários dispõem que os bancos de células e tecidos devem notificar/encaminhar à Anvisa a ocorrência de eventos adversos graves e queixas técnicas, bem como relatórios de produção. Essas informações, encaminhadas por meio de ferramentas disponíveis no portal da Anvisa, discriminam e quantificam as principais atividades e ocorrências dessas naturezas, relacionadas a cada banco de células e tecidos.

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

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

Uma metodologia amplamente utilizada para o desenvolvimento de indicadores de qualidade é fundamentada em um modelo organizado pela Rede Interagencial de Informações para a Saúde (RIPSA). Cada indicador encontra-se detalhado no formato de uma ficha de qualificação, a qual contempla os seguintes aspectos:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- indicador de volume de atividade do estabelecimento;
- indicador de eficácia de efetivação da doação ou obtenção de tecidos;
- coeficiente de fornecimento de tecidos para uso terapêutico;
- coeficiente de desqualificação de doadores e de lotes de tecidos por motivo;
- coeficiente de desqualificação de lotes de células por motivo;
- percentual de lotes de células ou tecidos com microbiologia positiva;
- coeficiente de desqualificação de lotes de células ou tecidos por etapa de processamento;
- taxas de fertilização e de clivagem embrionária *in vitro* em reprodução humana assistida;
- coeficiente de incidência de reações adversas decorrentes do uso de células ou tecidos em transplante.

Para simplificar a tarefa do inspetor, pode-se elencar alguns indicadores de qualidade para os bancos de células e tecidos e criar as respectivas fichas de qualificação, de acordo com as características do serviço prestado. Isso não impede que outros indicadores sejam propostos e avaliados pela equipe de inspeção, conforme o interesse.

As fichas de indicadores de qualidade dos bancos de sangue de cordão umbilical e placentário estão anexadas aos relatórios de dados de produção, disponíveis no portal da Anvisa, e podem ser utilizadas como modelos.

Relatórios de produção de bancos de sangue de cordão umbilical e placentário, disponíveis em: <https://bit.ly/3WTC8P0> Acesso em 17 de fev. 2025.

ROTEIROS DE INSPEÇÃO E METODOLOGIA DE AVALIAÇÃO DO RISCO SANITÁRIO POTENCIAL

Nos últimos anos, a Anvisa tem desenvolvido novos roteiros de inspeção em bancos de células e tecidos, baseados no Método de Avaliação do Risco Potencial (MARP). Esse método também foi proposto para a área de Sangue, cujas principais ações são fundamentadas nas informações obtidas durante inspeções sanitárias nos serviços de hemoterapia brasileiros.

O formato modular dos roteiros visa abranger todo o ciclo de atividades de cada tipo de estabelecimento e seus produtos. Esse formato surgiu da experiência de inspetores das

Vigilâncias Sanitárias de estados e municípios e da Anvisa, que propuseram uma reorganização para facilitar o manuseio e a aplicação dos roteiros de inspeção.

Considerando a complexidade estrutural e organizacional dos bancos de células e tecidos no Brasil, os roteiros de inspeção foram estruturados com base no risco sanitário. O objetivo é padronizar a avaliação e agilizar o processo de inspeção. Os roteiros são compostos por diversos módulos que abordam, de forma resumida, os seguintes temas (a disposição dos temas nos módulos pode variar, de roteiro para roteiro):

Informações gerais: incluem a identificação do estabelecimento e dos responsáveis legal e técnico, as atividades realizadas e terceirizadas, além dos ambientes próprios e compartilhados.

Sistema de gestão e garantia da qualidade: avalia a política da qualidade, o manual da qualidade e o regimento interno, o sistema de gestão de documentos incluindo a proteção de informações confidenciais, a qualificação de equipamentos e a validação de processos (incluindo metodologias analíticas), a supervisão de pessoal técnico por profissional de nível superior, biossegurança e higiene, os procedimentos para detecção, registro, correção e prevenção de não conformidades, e a rastreabilidade de todos os processos realizados pelo banco de células e tecidos.

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

Infraestrutura física: abrange o projeto arquitetônico do estabelecimento, a análise de fluxo e circulação de pessoas e materiais, a presença de equipamentos necessários e de um sistema de energia elétrica de emergência, as condições da sala de criopreservação e armazenamento em nitrogênio líquido, ambientes limpos, depósito de material de limpeza (DML) e centro de material e esterilização (CME).

Triagem clínica e laboratorial: contempla os materiais e produtos para diagnóstico *in vitro*, os quesitos para a seleção e exclusão de doadores (vivos e falecidos, conforme aplicável), os critérios de triagem laboratorial e de coleta de sangue para fins de triagem laboratorial, e a existência de formulários e registros específicos.

Coleta/retirada de material biológico e amostras, acondicionamento: aborda os POPs para a realização dessas atividades, os dispositivos médicos e outros materiais utilizados, o uso de EPIs, a identificação do material biológico, a existência de formulários e registros específicos, entre outros.

Recebimento, processamento e criopreservação, controle de qualidade: refere-se aos POPs para a realização dessas atividades, às condições e critérios para processamento e criopreservação, aos materiais, reagentes, dispositivos médicos e equipamentos utilizados e necessários, ao uso de EPIs, à identificação do material, e à existência de formulários e registros específicos, entre outros.

Armazenamento: refere-se os POPs para a realização dessa atividade, às condições de estocagem, equipamentos necessários, uso de EPIs e guarda de alíquotas para testes laboratoriais futuros.

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

Para compor a metodologia adotada, foram atribuídos níveis de criticidade específicos para cada item de controle do roteiro de inspeção. Essa abordagem baseou-se nos conceitos de risco probabilístico, intuitivo ou objetivo e racional, na identificação de potenciais fontes de erros no processo.

Os níveis de criticidade atribuídos aos itens de controle dos roteiros de inspeção são categorizados em nível I, nível II e nível III, de acordo com o risco associado ao não cumprimento do requisito legal, considerando cada item de controle de forma isolada.

Os conceitos adotados para os níveis de criticidade dos itens de controle dos roteiros são definidos em uma escala crescente de risco em face do produto fornecido para uso terapêutico/pesquisa clínica. Quando os itens não são cumpridos conforme a legislação vigente e as Boas Práticas, eles são classificados em uma escala de risco. No Quadro 1 abaixo, os itens de nível I são avaliados como de menor risco sanitário potencial, enquanto os de nível III são considerados de maior risco sanitário potencial.

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

Nível	Conceito
I	Afeta em grau não crítico o risco, podendo ou não interferir na qualidade e segurança dos produtos fornecidos para uso terapêutico e pesquisa clínica.
II	Contribui para o risco, mas não determina exposição imediata a ele, interferindo na qualidade e segurança dos produtos fornecidos para uso terapêutico e pesquisa clínica.
III	Determina exposição imediata ao risco, influindo em grau crítico na qualidade e segurança dos produtos fornecidos para uso terapêutico e pesquisa clínica.

Embora os itens de controle sejam categorizados em diferentes níveis de criticidade, todos são baseados na legislação vigente e devem ser cumpridos pelos bancos de células e tecidos para garantir a qualidade e a segurança dos produtos oferecidos à sociedade. O não cumprimento de qualquer item aplicável do roteiro caracteriza-se como uma não conformidade e deverá constar do respectivo Relatório de Inspeção, caso não seja tratado ou mitigado até o encerramento da inspeção.

Juntamente com cada roteiro de inspeção em banco de células e tecidos, foram elaboradas orientações para instruir os inspetores no preenchimento. Essas orientações são específicas para cada roteiro, considerando o tipo de estabelecimento, as atividades realizadas e suas particularidades.

Ao final da inspeção, com o roteiro de inspeção preenchido em uma planilha informatizada específica, obtém-se uma pontuação ou proporção de controle (PC) referente aos itens cumpridos do roteiro, por meio de cálculo estatístico. Com base na PC obtida, o estabelecimento inspecionado será classificado em intervalos de pontos que correspondem a faixas de risco potencial, conforme indicado no Quadro 2 deste capítulo.

O cálculo estatístico adotado para a classificação em faixas de risco considerou os itens críticos, aos quais se atribuiu maior peso.

Itens críticos estão relacionados, por exemplo, a:

- realização de atividades de acordo com as Boas Práticas em Células e Tecidos e demais legislação aplicável;
- triagem clínica e laboratorial realizadas seguindo-se os critérios técnicos definidos na legislação específica vigente;
- registros referentes à triagem laboratorial;
- rotulagem pós-coleta/pós-retirada (informações contidas no rótulo);
- código de identificação dos lotes de células e tecidos;
- condições a serem avaliadas quando do recebimento de células e tecidos e respectivos registros das condições de embalagem, rotulagem, temperatura e transporte;
- informações e registros sobre as soluções e reagentes preparados ou aliquotados pelo próprio estabelecimento;
- processamento de células e tecidos de diferentes tipos ou diferentes doadores em áreas separadas;
- tempo entre o término da coleta e o início do processamento;
- processamento das células e tecidos em ambiente ISO 5, e monitoramento ambiental dos ambientes limpos;
- rotulagem pós-processamento (informações contidas no rótulo);
- processo de preservação ou criopreservação e validação;
- amostra do produto final armazenada conjuntamente e sob as mesmas condições do produto correspondente, quando aplicável;
- controle de qualidade do produto e validação de metodologias analíticas;
- condições de armazenamento;
- condições de transporte, incluindo identificação e documentação durante o transporte.

Quadro 2. Descrição (exemplificativa) de intervalos percentuais de proporção de controle (PC) dos itens de controle cumpridos e sua categorização de risco sanitário potencial correspondente.

Proporção de controle (PC)	Classificação de risco potencial
PC ≥ 95%	Baixo
80% ≤ **PC** < 95%	Médio-baixo
70% ≤ **PC** < 80%	Médio
60% ≤ **PC** < 70%	Médio-alto
PC < 60%	Alto

PC = referente ao percentual de itens de controle cumpridos pelo estabelecimento de saúde.

A partir da classificação de risco potencial, é possível prever e adotar medidas preventivas e de segurança cabíveis, embora levando em consideração a discricionariedade do inspetor sanitário. Isso objetiva orientar racionalmente a tomada de decisão, facilitando a definição das ações a serem adotadas diante das não conformidades prevalentes detectadas durante a inspeção sanitária.

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

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

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

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

Classificação de risco potencial	Condutas possíveis
Baixo	Cronograma de adequações.
Médio-baixo	Autuação, intimação, cronograma de adequações.
Médio	Autuação, intimação e cronograma de adequações, podendo ser necessárias medidas imediatas, de acordo com o risco percebido.
Médio-alto	Autuação, interdição do estabelecimento, apreensão ou inutilização de produtos, multa.
Alto	Autuação, interdição do estabelecimento, apreensão ou inutilização de produtos, multa, cassação da licença sanitária.

Os roteiros de inspeção contendo as ferramentas informatizadas para avaliação do risco potencial em bancos de células e tecidos, assim como as orientações para preenchimento, estão disponíveis no portal da Anvisa.

Disponíveis em <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/sangue/inspecao> Acesso em 18 de fev. 2025.

AGENDA DA INSPEÇÃO

É importante que a equipe de inspeção elabore a agenda da inspeção de acordo com as avaliações previamente realizadas durante a etapa de preparação da inspeção, considerando ainda o tipo de inspeção, o nível de complexidade e a estrutura física do estabelecimento. A agenda deve contar com a descrição e a ordem de visita aos setores do banco de células e tecidos, bem como a previsão do período do dia em que tais visitas devem acontecer.

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

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

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

Resumo das operações essenciais para a organização das inspeções:

a) manutenção de um programa (anual) de inspeções, aprovado pela chefia do setor;

b) em caso de inspeção conjunta com demais entes ou representantes do SNVS, bem como com outros órgãos e entidades governamentais ou não governamentais, realização das articulações necessárias com técnicos e gestores envolvidos, para o cumprimento das etapas de preparação da inspeção, incluindo a definição da equipe de inspeção;

c) obtenção prévia da planta física, com o parecer técnico de avaliação do PBA, a descrição detalhada das atividades do banco, os relatórios de inspeção anteriores e outros documentos relacionados, e os indicadores de qualidade;

d) revisão das normas pertinentes;

e) preparação dos materiais e equipamentos necessários para a inspeção (roteiros, guia, normas, dados de produção etc.), sem esquecer do motorista, se for o caso;

f) relação das dúvidas e dos pontos críticos que devem ser verificados;

g) preparação da agenda da inspeção;

h) comunicação da data da inspeção de rotina ao banco de células e tecidos com a antecedência adequada, se for o caso, para garantir que as pessoas necessárias estejam presentes no momento da inspeção.

O documento harmonizado pelo SNVS em âmbito tripartite, POP-SNVS/S-005, "Título: Inspeção sanitária em estabelecimentos de Sangue, Tecidos, Células e Órgãos – STCO no âmbito do SNVS", objetiva assegurar a uniformidade e promover a eficiência e transparência do processo de inspeção sanitária em estabelecimentos de STCO, por meio da definição de instruções para, dentro outras ações, composição da equipe inspetora e preparação da inspeção.

Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/sangue/harmonizacao-de-procedimentos-snvs> Acesso em 26 de mar. 2025.

REFERÊNCIAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 51**, de 6 de outubro de 2011. Dispõe sobre os requisitos mínimos para a análise, avaliação e aprovação dos projetos físicos de estabelecimentos de saúde no Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS).

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS (ABNT**). ABNT NBR ISO 19011.** Diretrizes para auditoria de sistemas de gestão. 2018.

EUROPEAN UNION. European Union Standards and Training in the Inspection of Tissue Establishments (EUSTITE). **Inspection of Tissue and Cell Procurement and Tissue Establishments. Guidelines for Competent Authorities.** 2nd Edition, 2008.

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

SISTEMA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (SNVS). **POP-SNVS/S-005.** Inspeção sanitária em estabelecimentos de Sangue, Tecidos, Células e Órgãos – STCO, no âmbito do SNVS.

3.3. CAPÍTULO 3

CONDUZINDO A INSPEÇÃO SANITÁRIA EM BANCOS DE CÉLULAS E TECIDOS – REUNIÃO DE ABERTURA E MÉTODOS DE COLETA DE EVIDÊNCIAS

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

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

REUNIÃO DE ABERTURA

A reunião de abertura tem como objetivo expor a finalidade da inspeção, apresentar a agenda predefinida, possibilitar o esclarecimento de dúvidas e estabelecer um clima amigável com os inspecionados. O inspetor líder deve:

a) apresentar os membros da equipe de inspeção, especificando o líder e os demais inspetores; principalmente nos casos em que a equipe de inspeção é numerosa e composta por autoridades sanitárias de diferentes instituições reguladoras (secretaria municipal, secretaria estadual ou Anvisa), é muito importante eleger o líder da inspeção previamente. Este deverá coordenar a equipe, distribuir as responsabilidades e monitorar a execução das atividades, em concordância com a agenda definida – a condução de uma inspeção requer, além dos conhecimentos técnicos, habilidade para gerenciar o tempo na condução dos trabalhos;

b) solicitar que os membros do estabelecimento inspecionado também se apresentem e perguntar quais membros acompanharão os inspetores ao longo da inspeção;

c) informar a finalidade da inspeção e prestar todos os esclarecimentos sobre o processo de inspeção, sobre a geração e a entrega do relatório de inspeção, a possibilidade de sanar dúvidas referentes às eventuais irregularidades apontadas e a interposição de recursos.

d) revisar a estrutura organizacional do estabelecimento e, quando couber, solicitar informações sobre a ocorrência de modificações funcionais ou estruturais desde a última inspeção realizada.

e) solicitar detalhamentos sobre os horários de funcionamento dos setores técnicos para que sejam acordados os pormenores das visitas às diversas áreas – inclusive com a designação do pessoal autorizado responsável por acompanhar os inspetores durante a inspeção – e a aprovação da agenda de inspeção previamente estabelecida pela equipe de inspeção. É interessante que seja questionado se ocorrerá o processamento de materiais (célula ou tecido) durante o período da inspeção; caso positivo, deve-se acordar com o estabelecimento o

acompanhamento do respectivo procedimento. Além de se fazer os ajustes necessários na agenda da inspeção, deve-se informar ao estabelecimento o tempo médio de duração da inspeção e o horário de permanência dos inspetores. É possibilitado à equipe de inspeção realizar um breve *tour* para verificar os fluxos e as instalações.

f) solicitar ao banco de células e tecidos que providencie a disponibilização da documentação a ser analisada pelos inspetores.

g) confirmar os arranjos com o inspecionado, relativo ao uso de celulares e câmeras, incluindo a permissão para realizar o registro por meio de fotografias ou outros registros audiovisuais de locais e equipamentos, de documentos físicos ou telas de sistemas computadorizados, vídeos de atividades e entrevistas, levando em consideração a segurança e a confidencialidade de todo o processo;

h) mencionar que a inspeção é um processo amostral e ratificar que toda informação será tratada como confidencial.

i) conceder ao inspecionado a oportunidade de fazer perguntas.

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

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

- Documentação do sistema de gestão da qualidade:

- Política da qualidade.

- Manual da Qualidade.

- Regimento interno.

- Lista mestra de POPs.

- Plano Mestre de Validação (PMV) e registros de validação dos processos críticos realizados pelo estabelecimento (protocolos, relatórios, dados brutos).

- Modelos de termos de consentimento livre e esclarecido (TCLEs).

- Certificações existentes no âmbito do sistema de qualidade – certificações ISO, ONA, *Joint Commission International* (JCI), participação em avaliações externas de qualidade (AEQ), BPL e outras certificações em nível nacional ou internacional –, quando houver.

- Relatórios de auditorias internas.

- Certificado de responsabilidade técnica.

- Comprovantes de qualificação e capacitação dos funcionários – responsável técnico, demais responsáveis e seus substitutos, colaboradores dos setores técnicos do banco de células e tecidos, pessoal da limpeza, entre outros.

- POPs detalhando todas as atividades do banco de células e tecidos.

- Documentação relacionada à gestão de equipamentos e instrumentos críticos. *

- listagem de equipamentos contendo origem, série, modelo e localização;

- registros de limpeza, calibração e de qualificação;

- plano de manutenção preventiva e corretiva de equipamentos e registros de sua implementação.

- Relatórios de dados de produção.

- Programa de Gerenciamento de Resíduos de Serviços em Saúde (PGRSS).

- Programa de Controle Médico e Saúde Ocupacional (PCMSO) e registros de sua implementação.

- Programa de Gerenciamento de Riscos (PGR).

- Registros relativos ao transporte de células e tecidos.

- Registros de controles realizados no ambiente e nos equipamentos (monitoramento ambiental de microrganismos, aferição de temperatura e umidade relativa em intervalos de tempo, outros).

- Registros de queixas técnicas e eventos adversos ocorridos no banco de células e tecidos, incluindo os registros de ações corretivas e preventivas; e de reações adversas ocorridas durante a coleta/retirada ou utilização de células e tecidos.

- Registros de notificações ao Vigipós referentes às queixas técnicas.

- Registros referentes à origem, à validade e ao número de lote dos materiais, reagentes e produtos para diagnóstico de uso *in vitro* (dispositivos médicos); e origem e série dos equipamentos.

- Contratos, convênios ou termos de compromisso com os serviços terceirizados e com aqueles aos quais presta serviços.

- Comprovante de limpeza de caixa d´água.

- Comprovante de controle de vetores e pragas.

- Portaria de autorização, quando couber, para a realização de atividade de banco de células e tecidos, emitida em conformidade com a Portaria de Consolidação nº 4, de 28 de setembro de 2017, que aprova o Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes, ou a que vier a substitui-la.

- Registros e notificação de acidentes de trabalho.
- Certificado de Conformidade do Corpo de Bombeiros da região ou documento equivalente.
- Outros documentos poderão ser solicitados ao longo da inspeção.

Conforme aplicável, os documentos devem ser avaliados de forma amostral, a depender do porte do serviço e conforme definido pelos inspetores.

Para os documentos que possuem vigência, devem ser analisadas as versões mais recentes referentes aos itens da listagem supracitada.

MÉTODOS DE COLETA DE EVIDÊNCIAS

Os métodos para coleta de informações, segundo a ABNT NBR ISO 19011:2018, incluem, mas não estão limitados ao seguinte:

i. entrevista;

ii. observação, incluindo de execução de atividades ou simulações, do ambiente de trabalho e das condições ao redor (infraestrutura física, sinalizações etc.);

iii. análise crítica da documentação.

Em caso de observação da execução de atividades *in loco*, a equipe de inspeção deve evitar distúrbios ou interferências desnecessárias nas respectivas atividades operacionais avaliadas, adaptando, se necessário, a quantidade de inspetores e observadores.

A seguir, estão apresentadas considerações acerca do método de entrevista.

A entrevista é uma excelente ferramenta para coleta de informações. Ela deve ser adaptada à situação e à pessoa entrevistada, no que se refere à profundidade das questões, grau de detalhamento e linguagem.

Uma boa entrevista deve ser realizada com a pessoa que realiza a atividade (nível apropriado). Tais entrevistas devem ser conduzidas durante o horário normal de trabalho e de preferência no próprio local de trabalho.

É extremamente importante que o entrevistado fique à vontade, para que ele não tenha receio de se expressar. Importante que o inspetor deixe claro para o entrevistado o motivo da entrevista e qualquer anotação que esteja sendo feita.

A entrevista deve ser iniciada pedindo para que o entrevistado descreva brevemente o trabalho dele. Importante evitar perguntas direcionadas, ou seja, aquelas que influenciam as respostas. Use perguntas abertas (Como, Onde, Por que, O que, Quem?) quando o inspetor quer que o inspecionado fale. Use perguntas fechadas (que admitem apenas **Sim** ou **Não** como resposta), quando o inspetor quer ter uma informação para encerrar uma entrevista).

É apropriado que os resultados da entrevista sejam resumidos e analisados criticamente com a pessoa entrevistada. Ao final, deve-se agradecer ao entrevistado pela participação na entrevista.

Alguns pontos que merecem destaque sobre o método de investigação:

É o inspetor que conduz a inspeção. Portanto, é ele que escolhe e determina a amostragem. Caso o inspecionado recuse, persista. Pode ser que o inspecionado esteja "gastando o escasso tempo do inspetor". Caso o inspecionado não esteja cooperando, os inspetores devem procurar o inspetor líder.

Um inspetor não procura conformidades ou não-conformidades. Um inspetor busca evidências e realiza constatações frente ao critério de inspeção utilizado.

Faça a inspeção onde a atividade ocorre. Não discuta de forma desnecessária.

Anote todas as evidências, as constatações e o requisito da norma (critério de inspeção).

Sempre que constatar a presença de não-conformidade, o inspetor deve declará-la para o inspecionado. Às vezes pode ocorrer uma interpretação equívoca aos fatos e a comunicação possibilita a justificativa/correção do raciocínio. Ao constatar uma não-conformidade, mesmo que o inspecionado não concorde, o inspetor deve lavrá-la. Entretanto, o fato da não concordância pode ser anotado para eventualmente ser discutido na reunião de encerramento.

SITUAÇÕES EXCEPCIONAIS

Na ocorrência de uma situação excepcional, como no caso de um incidente ocorrer durante a visita de inspeção, o líder da inspeção deve analisar criticamente a situação em conjunto com o responsável do banco de células e tecidos, para chegar a um acordo acerca da necessidade de interrupção da inspeção, seu reagendamento ou sua continuidade.

Ressalta-se que, uma inspeção também poderá vir a ser encerrada, entre outras circunstâncias, devido a:

- falta de colaboração do inspecionado;
- ameaça ou risco à integridade física do inspetor;
- contra-argumentação ao inspetor, por exemplo, demasia na demora de entrega da documentação solicitada;
- discussão entre inspecionado para com membro(s) da equipe de inspeção.

REFERÊNCIAS

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS (ABNT**). ABNT NBR ISO 19011.** Diretrizes para auditoria de sistemas de gestão. 2018.

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

SISTEMA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (SNVS). **POP-SNVS/S-005.** Inspeção sanitária em estabelecimentos de Sangue, Tecidos, Células e Órgãos – STCO, no âmbito do SNVS.

3.4. CAPÍTULO 4

CONDUZINDO A INSPEÇÃO SANITÁRIA EM BANCOS DE CÉLULAS E TECIDOS – RELATÓRIO DE INSPEÇÃO E REUNIÃO DE ENCERRAMENTO

RELATÓRIO DE INSPEÇÃO

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

Relatório de inspeção sanitária: documento formal, elaborado pela equipe de inspeção, que descreve as condições do estabelecimento inspecionado a partir de uma inspeção sanitária realizada para verificação do cumprimento das Boas Práticas e dos demais requisitos previstos na legislação vigente, aplicáveis.

A estrutura mínima de um relatório de inspeção sanitária em banco de células e tecidos deve conter, minimamente, os tópicos abaixo. Já o formato do relatório pode variar de acordo com o procedimento interno ou sistema de cada órgão de Vigilância Sanitária (Visa), federal, estadual, municipal ou distrital.

Capa

a) Logotipo e nome da Visa responsável pela inspeção. No caso de inspeção conjunta, sempre que possível, inserir os logotipos dos órgãos envolvidos na ação.

b) Título do documento.

c) Identificação do estabelecimento inspecionado (razão social e/ou nome fantasia).

d) Município/UF da inspeção e data de elaboração do relatório, no formato *xx* de *xxxxx* de 20*xx*.

A capa pode ser suprimida desde que as informações acima estejam descritas ao longo do relatório de inspeção.

Corpo do relatório

e) Identificação do estabelecimento:

- nome fantasia;
- razão social, conforme inscrição na Receita Federal;
- CNPJ;
- CNES;
- tipo de estabelecimento e atividade inspecionada;
- natureza jurídica;

- endereço – deve conter logradouro e complemento, bairro, município, UF e CEP;
- telefone e e-mail;
- Responsável legal – nome completo e número de CPF;
- Responsável técnico – nome completo e registro em Conselho Profissional;
- Responsável técnico substituto – nome completo e registro em Conselho Profissional;
- licença de funcionamento – número e data de validade ou informar quando o estabelecimento não possuir.

f) Informações da inspeção:

- data da inspeção;
- data da inspeção anterior ou indicar se inspeção inicial;
- objetivo da inspeção – identificar a motivação de forma a referir o tipo de inspeção;
- pessoas contatadas – pessoas chave que receberam e acompanharam a equipe de inspeção aos diversos setores do estabelecimento, com os respectivos cargos e/ou formação;
- descrição geral da condução da inspeção, ressalvando que se tratou de avaliação amostral e os tipos de registros utilizados, incluindo o uso de recursos audiovisuais.

g) Descrição do estabelecimento com informações importantes para sua caracterização e subsídios à tomada de decisão:

- breve relato das atividades realizadas e produtos e/ou serviços fornecidos para uso terapêutico e/ou pesquisa clínica;
- abrangência quanto ao fornecimento dos produtos e serviços;
- descrição sucinta da infraestrutura física;
- demais observações relevantes.

h) Atividades terceirizadas ou delegadas.

Se há terceirização ou delegação de serviços críticos, deve-se descrever o tipo de atividade e identificar os respectivos prestadores com:

- razão social;
- CNPJ;
- indicar a existência de contrato, convênio ou termo de compromisso vigente.

São considerados serviços críticos aqueles que impactam na qualidade de produtos e serviços fornecidos.

Para determinadas ações de Visa, esse tópico pode ser suprimido.

i) Atividades prestadas a terceiros.

Se há prestação de serviços a terceiros, deve-se relacionar o tipo de atividade e os estabelecimentos atendidos para cada atividade. Essa relação pode ser fornecida pelo inspecionado e anexada ao relatório de inspeção.

Para determinadas ações de Visa, esse tópico pode ser suprimido.

j) Relato das não conformidades.

Inserir a identificação do roteiro de inspeção utilizado durante a inspeção, evidenciando sua versão.

Descrever as não conformidades verificadas durante a inspeção, com base no roteiro de inspeção sanitária, de acordo com a legislação vigente:

- agrupá-las de acordo com os módulos correspondentes do roteiro de inspeção, quando couber;
- ao referenciar um item de controle do roteiro de inspeção como não conforme, descrever a irregularidade correspondente de forma detalhada, objetiva e clara, evitando generalizações e usando verbos no passado. Pode-se escrever por que o item está não conforme, se isso não estiver evidente nos fatos declarados;
- relacionar a não conformidade às suas evidências, quando estas forem consideradas relevantes para a composição do relatório;
- ao referenciar um documento, inserir os dados de identificação que permitam sua rastreabilidade (título, data, numeração ou código, versão, dentre outros);

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

- para cada não conformidade descrita, é importante referenciar os dispositivos normativos (com seus artigos, parágrafos e demais subitens) que fundamentam a exigência.

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

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

k) Avaliação (objetiva) de riscos.

Inserir o resultado da avaliação de risco implementada com base nas observações obtidas durante a inspeção sanitária.

A avaliação do risco sanitário potencial proporcionará à equipe de inspeção prever a adoção de medidas preventivas e de segurança cabíveis, considerando, sem perder de vista, a discricionariedade do inspetor sanitário. O objetivo é orientar racionalmente a tomada de decisão, de forma a facilitar a definição das ações a serem adotadas diante das não conformidades prevalentes detectadas durante a inspeção sanitária.

Sempre que o instrumento baseado na metodologia de avaliação do risco sanitário potencial (MARP) estiver disponível para o tipo de estabelecimento inspecionado, inclua o percentual de cumprimento dos itens de controle e a categorização de risco resultante. Idealmente, insira a avaliação obtida por módulo do roteiro de inspeção.

Ao utilizar o instrumento MARP em versão Excel, o percentual de não cumprimento dos itens de controle, os percentuais de cumprimento por módulo do roteiro de inspeção, e a classificação quanto ao risco potencial resultante e a pontuação alcançada podem ser obtidos e copiados da aba "Resultado" do respectivo instrumento. Quadros demonstrativos podem ser utilizados, como os modelos exemplificativos a seguir:

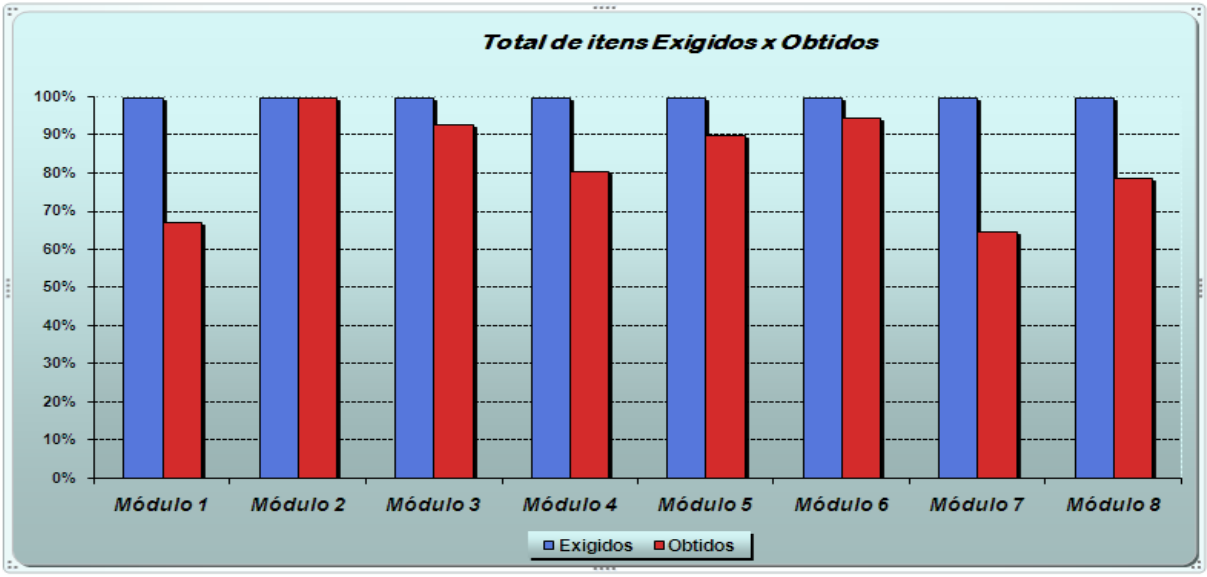
Quadro (exemplificativo). Percentual de itens de controle não cumpridos pelo Banco de células e tecidos, município/UF, inspeção realizada de dd a dd/mm/20aa.

Nível	Total de itens de controle presentes no roteiro	Total de itens de controle não cumpridos	Itens de controle não cumpridos (%)
I	90	20	**22,2**
II	50	10	**20,0**
III	10	5	**50,0**
Total	150	35	**23,3**

Classificação (exemplificativa) quanto ao risco potencial, segundo o preenchimento dos módulos do roteiro de inspeção: *Médio-baixo risco potencial.*

Pontuação alcançada: *85% de itens cumpridos*.

Gráfico e quadro (exemplificativos) comparativos. Itens de controle exigidos e itens de controle cumpridos (obtidos), por Módulo do roteiro de inspeção. Banco de células e tecidos, município/UF, inspeção realizada de dd a dd/mm/20aa.



Módulo do roteiro de inspeção	Desempenho (%)
Módulo 1 – Sistema de Gestão e Garantia da Qualidade	67
Módulo 2 – Infraestrutura	100
Módulo 3 – Seleção e Exclusão de doador	93
Módulo 4 – Coleta/Retirada, Acondicionamento	80
Módulo 5 – Recebimento, Processamento e Controle de Qualidade	90
Módulo 6 – Armazenamento	95
Módulo 7 – Transporte	64,7
Módulo 8 – Solicitação do produto e Devolução, Queixas técnicas e Eventos adversos	79

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

Na ausência de instrumento MARP para o tipo de estabelecimento inspecionado, podem ser utilizadas outras metodologias de avaliação de risco e classificação aplicáveis.

l) Conclusão.

Relatar, de forma sucinta, a adequação e a reincidência de não conformidades identificadas na inspeção anterior, consideradas relevantes.

Sinalizar as não conformidades críticas observadas na inspeção.

Expor as constatações da equipe de inspeção quanto ao cumprimento da legislação vigente e das Boas Práticas em Células e Tecidos e a classificação de risco potencial obtida com relação à

proporção de controle, levando-se em conta, como já referido anteriormente neste capítulo, a discricionariedade do inspetor sanitário.

Emitir o parecer conclusivo da equipe de inspeção, considerando o objetivo da inspeção.

A conclusão do relatório de inspeção deve ser coerente com o conteúdo do relatório e, portanto, refletir a quantidade e a criticidade das não conformidades detectadas.

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

m) Medidas adotadas e documentos emitidos.

Relatar as condutas tomadas diante das não conformidades observadas, ou seja, da situação de risco sanitário encontrada.

Quando for o caso, fazer uma breve descrição dos termos, autos de infração e outros documentos legais lavrados no momento ou após a inspeção, bem como apontar os seus respectivos números.

n) Base legal.

Incluir as leis federais, leis complementares, decretos, portarias, resoluções, códigos sanitários e demais normativos pertinentes.

A inobservância dos preceitos da Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, do Decreto nº 8.077, de 14 de agosto de 2013, dos demais regulamentos e das normas complementares ou outras pertinentes configura infração de natureza sanitária, ficando os estabelecimentos ou pessoas naturais sujeitos ao processo e penalidades descritos na Lei nº 6.437, de 20 de agosto de 1977, sem prejuízo das prescrições penais e civis cabíveis.

o) Equipe de inspeção.

Identificar os inspetores que realizaram a inspeção com, no mínimo, nome completo, número da inscrição funcional, unidade de trabalho/gerência/instituição que representa e assinatura.

Quando da participação de profissional integrante do SNVS que não tenha competência sobre a jurisdição ou de consultor externo ou observador, o relatório deve explicitar tal condição.

p) Anexos.

Caso seja necessário anexar documentos ao relatório de inspeção, estes deverão ser descritos no corpo do Relatório e identificados neste tópico. Registros fotográficos podem ser incluídos, quando o inspetor os considerar pertinentes.

q) Registro de entrega do relatório de inspeção ao banco de células e tecidos.

Deve haver campo para a inserção da data do recebimento, do nome do responsável pelo recebimento – idealmente o responsável legal ou técnico –, do número da identificação funcional, função e assinatura.

Ressalta-se que todos os registros incluídos no relatório devem resguardar o sigilo de informações pessoais ou classificadas na forma da legislação vigente.

As páginas do relatório devem estar numeradas e rubricadas, com o objetivo de evitar a exclusão ou troca de folhas do documento.

Aditamentos ou retificações de relatório de inspeção devem ser documentadas, referenciando-se o relatório original.

O documento harmonizado pelo SNVS em âmbito tripartite, POP-SNVS/S-006, "Título: Elaboração de Relatório de Inspeção Sanitária em estabelecimentos de Sangue, Tecidos, Células e Órgãos – STCO, no âmbito do SNVS", objetiva definir os requisitos mínimos que devem constar no relatório de inspeção sanitária para verificação do cumprimento das Boas Práticas em STCO e demais dispositivos previstos na legislação vigente aplicáveis a esses estabelecimentos.

Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/sangue/harmonizacao-de-procedimentos-snvs> Acesso em 18 de fev. 2025.

REUNIÃO DE ENCERRAMENTO DA INSPEÇÃO

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

Durante a reunião de encerramento, sugere-se que o inspetor líder:

- agradeça a assistência e a colaboração com a inspeção;
- relate os pontos positivos do estabelecimento inspecionado;
- enfatize o caráter amostral da inspeção e deixe claro que o estabelecimento pode apresentar outras não conformidades não detectadas no momento da inspeção;
- faça um resumo de como foi a inspeção: pontos fortes observados, oportunidades de melhoria e recapitule as não-conformidades encontradas.
- abra espaço para que o estabelecimento faça suas considerações sobre a inspeção e ou sobre as não conformidades detectadas.

ENTREGA DO RELATÓRIO DE INSPEÇÃO

Em algumas situações pode ser necessário um tempo maior para a elaboração do relatório de inspeção. Quando a entrega do relatório não for realizada ao final da inspeção, após a finalização do relatório, a equipe de inspeção deve convocar uma reunião com o banco de células e tecidos, preferencialmente com a presença do responsável técnico e da pessoa encarregada do sistema de garantia da qualidade, para o procedimento de entrega do relatório de inspeção.

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

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

O banco de células e tecidos, se desejado, pode discutir propostas iniciais para a prática de medidas corretivas, mas a equipe deve ser cautelosa ao sugerir oralmente qualquer adequação a não conformidades, em especial adequações na estrutura.

Com relação ao cronograma de adequação, a equipe de inspeção deve informar o estabelecimento sobre prazos e sobre a necessidade da realização de uma reinspeção para a verificação da adequação das não conformidades.

REFERÊNCIAS

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS (ABNT). **ABNT NBR ISO 19011.** Diretrizes para auditoria de sistemas de gestão. 2018.

BRASIL. **Lei Federal nº 6.437**, de 20 de agosto de 1977. Configura infrações à legislação sanitária federal e estabelece as sanções respectivas, e dá outras providências.

BRASIL. **Lei Federal nº 6.360**, de 23 de setembro de 1976. Dispõe sobre a vigilância sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos, saneantes e outros produtos, e dá outras providências.

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

SISTEMA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (SNVS). **POP-SNVS/S-005.** Inspeção sanitária em estabelecimentos de Sangue, Tecidos, Células e Órgãos – STCO, no âmbito do SNVS.

SISTEMA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (SNVS). **POP-SNVS/S-006.** Elaboração de Relatório de Inspeção Sanitária em estabelecimentos de Sangue, Tecidos, Células e Órgãos – STCO, no âmbito do SNVS.

4. PARTE 2 – GARANTIA DA QUALIDADE

4.1. CAPÍTULO 5

SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE, AS BOAS PRÁTICAS E O GERENCIAMENTO DE RISCO À QUALIDADE

De acordo com os regulamentos técnicos que versam sobre bancos de células e tecidos, esses estabelecimentos são responsáveis pelo planejamento, implementação e manutenção de um sistema integrado de ações coordenadas para estabelecer e controlar suas atividades, buscando garantir a qualidade e a segurança de seus produtos e serviços. A esse conjunto de elementos que contemplam essas ações é atribuído o termo sistema de gestão da qualidade.

O Sistema de Gestão da Qualidade é fundamentado tanto nas Boas Práticas quanto no Gerenciamento de Risco. Neste capítulo, são apresentados conceitos importantes relacionados a esses temas.

Qualidade: há diferentes abordagens para definição da qualidade, que vão desde o atendimento a requisitos de produção até a percepções do cliente quanto à qualidade. Para fins deste guia, será utilizada a abordagem "baseada na produção (ou manipulação)", portanto, a qualidade "é o grau em que um produto específico está de acordo com o projeto ou sua especificação".

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

Garantia da qualidade: conjunto de ações organizadas adotadas com o objetivo de garantir que as células e os tecidos disponibilizados para uso terapêutico atendam às especificações técnicas previamente definidas, garantindo a qualidade necessária para seu uso pretendido.

Objetivos da qualidade: um meio de traduzir a política e estratégias de qualidade em atividades mensuráveis.

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

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

Controle em processo: um tipo de controle de qualidade em que os testes são realizados durante o ciclo das células e tecidos, utilizando especificações e métodos preestabelecidos. O objetivo do controle em processo é monitorar o processo continuamente e, por isso, pode ser considerado ainda mais importante que os resultados do controle de qualidade do produto final.

ELEMENTOS DE UM SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE

No gerenciamento da qualidade, são fundamentais os aspectos relacionados à gestão de recursos (humanos, infraestruturais, ambientais e financeiros), ao controle da documentação (tanto da que fornece informações do que será realizado quanto do que foi realizado, para fins de evidência e manutenção da rastreabilidade), aos fornecedores, à produção/manipulação, ao controle da qualidade, ao tratamento de não conformidades e reclamações de clientes, às ações corretivas, preventivas e de melhoria contínua, aos indicadores de desempenho dos processos e, por fim, às auditorias.

O sistema de gestão da qualidade inclui:

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

Assim sendo, um sistema de qualidade de um banco de células e tecidos perpassa os elementos abaixo descritos, conforme estabelecido pela legislação vigente aplicável às Boas Práticas em Células e Tecidos. Ressalta-se que a intenção aqui é promover a abordagem do ciclo de vida para a qualidade do produto. Esses elementos são:

- presença de instalações, procedimentos, processos e recursos organizacionais apropriados;
- sistema de monitoramento de desempenho de processos e qualidade de produtos;
- sistema de ações corretivas e preventivas (CAPA - do inglês “corrective and preventive actions”);
- sistema de controle de mudanças; e
- análise crítica do desempenho do processo e qualidade do produto.

Sistema de Ação Corretiva e Ação Preventiva (CAPA): processo de trabalho no qual podem ser utilizadas diversas ferramentas, tanto de gestão da qualidade, quanto do gerenciamento de risco, que se aplica: à identificação, à avaliação e à investigação de eventos passados (desvios, não conformidades etc.); à definição do plano de ação; à implementação das ações definidas no plano de ação e, por último, à verificação da efetividade das ações implementadas (corretivas e preventivas), ou para cessar a causa raiz de eventos passados, evitando-se reincidências, ou para prevenir a ocorrência de eventos futuros.

Dito de outra forma, um Sistema de CAPA refere-se a um componente do sistema da qualidade que, conduzido de maneira consistente e eficaz pelo banco de células e tecidos, tem o poder de auxiliar na promoção da melhoria contínua do sistema da qualidade.

Outros detalhamentos sobre CAPA estão descritos no **Capítulo 14** deste guia.

Documentos da Qualidade

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

- **Política da qualidade**: política que descreve as intenções e o direcionamento do estabelecimento em relação à qualidade. A política de qualidade deve incluir a expectativa de atendimento aos requisitos regulamentares vigentes, bem como de provimento da melhoria contínua do sistema de gestão da qualidade. A política de qualidade deve ser comunicada e compreendida pelo pessoal de todos os níveis do estabelecimento, bem como ser revista periodicamente, e quando necessário revisada, para manter sua eficácia de forma contínua. A política da qualidade deve estar descrita em um documento formalmente expresso e autorizado pela direção do banco de células e tecidos.

- **Objetivos da qualidade**: um meio de traduzir a política e as estratégias de qualidade em atividades mensuráveis. Geralmente estão expressos no Manual da Qualidade.

- **Regimento interno**: documento contendo a finalidade do estabelecimento e atividades desenvolvidas; organograma, descrevendo a estrutura de pessoal do banco de células e tecidos; relação nominal, acompanhada da correspondente assinatura de todo o pessoal, indicando a qualificação, a definição clara das funções e as responsabilidades de cada profissional, inclusive as responsabilidades de gestão. A relação nominal pode estar presente na forma de um anexo do regimento interno, no intuito de facilitar as suas atualizações. O regimento interno pode integrar o manual da qualidade.

- **Manual da qualidade**: documento que deve estabelecer e descrever o sistema de gestão da qualidade, incluindo seu escopo, objetivos e responsabilidades de gestão. Deve conter as ações de garantia da qualidade (GQ), a identificação dos processos que fazem parte da GQ e a forma como as exigências da qualidade serão alcançadas (sequência e interação entre os processos). Também deve prever a infraestrutura e os recursos necessários, incluindo o pessoal designado para realizar as atividades de GQ.

Preferencialmente, o manual da qualidade deve descrever ou resumir e referenciar um mapeamento das principais atividades e processos a serem executadas pelo banco de células e tecidos. Deve expressar as formas de controle da documentação e de registros relativos às atividades do estabelecimento, com as respectivas mídias que serão empregadas, e descrever como as atividades e funções da qualidade interagem para implementar as atividades de gerenciamento da qualidade. O manual da qualidade pode conter ou referenciar a política da qualidade, bem como o código de ética e conduta do estabelecimento. Mapas de processos e fluxogramas podem ser ferramentas úteis para facilitar a descrição de processos do sistema de gestão da qualidade de uma maneira visual.

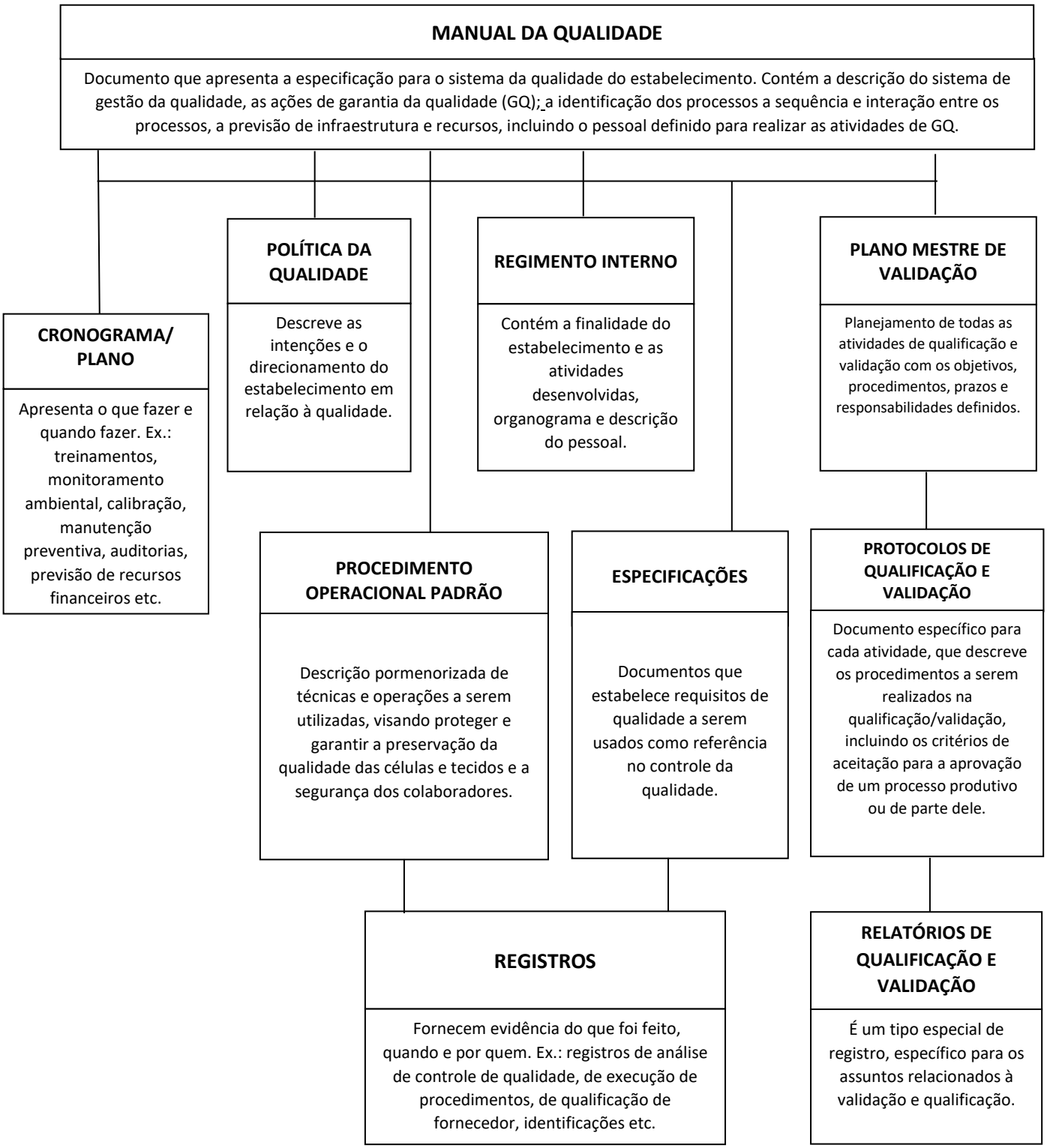
- **Procedimentos padronizados** e baseados em referências, para realização dos processos de trabalho do estabelecimento, incluindo os processos críticos.

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

Na Figura 1 deste capítulo, é possível encontrar, de forma ilustrativa, uma espécie de hierarquia da documentação da qualidade.

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

Figura 1. Modelo de estrutura de documentação do Sistema de Gestão da Qualidade.



Fonte: Braga, 2009 modificado.

GARANTIA DA QUALIDADE

As ações da garantia da qualidade devem assegurar:

- que todas as atividades do banco de células e tecidos sejam planejadas e desenvolvidas de forma que sejam consideradas as exigências legais, bem como as Boas Práticas em Células e Tecidos;

- que as funções e responsabilidades dos profissionais envolvidos em cada processo sejam definidas e descritas. Essas informações devem estar contidas no documento que chamamos de regimento interno;

- que a qualificação e a capacitação dos profissionais sejam adequadas às funções que desempenham;

- que sejam realizados todos os controles necessários nos materiais, reagentes, demais produtos utilizados e nos equipamentos, inclusive calibrações e qualificações;

- que os fornecedores de serviços terceirizados ou reagentes, materiais e equipamentos que causam impacto na qualidade das células e tecidos também sejam submetidos a avaliação e controle;

- que seja implantada a gestão de documentos, para que todos os processos dos bancos de células e tecidos sejam clara e detalhadamente especificados em documentos formalmente aprovados, e que os registros sejam armazenados de forma legível, segura e possam ser rapidamente disponibilizados, se necessário;

- que os processos do banco de células e tecidos, especialmente os considerados críticos, sejam validados e assegurados, por meio de monitoramento, controle e registros, e que seus procedimentos sejam feitos conforme os POPs estabelecidos;

- que somente células e tecidos em conformidade com as especificações do estabelecimento sejam processados, liberados e distribuídos, salvo em situações especialmente avaliadas;

- que as células e os tecidos não sejam liberados ou distribuídos antes de sua revisão e aprovação pelos responsáveis;

- que sejam emitidas orientações e tomadas as providências necessárias para que as células e os tecidos fornecidos sejam transportados, armazenados e utilizados de forma que a qualidade seja mantida durante todo o prazo de validade;

- que haja um procedimento de autoinspeção e/ou auditoria interna que avalie regularmente a efetividade e a aplicabilidade do sistema de garantia da qualidade, conforme exigido pela legislação específica vigente. Auditorias extras podem ser implementadas caso seja detectado algum problema relacionado à qualidade. A auditoria deve ser realizada por pessoas qualificadas, que não sejam diretamente responsáveis pelo objeto da auditoria, de forma objetiva e imparcial;

- que as regras de biossegurança e higiene sejam cumpridas;

- que as não conformidades – incluindo erros, acidentes, reclamações e as reações adversas ocorridas após a utilização de células e tecidos liberados pelo estabelecimento – sejam relatadas, investigadas e registradas, e ainda que sejam tomadas as providências cabíveis para a prevenção de recorrências;

- que as informações sejam notificadas aos órgãos competentes, quando e como necessário e/ou definido em legislação;

- que seja disponibilizado um sistema eficiente de recolhimento de produtos (*recall*);

- que haja um sistema de controle de mudanças; e

- que sejam conduzidas avaliações regulares da qualidade das células e tecidos liberados e distribuídos, com o objetivo de verificar a consistência do processo e assegurar sua melhoria contínua.

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

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

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

São responsabilidades do setor de garantia da qualidade:

- estabelecer a política de qualidade, assegurando que seja apropriada aos objetivos do banco;

- implementar e manter todos os requisitos de garantia da qualidade;

- manter as atividades do banco de células e tecidos em conformidade com a legislação vigente;

- realizar validação de processos e qualificação de equipamentos críticos;

- conferir se as atividades são realizadas de acordo com os POPs;

- aprovar ou rejeitar células e tecidos quando ocorrerem desvios nos protocolos estabelecidos;

- conduzir revisões periódicas, por meio de autoavaliações e análises críticas, por exemplo, e controlar os elementos da garantia da qualidade relacionados às atividades de coleta/retirada, processamento, preservação/criopreservação, armazenamento e distribuição de células e tecidos, as atividades laboratoriais e os limites de tolerância;

- avaliar os resultados de auditorias, verificações, não conformidades, ações preventivas e corretivas, entre outros, detectando e implementando pontos de melhoria nos processos;

- garantir a disponibilidade dos recursos e da infraestrutura necessários para assegurar que as exigências do sistema da qualidade sejam alcançadas;

- garantir a compreensão e o comprometimento de toda a equipe com a qualidade, bem como assegurar a designação clara de responsabilidades;

- gerenciar a interface entre as pessoas de diferentes setores, assegurando a boa comunicação.

Uma **Revisão periódica da qualidade de um produto** é um processo de "dar vistas novamente" a resultados de controles em processos e resultados de controle de qualidade de liberação de células e tecidos, bem como reclamações de clientes, devoluções, recolhimentos e não conformidades encontradas durante todo o ciclo das células e tecidos, compilados em um documento.

Revisões periódicas da qualidade devem ser conduzidas com o objetivo de verificar a consistência do processo existente e a adequação das especificações aplicadas a todo o ciclo de um determinado produto, podendo servir de base para a determinação de revalidações e requalificações.

Normalmente são conduzidas e documentadas anualmente, mas o banco de células e tecidos pode estipular a periodicidade baseada em uma avaliação de risco, levando em consideração, também, as revisões anteriores.

É recomendável que uma Revisão periódica da qualidade inclua, pelo menos, revisão:

- dos insumos utilizados, incluindo a adequabilidade das embalagens utilizadas que entram em contato com o produto;

- dos controles em processos críticos e dos resultados de controle de qualidade dos produtos finais;

- de todos os lotes que não cumpriram com as especificações estabelecidas e suas investigações;

- de todos os desvios de qualidade significativos ou não conformidades, suas investigações relacionadas e a efetividade das ações corretivas resultantes (ações para eliminar a(s) causa(s) raiz de uma não conformidade e para prevenir recorrência);

- de todas as mudanças realizadas nos processos ou métodos analíticos;

- se as instruções contidas nos POPs e ITs continuam a ser devidamente seguidas pelos colaboradores, incluindo a checagem da ausência de mudanças intencionais ou não intencionais que possam ser incluídas na rotina dos operadores; (isto pode ser garantido por meio de um programa de treinamentos e retreinamentos periódicos nos procedimentos críticos, e comprovado por meio de auditorias);

- dos resultados do programa de estabilidade de acompanhamento e quaisquer tendências adversas;

- de todas as devoluções, reclamações e recolhimentos relacionados à qualidade do produto e às investigações realizadas na ocasião;

- da adequação de quaisquer ações corretivas prévias relacionadas ao processo ou equipamentos utilizados durante o ciclo das células e tecidos;

- da situação da qualificação de equipamentos e utilidades relevantes, como por exemplo: sistemas de ventilação ou de climatização, água, sistemas computadorizados etc.;

- das disposições de contratos, convênios ou termos de compromisso referente às atividades terceirizadas, para assegurar que estejam atualizadas;

Pode-se fazer uso de planilhas de Excel® bem como processadores de texto como o Word® para compilar e registrar a Revisão periódica da qualidade de produto.

BOAS PRÁTICAS EM CÉLULAS E TECIDOS

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

A conformidade às boas práticas favorece a diminuição dos riscos inerentes à manipulação de células e tecidos, os quais não podem ser detectados somente pela realização de análise visual e/ou laboratorial nos produtos finais. Esses riscos podem ser, entre outros: contaminação cruzada; contaminação por partículas ou microrganismos não usualmente testados por meio dos testes empregados na rotina; troca ou mistura de produto.

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

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

CONTROLE DE QUALIDADE

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

O controle pode ser documental, visual ou analítico.

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

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

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

Além disso, para os testes de controle de qualidade dos produtos (tecidos e células), deve ser demonstrada a adequação do método para cada preparação de tecidos e células a testar. Mesmo pequenas alterações no processamento de tecidos e células podem resultar em interferência no procedimento de teste (por exemplo, teste microbiológico). Portanto, a adequação do método deve ser demonstrada novamente após quaisquer alterações no processamento do tecido e na preparação celular. Da mesma forma, mudanças no próprio procedimento de teste exigem a redemonstração de sua adequação. Qualquer desvio dessas regras precisa ser justificado.

Os objetivos do controle de qualidade são:

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

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

O controle de qualidade deve:

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

determinar o impacto deste desvio nas células e tecidos, implementar e registrar as ações corretivas;

- aprovar mudanças que afetam a qualidade das células e tecidos;
- assegurar que as reclamações e devoluções de células e tecidos relacionadas à qualidade sejam registradas, investigadas e, quando necessário, sejam implementadas ações corretivas e preventivas.

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

a) lista de parâmetros, processos ou testes a serem analisados;

b) forma de controle e frequência de análises;

c) especificações de amostragem, quando couber;

d) limites e critérios de aceitação para os resultados dos controles;

e) avaliação e registro dos resultados dos controles.

Ressalta-se a importância da existência de gráficos de controle referentes às medições críticas realizadas, com definição dos limites de alerta e de ação, e de respectivas regras de alerta para verificação de tendências, conforme definido em POP do estabelecimento, tais como, por exemplo:

- para análise de resultados de testes de controle de qualidade do produto (contagens celulares ou percentual de recuperação celular pós-processamento, percentual de viabilidade, quantitativo de unidades com contaminação microbiana etc.);
- análise de resultados de controles internos de equipamentos/técnicas;
- registros de temperatura de transporte;
- registros de temperaturas de equipamentos e de ambientes;
- resultados de enxertia pós-transplante (tempo em dias) etc.

As análises críticas dos gráficos gerados devem ser realizadas de forma contínua, à medida em que os resultados são inseridos nos gráficos. Os registros destas análises devem ser mantidos. Se os limites de alerta são atingidos, ações preventivas devem ser realizadas e registradas. Se os limites de ação são atingidos, as respectivas não conformidades e as ações corretivas implementadas devem ser registradas.

Note-se que uma verificação contínua dos resultados de controles em processo e controles de qualidade, por meio de uma análise crítica dos gráficos de controle gerados, possibilita a identificação de tendências e, consequentemente, a abertura de ações preventivas e de melhoria. Assim, orienta-se que não se deve aguardar um ano para compilar os dados e só aí

realizar análises; recomenda-se que continuamente os dados sejam coletados e analisados e que, a cada ano, sejam registrados como parte de um documento denominado Revisão periódica da qualidade (mencionado anteriormente neste capítulo).

Aplicação de controles de qualidade

Amostragem e realização de controles, registros e cuidados

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

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

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

- a natureza e a identificação da amostra;
- a data e a hora da coleta ou obtenção;
- o diagnóstico do doador, se for o caso;
- as condições de transporte e armazenamento;
- a data e a hora de recepção no laboratório de controle.

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

Análises, incluindo o controle de qualidade de células e tecidos

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

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

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

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

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

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

Os relatórios dos testes do controle de qualidade devem incluir:

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

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

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

Segundo as exigências da legislação específica vigente, quando aplicável, deve ser implementado, em complementação às demais ações do controle de qualidade, o controle interno de qualidade (CIQ), de forma a verificar os desempenhos dos processos e análises realizados. Os regulamentos sanitários atuais sobre bancos de células e tecidos não preveem a obrigatoriedade de realização de controle externo de qualidade (CEQ) no que diz respeito,

especificamente, às análises em células e tecidos, embora este seja um importante tipo de controle, que poderá vir a ser considerado em próximas revisões da legislação.

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

O controle interno de qualidade deve contemplar:

a) monitoramento dos ensaios/testes laboratoriais, quando realizados no banco de células e tecidos (são exemplos os ensaios microbiológicos, os ensaios sorológicos, os ensaios de contagem celular, fenotipagem, entre outros), por meio da análise de amostras-controle, com registro dos resultados obtidos e análise dos dados;

b) definição dos critérios de aceitação dos resultados por tipo de ensaio/teste laboratorial e de acordo com a metodologia utilizada;

c) liberação ou rejeição das análises após avaliação dos resultados das amostras- controle.

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

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

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

- a comparação entre observadores – quando uma leitura é realizada por dois ou mais técnicos do estabelecimento, por exemplo, a análise de um mesmo tecido ou uma contagem microscópica de células, ou mesmo um exame por microscopia (*Venereal Disease Research Laboratory* - VDRL);

- o uso de “amostra cega” ou “duplo cego” (quando uma determinada amostra é dividida em duas com identificações distintas, sendo uma fictícia).

O CIQ de cada teste laboratorial deve ser realizado diariamente.

Para os testes laboratoriais não contemplados por programas de ensaios de proficiência, o banco pode adotar formas alternativas de CEQ descritas na literatura científica. A forma clássica

de alternativa ao CEQ comercial é a realização de comparação, entre estabelecimentos, de uma mesma amostra do material que está sendo analisado.

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

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

Definições relacionadas ao controle de qualidade

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

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

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

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

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

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

Terceirização

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

Detalhes sobre a atividade de terceirização são apresentados no **Capítulo 13** deste guia.

Importante

As informações sobre controle de qualidade contidas neste guia são apenas uma introdução a alguns dos conceitos que abrangem o tema, sem a pretensão de esgotar ou restringir os conhecimentos. Para um melhor entendimento, recomenda-se a leitura de referências sobre estes e outros conceitos: tendência, limites de controle, níveis de controle, desvio-padrão e distribuição gaussiana, erro aleatório e erro sistemático, Regras Múltiplas de Westgard, Mapa ou Gráfico de Levey-Jennings.

GERENCIAMENTO DE RISCO À QUALIDADE

A importância do sistema de gestão da qualidade e das boas práticas é inquestionável, mas tem se tornado evidente que o gerenciamento do risco à qualidade é um componente de valor para um sistema de gestão da qualidade eficaz.

Portanto, o gerenciamento do risco à qualidade não deve ser um sistema isolado da garantia da qualidade, das boas práticas e do controle da qualidade, ao contrário, deve ser totalmente incorporado ao sistema de gestão de qualidade e suportado pela alta direção do banco de células e tecidos.

O *Conselho Internacional para Harmonização de Requisitos Técnicos para Medicamentos de uso humano – ICH*, em 2023, definiu o risco como a combinação da probabilidade de ocorrência do dano e a severidade do dano.

Nesse contexto, o dano à saúde inclui os danos que podem ocorrer devido à perda de qualidade ou disponibilidade do produto (ICH Q9, Revisão 2023; Guia nº 62/2023, versão 1, Anvisa). E o perigo é definido como a fonte potencial de danos (ISO/IEC Guia 51:2014).

Gerenciamento de risco à qualidade (GRQ): processo sistemático para avaliação, controle, comunicação e revisão dos riscos para a qualidade do produto ao longo do seu ciclo de vida.

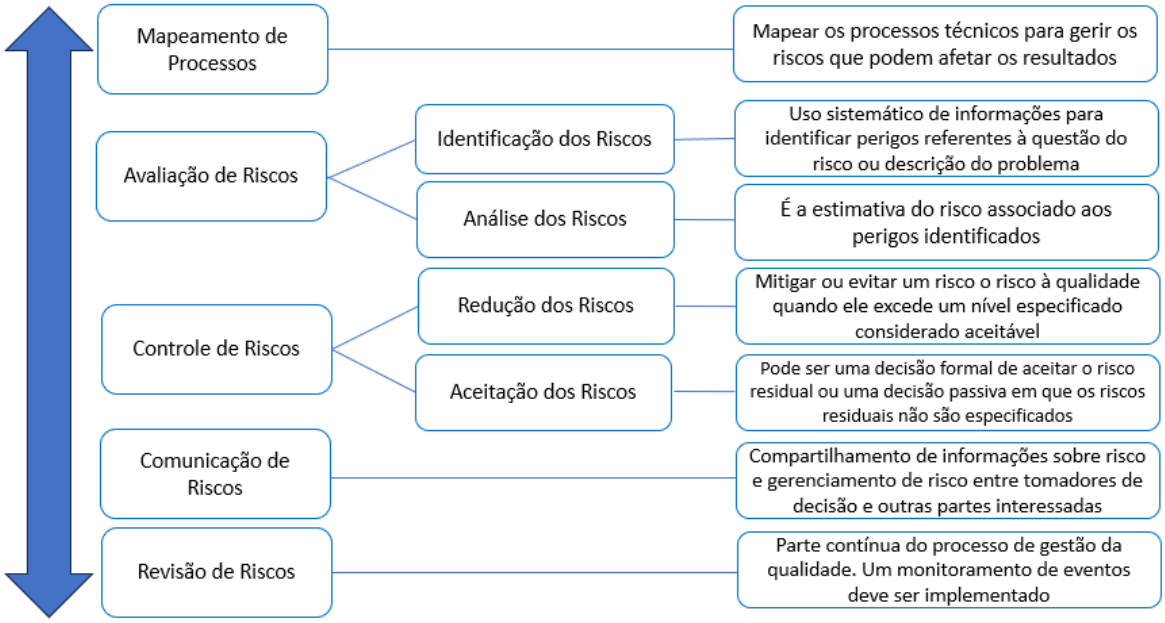
As etapas do processo de gestão do risco para a qualidade são (Figura 2 deste capítulo):

- Avaliação de Risco, que contempla as subetapas de identificação, análise e medição do risco;
- Controle do Risco, que contempla as subetapas de redução e aceitação do Risco;
- Comunicação do Risco; e
- Revisão do Risco.

Guia nº 62/2023, versão 1, Anvisa

A introdução de uma abordagem eficaz de GRQ nos bancos de células e tecidos pode garantir ainda mais a alta qualidade dos produtos fornecidos para o paciente, propiciando um ambiente proativo para identificação e controle de possíveis problemas de qualidade durante todo o ciclo produtivo.

Figura 2. Esquema representativo de um processo de Gerenciamento de Risco à Qualidade.



Fonte: OPAS, 2024.

Etapa de Avaliação de Riscos

Mapeamento do processo e Identificação de perigos

A Avaliação de Riscos é um processo sistemático de organização da informação para a decisão sobre um risco identificado, a ser feita em um processo de gestão de risco. Consiste na identificação dos perigos e na análise e classificação dos riscos associados com a exposição a esses perigos.

Três perguntas são fundamentais para a definição dos riscos:

i. O que pode dar errado?

ii. Qual a probabilidade de dar errado?

iii. Quais são as consequências de ter dado errado (severidade/gravidade)?

O Mapeamento do processo e a Identificação de perigos é a etapa onde há o uso sistemático de informação a fim de identificar perigos, ou seja, fontes potenciais de dano. Entende-se por informação, por exemplo, os dados históricos, análise teórica/científica, opiniões e as preocupações d*as partes interessadas*[1]. A pergunta fundamental desta etapa é "O que pode dar errado?".

[1] As partes interessadas podem ser pessoas, um grupo ou uma organização que pode afetar ou ser afetada por um risco. (ICH, 2023) São consideradas *partes interessadas* o paciente, o profissional da saúde, o agente regulador, o banco de células e tecidos. Podem ser incluídos também os fornecedores de insumos e serviços, que exercem papel fundamental no ciclo produtivo das células e tecidos.

Análise de riscos

A Análise de risco é a estimativa do risco associado aos perigos identificados. Esse é um processo qualitativo ou quantitativo de vincular a probabilidade de ocorrência e a gravidade dos perigos (danos). Em algumas ferramentas de gerenciamento de risco, a habilidade de se detectar o dano (detectabilidade) também afeta a estimativa do risco.

Classificação do risco

A Classificação do risco compara os riscos identificados e analisados com um dado critério de risco. As classificações dos riscos consideram a força de evidência para as três perguntas fundamentais acima apresentadas. O resultado de uma avaliação de risco pode ser tanto uma estimativa quantitativa, uma probabilidade numérica do risco ou uma descrição qualitativa do risco, como alto, médio ou baixo (ICH, 2023).

A base de uma boa avaliação de risco inclui o conhecimento científico atual, o conhecimento técnico adequado e a experiência com o processo que está sendo avaliado, levando-se em consideração, principalmente, a proteção do doador e do paciente.

Existe sempre o risco de conclusões inadequadas caso as avaliações se baseiem em suposições injustificadas, identificação incompleta dos riscos ou informação inadequada, falta de experiência relevante do processo que está sendo avaliado e/ou uso inadequado das ferramentas de avaliação de risco.

O Capítulo Geral da USP <1079> é um capítulo abrangente e apresenta o pensamento atual da Farmacopeia Americana sobre armazenamento e transporte de medicamentos. No desenvolvimento deste capítulo, a USP usou o guia ICH Q9 (Gerenciamento de Risco à Qualidade) como diretriz para sua construção, especificamente as etapas de identificação e redução de riscos. A essência do Capítulo <1079> mostra que o conhecimento sobre o produto e sobre o processo são os pontos de partida para a identificação de riscos. Isso também é aplicável à identificação dos riscos aos bancos de células e tecidos.

Etapa de Controle do Risco

Uma vez que os riscos foram identificados e avaliados é possível estabelecer as estratégias de mitigação e controle. Tais estratégias, quando implementadas, fornecerão ao banco de células e tecidos autonomia para planejar, implementar, medir e melhorar os seus processos, de acordo com as regulamentações vigentes e com os riscos associados.

A etapa de Controle do risco inclui a decisão tomada para reduzir ou aceitar o risco. Assim, o objetivo do controle do risco é reduzir o risco a um nível aceitável. A análise de risco/custo-benefício é uma abordagem que auxilia no entendimento de qual nível ideal de controle de risco a ser implementado. Em outras palavras, o grau de controle do risco no âmbito do sistema da qualidade deve estar relacionado ao grau de risco associado a cada etapa no processo.

Na etapa de Controle do risco quatro perguntas fundamentais são empregadas, a saber:

i. O risco identificado está em um nível aceitável?

ii. O que pode ser feito para reduzir ou eliminar o risco?

iii. Qual é o equilíbrio adequado entre riscos, custos (recursos) e benefícios?

iv. Novos riscos são introduzidos como resultado do controle do risco identificado?

Redução do Risco

A Redução do risco foca em processos para atenuar ou evitar um risco para a qualidade, ou seja, são ações que diminuem a probabilidade da ocorrência e a severidade do dano. Processos ou medidas que melhoram a capacidade de detecção dos perigos (detectabilidade) também podem ser usadas como parte da estratégia de controle do risco.

A implementação de medidas de redução de risco pode introduzir novos riscos no sistema ou aumentar a importância de outros riscos existentes. Portanto, pode ser apropriado revisitar a avaliação de risco para identificar e avaliar qualquer possível mudança no risco após a implementação de um processo de redução de riscos.

Geralmente, as estratégias de mitigação de riscos se enquadram em uma das quatro categorias, conforme abaixo:

- Documentação: fornecer instruções para uma operação ou processo específico, a fim de padronizá-lo e estabelecer consistência.
- Treinamento: garantia de competência.
- Recursos: fornecer capacitação por meio de infraestrutura e recursos humanos.
- Qualificação e validação: garantia de que os recursos e processos são confiáveis, reprodutíveis e robustos.

Por fim, nota-se que essas quatro categorias de mitigação de risco são elementos de um Sistema de Gestão da Qualidade.

O banco de células e tecidos deve documentar as evidências da eficácia das medidas de mitigação de riscos postas em prática.

Toda vez que elementos de risco identificados não são alvos dessas medidas, deve haver suporte de uma justificativa técnica.

Aceitação do Risco

A aceitação do risco pode ser uma decisão formal em aceitar o risco residual ou uma decisão passiva, quando o risco residual não está especificado. Para alguns tipos de danos, mesmo as melhores práticas de gerenciamento de riscos à qualidade podem não eliminar totalmente o risco. Assim, conclui-se que a presença de um risco residual faz com que o risco não seja eliminado, mas reduzido a um nível especificado (aceitável) (ICH, 2023). Este nível aceitável dependerá de muitos parâmetros e deve ser decidido caso a caso.

Etapa de Comunicação do Risco

Comunicação do risco é o compartilhamento de informações sobre risco e gerenciamento de risco entre tomadores de decisão e outras partes interessadas, para fim de cumprimento de

requisitos regulatórios e/ou éticos, bem como para evitar problemas de ordem judicial. Essas partes podem se comunicar em qualquer estágio do processo de gerenciamento de riscos. A saída (resultado) do processo de gerenciamento do risco à qualidade deve ser adequadamente comunicada e documentada. As comunicações podem incluir aquelas entre as partes interessadas: por exemplo, bancos de células e tecidos e reguladores, bancos de células e tecidos e a equipe médica responsável pelo paciente ou ele próprio, entre outros.

As informações a serem comunicadas podem estar relacionadas à existência, natureza, forma, probabilidade, gravidade, aceitabilidade, controle, tratamento, detectabilidade ou outros aspectos de riscos à qualidade. A comunicação não precisa ser realizada para cada aceitação de risco; para alguns tipos de aceitação de risco, por exemplo, para riscos inerentes ao processo já comunicados durante a obtenção de TCLE ou via bula do produto, bem como para riscos de baixa gravidade e considerados aceitáveis, essa comunicação é prescindível.

Entre os bancos de células e tecidos e as autoridades sanitárias, a comunicação sobre GRQ e suas decisões podem ser realizadas por meio dos canais existentes, conforme especificado nos regulamentos e orientações.

Etapa de Revisão do Risco

O gerenciamento de riscos deve ser uma parte contínua do processo de gestão da qualidade. Um mecanismo para revisão periódica ou monitoramento de eventos deve ser implementado, de forma proporcional ao nível de risco e tendo em conta novos conhecimentos e potenciais contribuições de inspeções, auditorias internas ou constatação de acontecimentos inesperados e não-conformidades. As saídas/resultados do processo de GRQ devem ser revistas para levar em consideração novos conhecimentos e experiências e os dados históricos.

Uma vez iniciado um processo de GRQ, esse processo deve continuar a ser utilizado para eventos que possam impactar o gerenciamento de risco à qualidade da decisão original, se esses eventos são planejados (por exemplo, resultados da revisão do produto, auditorias, controle de mudança) ou não planejados (por exemplo, causa raiz de investigações de falha, *recall*).

A frequência de qualquer revisão deve ser baseada no nível de risco. A revisão de risco pode incluir a reconsideração das decisões de aceitação do risco.

A avaliação dos riscos deve ser repetida e documentada sempre que um processo crítico é alterado como parte de um processo de controle de mudanças. A avaliação de riscos é também uma ferramenta essencial para a tomada de decisões importantes, especialmente quando são observadas situações excepcionais, desvios e não conformidades, devendo ocorrer conforme previsto pela legislação específica vigente. Exemplos incluem:

- seleção de um doador quando não tiver sido cumprida a plena conformidade com os critérios definidos em POP, mas se a doação tiver um valor clínico específico e o risco potencial puder ser suficientemente atenuado para justificar o desvio em relação aos procedimentos escritos;

- determinação da elegibilidade de um doador quando determinado(s) resultado(s) de teste(s) laboratoriais de triagem são reagentes/positivos ou inconclusivos;

- liberação excepcional de produtos não conformes, com base no fato de os potenciais benefícios para o receptor e a falta de disponibilidade de alternativas superarem os riscos potenciais;

- retenção ou remoção de tecidos e células armazenados, historicamente liberados de acordo com critérios anteriores, quando novos procedimentos ou testes mais sensíveis tiverem sido implementados, ou quando novos e mais rigorosos critérios relativos à liberação tenham sido implementados, implicando em um nível adicional de segurança ou qualidade.

- priorização de uma lista de ações corretivas após uma auditoria ou inspeção, ou priorização de melhorias de qualidade em geral.

Planos (procedimentos) de gerenciamento do risco à qualidade

Um passo fundamental para o controle (ou tratamento) dos riscos à qualidade, assim como em qualquer processo de gestão de riscos, é o estabelecimento de planos ou procedimentos que descrevam como as ações serão implementadas de maneira que seja compreensível por todos os envolvidos e que permita o monitoramento do seu progresso.

Sempre que possível, as atividades de GRQ devem ser realizadas por equipes interdisciplinares. Quando as equipes são formadas, elas devem incluir especialistas das áreas apropriadas (por exemplo, setor da qualidade, setor de processamento, controle de qualidade, engenharia, assuntos regulatórios, cadeia de suprimentos, área jurídica etc.), além de profissionais que estejam bem-informados sobre o processo de gerenciamento de riscos da qualidade e os tomadores de decisão. A subjetividade nas atividades de gerenciamento de riscos da qualidade deve ser gerenciada e minimizada, para facilitar a tomada de decisões cientificamente robustas com base em riscos.

O planejamento e implantação do GRQ podem incluir os seguintes passos:

- definir o problema e/ou questão de risco, incluindo suposições pertinentes e identificando o perigo ou risco potencial;

- reunir informações básicas e/ou dados sobre o potencial perigo ou dano ao processo/à saúde humana com impacto relevante para a avaliação de risco;

- identificar um líder e os recursos necessários;

- especificar um cronograma, entregas e nível apropriado de tomada de decisão para o gerenciamento de riscos (plano de gerenciamento do risco à qualidade).

As áreas ou processos descritos a seguir são **exemplos em cujas atividades é razoável ter implantados os princípios de GRQ** de maneira em que se identifique, priorize e mitigue os riscos (PIC/S, 2021):

- controle de mudanças;

- introdução de novos produtos ou processos produtivos;

- alterações no processo e no produto;
- mudanças de instalações e equipamentos;
- método de amostragem e de testagem;
- qualificação de fornecedores e cadeia de suprimento;
- calibração e manutenção de equipamentos;
- qualificação de equipamentos;
- validação de processos e sistemas;
- terceirização;
- monitoramento de processos e produtos;
- armazenamento e distribuição;
- auditoria;
- revisão periódica de produtos, processos e procedimentos
- biovigilância;
- não conformidades, reclamações e *recalls.*

Métodos para GRQ

O gerenciamento de riscos à qualidade, de forma integrada ao sistema de gestão da qualidade, é um elemento que representa uma abordagem com base científica e prática para a tomada de decisões, a partir do uso de métodos documentados, transparentes e reprodutíveis.

O uso dos processos e ferramentas de GRQ aprimora a tomada de decisão em casos de desvios e problemas de qualidade e pode facilitar a tomada de decisões corretas e baseadas em informações. Além disso, pode fornecer aos reguladores maior garantia da capacidade de estabelecimento para lidar com riscos potenciais.

De forma geral, os bancos de células e tecidos podem avaliar e gerenciar riscos de diversas formas, desde as maneiras mais informais (avaliações empíricas) e/ou procedimentos internos) com base, por exemplo, na compilação de observações, tendências e outras informações. Tais abordagens fornecem informações importante que podem apoiar processos tais como tratamento de reclamações, defeitos de qualidade, desvios e alocação de recursos.

No entanto, seguindo a tendência que vem sendo inserida pelos órgãos reguladores, cada vez mais tem se fortalecido a importância do uso de métodos reconhecidos como ferramentas para cumprir as etapas do GRQ de forma documentada, transparente e reprodutível.

São frequentemente utilizados métodos básicos de facilitação do gerenciamento de riscos como fluxogramas, folhas de verificação, entre outros, ou métodos baseados no conhecimento

atual sobre a avaliação da probabilidade de ocorrência, gravidade e às vezes de detectabilidade do risco.

Algumas ferramentas exemplificativas são mencionadas abaixo, embora outros métodos também podem ser empregados:

- Métodos básicos de facilitação do gerenciamento de riscos (fluxogramas, planilhas de verificação etc.);
- Análise dos efeitos do modo de falha (*Failure Mode Effects Analysis* – FMEA);
- Modo de falha, efeitos e análise de criticidade (*Failure Mode, Effects and Criticality Analysis* – FMECA);
- Análise de perigos e pontos críticos de controle (*Hazard Analysis and Critical Control Points* – HACCP);
- Análise de perigos, efeitos e medidas de controle (APEMC);
- Ferramentas estatísticas de apoio.

O grau de rigor e formalidade do gerenciamento de riscos à qualidade deve refletir o conhecimento disponível e ser compatível com o nível de incerteza, importância e complexidade do assunto a ser tratado.

Considerando as especificidades dos bancos de células e tecidos e o caráter ainda inicial desse tema, é importante um planejamento para avaliação das ferramentas mais adequadas ao contexto e o escopo definido para o GRQ, para que esse gerenciamento ocorra de modo integrado aos demais elementos de gerenciamento do risco e da gestão da qualidade, sem prejuízo do cumprimento dos requisitos regulatórios definidos.

Exemplos de processos e aplicações do gerenciamento de risco à qualidade podem ser encontrados em diretrizes relativas a este tema, como no **Guia nº 62/2023 – Guia de Gerenciamento de Riscos da Qualidade, Anvisa**, que descreve os processos e oferece uma seleção de métodos e ferramentas para aplicar os princípios de GRQ.

Disponível em:
<https://anvisalegis.datalegis.net/action/ActionDatalegis.php?acao=consultarAtosInicial&cod_modulo=134&cod_menu=1696> Acesso em 17 de fev. 2025.

Grau de formalidade no GRQ

A formalidade no gerenciamento de riscos à qualidade não é um conceito binário (ou seja, formal/ informal); vários graus de formalidade podem ser aplicados durante as atividades de GRQ, inclusive ao tomar decisões baseadas em riscos. Dessa forma, a formalidade pode variar de baixa a alta.

Ao determinar o grau de formalidade a ser aplicado em uma determinada atividade de gerenciamento de riscos, alguns fatores podem ser levados em consideração, como:

- Incerteza: a falta de conhecimento sobre perigos, danos e, consequentemente, seus riscos associados. O nível de incerteza associado à área sob avaliação de riscos determina a formalidade necessária para gerenciar riscos potenciais. Abordagens sistemáticas para adquirir, analisar, armazenar e disseminar informações científicas são essenciais para gerar conhecimento, que, por sua vez, orienta todas as atividades de gerenciamento de riscos à qualidade. A incerteza pode ser reduzida por meio de uma gestão eficaz do conhecimento, permitindo que informações acumuladas e novas (internas e externas) sejam usadas para corroborar decisões baseadas em riscos ao longo do ciclo de vida do produto.

- Importância: quanto mais importante for uma decisão baseada em riscos em relação à qualidade do produto, maior deve ser o nível de formalidade aplicado e a necessidade de reduzir a incerteza associada a essa decisão.

- Complexidade: quanto mais complexo for um processo ou área de assunto para uma atividade de gerenciamento de riscos à qualidade, maior deve ser o nível de formalidade aplicado para garantir a qualidade do produto.

Níveis mais altos de incerteza, importância ou complexidade podem exigir abordagens de GRQ mais formais para gerenciar riscos potenciais e para apoiar a tomada de decisão eficaz baseada em riscos.

A abordagem geral para determinar quanta formalidade aplicar durante as atividades de gerenciamento de riscos da qualidade deve ser descrita dentro do sistema de qualidade. As restrições de recursos não devem ser usadas para justificar o uso de níveis mais baixos de formalidade no processo de gerenciamento de riscos à qualidade.

As pontuações, classificações e avaliações de riscos devem ser baseadas no uso apropriado de evidências, ciência e conhecimento.

Independentemente de quanta formalidade que seja aplicada, a gestão robusta de riscos é o objetivo do processo.

Os seguintes itens podem ser características de níveis mais altos de formalidade:

- todas as etapas do processo de GRQ (avaliação do risco, controle do risco, revisão do risco e comunicação do risco) são explicitamente executadas, e relatórios independentes de gerenciamento de riscos à qualidade ou documentos relacionados que abordam todos os aspectos do processo podem ser gerados e são documentados (por exemplo, dentro do sistema da qualidade);

- as ferramentas de GRQ são usadas em algumas ou todas as partes do processo;

- uma equipe multifuncional é designada para a atividade de GRQ;

- o uso de um facilitador, com experiência e conhecimento do processo de GRQ, pode ser essencial para um processo de maior formalidade.

Os seguintes itens podem ser características de níveis mais baixos de formalidade:

- uma ou mais partes do processo de GRQ não são realizadas como atividades autônomas, mas são abordadas dentro de outros elementos do sistema de qualidade que podem ter avaliação de riscos e atividades de controle de riscos incorporadas a eles;
- as ferramentas de GRQ podem não ser usadas em algumas ou todas as partes do processo;
- uma equipe multifuncional pode não ser necessária;
- relatórios independentes de GRQ podem não ser gerados. O resultado do processo de gerenciamento de riscos da qualidade geralmente é documentado nas partes relevantes do sistema da qualidade.

Conforme indicado acima, graus de formalidade entre os níveis alto e baixo também existem e podem ser usados.

Perspectivas

O uso adequado do GRQ não exclui a obrigação dos estabelecimentos de cumprir os requisitos técnico-sanitários definidos pela legislação vigente. No entanto, a implantação eficaz de um GRQ pode facilitar uma melhor gestão com decisões mais informadas, e pode fornecer aos reguladores uma maior garantia da capacidade de um banco de células e tecidos para lidar com riscos potenciais, aumentando a confiança nos desfechos e resultados ligados à segurança e qualidade dos produtos fornecidos para uso terapêutico. Além disso, o uso de ferramentas de gestão pode facilitar um melhor uso dos recursos por todas as partes.

E para que a implantação do GRQ avance de forma satisfatória, é fundamental o treinamento do pessoal do banco de células e tecidos e de outras partes interessadas.

Os estabelecimentos devem incorporar o GRQ e a gestão de riscos de forma integrada aos seus demais processos de gestão, considerando a tendência de inserção de requisitos específicos a essa temática nas regulamentações vigentes, pelos órgãos de vigilância e controle, bem como de avaliação de sua implementação nas ações de fiscalização.

REFERÊNCIAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Anvisa). **Guia de Gerenciamento de Riscos da Qualidade.** Guia nº 62/2023 – versão 1.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Anvisa). **Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 658**, de 30 de março de 2022. Dispõe sobre as Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **ABNT NBR ISO 9000**: Sistemas de gestão da qualidade – Fundamentos e vocabulário. Rio de Janeiro: ABNT, 2015.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **ABNT NBR ISO 9001**: Sistemas de gestão da qualidade – Requisitos. Rio de Janeiro: ABNT, 2015.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **ABNT NBR ISO/IEC 17043:** Avaliação da conformidade – Requisitos gerais para ensaios de proficiência. Rio de Janeiro: ABNT, 2011.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **ABNT NBR ISO 31000:** Gestão de Riscos – Diretrizes. Rio de Janeiro: ABNT, 2018.

BRAGA, G. K. **Identificação dos riscos sanitários na manipulação de medicamentos alopáticos não estéreis em farmácia comunitária e o papel das boas práticas de manipulação no controle desses riscos.** 2009. Tese de Doutorado apresentada ao Departamento de Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2009.

EUROPEAN DIRECTORATE FOR THE QUALITY OF MEDICINES & HEALTHCARE – EDQM. **Guide to the quality and safety of tissues and cells for human application.** 5th Edition, 2022. <https://www.edqm.eu/en/guide-to-the-quality-and-safety-of-tissues-and-cells-for-human-application1> Acesso em 26 mar. 2025.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY. International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for human use (ICH). **Guideline Q10 on pharmaceutical quality system**. Step 5. Sept. 2015. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human_en.pdf> Acesso em 26 mar. 2025.

FRANCE. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS). Ministère du Travail, de l'Emploi et de la Santé. **Décision du 27 octobre 2010** définissant les règles de bonnes pratiques relatives à la préparation, à la conservation, au transport, à la distribution et à la cession des tissus, des cellules et des préparations de thérapie cellulaire.

INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONIZATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE. **ICH Harmonised Guideline. Quality Risk Management Q9 (R1)**. 2023. Disponível em: <https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_Q9%28R1%29_Guideline_Step4_2023_0126_0.pdf> Acesso em 26 mar. 2025.

INTERNATIONAL ORGANIZATION FOR STANDARDIZATION (ISO). **ISO/IEC Guide 51:2014** - Safety Aspects - Guideline for their inclusion in standards. International Organization for Standardization and International Electrotechnical Commission. Geneva, Switzerland. 3rd Ed. 2014.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE (OPAS). **Capítulo III: Gestão de Riscos e o Gerenciamento do Risco à Qualidade.** *In:* ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE (OPAS). Curso de Boas Práticas de Fabricação em Serviços de Sangue. Módulo 13. Hemovigilância e Gestão de Riscos. 2024.

PORTUGAL. Autoridade para os Serviços de Sangue e Transplantação. Ministério da Saúde. **Manual de Boas Práticas.** Unidades de Colheita, Bancos de Tecidos e Células, Unidades de Aplicação. Lisboa, 2011.

PORTUGAL. Instituto Português de Qualidade. **Vocabulário Internacional de Metrologia**

(VIM). 1ª edição luso-brasileira, autorizada pelo BIPM, da 3ª edição internacional do VIM - International Vocabulary of Metrology - Basic and general concepts and associated terms - JCGM 200:2012.

RESOLUÇÕES SANITÁRIAS DE BANCOS DE CÉLULAS E TECIDOS (Anexo deste Guia).

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

UNITED STATES PHARMACOPEIAL CONVENTION. The United States Pharmacopeia - National Formulary (USP-NF). **<1226> Verification of compendial methods.** In*: United States Pharmacopeia. 37th* ed. Rockville: USP Convention, 2014.

UNITED STATES PHARMACOPEIAL CONVENTION. USP General Chapter **<1079> Risks and Mitigation Strategies for the storage and transportation of finished drug products**. DOI: <https://doi.org/10.31003/USPNF_M99798_05_01> Official as of 01-Feb 2021.

4.2. CAPÍTULO 6

GESTÃO DE PESSOAL

Todas as atividades de um banco de células e tecidos são conduzidas por pessoas. Sendo assim, quanto maior o engajamento do pessoal e melhor o quadro funcional do estabelecimento, com profissionais qualificados, habilitados e capacitados, e com tarefas e responsabilidades devidamente atribuídas e avaliadas, melhor será o desempenho de seus processos críticos.

A gestão de pessoal é, portanto, ponto chave em um banco de células e tecidos, contribuindo para a manutenção da qualidade e segurança de todos os processos críticos realizados e dos respectivos produtos finais. Igualmente, o pessoal-chave em cada etapa do processo (desde a fase inicial de seleção de doadores até a entrega final de tecidos e células para uso terapêutico) deve incluir pessoas formalmente designadas para assumir a responsabilidade pelas atividades realizadas.

As pessoas que exercem a função de substitutas devem possuir a qualificação e a capacitação adequadas à realização das tarefas e responsabilidades que estão incumbidas de realizar ou de assumir no âmbito da substituição. Isso deve ser verificado antes da nomeação formal do substituto.

Os integrantes da equipe do banco de células e tecidos devem ser qualificados, habilitados e capacitados para o desempenho das atividades exercidas, e em número suficiente para o funcionamento do estabelecimento, de acordo com o volume e o tipo de atividade, e a criticidade dos equipamentos e métodos utilizados. Dito isso, o número de profissionais para realizar as atividades essenciais do ciclo das células e tecidos deve assegurar, no mínimo, que todo profissional treinado conte com um profissional substituto também treinado e designado, de modo que a cobertura de todas as atividades críticas seja eficientemente mantida.

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

REGIMENTO INTERNO

Segundo a legislação específica vigente, o Regimento Interno de um banco de células e tecidos deve conter a definição e a descrição das funções e responsabilidades dos profissionais envolvidos em cada procedimento, incluindo o responsável legal e o responsável técnico, além das qualificações necessárias para a execução das atividades. Também deve constar deste documento um organograma nominativo, onde são definidas claramente as estruturas administrativa e técnico-científica do estabelecimento, com relações de hierarquia. A relação nominal de todo o pessoal administrativo e técnico-científico pode estar presente na forma de um anexo ao Regimento Interno, no intuito de facilitar as suas atualizações, e deve ser acompanhada da correspondente assinatura dos profissionais.

É fundamental que o Regimento Interno seja do conhecimento de todo o pessoal, sendo necessário assegurar o completo entendimento das funções e responsabilidades de cada profissional e as implicações de suas atividades com os objetivos da garantia da qualidade. De igual forma, as tarefas atribuídas a cada profissional devem ser documentadas e entendidas, assim como o conhecimento das Boas Práticas em Células e Tecidos e dos fatores de risco

associados às atividades que desempenham. Deve estar associada a cada profissional uma descrição de funções e responsabilidades que evidencie os requisitos enunciados.

A estrutura do banco de células e tecidos normalmente é representada por meio de um organograma institucional, em que, para cada área definida, deve ser designado formalmente um responsável qualificado e capacitado para a função.

As responsabilidades individuais devem estar bem definidas, registradas e distribuídas, assim como a descrição adequada dos cargos, de modo a assegurar que não haja lacunas ou superposições. Além disso, é aconselhável que tais responsabilidades não sejam demasiadamente extensas, a fim de evitar riscos que possam afetar a qualidade dos processos realizados.

As funções e responsabilidades delegadas devem ser revistas periodicamente e, quando necessário, atualizadas.

QUALIFICAÇÃO, HABILITAÇÃO E CAPACITAÇÃO DOS PROFISSIONAIS

Um profissional é considerado qualificado se tiver a formação necessária para a realização das atividades que lhe competem, ou seja, possui atributos qualificativos que envolvem conhecimentos teórico, técnico e operacional necessários à possibilidade do exercício profissional. Inclui, por exemplo, a escolaridade e a formação acadêmica, a experiência profissional e demais cursos realizados.

Um profissional habilitado é aquele que tem a atribuição legal para executar uma atividade, ou seja, que foi previamente qualificado e possui habilitação e registro em um conselho profissional de classe.

Por sua vez, **a capacitação (ou treinamento)** consiste na atualização, complementação e/ou ampliação de competências (conhecimentos, habilidades e atitudes – CHA) necessárias à atuação no contexto dos processos de trabalho ao qual a pessoa se vincula. Pode ser definida como ações de desenvolvimento teórico e cognitivo, bem como pode referir ações presenciais voltadas ao desenvolvimento de habilidades predominantemente motoras e ao aprendizado de atividades operacionais.

São considerados, para fins de comprovação de capacitações ou treinamentos: registros de treinamentos, registros de estágio ou trabalho no próprio banco de células e tecidos ou em outro banco, cartas de recomendação, cartas oficiais, certificados de participação em cursos externos, bem como em congressos, simpósios, seminários, palestras, entre outros. Os documentos comprovantes de capacitações devem conter informações sobre a duração e a carga horária atendida, os tutores ou responsáveis e os conteúdos e práticas aprendidos, ser assinados por um responsável e datados.

Treinamento, segundo a Associação Brasileira de Normas Técnicas, por meio da norma ABNT NBR ISO 10.015, de 2020, é definido como sendo “o processo para desenvolver e prover conhecimento, habilidades e comportamentos para atender requisitos”, ou seja, “objetiva reduzir as lacunas entre as competências requeridas e as existentes”. Assim, o treinamento é o meio pelo qual os funcionários desenvolvem as competências necessárias para o trabalho. Esta norma também estabelece os quatro estágios do processo de treinamento, a saber:

i. definição das necessidades de treinamento;

ii. projeto e planejamento do treinamento;

iii. execução do treinamento; e

iv. avaliação dos resultados do treinamento.

Uma gestão de treinamentos eficaz deve apresentar as seguintes características, segundo Braga (2009):

i. levantamento das necessidades de treinamento, através da elaboração de uma matriz de treinamentos que correlacione o cargo/função e os treinamentos necessários para exercício do cargo/função;

ii. elaboração de um programa de treinamentos inicial e contínuo;

iii. desenvolvimento das competências dos funcionários para a execução do trabalho;

iv. posse de profissionais capacitados para ministrar treinamentos, ou seja, profissionais com conhecimentos do conteúdo específico, pedagógico geral e pedagógico do conteúdo;

v. comprometimento da alta direção, ou seja, a direção deve investir tempo e dinheiro;

vi. registro dos treinamentos realizados, a fim de prover evidência objetiva das ações realizadas para capacitação dos funcionários; e

vii. avaliação da eficácia dos treinamentos realizados.

Programa de capacitação inicial e periódica

O estabelecimento deve planejar e implementar um programa de capacitação interno, apropriado ao desempenho das tarefas executadas pelos diversos profissionais. Esse programa de capacitação interno é composto pelo “programa de capacitação inicial” (capacitações realizadas previamente à incorporação ao posto de trabalho) e pelo “programa de capacitação periódica” ou “processo contínuo de capacitação” (conjunto de capacitações planejadas, a serem realizadas ao longo de determinado período, conforme definido pelo estabelecimento, conforme a necessidade e sempre que os procedimentos são alterados).

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

- transmitir os conhecimentos globais necessários para a compreensão, a execução e o controle das técnicas e dos procedimentos realizados no banco de células e tecidos a todos os profissionais, incluindo os substitutos, funcionários recentemente contratados ou que regressam após ausência prolongada; e

- responder aos requisitos de qualificação e atualização dos conhecimentos dos profissionais, compatíveis com as atividades desempenhadas nas diferentes funções.

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

Deve ser estabelecido um plano de integração para novos profissionais, onde são definidos:

- o tempo de integração;
- o(s) orientador(es); e
- a avaliação que deve ser feita uma vez terminado o período de integração.

Avaliações podem ser:

- de **natureza teórica**, utilizando instrumentos como prova escrita dissertativa, múltipla escolha, alternativas verdadeiras e falsas; e/ou
- de **natureza prática**, como a avaliação de competências, que pode incluir, mas não se limita a: observação direta do desempenho da atividade; monitoramento do registro e forma de relato de resultados de testes; revisão dos registros realizados durante a execução da atividade; uso de "amostra cega" ou "duplo cego" (quando uma determinada amostra é dividida em duas com identificações distintas, sendo uma fictícia); resultados dos testes de proficiência; avaliação das habilidades de resolução de problemas.

Além disso, o programa deve considerar a avaliação periódica das necessidades de capacitação do quadro de pessoal, bem como a avaliação periódica dos conteúdos ministrados e da competência do pessoal atuante, a fim de avaliar a eficácia das ações de capacitação; e garantir a existência de instrutores qualificados/capacitados.

A capacitação, que inclui os aspectos teóricos (leitura de POPs e de demais documentos da qualidade do estabelecimento; leitura de referências bibliográficas, inclusive da legislação vigente; aulas teóricas; discussões para tratativa de dúvidas) e práticos (observação; execução supervisionada) relativos às atividades realizadas pelos profissionais e às regras de biossegurança e higiene, deve ser aplicada ao pessoal inicialmente e, após, de forma regular, conforme definido em POP.

Deve ser estabelecido um plano de capacitação para todos os profissionais, de forma a considerar as especificidades das áreas em que atuam. Depois de realizadas as capacitações, os registros que as comprovem devem incluir: os conteúdos e práticas abrangidos, incluindo os POPs e outras instruções escritas pertinentes; os nomes dos tutores ou responsáveis; as avaliações; datas e carga horária; e, se houver, os certificados de presença.

A capacitação deve permitir aos funcionários conhecer:

- os aspectos organizacionais da instituição;
- as noções de biossegurança e higiene, as quais incluem informações sobre métodos seguros para situações de risco que o pessoal do laboratório frequentemente tem de

enfrentar, nomeadamente: riscos de inalação (durante a produção de aerossóis, por exemplo, ou manipulação de nitrogênio líquido); riscos de acidentes ao manusear amostras, esfregaços e culturas; riscos de perfurações cutâneas ao utilizar seringas, agulhas e material cirúrgico; outros riscos associados à manipulação de produtos químicos e produtos biológicos;

- os aspectos gerais relativos às células e aos tecidos manipulados, processados, armazenados e distribuídos, incluindo regras básicas de qualidade e segurança nas diferentes etapas que ocorrem desde a coleta à distribuição para uso;
- os aspectos éticos, jurídicos e administrativos associados às atividades;
- as regras de utilização dos sistemas informatizados da instituição;
- os elementos fundamentais da garantia da qualidade e das Boas Práticas em Células e Tecidos.

Para os aspectos práticos das capacitações ministradas em nível interno, o certificado de capacitação é emitido em função de um programa específico, também previamente definido, e a eficácia das capacitações deve ser avaliada formalmente pela pessoa responsável, antes de o colaborador iniciar a realização das atividades de forma independente (sem supervisão), mas também de forma periódica. Caso o profissional não atinja o desempenho esperado, ações devem ser tomadas para corrigir a carência.

Após o primeiro período de capacitação, as avaliações devem ser realizadas em periodicidade definida, geralmente anual.

Avaliação de desempenho por competências

A avaliação de desempenho baseada em competências foca no desenvolvimento de comportamentos, ou seja, são as competências essenciais para o desenvolvimento dos profissionais em suas funções. Essencialmente, a avaliação por competências busca observar as ações e comportamentos de um profissional ao longo de um determinado período, para comprovar se os objetivos definidos estão sendo cumpridos.

Ao identificar as ações (procedimentos operacionais) e comportamentos fundamentais para a execução de uma atividade, é possível compreender o grau de conhecimento atual do profissional e quais comportamentos adicionais ele pode desenvolver para executar corretamente uma nova atividade ou melhorar uma atividade que já realiza.

Competência: conjunto de conhecimentos, habilidades e atitudes (CHA) necessários ao desempenho das funções que as pessoas exercem, visando o alcance dos objetivos da instituição.

Conhecimento: saber acumulado pelo indivíduo durante toda a sua vida; é o domínio teórico que a pessoa tem sobre determinado tema ou assunto.

Habilidade: refere-se à aplicação produtiva do conhecimento; é o saber fazer, ou seja, está relacionada à capacidade do indivíduo de exteriorizar o conhecimento adquirido e utilizá-lo em uma ação.

Atitude: refere-se aos aspectos sociais e afetivos envolvidos no trabalho. Diz respeito ao interesse da pessoa e à sua determinação em querer fazer. Esse conceito está relacionado ao sentimento ou predisposição da pessoa, que direciona sua conduta em relação aos outros, ao trabalho ou a situações.

Descrever competências: definir quais comportamentos devem ser apresentados em um determinado ambiente de trabalho para permitir que a instituição alcance seus objetivos. Em outras palavras, é descrever o que o profissional deve ser capaz de fazer em seu posto de trabalho. Vários modelos e formas de descrever competências podem ser empregados.

Avaliação por (ou de) competências: qualquer ferramenta usada para medir os comportamentos observáveis que os profissionais demonstram ao trabalhar. Deve ser adotada no âmbito de um plano de treinamento inicial ou contínuo, e sempre que procedimentos são atualizados ou novos procedimentos são introduzidos.

Enap - Fundação Escola Nacional de Administração Pública, 2019

Os comportamentos fundamentais são o resultado de várias habilidades, conhecimentos e motivações que a pessoa pode possuir. Desse modo, a avaliação de competências deve ser baseada na descrição clara de competências (requisitos de trabalho), para que seja possível produzir resultados consistentes e confiáveis.

Dentre os tipos de competências que podem ser avaliadas, estão as competências gerais desejadas, como atenção aos detalhes, responsabilidade e confiabilidade, comunicação e interesse no aprendizado de novas habilidades. As competências técnicas – ou seja, a parte técnica alinhada ao conhecimento e às habilidades necessárias para o desempenho bem-sucedido de cada atividade – devem ser criteriosamente avaliadas em um banco de células e tecidos, mantendo-se os respectivos registros dessas avaliações.

São **exemplos de competências técnicas em um centro de processamento celular**, que podem ser avaliadas, conforme aplicável, de acordo com os procedimentos estabelecidos pela instituição:

- higienizar as mãos adequadamente;
- paramentar-se com EPIs necessários à manipulação de produtos biológicos;
- conferir a identificação do rótulo da bolsa ou embalagem primária do produto e comparar com as informações dos documentos que acompanham o produto;
- conferir a identificação da bolsa do produto e da embalagem das amostras por duas pessoas;
- imprimir os formulários que serão utilizados durante o processamento e demais atividades;
- adotar conduta adequada em caso de rasuras em registros (traço mantendo legível o que está tachado, rubrica da pessoa responsável pela rasura e data);
- iniciar o *datalogger* e acondicionar corretamente o produto/amostras para transporte;

- realizar a avaliação macroscópica do produto;
- avaliar a integridade da embalagem primária do produto (rompimento, derramamento);
- limpar, desinfetar e preparar o ambiente limpo, previamente à manipulação do produto e após o encerramento das atividades;
- realizar conexão estéril entre bolsas de células;
- homogeneizar adequadamente a bolsa de células;
- coletar adequadamente amostras para a realização de testes laboratoriais;
- proceder a realização de hemograma, de contagem e determinação da viabilidade celular, de outros testes de controle de qualidade, conforme aplicável;
- avaliar a necessidade de diluição do concentrado celular e proceder a diluição de forma correta;
- realizar selagem da bolsa ou da embalagem primária de amostras de forma correta;
- acondicionar a bolsa no dispositivo de armazenamento de forma correta;
- liberar o produto final após verificação do cumprimento dos requisitos mínimos para a segurança e a qualidade das células, por meio da revisão dos registros das etapas críticas e dos controles de qualidade;
- entre outras.

FUNÇÕES E RESPONSABILIDADES

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

Responsável Técnico (RT)

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

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

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

- a aplicação das Boas Práticas em Células e Tecidos e outras recomendações (guias ou manuais) aplicáveis às atividades desenvolvidas, assim como a verificação da realização das atividades conforme definido em POPs e o cumprimento das regras de biossegurança e higiene;

- o cumprimento dos requisitos em matéria de formação de pessoal, sistema de qualidade, documentação, conservação dos registros, rastreabilidade, notificações necessárias, proteção de dados e confidencialidade;

- que as atividades médicas, nomeadamente a seleção do doador e as demais atividades que o banco julgar necessárias, sejam efetuadas sob a responsabilidade de um médico;

- a responsabilidade final pela qualidade e pela segurança das células e tecidos obtidos ou aceitos para processamento, processados, armazenados, liberados e disponibilizados;

- que seja realizada a notificação dos resultados de testes laboratoriais positivos, suspeitos ou confirmados de doenças transmissíveis de notificação compulsória, conforme estabelece a Lei nº 6.259, de 30 de outubro de 1975, e a Portaria nº 104, de 25 de janeiro de 2011. A primeira delas dispõe sobre a organização das ações de vigilância epidemiológica, sobre o Programa Nacional de Imunizações, estabelece normas relativas à notificação compulsória de doenças e dá outras providências; já a segunda define as terminologias adotadas em legislação nacional, conforme o disposto no Regulamento Sanitário Internacional 2005 (RSI 2005), a relação de doenças, agravos e eventos em saúde pública de notificação compulsória em todo o território nacional e estabelece fluxo, critérios, responsabilidades e atribuições aos profissionais e serviços de saúde;

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

Responsável pela garantia da qualidade

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

- gestão da documentação e da rastreabilidade;

- aplicação de todas as disposições que asseguram o controle do ambiente, o controle de qualidade dos processos e procedimentos e das células e tecidos;

- aprovação final de relatórios de qualificação e validação, em conjunto com os profissionais responsáveis pelos respectivos setores interessados, ou onde os trabalhos de qualificação e validação foram desenvolvidos;

- planejamento e o acompanhamento de auditorias internas (autoinspeções), quando exigidas pela legislação específica, e externas, quando o estabelecimento optar por implementar essas ações;

- gestão de não conformidades e biovigilância – incluindo erros, acidentes, reclamações e a ocorrência de eventos adversos –, garantindo que sejam relatadas, investigadas e registradas, e a implementação de medidas e ações corretivas e preventivas;

- gerenciamento e verificação do cumprimento do plano de capacitação dos profissionais, incluindo o planejamento, registro e avaliação das ações de capacitação.

As funções do responsável pela garantia da qualidade e do responsável técnico devem ser independentes entre si, sempre que possível, a menos que haja previsão expressa em legislação específica quanto à obrigatoriedade da execução dessas atividades por profissionais distintos. Isso é o caso, por exemplo, da legislação sobre as Boas Práticas em Células humanas para uso terapêutico e pesquisa clínica.

Médico

O banco de células e tecidos deve nomear um médico para aconselhamento e supervisão das atividades médicas do estabelecimento, conforme as exigências da legislação específica vigente. Caso o responsável técnico seja médico, ele próprio poderá exercer essa função.

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

São responsabilidades deste profissional:

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

- realizar julgamento referente à avaliação e à aceitabilidade de cada doador, com base em uma comparação com os critérios predeterminados nos POPs supramencionados;

- conhecer e aprovar os POPs referentes a reações adversas, que devem exigir que todas as potenciais reações adversas sejam investigadas e documentadas;

- revisar e aprovar os relatórios finais das investigações de potenciais reações adversas.

Responsável pelo processamento

É o profissional cujas competências incluem:

- verificar a qualidade das células e tecidos coletados/retirados no recebimento no estabelecimento e antes do processamento, de acordo com os critérios de qualificação e desqualificação predefinidos, segundo a legislação específica vigente e os POPs;

- verificar a qualificação e manutenção dos equipamentos, instrumentos e instalações, bem como a validação dos processos críticos envolvidos no processamento;

- checar, aprovar e assinar a documentação associada ao processamento de células e tecidos;

- garantir que as células e tecidos sejam processados apenas por pessoal devidamente capacitado;

- definir os critérios e especificidades necessárias para os serviços terceirizados ou delegados que participem nas diferentes etapas do processamento, como processos de irradiação e outras formas de esterilização de tecidos, quando couber.

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

Responsável pelo controle de qualidade

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

- definir instruções para amostragem, parâmetros controlados, métodos de análise, e outros procedimentos de controle de qualidade;

- verificar os resultados obtidos no controle de qualidade de acordo com as especificações e, se for o caso, do contexto biológico e clínico;

- providenciar a qualificação e a verificação de equipamentos e instrumentos, materiais, reagentes e produtos para diagnóstico de uso *in vitro*, antes de serem colocados em uso;

- providenciar a realização e o acompanhamento do controle ambiental dos ambientes críticos;

- verificar a manutenção das instalações afetas ao controle de qualidade;

- garantir que os profissionais envolvidos no controle de qualidade sejam devidamente capacitados;

- checar toda a documentação necessária para a liberação do produto final, além de aprovar e assinar a documentação associada ao controle de qualidade do produto final.

É permitido ao banco de células e tecidos terceirizar atividades relacionadas ao controle de qualidade. Nesse caso, o responsável pelo controle de qualidade é igualmente responsável pela definição dos critérios e especificidades necessários para empresas terceirizadas ou delegadas que realizam as análises.

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

PONTOS A CONSIDERAR PELO INSPETOR SANITÁRIO

Compõem, no mínimo, a documentação a ser analisada no âmbito da gestão de pessoal:

- Regimento interno contendo as informações necessárias e de conhecimento de todo o pessoal;

- Responsável técnico (RT) e substituto devidamente nomeados, de acordo com as especificações legais para cada tipo de estabelecimento e com certificado ou anotação de responsabilidade técnica nos respectivos conselhos de classe;

- existência de descrição de cargos, como documento escrito, datado e assinado por responsável, contemplando a definição de competências, atribuições, funções e atividades, a descrição das atribuições para cada função, formação mínima, experiência (se aplicável), habilidades requeridas e requisitos de treinamento dos componentes para capacitação inicial e capacitação continuada (deverá contemplar os procedimentos aplicáveis às rotinas técnicas ou administrativas);

- existência de uma matriz de treinamentos, que correlacione o cargo/função e os treinamentos necessários para exercer aquele cargo/função;

- cronograma/plano anual (contínuo) de capacitação/treinamento baseado em levantamento de necessidade para todo o pessoal e de acordo com as obrigações designadas em cada setor;

- registros dos treinamentos realizados;

- mecanismos formais para avaliação da eficácia das ações de capacitação e de avaliações de competências, e respectivos registros;

- acompanhamento de indicadores (desejável).

REFERÊNCIAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA; HOSPITAL SÍRIO-LIBANÊS. Curso básico de boas práticas de inspeção e sistemas de qualidade em sangue, tecidos e células (STC). **Módulo 3: Sistemas de gestão da qualidade em sangue, tecidos e células** [internet]. Brasília; 2021.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **ABNT NBR ISO 10.015**: Gestão da Qualidade – Diretrizes para a gestão da competência e desenvolvimento de pessoas. Rio de Janeiro: ABNT, 2020.

BRAGA, G. K. **Identificação dos riscos sanitários na manipulação de medicamentos alopáticos não estéreis em farmácia comunitária e o papel das boas práticas de manipulação no controle desses riscos.** 2009. Tese de Doutorado apresentada ao Departamento de Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2009.

ESCOLA NACIONAL DE ADMINISTRAÇÃO PÚBLICA (ENAP). **Módulo 2 Conceitos, definições e tipologias de competências.** In: Gestão por Competências. Brasília, 2019. Disponível em: <https://repositorio.enap.gov.br/handle/1/6493> Acesso em 26 mar. 2025.

FRANCE. Agence française de Securité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS). Ministère du Travail, de l'Emploi et de la Santé. **Décision du 27 octobre 2010** définissant les règles de

bonnes pratiques relatives à la préparation, à la conservation, au transport, à la distribution et à la cession des tissus, des cellules et des préparations de thérapie cellulaire.

PORTUGAL. Autoridade para os Serviços de Sangue e Transplantação. Ministério da Saúde. **Manual de Boas Práticas.** Unidades de Colheita, Bancos de Tecidos e Células, Unidades de Aplicação. Lisboa, 2011.

RESOLUÇÕES SANITÁRIAS DE BANCOS DE CÉLULAS E TECIDOS (Anexo deste Guia).

4.3. CAPÍTULO 7

GESTÃO DE DOCUMENTOS, REGISTROS E RASTREABILIDADE

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

Todos os processos desenvolvidos no estabelecimento, sejam eles diretamente vinculados às atividades do ciclo de células e tecidos, ou à gestão da qualidade, geram informações documentadas que deverão ser gerenciadas, controladas, guardadas e rastreadas.

A documentação permite a comunicação do propósito e a consistência da ação. Além disso, a comunicação escrita previne os erros de esquecimento da comunicação oral, promove evidência objetiva formal, assegura a rastreabilidade e a repetibilidade. Para esse fim, a gestão de documentos deve definir, de maneira precisa e documentada, na forma de procedimento operacional padrão (POP), as regras de elaboração, modificação, divulgação e utilização, bem como de registro de documentos. O objetivo dessa prática é garantir um nível de segurança e confidencialidade adaptado a cada tipo de dados ou de documentos.

Documento: informação e seu meio de suporte, físico ou eletrônico, com o qual se prova, se estabelece ou se faz constar alguma coisa.

Exemplos: documentos da qualidade como manuais e guias, POPs, instruções de trabalho e planos de trabalho; registros diversos como prontuários e formulários preenchidos, declarações, certificados, atestados, resultados brutos e laudos laboratoriais/de controle de qualidade, diagramas de fluxo, tabelas, figuras, gravações magnéticas, fotografias, etiquetas e rótulos, atas de reuniões, entre outros.

Razões para documentar:

- descrever as operações a serem realizadas, as precauções a serem tomadas e as medidas a serem aplicadas, direta ou indiretamente relacionadas às atividades em um banco de células e tecidos;
- comprovar o cumprimento das especificações de um produto ou serviço;
- assegurar a segurança e a qualidade;
- facilitar o treinamento de pessoal;
- manter a rastreabilidade de processos e produtos;
- evitar danos à saúde de doadores e pacientes;
- cumprir os padrões e requisitos legais.

A rastreabilidade somente é comprovada por meio de documentos.

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

- que todas as atividades do banco de células e tecidos estejam descritas em procedimentos operacionais padrão; livros-texto, artigos científicos, manuais, guias e outras referências podem ser usadas complementarmente aos POPs. A relação dos POPs em uso, incluindo os respectivos códigos de identificação do documento, deve estar descrita em uma lista mestra; convém que os POPs estejam ordenados conforme a sequência dos processos, refletindo as atividades desenvolvidas;

- que a geração de documentos da qualidade siga as etapas recomendadas de desenvolvimento;

- que as versões atuais dos documentos da qualidade estejam disponíveis em todos os locais de uso, aos funcionários que executarão as atividades referenciadas ou necessitem consultar os documentos;

- que seja evitado o uso não intencional de documentos da qualidade obsoletos, devendo-se aplicar identificação adequada nos casos em que forem retidos por qualquer propósito;

- que qualquer modificação em um documento seja previamente avaliada, justificada, datada e aprovada pelas pessoas competentes;

- que o histórico de documentos e de todas as suas versões seja mantido;

- que as alterações efetivadas sejam controladas e monitoradas;

- que apenas as pessoas autorizadas tenham acesso aos documentos, dados e registros.

ETAPAS PARA DESENVOLVIMENTO DE DOCUMENTOS DA QUALIDADE

Documentos da qualidade: documentos formais elaborados no âmbito do sistema de gestão da qualidade do banco de células e tecidos (conforme discriminado no **Capítulo 5** deste guia). Esses documentos podem incluir: documentos estratégicos (política, manual da qualidade, regimento interno); procedimentos gerenciais e operacionais (POP, IT); além de formulários e registros da qualidade (formulários, listas, manuais, entre outros).

O desenvolvimento de documentos da qualidade (ou o ciclo de vida dos documentos) é constituído pelas seguintes etapas: elaboração, revisão/verificação, aprovação, distribuição, treinamento, vigência, obsolescência e cancelamento.

a) *Elaboração*: define os documentos da qualidade a serem elaborados pela área competente, identificando seu conteúdo. Essa etapa inclui a análise e o consenso sobre o documento, bem como a escrita, formatação e definição dos anexos necessários.

Exemplo de anexos: formulários/registros, modelos de protocolos, modelos de relatórios, rótulos, fichas de segurança, planilhas, manuais de operação de equipamentos, bulas, normativas etc.

Os documentos da qualidade devem ter um conteúdo claro e inequívoco, ser de fácil leitura e não conter informações supérfluas. Devem indicar claramente o título, a natureza e o objeto refletindo objetivamente como as rotinas são realizadas na prática. Dessa forma, o colaborador, ao ler o documento, será capaz de realizar a atividade descrita.

b) *Revisão (ou verificação)*: revisão do conteúdo proposto na etapa de elaboração.

A revisão de um documento geralmente envolve de duas etapas: revisão técnica e revisão da qualidade. Recomenda-se que o revisor técnico não seja o mesmo que elaborou o documento. Para a avaliação técnica, deve-se verificar se as instruções escritas são claras, suficientes para o alcance dos objetivos definidos e atendem às necessidades das áreas internas correspondentes.

Quando um documento abrange mais de uma área interna, é necessário selecionar revisores técnicos que representem essas diferentes áreas, garantindo assim a representatividade adequada.

A formatação consiste na padronização visual dos documentos, definindo o formato a ser utilizado, como capas, cabeçalhos, rodapés, estilo, e um código numérico ou alfanumérico único para identificação e indicação da versão. Durante a revisão da qualidade, deve-se avaliar se a padronização visual, a formatação e o conteúdo do documento estão de acordo com o estabelecido no POP de gestão de documentos do estabelecimento, e se há conflitos ou sobreposição com outros documentos da qualidade ou com as normas vigentes.

Após a revisão, deve haver um consenso entre o(s) elaborador(es) e o(s) revisor(es). Em caso de cancelamento de um documento, a numeração atribuída a ele não pode ser reutilizada.

c) *Aprovação*: essa etapa permite uma última revisão por parte do aprovador para verificar a aplicabilidade do documento e identificar conflitos com as normas legais vigentes e com outras áreas/setores da instituição. Nessa fase, o documento é autorizado ou não a seguir com o ciclo de vida da versão, incluindo treinamento, distribuição e vigência.

Após a avaliação e, em caso de aprovação, o aprovador deve realizar os trâmites para obter as assinaturas dos envolvidos na respectiva Folha de Aprovação.

Em resumo, os documentos devem ser assinados e datados pelas pessoas responsáveis por cada etapa. O elaborador jamais pode ser o revisor e o aprovador (geralmente o responsável técnico do estabelecimento ou o responsável pelo setor que elaborou o documento, conforme definido). Entretanto, em equipes pequenas, o aprovador pode ser o revisor.

d) *Treinamento*: essa etapa envolve o treinamento ou retreinamento de pessoal na aplicabilidade do documento, seguido pela avaliação de sua eficácia.

A área responsável pela elaboração do documento também é responsável pelo treinamento. A proposta de treinamento deve especificar o tipo de treinamento a ser realizado (por exemplo, leitura e entendimento; treinamento expositivo; treinamento na posição de trabalho sob supervisão), justificando a escolha do tipo de treinamento e como será avaliada sua eficácia.

Todos os registros de treinamentos devem ser mantidos pelo estabelecimento pelo período determinado em POP, conforme a legislação vigente.

e) *Distribuição e controle*: publicização das cópias controladas da versão atualizada aos funcionários que utilizarão o procedimento, conforme a abrangência do novo documento, e recolhimento das cópias obsoletas. Essa etapa também inclui o arquivamento de toda a documentação gerada, tanto em arquivo de documentos originais quanto em forma de *backup.*

A distribuição pode ser realizada por meio físico e/ou eletrônico. Recomenda-se que o estabelecimento que optar pela distribuição física defina a quantidade adequada de documentos a serem impressos, como o número de cópias informativas do POP de uma determinada atividade, de acordo com a quantidade de funcionários que irão utilizá-lo. Em caso de reimpressão de documentos (novas cópias não previstas no POP), deve-se registrar a quantidade reimpressa, a finalidade da reimpressão, a data, o nome e a assinatura da pessoa responsável pela reimpressão. Da mesma forma, deve-se proceder ao descarte das cópias desnecessárias, mantendo o devido registro.

Os documentos impressos devem indicar "cópia controlada" ou "cópia não controlada", conforme definido pelo estabelecimento. Cópias controladas são aquelas dos documentos vigentes, cuja quantidade e localização são definidas pela garantia da qualidade. Isso permite que, ao atualizar ou cancelar um documento, a garantia da qualidade possa recolher as versões antigas e garantir que nenhuma informação obsoleta seja utilizada. Por outro lado, cópias não controladas são distribuídas para fins de propostas, minutas ou outras distribuições especiais onde o controle de alterações não é necessário.

A distribuição da nova versão de um documento deve ser coordenada com a data de efetividade proposta e a data de recolhimento da versão anterior. O recolhimento da versão obsoleta geralmente é responsabilidade do setor da qualidade.

É imprescindível que haja um controle dessa distribuição. Frequentemente, o controle da documentação é realizado por meio de uma lista mestra que inclui: código do documento, versão, tipo do documento, título, data da efetividade (vigência), data prevista para revisão ou obsolescência, e áreas que receberam cópias controladas do documento (abrangência).

f) *Efetivação*: corresponde à aplicação do procedimento na rotina e à sua entrada em vigência.

Usualmente, um documento é considerado efetivo após a expiração do prazo para treinamento proposto pelo estabelecimento. Assim sendo, a área interna responsável pelo procedimento deve coordenar a realização do treinamento antes da efetividade da nova versão.

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

Cabe ao setor da qualidade verificar periodicamente as datas de revisão e informar à respectiva área interna sobre a necessidade de revisão. Se a área não considerar necessário propor alterações no conteúdo do documento, essa comunicação deve ser feita ao setor da qualidade. Nesse caso, a informação sobre a não necessidade de alteração deve constar no histórico do documento ou em outro documento, comprovando que a revisão periódica foi realizada e que o conteúdo ainda é válido.

A revisão a pedido pode ser solicitada a qualquer momento por qualquer colaborador da área, caso seja identificada a necessidade.

Histórico de documentos da qualidade

A manutenção do histórico dos documentos da qualidade, bem como a guarda de cópias de todas as versões, visa garantir a rastreabilidade.

Existem diversas formas de manter o histórico dos documentos. Uma delas é criar uma folha para cada documento gerado, onde devem constar, no mínimo, as seguintes informações: código de identificação do documento, título, data de vigência, data da próxima revisão, data da revisão, descrição das mudanças realizadas no documento (de uma versão para a anterior) ou se nenhuma mudança foi necessária e, quando aplicável, data de cancelamento e data de suspensão. Essas informações devem ser mantidas para cada documento.

Como os documentos têm uma determinada vigência, é importante manter uma cópia, pelo menos em meio eletrônico, de cada versão do documento. Isso permite identificar, em detalhes, o histórico de todos os procedimentos utilizados para a execução de uma determinada atividade no respectivo período.

O Anexo deste Capítulo 7 traz um modelo de formato de POP que aborda o gerenciamento de documentos, descrevendo os elementos essenciais que devem estar presentes, bem como explicações relacionadas a esses elementos: conteúdo do cabeçalho, introdução, objetivo, campo de aplicação, referências, definições, símbolos e abreviaturas, itens de controle, principais passos, recursos necessários, desvios e ações necessárias, cuidados especiais, anexos e histórico.

Geralmente, um POP pode conter os seguintes elementos: logotipo do estabelecimento, título do documento, código único, número da versão, páginas (1 de n), data de elaboração, data de aprovação, data de vigência, previsão de data para revisão. Além disso, deve incluir os seguintes tópicos: objetivo, abrangência, responsabilidades, referências, definições, siglas, materiais e equipamentos, vestimentas e EPIs necessários, descrição pormenorizada do procedimento, registros, anexos, histórico de revisões, nomes do elaborador, revisor/verificador e aprovador, e suas assinaturas.

REGISTROS E RASTREABILIDADE

Os **registros** são um tipo especial de documento, cuja função principal é demonstrar que o sistema da qualidade está funcionando satisfatoriamente e que a rastreabilidade de todos os lotes de células e tecidos é mantida.

Rastreabilidade relacionada ao produto – lote de células ou tecido: capacidade de recuperar o histórico, desde a seleção do doador/paciente e coleta/retirada do material biológico até a liberação para uso, e vice-versa, por meio de identificações e registros.

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

Sempre que possível, deve-se evitar registros manuscritos, exceto para prontuários médicos e outros documentos (como formulários) que exigem preenchimento ou transcrição de dados. Nesses casos, os dados preenchidos ou transcritos devem ser legíveis e indeléveis. Quando for necessário rasurar uma anotação, a correção deve permitir a leitura do texto original, e ao lado da rasura deve constar a identificação da pessoa que fez a correção (assinatura ou rubrica

identificável), além da hora e data da rasura. Os documentos reproduzidos devem ser claros, legíveis e geridos da mesma forma que os documentos originais.

Não é recomendável que o banco de células e tecidos mantenha apenas a transcrição dos resultados dos exames e testes laboratoriais fornecidos pelo doador ou paciente. Caso não seja possível manter os laudos originais, o estabelecimento deve, idealmente, manter uma cópia deles.

Documentos críticos e não críticos

Documentos críticos: aqueles que se relacionem diretamente à manutenção da rastreabilidade dos processos críticos do banco de células e tecidos.

Os documentos considerados críticos para a rastreabilidade e segurança das células e tecidos devem ser mantidos durante todo o período de armazenamento do produto no banco de células e tecidos, e por um período de 20 anos após o fornecimento para uso terapêutico, descarte ou outra destinação não terapêutica. Já os documentos não críticos podem ser arquivados por um período menor, com um prazo mínimo de guarda de cinco anos, salvo regulamentação específica em contrário.

Exemplos de documentos considerados críticos incluem:

- doador/paciente: triagens clínica, social, física e laboratorial, prontuários clínicos;
- termos de consentimento livre e esclarecido (TCLE);
- coleta de células e retirada de tecidos;
- acondicionamento e transporte dos materiais biológicos do local de retirada ao banco;
- processamento, preservação/criopreservação, acondicionamento e armazenamento;
- registros do controle de qualidade de células e tecidos;
- dados de validação de processos;
- dados de temperatura de equipamentos e de controle ambiental;
- registros de limpeza;
- registros de treinamento de pessoal;
- registros de manutenção de equipamentos;
- manuais e POPs/ITs obsoletos;
- solicitação e fornecimento de células e tecidos para transplante, contendo a identificação do receptor, a data e o serviço de saúde previsto para a utilização;
- notificações de transplantes realizados e não realizados, acompanhadas do registro do reingresso do produto no banco, quando couber;

- eventos adversos associados à coleta/retirada (no caso de doador vivo) e ao uso terapêutico ou em pesquisa clínica;
- motivo do descarte de células e tecidos, quando couber;
- solicitação e fornecimento de produtos para pesquisa, ensino, treinamento ou validação de processos;
- queixas técnicas dos equipamentos, instrumentos, materiais, reagentes e produtos para diagnóstico de uso *in vitro*;
- relatórios de não conformidades e medidas adotadas.

É aceitável como forma de documentar, também, a manutenção de cópia de um documento original ou uma informação datada e assinada sobre a existência do referido documento, que está mantido em outro estabelecimento ou serviço de saúde. Por exemplo, um documento pode atestar que o TCLE para coleta de células progenitoras hematopoéticas de medula óssea/sangue periférico foi obtido, contém todas as informações necessárias e está guardado no centro de coleta (hospital ou serviço de hemoterapia), estando disponível ao banco de células, caso solicitado.

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

Podem ser considerados documentos não críticos, conforme estabelecido pelo banco de células e tecidos, os registros relativos a:

- qualificação de fornecedores;
- notas fiscais de compra;
- controle de mudanças;
- atividades do PGRSS;
- testes periódicos em sistemas eletrônicos;
- questões de natureza tributária;
- registros trabalhistas e previdenciários: de cinco anos até um período superior ou uma data indeterminada, como o contrato de trabalho, o livro ou ficha de registro do empregado, folhas de pagamento. O Fundo de Garantia do Tempo de Serviço (FGTS), por exemplo, pode ter a guarda recomendada por 30 anos.
- outros.

Condições de armazenamento, acondicionamento, manuseio e segurança

Todos os documentos devem ser arquivados em condições que garantam sua rastreabilidade, segurança e confidencialidade, e de forma que sejam facilmente recuperáveis. É importante

que estejam protegidos contra danos acidentais ou voluntários, seja por meios físicos ou eletrônicos, e mantidos em condições ambientais apropriadas às suas necessidades de preservação, em conformidade com a regulamentação vigente sobre proteção contra incêndios. Essas exigências também se aplicam quando o arquivamento é realizado por um prestador de serviços.

Os documentos podem ser mantidos em formato impresso, eletrônico, por microfilmagem ou outro meio, não havendo restrição na legislação sanitária de bancos de células e tecidos quanto ao sistema de gestão e arquivamento da documentação, desde que sejam mantidas as condições mencionadas no parágrafo anterior.

O banco de células e tecidos deve realizar treinamentos que abordem as formas de arquivamento utilizadas, de modo a conscientizar e capacitar os profissionais sobre a importância dos registros, a qualidade de dados descritos, a manutenção, as medidas de proteção postas em prática e suas obrigações em matéria de confidencialidade e ao sigilo profissional.

Outros procedimentos relacionados aos registros incluem a existência de POP que defina, no mínimo: o local de arquivamento ou banco de dados referente a cada documento ou grupo de documentos; o tempo de arquivamento; a frequência de realização de *backups* informáticos (quando aplicável); o método e o suporte utilizados; e as pessoas autorizadas a consultar os arquivos.

Os documentos originais devem ser mantidos em locais diferentes dos locais de guarda dos respectivos *backups.* O tempo de guarda dos *backups* deve ser o mesmo definido para o registro original.

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

Recomendações para a produção e o armazenamento de documentos de arquivo <https://www.gov.br/conarq/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/recomendaes_para_a_produo.pdf>

Carta para a preservação do patrimônio arquivístico digital <https://www.gov.br/conarq/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/conarq_carta_preservacao_patrimonio_arquivistico_digital.pdf>

Recomendações para a construção de arquivos <https://dhg1h5j42swfq.cloudfront.net/2016/02/20152049/Recomenda%C3%A7%C3%B5es-Para-Constru%C3%A7%C3%A3o-de-Arquivos.pdf>

Os documentos acima foram acessados em: 17 de fev. 2025.

Encerramento de atividades

Caso o banco de células e tecidos encerre suas atividades, ele deve informar esse fato à autoridade sanitária competente estadual, municipal ou do Distrito Federal e à Anvisa. Além

disso, deve responsabilizar-se pela manutenção dos registros de documentos críticos e não críticos pelo período de tempo previsto pela legislação vigente.

O banco de células e tecidos pode compartilhar essa responsabilidade com o estabelecimento de saúde ao qual estiver vinculado, quando couber.

SISTEMA INFORMATIZADO

Quando sistemas informatizados substituírem operações manuais, é crucial garantir que não haja impacto na qualidade do produto. Deve-se considerar o risco de perder aspectos de qualidade do sistema anterior devido à redução do envolvimento dos operadores.

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

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

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

Exigências em matéria de segurança

Instalações e equipamentos

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

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

Gestão dos acessos

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

O estabelecimento deve manter uma listagem atualizada com todos os acessos e permissões disponibilizados aos profissionais, de acordo com os setores nos quais atuam, as responsabilidades e as funções que executam.

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

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

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

Quando sistemas informatizados forem utilizados para a guarda e o manuseio de prontuários de doadores e receptores, deve-se seguir a Resolução 1.821 do Conselho Federal de Medicina (CFM), de 2007. Esta resolução autoriza a eliminação da obrigatoriedade do registro em papel, desde que esse sistema atenda integralmente aos requisitos do Nível de Garantia de Segurança 2 (NGS2), conforme estabelecido no *Manual de Certificação para Sistemas de Registro Eletrônico em Saúde*, em sua versão mais atual.

Disponível em <sbis.org.br/certificacao/Manual_Certificacao_SBIS-CFM_2016_v4-2.pdf>. Acesso em 17 de fev. 2025.

Falhas do sistema

Devem existir alternativas para os sistemas em operação, caso ocorram de incidentes em seu funcionamento. Para isso, é necessário prever planos de urgência e medidas de substituição adequadas que permitam o funcionamento do sistema ou alternativas que mantenham o acesso às informações necessárias. Esses planos devem ser testados periodicamente para assegurar sua eficácia, e os respectivos registros dos testes devem ser mantidos.

O tempo necessário para implementar o uso de alternativas, em caso de falha do sistema, deve estar relacionado com a urgência da necessidade de utilizá-lo. Esse tempo deve considerar a possível necessidade de recolhimento de produto (*recall*), garantindo que as informações necessárias estejam disponíveis em um curto espaço de tempo.

Falhas e interrupções no funcionamento do sistema, assim como a perda de dados, devem ser tratadas como não conformidades. É necessário adotar e registrar as medidas corretivas tomadas.

Antes de decidir deixar de utilizar um determinado sistema informatizado, deve-se refletir sobre a perenidade dos dados. Isso inclui considerar os meios de migração dos dados para uma nova versão ou um novo sistema e o impacto causado nos dados arquivados.

Arquivamento dos dados informatizados

A documentação mantida por meio de um sistema informatizado deve ser protegida contra qualquer perda ou alteração dos dados, utilizando *backups* realizados em intervalos regulares e claramente definidos.

O armazenamento dos dados informatizados, seja original ou *backup*, deve ser assegurado em um suporte perene, e a capacidade de leitura das informações durante todo o período legal de arquivamento deve ser demonstrada.

Recomenda-se o uso de formatos-padrão de troca de dados, como PDF ou XML, para permitir a migração dos dados para um novo suporte, se for o caso. Nesse caso, a transferência dos dados deve ser verificada, e a capacidade de leitura das informações deve ser mantida durante todo o período previsto pela legislação vigente.

Validação do sistema informatizado

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

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

A validação deve incluir todas as etapas do ciclo de vida de um sistema informatizado, que são: planejamento; especificações; programação; ensaios; qualificação; e procedimentos relativos à gestão das alterações e dos incidentes.

Quando da introdução inicial de um sistema informatizado, é recomendável que o sistema não substitua totalmente o sistema manual implantado e que os dois funcionem em paralelo durante certo tempo, no âmbito dos procedimentos de ensaio e de validação.

Alterações do sistema

Qualquer alteração em um sistema ou programa informatizado deve seguir procedimentos e metodologias de desenvolvimento de sistemas que definam a validação, principalmente para alterações significativas. Isso inclui a verificação, aprovação e implementação da mudança.

Toda alteração deve ser documentada e implementada apenas com a concordância da pessoa responsável pela parte envolvida do sistema.

Para aprofundar sobre o tema, sugere-se a leitura do *Guia para Validação de Sistemas Computadorizados nº 33*, da Anvisa.

Disponível em: <https://anvisalegis.datalegis.net/action/UrlPublicasAction.php?acao=abrirAtoPublico&num_ato=00000033&sgl_tipo=GUI&sgl_orgao=ANVISA/MS&vlr_ano=2020&seq_ato=222&cod_modulo=134&cod_menu=1696>. Acesso em 17 de fev. 2025.

Avaliação pelo inspetor sanitário

A validação do sistema informatizado consiste, basicamente, em demonstrar que o sistema foi projetado e desenvolvido conforme as especificações do banco de células e tecidos, e que possui a capacidade de armazenar todos os dados desejados.

Embora a validação não seja algo simples, não é necessário que o inspetor sanitário seja especialista em informática. O importante é que a condição de validação do sistema informatizado seja verificada durante a inspeção, por meio da documentação apresentada e explanada pelo estabelecimento.

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

- documento descritivo detalhado do sistema: incluindo princípios, objetivos, itens de segurança, alcance do sistema, principais características de uso, interface com outros sistemas e procedimentos, e se está atualizado;
- contrato formal de terceirização com a empresa que desenvolveu o sistema, se for o caso;
- registros da validação: implementada pelo estabelecimento para comprovar que o sistema foi desenhado e confeccionado conforme solicitado pelo banco de células e tecidos;
- registros de treinamentos dos funcionários em gestão de documentos e sistema informatizado, incluindo periodicidade, avaliação e outros critérios cabíveis;
- listagem atualizada de acessos e permissões disponibilizados aos profissionais, de acordo com os setores nos quais atuam, responsabilidades e funções que executam;
- acompanhamento dos acessos ao sistema: verificando itens de segurança mencionados no documento descritivo, como restrição de acesso (uso de senhas, nível de acesso de cada funcionário); forma de inserção de dados e se há conferência por outro funcionário; possibilidade de alterações ou exclusão de dados; e registro da identificação do funcionário que efetuou inserções ou alterações;
- verificação das condições de rastreabilidade dos lotes de células e tecidos, por meio das informações armazenadas.

REFERÊNCIAS

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **ABNT ISO/TR 10013**: Sistema de gestão da qualidade – Orientação para informação documentada. Rio de Janeiro: ABNT, 2021.

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

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

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

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

FRANCE. Agence française de Securité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS). Ministère du Travail, de l'Emploi et de la Santé. **Décision du 27 octobre 2010** définissant les règles de bonnes pratiques relatives à la préparation, à la conservation, au transport, à la distribution et à la cession des tissus, des cellules et des préparations de thérapie cellulaire.

PORTUGAL. Autoridade para os Serviços de Sangue e Transplantação. Ministério da Saúde. **Manual de Boas Práticas.** Unidades de Colheita, Bancos de Tecidos e Células, Unidades de Aplicação. Lisboa, 2011.

RESOLUÇÕES SANITÁRIAS DE BANCOS DE CÉLULAS E TECIDOS (Anexo deste Guia).

4.3.1. ANEXO - CAPÍTULO 7

MODELO EXEMPLIFICATIVO DE PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO (POP)

TÍTULO: GERENCIAMENTO DE DOCUMENTOS NO ÂMBITO DO BANCO DE CÉLULAS E TECIDOS

<table>
<tr><td rowspan="3">LOGOTIPO
DO BANCO</td><td colspan="5">NOME DO BANCO DE CÉLULAS E TECIDOS</td></tr>
<tr><td colspan="5">Procedimento Operacional Padrão (POP)</td></tr>
<tr><td>Código:
PO-O-001</td><td>Localizador:
SQ-O-BCT1</td><td>Versão:
01</td><td>Página:
01/14</td><td>Data de efetividade:
01/03/2024</td></tr>
<tr><td colspan="6">Título: Gerenciamento de documentos no âmbito do Banco de Células e Tecidos (Nome do estabelecimento)</td></tr>
</table>

FOLHA DE APROVAÇÃO

Elaborador:

Nome	Cargo	Área	Assinatura/Data

Revisor técnico:

Nome	Cargo	Área	Assinatura/Data

Revisor da qualidade:

Nome	Cargo	Área	Assinatura/Data

Aprovador:

Nome	Cargo	Área	Assinatura/Data

LOGOTIPO DO BANCO	NOME DO BANCO DE CÉLULAS E TECIDOS				
	Procedimento Operacional Padrão (POP)				
	Código: **PO-O-001**	**Localizador:** **SQ-O-BCT1**	**Versão:** **01**	**Página:** **02/14**	**Data de efetividade:** **01/03/2024**
Título: **Gerenciamento de documentos no âmbito do *Banco de Células e Tecidos*** *(Nome do estabelecimento)*					

1. INTRODUÇÃO

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

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

2. OBJETIVO

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

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

3. ABRANGÊNCIA

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

4. REFERÊNCIAS

- NBR ISO 9000:2015 – Sistema de Gestão da Qualidade – Fundamentos e Vocabulários.
- NBR ISO 9001:2015 – Sistemas de Gestão da Qualidade – Requisitos.
- NBR ISO 9004:2019 – Gestão da Qualidade – Qualidade de uma organização – Orientação para alcançar o sucesso sustentado.
- NBR ISO/TR 10013:2021 – Sistema de gestão da qualidade – Orientação para informação documentada.

5. DEFINIÇÕES

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

- **Aprovador**: profissional responsável pela aprovação dos procedimentos, encarregado de fazer uma análise crítica antes da emissão do documento, assegurando sua clareza, precisão, adequação e estrutura apropriada; é obrigatoriamente *o responsável técnico do banco de células e tecidos ou o responsável pelo setor ou o profissional médico* (conforme definido), ou seus substitutos formalizados.

- **Arquivo de documentos originais**: local, físico ou virtual, determinado pelo setor de qualidade do banco de células e tecidos, onde são armazenadas as versões originais dos procedimentos aprovados, dotado de acesso restrito aos profissionais do setor da qualidade e pessoas designadas.

- **Cópia controlada** (em caso de distribuição de documentos físicos): cópia do original do procedimento, controlada quanto à distribuição pelo setor da qualidade, e que está em plena utilização e validade. É facilmente reconhecível, pelo efeito gerado pelo papel de segurança ao ser copiado.

- **Cópia informativa**: arquivo PDF usado para consulta pelos profissionais do estabelecimento, disponível no repositório de documentos localizado em http://www20.xxxxx.com.br/exemplo.moodle/login/index.php (*link* "Procedimentos Banco"). Para acesso, é necessário que o profissional possua senha de acesso ao sistema e permissão de acesso concedida pelo setor da qualidade.

- **Documento**: informação e seu meio de suporte. O meio de suporte pode ser físico ou eletrônico.

- **Elaborador**: profissional designado para a elaboração ou revisão de um procedimento, que detenha conhecimento e trabalhe diretamente com o processo de trabalho descrito. O elaborador de um procedimento

no âmbito do banco de células e tecidos pode ser o responsável pelo setor, um técnico de nível superior ou de nível médio.

- **Fluxograma**: representação gráfica da definição, análise e solução de um problema na qual são empregados símbolos geométricos – diagrama de fluxo; normalmente construído no aplicativo Microsoft Visio.

- **Formulário**: modelo de documento para padronizar o conteúdo mínimo de pedidos, requerimentos, declarações etc.

- **Instrução de trabalho - IT**: versão simplificada do procedimento operacional padrão, contendo um número menor de tópicos obrigatórios, que fornece instruções diretas à execução de um processo de trabalho específico.

- **IT Cancelada**: IT que foi substituída por outro documento ou extinta e que não pode mais ser seguida.

- **Lista mestra de controle de documentos**: listagem contendo a descrição nominal e o código de todos os documentos do sistema de gestão da qualidade do banco de células e tecidos, fornecendo rastreabilidade ao histórico de todas as versões.

- **Original do procedimento**: documento, físico ou eletrônico, que dispõe de assinaturas (de punho ou eletrônicas) dos elaboradores, revisores e aprovadores. Deve ser guardado no arquivo de documentos (originais ou digitais, de acordo com a escolha do banco) do setor da qualidade, em diretório apropriado e *backup* externo.

- **Pasta pública de procedimentos**: arquivo digital localizado em diretório apropriado da rede, onde os procedimentos compilados do banco serão disponibilizados em formato PDF, para consulta e impressão de cópias informativas.

- **Procedimento**: diretrizes para a realização de uma determinada atividade ou processo de trabalho, podendo ser, no contexto do banco de células e tecidos, por exemplo, um procedimento operacional padrão, uma instrução de trabalho ou podendo ter outra denominação, conforme definido pelo estabelecimento.

- **Procedimento operacional padrão (POP)**: procedimento elaborado conforme a padronização descrita neste procedimento.

- **POP cancelado:** POP que foi substituído por outro documento ou extinto e que não pode mais ser seguido.

- **POP obsoleto**: POP que foi substituído por uma nova versão e que não pode mais ser seguido.

- **POP vigente**: POP que deve ser seguido por todos os profissionais das áreas listadas no seu item *Abrangência*.

- **Rastreabilidade**: capacidade de recuperar o histórico, a aplicação ou a localização das informações da qualidade.

- **Registro de treinamento**: documento que fornece evidência da realização de um treinamento.

- **Revisão**: atividade realizada para assegurar que o conteúdo de um procedimento é capaz de atender ao seu objetivo e para garantir que as padronizações de qualidade estabelecidas foram seguidas.

- **Revisor**: pessoa que detém a responsabilidade de revisar os procedimentos e encaminhá-los para melhorias por parte do elaborador ou para aprovação.

6. SIGLAS E ABREVIATURAS

- IT: instrução técnica.

- POP: procedimento operacional padrão.

7. ITENS DE CONTROLE

Não aplicáveis a este procedimento.

8. PRINCIPAIS PASSOS

8.1. PADRONIZAÇÃO VISUAL E DE CONTEÚDO DOS PROCEDIMENTOS E ANEXOS

Todos os POPs do banco de células e tecidos devem obedecer ao modelo de conteúdo padronizado no Anexo 1 deste procedimento. Os procedimentos devem apresentar o mesmo padrão de cabeçalho e conter os mesmos itens, com exceção daqueles que não forem aplicáveis ao documento. O preenchimento dos campos do cabeçalho é de responsabilidade do revisor da qualidade.

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

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

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

LOGOTIPO DO BANCO	NOME DO BANCO DE CÉLULAS E TECIDOS				
	Procedimento Operacional Padrão (POP)				
	Código: PO-O-001	**Localizador:** SQ-O-BCT1	**Versão:** 01	**Página:** 06/14	**Data de efetividade:** 01/03/2024
Título: **Gerenciamento de documentos no âmbito do *Banco de Células e Tecidos*** *(Nome do estabelecimento)*					

a) **Folha de aprovação**: siga o padrão descrito no Anexo 1. Cabe ao elaborador definir o número apropriado de campos para os elaboradores, revisores e aprovadores do documento.

b) **Introdução:** descreva a importância do POP em questão para as atividades desempenhadas pelo núcleo de trabalho.

c) **Objetivo**: descreva, de maneira clara e sucinta, o que se pretende padronizar com o uso do procedimento.

d) **Abrangência**: descreva o campo de aplicação do procedimento em questão, ou seja, as áreas e as pessoas que devem observar e seguir as diretrizes do procedimento.

e) **Referências:** descreva todos os documentos que foram consultados para a elaboração do procedimento. Caso outros procedimentos sejam citados, o código, o título e a revisão devem ser incluídos. Para a citação de normas técnicas ou legislação, o tipo de norma, o número, o título e data da publicação devem ser incluídos.

f) **Definições:** defina neste campo os termos não comuns ou que necessitam de padronização no contexto do procedimento.

g) **Siglas e abreviaturas:** descreva o significado das siglas e abreviaturas utilizadas no procedimento.

h) **Itens de controle:** descreva, caso aplicável ao tipo de procedimento e à atividade realizada, o indicador utilizado para o monitoramento da atividade-fim do procedimento, as formas de coleta e o cálculo deste, assim como suas metas, caso existentes.

i) **Principais passos:** descreva detalhadamente as diretrizes que devem ser seguidas para que o objetivo do procedimento seja cumprido. A descrição deve ser direta, simples e completa. Use, preferencialmente, verbos no imperativo.

j) **Recursos necessários:** descreva os recursos humanos e materiais necessários para a execução do procedimento.

k) **Desvios e ações necessárias**: descreva os desvios potenciais previstos durante a execução do procedimento e as ações corretivas que devem ser realizadas caso os desvios venham a acontecer.

l) **Anexos**: descreva de forma sucinta, conforme o modelo abaixo, os anexos pertencentes ao POP.

Anexo 1 – *"Formulário..."*

Anexo 2 – *"Fluxograma..."*

Anexo 3 – *"Modelo..."*

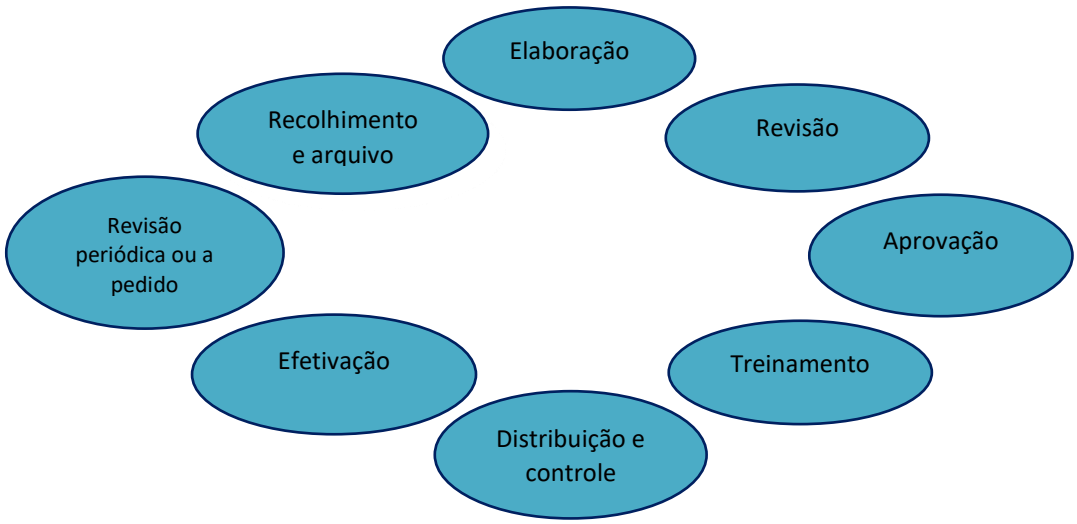
m) **Histórico:** descreva as mudanças que foram executadas no procedimento de uma revisão em relação à anterior. O texto deve ser escrito de maneira que permita a rastreabilidade das mudanças executadas.

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

8.2. CICLO DE VIDA DOS PROCEDIMENTOS

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

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



8.2.1. Elaboração

A etapa de elaboração de um novo procedimento deve ser iniciada com a solicitação de novo procedimento. Todas as seguintes informações devem ser fornecidas por e-mail, ao setor de qualidade, pelo proponente do novo procedimento:

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

Cabe ao setor da qualidade emitir um parecer favorável ou contrário à criação do novo procedimento. Tal parecer deve ser embasado nos seguintes aspectos: necessidade, inovação, aplicabilidade e conflito das diretrizes do procedimento com outros já existentes no banco ou com normas vigentes.

Aprovada a criação do novo procedimento pelo setor da qualidade, a solicitação deve ser arquivada e um e-mail deve ser enviado ao elaborador do documento, contendo as orientações para que este prossiga com a elaboração.

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

8.2.2. Revisão e formatação

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

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

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

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

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

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

LOGOTIPO DO BANCO	NOME DO BANCO DE CÉLULAS E TECIDOS				
	Procedimento Operacional Padrão (POP)				
	Código: **PO-O-001**	**Localizador:** **SQ-O-BCT1**	**Versão:** **01**	**Página:** **09/14**	**Data de efetividade:** **01/03/2024**
Título: **Gerenciamento de documentos no âmbito do *Banco de Células e Tecidos*** *(Nome do estabelecimento)*					

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

O cabeçalho padrão está contido no Anexo 1 e deve ser preenchido de acordo com as instruções abaixo:

- O código deve obedecer ao padrão POP-O-XXX, onde "POP" significa Procedimento Operacional Padrão (por exemplo), "O" significa Operacional (por exemplo) e "XXX" representa um número sequencial obtido a partir da lista mestra de controle de documentos, cujo modelo se encontra no Anexo A2. O original da lista mestra é arquivado na pasta xxxxx (arquivo eletrônico). Esta pasta é de acesso restrito aos componentes do setor da qualidade.

- O localizador deve obedecer ao padrão SQ-O-ABCX, onde "SQ" diz respeito à sigla do setor onde o procedimento se encontra (por exemplo, setor da qualidade), "O" significa Operacional, "ABC" representa a sigla do setor de trabalho ao qual o POP se aplica e "X" trata-se de um algarismo sequencial dado de acordo com a ordem de inclusão do documento no setor.

- A versão deve ser preenchida com numeração a partir de 00 para a primeira versão, seguindo sequencialmente para cada uma das versões posteriores.

- A data da efetividade deve ser preenchida com a data em que o procedimento deve ser considerado vigente pelas áreas abrangidas.

- O título é de livre criação do elaborador, podendo ser alterado, entretanto, pelos revisores ou aprovadores.

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

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

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

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

<table>
<tr><td rowspan="3">LOGOTIPO
DO BANCO</td><td colspan="5">NOME DO BANCO DE CÉLULAS E TECIDOS</td></tr>
<tr><td colspan="5">Procedimento Operacional Padrão (POP)</td></tr>
<tr><td>Código:
PO-O-001</td><td>Localizador:
SQ-O-BCT1</td><td>Versão:
01</td><td>Página:
10/14</td><td>Data de efetividade:
01/03/2024</td></tr>
<tr><td colspan="6">Título: Gerenciamento de documentos no âmbito do Banco de Células e Tecidos (Nome do estabelecimento)</td></tr>
</table>

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

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

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

8.2.3. Aprovação

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

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

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

O setor da qualidade, ao receber o documento final assinado, deverá converter o mesmo para formato PDF e movê-lo para a pasta *xxxxx*.

8.2.4. Treinamento

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

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

- leitura e entendimento;
- treinamento expositivo;
- treinamento na posição de trabalho sob supervisão.

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

O treinamento proposto deve abordar, também, como será monitorada a eficácia do procedimento. O setor da qualidade deve receber do elaborador, e-mail contendo a solicitação de treinamento, e manifestar-se a favor ou contra o tipo de treinamento escolhido pelo elaborador, bem como sugerir e justificar qual tipo de treinamento seria mais efetivo para a situação.

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

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

8.2.5. Distribuição e controle

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

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

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

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

8.2.6. Efetivação

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

Os atos necessários à efetivação de um procedimento são:

- realização do treinamento conjuntamente com a disponibilização de acesso ao respectivo procedimento, em formato PDF (compilado de procedimentos do banco), disponível em diretório apropriado da rede;

- recolhimento da versão obsoleta (a atualização do compilado faz com que a versão obsoleta seja excluída do arquivo);

- arquivo dos registros de treinamento.

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

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

8.2.7. Revisão periódica e revisão a pedido

A revisão periódica deve ser realizada a cada *xx* anos (conforme definido pelo estabelecimento, de acordo com a legislação vigente). O setor da qualidade é responsável por verificar periodicamente as datas de revisão e informar a área correspondente sobre a necessidade de revisão. A solicitação de revisão deve ser enviada por e-mail ao setor da qualidade, indicando o procedimento a ser revisto, a descrição da mudança e a justificativa. Caso a área não considere necessário propor alterações de conteúdo ao procedimento, essa comunicação deve ser feita ao setor da qualidade, que realizará apenas a revisão de formato.

A revisão a pedido pode ser solicitada a qualquer momento por qualquer funcionário do banco, caso seja identificada a necessidade, também via e-mail do setor da qualidade.

Cabe ao proponente da revisão informar a *descrição da mudança* e os *procedimentos impactados*. O primeiro deve detalhar o que será alterado no documento e o impacto dessa alteração na área de abrangência. O segundo deve listar os documentos vigentes que podem ser impactados pela mudança proposta.

A *autorização da revisão* deve ser realizada pelo setor da qualidade, após a análise da aplicabilidade e necessidade da mudança proposta. A aprovação só deve ocorrer se a mudança proporcionar uma melhoria ao processo anteriormente empregado. Uma vez aprovada a revisão do procedimento, o setor da qualidade deve arquivar a solicitação recebida e enviar por e-mail ao elaborador designado uma cópia digital do corpo do documento anterior.

9. RECURSOS NECESSÁRIOS

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

a) armário físico dotado de chave, localizado em sala do setor de qualidade, que funcione como o arquivo físico de documentos (quando houver);

b) pastas na rede localizada no servidor do *Nome do Banco* e local da pasta (se arquivo eletrônico) para o armazenamento das versões editáveis e em PDF dos procedimentos elaborados;

c) disco rígido externo de guarda e propriedade do setor da qualidade;

d) servidor de hospedagem em nuvem;

e) funcionários treinados neste POP.

10. AÇÕES EM CASO DE DESVIOS

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

- **Identificação da presença de procedimentos originais nos setores técnicos/laboratoriais do banco.** Identificação da razão de o procedimento estar localizado fora do arquivo de documentos originais, remoção imediata do mesmo para o arquivo adequado e orientação dos envolvidos.

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

- **Recebimento, por parte do setor da qualidade, de procedimentos elaborados ou revisados fora dos padrões previstos neste POP.** Devolução imediata do procedimento elaborado/revisado para o elaborador/revisor, com a descrição das não conformidades realizadas em relação a este procedimento. Em caso de novo desvio pelo mesmo elaborador/revisor, deverá ser oferecido a esse profissional um novo treinamento neste POP.

- **Não execução da revisão periódica (bianual, por exemplo).** Comunicação de imediato ao responsável, para que reforce aos responsáveis do setor/área de trabalho a necessidade da revisão como prioridade.

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

11. ANEXOS

Anexo 1 – Modelo de POP.

Anexo 2 – Modelo de lista mestra de controle de documentos da qualidade.

12. HISTÓRICO

Revisão	Alteração
Versão: 00 Data da revisão: ---	Emissão inicial.
Versão: 01 Data da revisão: 01/01/2024	Formatação, cabeçalho e unificação de POP. Item 2 - Inserção da informação *xxxxxx.*

ANEXO 1 - MODELO DE POP

LOGOTIPO DO BANCO	NOME DO BANCO DE CÉLULAS E TECIDOS				
	Procedimento Operacional Padrão (POP)				
	Código: PO-O-001	**Localizador:** Setor-O-BCT1	**Versão:** xx	**Página:** 01/xx	**Data de efetividade:** dd/mm/aaaa
Título: **XXXXXXX**					

1. INTRODUÇÃO

2. OBJETIVO

3. ABRANGÊNCIA

4. REFERÊNCIAS

5. DEFINIÇÕES

6. SIGLAS E ABREVIATURAS

7. ITENS DE CONTROLE

8. PRINCIPAIS PASSOS

9. RECURSOS NECESSÁRIOS

10. AÇÕES EM CASO DE DESVIOS

11. ANEXOS

12. HISTÓRICO

ANEXO 2 - MODELO DE LISTA MESTRA DE CONTROLE DE DOCUMENTOS DA QUALIDADE

SISTEMA DE PADRONIZAÇÃO	LISTA MESTRA DE CONTROLE DE DOCUMENTOS	LOGOTIPO DO BANCO

CÓDIGO / Nº	LOCALIZADOR	TÍTULO	VERSÃO	DATA DE EFETIVIDADE	DATA DE REVISÃO	DATA DE OBSOLESCÊNCIA	ÁREAS DE ABRANGÊNCIA

4.4. CAPÍTULO 8

VALIDAÇÃO, QUALIFICAÇÃO E CALIBRAÇÃO

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

Validação: conjunto de ações utilizadas para provar que processos ou sistemas produzam o resultado esperado.

Qualificação: conjunto de ações realizadas para fornecer evidências documentadas de que todas as instalações, equipamentos, utilidades, materiais e reagentes críticos usados para a obtenção do produto e que possam afetar a sua qualidade ou segurança funcionam corretamente e realmente conduzem aos resultados esperados.

Protocolo de Validação/Qualificação: documento que descreve as atividades a serem realizadas em um processo de validação/qualificação específico, incluindo o cronograma, as responsabilidades de cada parte envolvida, os parâmetros críticos de processo, os atributos críticos de qualidade, os critérios de aceitação associados para a aprovação da respectiva qualificação/validação de um processo produtivo, de um método analítico, de um sistema computadorizado, de um sistema de utilidade, de um equipamento crítico, de um processo de transporte, de um fornecedor de serviço ou produto crítico etc.

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

Revalidação: repetição total ou parcial das validações de processo ou sistema para assegurar que esses continuam produzindo os resultados esperados.

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

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

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

É impossível um guia ou qualquer outra referência definir categoricamente o que validar e qualificar, e quando e onde a validação e a qualificação são necessárias, uma vez que as operações e instalações variam consideravelmente em tamanho e complexidade. Essa avaliação deve ser feita por cada estabelecimento, com base na criticidade e no risco.

PLANO MESTRE DE VALIDAÇÃO (PMV)

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

- uma política de validação que contemple as intenções e diretrizes globais relacionadas aos processos de qualificação e validação, podendo conter a relação de quais processos ou procedimentos críticos para a qualidade e segurança do produto devem ser validados, assim como quais equipamentos e fornecedores de materiais ou reagentes críticos devem ser qualificados;

- estrutura organizacional das atividades de validação e qualificação, com a definição das responsabilidades dos envolvidos neste tipo de atividade;

- modelos ou formulários de documentos relacionados à validação e à qualificação (ex.: modelo de protocolo e de relatório). Esses modelos podem constar no PMV ou estar referenciados em outro documento, assim como definido para os POPs, demais formulários etc.;

- sumário/relação das instalações, sistemas, equipamentos e processos que se encontram validados/qualificados e dos que ainda devem ser validados;

- planejamento e cronograma. O planejamento deve levar em conta a relação mencionada no item acima. O PMV requer atualização contínua e deve prever treinamentos e outros requisitos específicos para a condução da validação;

- controle de mudanças e quais mudanças requerem requalificação e/ou revalidação, conforme abordado mais adiante neste capítulo;

- referências de documentos relacionados ao PMV; e

- previsão de requalificações e revalidações periódicas.

QUALIFICAÇÃO

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

Dependendo do equipamento que está sendo qualificado, em determinadas situações somente se fazem necessárias a qualificação de instalação e a qualificação de operação. Por exemplo, no caso de sistemas/equipamentos já existentes ou que não foram exclusivamente desenvolvidos

para o banco de células e tecidos, a qualificação de desenho não é necessária, consistindo o processo de qualificação/validação nas fases de QI, QO e, se for o caso, na QD.

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

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

Outras informações relacionadas à qualificação, incluindo exemplos de instalações e equipamentos críticos que devem ser qualificados, e detalhamentos acerca da qualificação térmica da cadeia de frio, encontram-se descritos no **Capítulo 9** deste guia.

Qualificação de projeto (QP)

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

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

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

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

Qualificação de instalação (QI)

Uma qualificação de instalação satisfatória requer, como documentação mínima:

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

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

Os elementos essenciais da QI são:

Instalação de equipamento

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

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

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

Verificação no estabelecimento

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

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

Elaboração/atualização de requisitos

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

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

Qualificação de operação (QO)

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

antes do uso. Os métodos de teste devem ser aprovados e implementados e os dados resultantes, coletados e avaliados.

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

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

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

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

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

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

Qualificação de desempenho ou *performance* (QD)

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

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

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

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

VALIDAÇÃO

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

Escopo de validação

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

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

Validações devem ser realizadas:

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

O estabelecimento deve identificar, no PMV e em POPs, quais processos e sistemas críticos devem ser validados.

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

- procedimentos de processamento, preservação ou criopreservação, e armazenamento, tais como: tempo máximo entre a coleta e o processamento, quando for definido um tempo máximo diferente do previsto pela legislação; tempo máximo entre o fim do processamento e o início do congelamento/criopreservação; avaliação dos processos de processamento e de congelamento (avaliação da curva de congelamento, presença de intercorrências etc.);
- metodologias analíticas relativas aos testes de triagem para marcadores de infecções transmissíveis pelo sangue (sorologia e biologia molecular);
- metodologias analíticas relativas aos testes de controle de qualidade, tais como contagem mínima da célula de interesse, viabilidade celular após o processamento, teste de potência do produto, testes microbiológicos;
- sistemas de registros informatizados (incluindo os sistemas interfaceados);

- transporte: manutenção das condições de temperatura interna da carga; avaliação da qualidade do material transportado.

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

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

Tipos de validação

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

A validação prospectiva deve incluir, minimamente:

a) uma breve descrição do processo;

b) a descrição do experimento: resumo dos passos críticos presentes no processo e no procedimento a ser investigado;

c) a lista dos equipamentos/instalações a serem utilizados (incluindo os equipamentos de medição e monitoramento), juntamente com seu estado de calibração e manutenção; é essencial que os equipamentos, instrumentos e sistemas a serem utilizados durante a validação tenham sido corretamente qualificados anteriormente;

d) os parâmetros do processo a serem monitoradas e a lista de testes laboratoriais a serem realizados no produto, conforme o caso; os testes realizados durante a validação devem incluir, no mínimo, os testes de controle de qualidade do respectivo produto, previstos em legislação específica, embora outros testes não realizados de forma rotineira possam ser necessários;

e) controles em processo, com os respectivos critérios ou limites de aceitação; há distinção entre a validação e o controle em processo. O controle em processo consiste em testes realizados no produto durante o ciclo das células e tecidos, mediante especificações e métodos preestabelecidos. Esse controle não substitui os testes de controle de qualidade do produto final, quando previstos na legislação vigente. O objetivo do controle em processo – que pode ser considerado tão importante quanto os resultados do controle de qualidade do produto final – é monitorar o processo continuamente. Uma revisão cuidadosa dos dados obtidos pode fornecer pistas em relação à qualidade e à consistência dos processos;

f) plano de amostragem, quando couber: amostras a serem obtidas – onde, quando, como e quantas;

g) especificações relacionadas aos materiais, a fim de demonstrar que sejam utilizados no processo de validação materiais que atendam às especificações predefinidas;

h) métodos para registro e avaliação dos resultados: detalhes sobre esses métodos (incluindo análises estatísticas);

i) funções e responsabilidades dos profissionais executores;

j) previsão de definição dos parâmetros do processo a serem monitorados durante a rotina para obter informações adicionais sobre a confiabilidade do processo; e

k) cronograma de atividades.

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

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

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

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

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

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

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

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

O banco deve definir a quantidade de dados consecutivos analisados para avaliar a regularidade do processo, não esquecendo as exigências quanto à obrigatoriedade de homogeneidade nos processos selecionados. Igualmente, o estabelecimento deve avaliar a necessidade de utilizar

ensaios adicionais em amostras de referência futura para obter a quantidade ou o tipo de dados necessários.

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

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

PROTOCOLOS DE QUALIFICAÇÃO E VALIDAÇÃO

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

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

a) objetivo do estudo;

b) local/planta onde será conduzido o estudo;

c) pessoas responsáveis;

d) relação dos POPs a serem seguidos;

e) equipamentos, instrumentos e materiais a serem usados, critérios e padrões para produtos e processos;

f) tipo de qualificação/validação;

g) descrição de processos ou parâmetros a serem monitorados;

h) requisitos de monitoramento;

i) tipos de ensaios e medições, condições de medição, amostragem e critérios de aceitação, como, por exemplo, no caso de ensaios em ambiente limpo, o quantitativo e a localização dos pontos de medição, a distância da face do filtro e o estado de ocupação quando o ensaio foi realizado (“em repouso” ou “em operação”);

j) referências utilizadas, como identificação de normas ISO, NBR ISO, recomendações de sociedades etc.

Deve haver uma descrição de como os resultados serão analisados.

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

RELATÓRIOS DE QUALIFICAÇÃO E VALIDAÇÃO

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

a) Título.

b) Identificação da empresa, quando o serviço for terceirizado.

c) Data da realização do ensaio, e quando couber, período de aquisição de dados e intervalo de medição.

d) Objetivo do estudo.

e) Referência do respectivo protocolo de validação/qualificação empregado, o qual deve conter a descrição dos procedimentos e métodos que foram utilizados; o banco de células e tecidos deve manter arquivado o protocolo utilizado.

f) Identificação clara da localização da área/local ou objeto do ensaio.

g) Detalhes sobre materiais, equipamentos, programas e ciclos utilizados; inclui a descrição do tipo de cada dispositivo e instrumento de medição utilizado, identificações dos dispositivos e instrumentos, bem como sua condição de calibração e desenho com a distribuição dos sensores identificados.

h) Descrição e avaliação dos desvios em relação ao planejado; qualquer não conformidade ocorrida durante o processo de validação deve ser documentada como tal e as ações corretivas podem ser necessárias.

i) Tabelas com registros dos resultados e dados originais, e gráficos.

j) Conclusões e recomendações, particularmente em relação ao monitoramento necessário ou atividades de validação posteriores, se necessário. Os resultados devem ser analisados e comparados com os critérios de aceitação previamente estabelecidos, que devem estar presentes no protocolo de validação. Esses resultados devem atender aos critérios de aceitação. Desvios e resultados fora dos limites devem ser investigados. Caso o estabelecimento aceite os resultados ou os descarte, isto deve ser justificado e, quando necessário, estudos adicionais devem ser conduzidos. A conclusão do relatório deve expressar de forma clara se a qualificação ou validação foi considerada bem-sucedida.

k) Identificação do técnico que realizou o ensaio e do responsável pela emissão do relatório: nome legível, registro em Conselho de Classe (se qualificação de equipamentos, indicar CREA, CFT ou outro aplicável) e assinatura.

l) Aprovação formal pelo setor/profissionais, responsáveis pelos trabalhos de qualificação e validação; a aprovação do relatório após a revisão final deve, ainda, ser feita pelo responsável pelo setor de garantia da qualidade do banco de células e tecidos.

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

REQUALIFICAÇÃO

Deve haver requalificação periódica, bem como requalificação após mudanças (tais como mudanças em sistemas, equipamentos, trabalhos de manutenção e deslocamentos, a qual deve ser considerada como uma saída do controle de mudanças).

A requalificação deve ser realizada de acordo com um cronograma definido. A frequência de requalificação deve ser determinada com base em indicação do fabricante e demais fatores, como a análise de resultados relacionados ao uso do equipamento e aos dados históricos de calibração, verificação e manutenção.

REVALIDAÇÃO

Processos e procedimentos devem sofrer revalidação periódica bem como devem ser revalidados após a realização de mudanças, para garantir que se mantenham capazes de atingir os resultados esperados. Uma revalidação também pode ser resultante de alterações devido a medidas corretivas de não conformidades/falhas investigadas ou determinada como resultado da revisão periódica da qualidade.

É possível realizar revalidação parcial, sendo essa uma ferramenta de monitoramento do status validado devido à alteração no processo ser de menor impacto. Neste caso, o acompanhamento deve ser referente à etapa alterada e, ao final, realiza-se uma comparação com os resultados anteriormente obtidos na validação prévia.

Na revalidação parcial o acompanhamento de uma quantidade menor de lotes (‘n’) é aceito se já houver um histórico satisfatório e documentado que sustente a alteração proposta, caso contrário, a quantidade total de lotes definida para a etapa de validação deve ser acompanhada para demonstrar que a alteração da etapa mantém os padrões de qualidade predefinidos.

Revalidação periódica

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

A revalidação periódica deve ser feita de acordo com um cronograma definido, sendo que a sua frequência e extensão devem ser determinadas em uma avaliação de risco e na revisão de dados históricos (Revisão periódica da qualidade de um produto, referida no **Capítulo 5** deste guia).

Revalidações periódicas podem ser substituídas, quando apropriado, pela Revisão periódica da qualidade de produto. Neste contexto, adicionalmente à revisão periódica da qualidade, os seguintes aspectos também podem ser considerados para fundamentar a substituição de uma revalidação periódica:

- processos bem definidos;
- poucos operadores trabalhando nos processos;
- produtos avaliados lote a lote (respectivos controles em processo e controles de qualidade);
- realização de treinamentos periódicos de pessoal.

Revalidação após mudanças

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

A extensão da revalidação depende da natureza e do impacto da mudança.

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

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

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

Deve-se sempre avaliar em que etapa do processo foi realizada a mudança. Se for em uma etapa inicial, todo o processo deve ser reavaliado. Se for em uma etapa posterior de final de processo, como na preservação/criopreservação ou armazenamento, as etapas anteriores não são afetadas e apenas uma revalidação parcial é recomendada.

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

CONTROLE DE MUDANÇAS

As mudanças podem ser necessárias para o cumprimento de exigências regulamentares e para garantir a qualidade dos produtos, bem como para atender às propostas de mudanças ou

minimizar custos (implementação de melhorias). Uma mudança pode ser definitiva ou temporária (aquela que pode perdurar por um tempo definido, ou por um número de lotes). Independentemente da natureza da mudança, porém, a mesma deve ser avaliada, documentada e aprovada.

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

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

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

a) Proposta de mudança.

Deve descrever a proposta de mudança propriamente dita e sua respectiva justificativa. Qualquer setor do banco pode solicitar, desde que formalmente, uma mudança.

b) Avaliação da mudança.

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

A mudança deve ser avaliada quanto aos seguintes aspectos:

- impacto na qualidade e segurança do produto;
- necessidade da realização de novos processos de (re)qualificação e ou (re)validação;
- alteração de especificações (por exemplo, parâmetros ou critérios de qualidade e segurança do produto) e documentos;
- realização de novo treinamento de pessoal.
- avaliação de quais riscos serão introduzidos com a mudança e como mitigá-los.

c) Aprovação/reprovação.

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

d) Execução.

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

e) Monitoramento.

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

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

CALIBRAÇÃO

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

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

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

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

Os dispositivos utilizados para a verificação, tais como as massas-padrão usadas para a verificação de balanças, devem ser calibradas e manuseadas de forma a não impactar negativamente no status calibrado da massa-padrão. Se a verificação consiste em utilizar um método de medição de comparação com um segundo dispositivo, então deve ser definido o desvio máximo permitido entre as duas medidas.

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

Relatórios de ensaio e certificados de calibração

Os resultados de cada ensaio, calibração ou séries de ensaios ou calibrações devem ser relatados com exatidão, clareza, objetividade e sem ambiguidade, normalmente por meio de

um relatório de ensaio ou de um certificado de calibração. O relatório ou certificado deve incluir toda a informação necessária à interpretação dos resultados do ensaio ou calibração e toda a informação requerida pelo método utilizado.

O Boletim Informativo de Tecnovigilância (BIT) 06/2004/Anvisa apresenta o item 5.10 (Apresentação de Resultados) da Norma NBR ISO/IEC 17025/2001*, que trata dos Requisitos Gerais para Competência de Laboratórios de Ensaio e Calibração e explicita as informações que devem estar contidas em um relatório de ensaio ou certificado de calibração

Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/monitoramento/tecnovigilancia/boletim-informativo-de-tecnovigilancia-bit-edicao-no-06-de-2004.pdf> Acesso em 25 de set. 2024.

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

O resultado da calibração é evidenciado, entre outros aspectos, através da incerteza de medição, a qual se refere à proximidade de concordância entre um valor medido e o valor real do que está sendo medido. Assim, se o valor medido for próximo do valor verdadeiro, tem-se que o sistema de medição possui alta acurácia. A tolerância aceitável relativa à acurácia deve ser definida de acordo com os atributos críticos de qualidade dos tecidos/células. Se o resultado obtido durante a calibração ± a incerteza de medição se situar fora dos limites de tolerância para o equipamento avaliado ou para o sistema de medição, devem ser tomadas medidas corretivas para restabelecer a conformidade com esses limites.

Rastreabilidade dos padrões de medição

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

Rastreabilidade da medição, segundo a ABNT NBR ISO/IEC 17025:2017:

- “Todo equipamento utilizado em ensaios e/ou em calibrações, incluindo os equipamentos para medições auxiliares, que tenha efeito significativo sobre a exatidão ou validade do resultado do ensaio, calibração ou amostragem, deve ser calibrado antes de entrar em serviço”.

- “Para laboratórios de calibração, o programa de calibração do equipamento deve ser projetado e operado de forma que assegure que as calibrações e medições feitas pelo laboratório sejam rastreáveis ao SI (Sistema Internacional de Unidades)”.

A excelência em laboratórios que realizam análise de ensaio e calibração é alcançada por meio da certificação conforme a NBR ISO/IEC 17025:2017. Embora essa norma não exija a certificação do Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia (Inmetro) para laboratórios que analisam instrumentos de calibração, ela exige que as calibrações utilizem padrões rastreáveis ao Sistema Internacional de Unidades.

Além dos laboratórios credenciados pelo Inmetro conforme a referida norma, existem também aqueles credenciados pelas redes metrológicas estaduais, que possuem padrões rastreáveis à

Rede Brasileira de Calibração (RBC) e, portanto, são aptos para a calibração de equipamentos de medição.

Se a calibração for realizada por terceiros, uma cópia do certificado de calibração do instrumento ou sistema de medição específico utilizado deve ser fornecida ao banco de células e tecidos, juntamente com o relatório de calibração.

REFERÊNCIAS

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **ABNT NBR ISO/IEC 17025**. Requisitos gerais para competência de laboratórios de ensaio e calibração. Rio de Janeiro: ABNT, 2017.

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

FRANCE. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS). Ministère du Travail, de l'Emploi et de la Santé. **Décision du 27 octobre 2010** définissant les règles de bonnes pratiques relatives à la préparation, à la conservation, au transport, à la distribution et à la cession des tissus, des cellules et des préparations de thérapie cellulaire.

MORETTO, L.D.; CALIXTO, J. **Qualificações e Validações: Guia Sindusfarma para a Indústria Farmacêutica**, v.17. São Paulo: Sindusfarma, 2016.

PHARMACEUTICAL INSPECTION CONVENTION/PHARMACEUTICAL INSPECTION CO-OPERATION SCHEME – PIC/S. **Annex 15 Qualification and Validation**. In: Guide to Good Manufacture Practice for Medicinal Products. PE 009-16 (Annexes). Geneva, 2022.

PHARMACEUTICAL INSPECTION CONVENTION/PHARMACEUTICAL INSPECTION CO-OPERATION SCHEME – PIC/S. **Recommendations on Validation Master Plan - Installation and Operational Qualification - Non-sterile Process Validation - Cleaning Validation**. PI 006-3. Geneva, 2007.

PORTUGAL. Autoridade para os Serviços de Sangue e Transplantação. Ministério da Saúde. **Manual de Boas Práticas.** Unidades de Colheita, Bancos de Tecidos e Células, Unidades de Aplicação. Lisboa, 2011.

RESOLUÇÕES SANITÁRIAS DE BANCOS DE CÉLULAS E TECIDOS (Anexo deste Guia).

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

4.5. CAPÍTULO 9

INFRAESTRUTURA FÍSICA E GESTÃO DE EQUIPAMENTOS

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

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

Ao conceber um banco de células e tecidos e atribuir-lhe um determinado número de atividades, é necessário prestar atenção especial às condições que podem provocar problemas de segurança e não conformidades, sobretudo as seguintes:

- fluxo intenso de atividades;
- atividades com grandes volumes de material biológico ou altas concentrações de microrganismos;
- superlotação de pessoal e equipamentos;
- infestação de vetores de pragas;
- entrada de pessoas não autorizadas;
- cruzamento de fluxos relacionados a material biológico e amostras, materiais e reagentes, profissionais e resíduos, e pacientes, quando couber, como nos centros de reprodução humana assistida;
- formação de aerossóis;
- formação de turbulência de ar que possa prejudicar o sistema de operação de determinado equipamento ou instalação, como turbulências que interfiram na manutenção do *status* de cabines de segurança biológica, módulos de fluxo unidirecional ou classificação de salas ou áreas.

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

- espaço amplo: necessário para empreender as atividades laboratoriais de forma segura;
- paredes, teto e pavimento: devem ser lisos, fáceis de limpar, impermeáveis e resistentes a produtos químicos e desinfetantes normalmente utilizados em laboratórios. O pavimento deve ser antiderrapante;

- mobiliário robusto: deve ter alguma resistência a choques mecânicos. O espaço entre bancadas, câmaras e equipamentos, e debaixo destes, deve ser acessível para limpeza e manutenção;

- bancadas impermeáveis: devem ser resistentes a desinfetantes, ácidos, álcalis, solventes orgânicos e calor moderado. As cadeiras também devem ser de material impermeável e de fácil limpeza;

- iluminação adequada: deve ser suficiente para todas as atividades, evitando reflexos e brilho indesejáveis. Janelas que se abrem para o exterior não são permitidas em ambientes técnicos e laboratoriais, almoxarifados ou outros locais de guarda de materiais de uso técnico e laboratorial. Janelas existentes devem ser lacradas/vedadas;

- armazenamento apropriado de materiais: o espaço de armazenamento de materiais deve ser adequado para guardar o material de uso corrente, evitando material amontoado nas bancadas e passagens. Deve haver um espaço de armazenamento em longo prazo (almoxarifado), localizado fora do ambiente laboratorial, se necessário;

- manuseio seguro de materiais perigosos: espaços e meios para um manuseio seguro e armazenagem de solventes, material radioativo e gás comprimido e liquefeito, se necessário;

- instalações para uso pessoal: fora do ambiente laboratorial, devem existir instalações para guardar roupas e objetos pessoais, sanitários e locais para comer, beber e descansar;

- portas com painéis transparentes: devem ter proteção antifogo adequada e, de preferência, um sistema de fecho automático;

- sistemas de segurança: para combate a incêndios e emergências elétricas;

- abastecimento seguro de água é essencial;

- plano emergencial: deve existir um plano emergencial em caso de falha do sistema de energia elétrica, conforme previsto em legislação. O banco de células e tecidos deve observar as instruções do fabricante dos equipamentos e mapear os equipamentos críticos que necessitam de *nobreak*, como o computador associado à câmara de resfriamento programado de células (equipamento de congelamento gradual).

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

O acionamento do gerador pode ser realizado como uma medida complementar na análise no sistema emergencial de energia elétrica. Além disso, é recomendável realizar uma inspeção

visual na casa de máquinas, verificando a presença de materiais em desuso ou alheios, bem como a presença de sujidades.

- os lavatórios devem ter acionamento automático ou ser acionados com o cotovelo ou o pé;
- as cabines de segurança biológica devem ser instaladas de forma que as flutuações de ar da sala não interfiram no seu funcionamento, devendo permanecer distantes e/ou em posição não frontal em relação a portas e áreas movimentadas;
- no planejamento das instalações, devem ser considerados sistemas de ventilação que proporcionem um fluxo de ar sem recirculação para outras áreas internas da edificação;
- a área administrativa deve ser localizada fora da área laboratorial, a não ser que haja previsão em contrário na legislação específica vigente.

Informações detalhadas sobre **Sistemas de Tratamento de Ar** em um banco de células e tecidos, incluindo sua concepção, as principais normas técnicas relacionadas, limpeza e manutenção dos componentes (Plano de Manutenção, Operação e Controle (PMOC), além de outras informações relacionadas à infraestrutura dos sistemas de tratamento de ar de ambientes limpos e ambientes de conforto, estão disponíveis no **Capítulo 10** deste guia.

Sala e área de processamento e preservação

A concepção, as características principais e a condução dos testes de qualificação (qualificação de instalação, operação e desempenho) em salas e áreas de processamento e preservação de células e tecidos são abordadas nos **Capítulos 8 e 10** deste guia. Os detalhes sobre as atividades de processamento e de preservação estão descritos no **Capítulo 20**.

Sala ou área de criopreservação e/ou armazenamento

Os detalhamentos sobre os processos de criopreservação e armazenamento estão descritos nos **Capítulos 20 e 21** deste guia.

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

Instalações de criopreservação com nitrogênio líquido

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

De acordo com a legislação sanitária, se o estabelecimento possuir sistema de armazenamento de células e tecidos em tanques de nitrogênio líquido, ou se houver um sistema de segurança

de nitrogênio para congelador mecânico, a sala de criopreservação/armazenamento deve contar com:

a. piso revestido por material de fácil manutenção, resistente a baixas temperaturas e a fortes cargas;

b. visualização externa do seu interior;

c. porta(s) de acesso com abertura do interior para o exterior, equipada(s) com um dispositivo antipânico para permitir a evacuação rápida dos usuários;

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

O sistema de exaustão mecânica deve manter uma vazão mínima de ar total de 75 $(m^3/h)/m^2$.

O estabelecimento deve manter o sistema de exaustão em funcionamento contínuo enquanto houver funcionários em atividade no local (funcionários das áreas técnicas do banco de células e tecidos, limpeza, técnicos em manutenção e outros). Isso é necessário independentemente da presença de sensores de nível de oxigênio ambiental e alarmes, pois pode haver falhas ou panes nesses sistemas, colocando em risco a saúde dos profissionais.

Se o estabelecimento optar por desligar o sistema de exaustão mecânica durante períodos sem atividade de pessoal, é essencial conhecer o tempo necessário para a recuperação do ar ambiente a níveis seguros após a reativação da exaustão. Os POPs devem especificar claramente o tempo que deve decorrer entre a ligação da exaustão e a entrada de pessoal na sala de criopreservação/armazenamento.

As grelhas de captação do sistema de exaustão mecânica devem ser instaladas próximas ao piso, pois o nitrogênio, sendo mais denso que o oxigênio, tende a se acumular na parte inferior da sala. O ar de reposição deve vir dos ambientes vizinhos ou ser suprido por insuflação de ar exterior, com filtragem mínima de classe G1 (filtro grosso, para partículas maiores). Filtros de classes superiores podem ser exigidos em futuras revisões da legislação sanitária e o estabelecimento deve ficar atento a essas mudanças. A entrada de ar novo de compensação deve ser feita, idealmente, por orifícios na parte superior da sala, distribuídos, se possível, na fachada oposta às bocas de exaustão, para garantir a renovação eficaz da atmosfera e evitar áreas estáticas.

e. sensor de nível de oxigênio ambiental com alarmes sonoro e visual, internos e externos à sala de criopreservação e armazenamento;

Esses sensores devem ser calibrados, no mínimo, uma vez por ano.

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

- Existência de um ou mais sensores de nível de oxigênio ambiental (oxímetros), de acordo com a configuração e a área da sala. Esses sensores devem ser colocados nas áreas menos ventiladas e a uma altura inferior à altura habitual à das vias respiratórias (entre 1 e 1,10 metros), perto dos locais de passagem, na proximidade de fontes de vapores e distantes das saídas de exaustão e entradas de ar. O número de sensores é definido em

função da configuração e do volume da sala, sendo recomendável uma sonda para cada fração de 50 m^3.

As saídas de exaustão de ar, localizadas em pontos mais baixos, devem ser capazes de acionar um mecanismo de exaustão mais potente em situações de diminuição da concentração de oxigênio. Além disso, deve existir um alarme sonoro e visual que seja acionado sempre que uma operação provoque a evaporação de nitrogênio líquido, resultando em um teor de oxigênio igual ou inferior a 19%. A entrada nessas áreas deve ser proibida quando o teor de oxigênio for inferior a 19%, exceto em emergências. Esse valor representa uma margem de segurança em relação ao valor crítico definido pela Norma Regulamentadora 15 (NR15) - Atividades e Operações Insalubres.

O Anexo 11 da NR 15 classifica o nitrogênio como um asfixiante simples e não impõe limites de exposição. No entanto, no ambiente de trabalho, deve-se garantir que a concentração mínima de oxigênio seja de 18% em volume. Situações em que a concentração de oxigênio esteja abaixo desse valor são consideradas de risco grave e iminente. A superexposição ao nitrogênio pode causar asfixia, com sintomas como náuseas, pressão na testa e nos olhos, podendo levar à perda de consciência e morte.

- Interligação entre os alarmes sonoros e visuais dos sistemas de vigilância do teor de oxigênio ambiental e um sistema de vigilância contínua, que deve permitir, se necessário, alertar os profissionais responsáveis por intervir nessas áreas, bem como os serviços de socorro e/ou assistência.

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

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

Estudos de validação podem ser especialmente importantes para determinar o nível limite de nitrogênio que aciona os alarmes ou alerta os funcionários do setor, garantindo que esse nível permita, em tempo hábil, o resgate dos produtos ou o desencadeamento de uma ação corretiva antes que as temperaturas caiam o suficiente para comprometer a viabilidade e a funcionalidade dos produtos.

Para produtos armazenados submersos em nitrogênio na fase líquida, o monitoramento da temperatura não precisa ser contínuo, podendo ocorrer em intervalos determinados pelo estabelecimento para assegurar que os níveis de nitrogênio líquido não caiam abaixo dos limites definidos, entre as medições.

Contêineres ou tanques de nitrogênio líquido que não possuam dispositivo de controle e registro contínuos do nível de nitrogênio, ou *displays* adaptados a sensores que indiquem a temperatura interna, devem ter seu nível de nitrogênio monitorado e registrado. Ao determinar o nível de nitrogênio líquido manualmente, o banco de células e tecidos deve definir e justificar o intervalo de tempo entre cada medição – por exemplo, duas a três vezes por semana, em vez de períodos menores, como diariamente, a cada período do dia ou a cada quatro horas. Deve-se evitar o escape de nitrogênio em fase de vapor que ocorre durante a abertura do tanque,

bem como o carreamento de agentes contaminantes ao nitrogênio líquido por meio do sistema de medição, geralmente uma régua não estéril. Ao inserir instrumentos de medição no interior do contêiner, deve-se tomar cuidado para evitar esbarrões e quedas das embalagens dos produtos no fundo do tanque.

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

Salvo em situações específicas, definidas pelo banco de células e tecidos, a temperatura no local deve ser mantida em +21°C ± 3°C (de 18°C a 24°C) para evitar condensação sobre as partes mais frias dos equipamentos criogênicos.

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

Precauções na estocagem e manuseio de cilindros de nitrogênio

Embora o nitrogênio seja um gás inerte, em concentrações muito elevadas ele pode causar asfixia e, portanto, deve ser armazenado em uma área bem ventilada. Por ser inodoro, nunca se saberá, através do olfato, se houve ou não vazamento.

O nitrogênio líquido deve ser armazenado apenas em tanques criogênicos especialmente projetados para esse fim.

Os cilindros não devem ser colocados em locais onde possam entrar em contato com circuitos elétricos, pois um curto-circuito pode ocasionar um aquecimento localizado muito elevado, comprometendo a resistência da parede do cilindro.

Para evitar impactos, os cilindros devem ser sempre fixados adequadamente, prevenindo quedas acidentais.

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

RDC nº 50, DE 21 DE FEVEREIRO DE 2002

A RDC nº 50 da Anvisa, de 21 de fevereiro de 2002, que dispõe sobre o Regulamento Técnico para planejamento, programação, elaboração e avaliação de projetos físicos de estabelecimentos assistenciais de saúde, não aborda especificamente os projetos físicos ou instalações de bancos de células e tecidos. Não obstante, conforme a legislação sanitária de bancos de células e tecidos, essa RDC deve ser utilizada como referência para aspectos comuns entre esses estabelecimentos e os assistenciais de saúde, como: programa básico de instalações elétrica e eletrônica, hidrossanitárias e hidráulicas, instalações contra descarga elétrica, instalações de gases medicinais, instalações de climatização, condições de segurança contra incêndio, biossegurança em laboratórios, entre outros.

Normas complementares devem ser utilizadas para estabelecer os parâmetros de avaliação de projetos, conforme aplicável ao fluxo de atividades e à rotina de funcionamento dos bancos de células e tecidos. As principais Resoluções e outras referências complementares sugeridas são:

- RDC nº 51, de 6 de outubro de 2011 – Dispõe sobre os requisitos mínimos para análise, avaliação e aprovação dos projetos físicos de estabelecimentos de saúde no Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS) e dá outras providências;
- ABNT/NBR ISO 14644-4 - Salas limpas e ambientes controlados associados - Parte 4: Projeto, construção e partida;
- ABNT/NBR 7256 - Tratamento de ar em estabelecimentos assistenciais de saúde (EAS) - Requisitos para projeto e execução das instalações;
- ABNT/NBR 16401 – Partes 1-3. Instalações de ar-condicionado – Sistemas centrais e unitários.
- Manual de Segurança Biológica em Laboratórios – 4ª edição, OMS/2021.

Devem ser observadas as alterações à RDC nº 50, de 2002, conforme as RDCs 307, de 14 de novembro de 2002, e 51, de 2011.

A RDC nº 50, de 2002, está em processo de revisão durante a elaboração deste guia. Quando uma nova resolução for publicada para substituí-la, deverão ser observadas as alterações em relação à resolução atual.

GESTÃO DE EQUIPAMENTOS

A gestão de equipamentos envolve a sistematização do gerenciamento do ciclo de vida dos equipamentos, desde a seleção, aquisição e instalação até o descarte, passando pela capacitação para operação, pelas manutenções preventivas e corretivas, e registros de todas as etapas e ações implementadas.

O banco de células e tecidos deve implementar a gestão de seus equipamentos com o objetivo de otimizar seu uso, aumentar sua vida útil, reduzir custos de manutenção e evitar paradas indesejáveis, agregando segurança e qualidade aos processos de trabalho.

Assim, os equipamentos devem ser selecionados e implementados com base na demanda, nos requisitos técnicos desejados e no rendimento esperado para o processo, além de serem continuamente monitorados para garantir seu adequado funcionamento.

A constatação da presença dos equipamentos, durante as auditorias, deve ser realizada tanto visualmente quanto por meio de uma lista escrita e atualizada dos equipamentos disponíveis. É importante que essa lista contenha as características de todos os equipamentos: código de identificação única (TAG), especificações, funcionamento, *status* de qualificação, manutenção e localização.

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

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

- nome, modelo, origem e série ou referência do equipamento;
- código (número de patrimônio/identificação deve ser único, permitindo a completa rastreabilidade - TAG);
- finalidade;
- especificações funcionais e técnicas;
- número de registro na Anvisa, quando couber;
- data de início da sua atividade;
- contatos do fornecedor e responsáveis pela manutenção;
- condições de instalação;
- duração e condições de garantia do fornecedor;
- procedimentos a serem realizados em situações de avaria;
- comportamento dos profissionais em caso de incidentes;
- formas de verificação e manutenção, e respectiva periodicidade;
- instruções de limpeza;
- controles que devem ser realizados, sua periodicidade e os responsáveis.

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

Manutenção de equipamentos

Manutenção preventiva

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

Ministério da Saúde, 2012

As manutenções preventivas de todos os equipamentos (e instrumentos) críticos, isto é, aqueles que podem impactar direta ou indiretamente a qualidade das células e tecidos, devem ser realizadas com periodicidade definida e registrada.

Essas manutenções devem ser discriminadas em um plano de manutenções (como uma planilha padrão, por exemplo) para cada tipo de equipamento. O plano anual para execução dessas operações deve incluir, no mínimo, as seguintes informações:

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

Geralmente, a manutenção preventiva prevista pelo fornecedor discrimina em detalhes as peças a serem substituídas ou os parâmetros e condições a serem verificados.

Manutenção corretiva

> É a manutenção realizada por meio de reparos de defeitos funcionais ocorridos durante a utilização do equipamento.
>
> *Ministério da Saúde, 2012*

Em situações de avaria, o equipamento que aguarda conserto ou remoção deve ser retirado da área de atividade ou rotulado como fora de utilização. As reparações devem ser realizadas, sempre que possível, fora da área de atmosfera controlada.

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

Ficha de manutenção

Qualquer intervenção, preventiva ou corretiva, deve ser documentada em um relatório técnico datado e assinado, justificando a intervenção e descrevendo qualquer desvio do funcionamento constatado, bem como as ações corretivas implementadas. Esses documentos devem ser devidamente arquivados.

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

- código de identificação (TAG) e nome do equipamento;
- local do equipamento (setor do estabelecimento);
- data da intervenção;

- data da próxima intervenção agendada;

- natureza da intervenção realizada (rol de verificações, limpeza ou troca de peças, calibração);

- nome do operador e da empresa de manutenção especializada, se for o caso.

Quando a verificação do equipamento precisa ser realizada em um ambiente de atmosfera controlada e há suspeita de que as condições de higiene necessárias ou esterilidade não foram mantidas durante as operações, esse ambiente deve passar por uma limpeza profunda, além de controles ambientais, microbiológicos e de partículas antes da realização de uma nova atividade.

Condições particulares da instalação de equipamentos

Os equipamentos, especialmente os da cadeia de frio destinados à conservação de células e tecidos ou ao armazenamento de soluções, materiais e reagentes, devem ser devidamente identificados e dispostos em áreas com ventilação ou climatização adequadas para evitar superaquecimento, mantendo os registros de temperatura e umidade ambientais.

O banco de células e tecidos deve seguir as condições de instalação dos equipamentos conforme as instruções dos fabricantes e observar outras condições importantes relacionadas à infraestrutura. Por exemplo, equipamentos que liberam gases (como nitrogênio), incluindo tanques de armazenamento e ultracongeladores, não devem comprometer o funcionamento e desempenho das salas e áreas limpas. Portanto, não podem ser instalados na sala limpa de processamento ou em uma área contígua do ambiente limpo, a menos que esteja separado por uma antecâmara.

A legislação vigente também exige que, para certos equipamentos críticos, como os utilizados na conservação de células e tecidos – entre eles os refrigeradores, congeladores, ultracongeladores, tanques criogênicos e incubadoras de CO_2 –, os dispositivos de monitoramento contínuo da temperatura interna, do nível de nitrogênio líquido e do nível de CO_2 devem estar associados a alarmes sonoros e visuais.

Para os equipamentos que não dispõem de um registrador automático, os registros de temperatura interna, nível de nitrogênio e CO_2 devem ser feitos manualmente, em intervalos de tempo definidos pelo estabelecimento.

O banco de células e tecidos deve definir em POP os limiares de disparo para cada dispositivo de alarme. Esses dispositivos devem ser verificados periodicamente quanto ao seu funcionamento.

É necessário que os alarmes sejam audíveis e visíveis localmente. Por questão de segurança, alguns estabelecimentos que não dispõem de pessoal de vigilância fora do horário de funcionamento optam por interligar seus dispositivos de alarme a uma central de vigilância contínua. Geralmente, isso envolve um dispositivo acoplado a um sistema de telefonia com discagem automática para números de telefones predefinidos, caso o alarme seja acionado.

Plano de contingência

Plano de contingência: planejamento de caráter preventivo e alternativo que deve ser elaborado pelo banco de células e tecidos com o objetivo de assegurar que o estabelecimento tenha políticas, processos e procedimentos que garantam a continuidade das operações em situações de risco. Esse plano deve também assegurar a manutenção da qualidade, segurança e rastreabilidade dos materiais biológicos armazenados em casos de eventos inesperados.

Exemplos de eventos inesperados que podem impactar negativamente sobre processos e produtos incluem:

- avaria ou falha mecânica de equipamentos críticos, instrumentos ou sensores;
- deficiência na alimentação elétrica de equipamentos críticos, devido a pane na rede de abastecimento ou falha do gerador local ou do *no break*;
- catástrofes, como inundações e incêndios.

Assim sendo, um plano de contingência deve estabelecer, de maneira clara e concisa, as ações e responsabilidades para o enfrentamento de eventos inesperados, prevendo, organizando e emitindo as orientações necessárias para que seja possível intervir, controlar e combater as consequências de tais eventos, minimizando o impacto negativo nos processos críticos e no produto final.

É recomendável que um plano de contingência identifique:

- Processos e situações vulneráveis: previsão dos eventos passíveis de ocorrência. A situação de "avaria e falha mecânica de equipamentos/instrumentos/sensores críticos" deve ser acompanhada da listagem dos respectivos equipamentos, instrumentos e sensores considerados críticos.
- Riscos: descrição dos riscos identificados relacionados a cada evento ou tipo de evento.
- Ações: definição das ações a serem implantadas em resposta aos riscos prioritários, incluindo pessoas ou instituições a serem comunicadas ou acionadas e registros a serem realizados.
- Prazos: estabelecimento de prazos (tempo e/ou datas, conforme necessário) para a tomada de ações.
- Responsáveis: identificação dos setores ou das pessoas responsáveis pela execução das ações.
- Recursos: indicação dos recursos humanos, físicos e financeiros necessários para as ações. É importante que o banco de células e tecidos avalie os recursos existentes e providencie os recursos faltantes.

Um documento ou POP que defina um plano de contingência deve prever a utilização de equipamentos críticos *backup*, que podem estar localizados na mesma infraestrutura física do

banco de células e tecidos, ou em um estabelecimento terceiro (importante em caso de situações mais graves, como catástrofes, inundações ou incêndios).

Especialmente no caso de dispositivos de armazenamento de produtos e alíquotas, deve-se relacionar as circunstâncias e detalhar os meios (procedimentos) para transferência desses materiais biológicos para os respectivos equipamentos *backup,* considerando a quantidade de material que compõe o inventário do banco de células e tecidos e as condições adequadas de transporte.

Quando o equipamento *backup* estiver localizado em outro estabelecimento, o plano de contingência deve incluir o número de telefone da pessoa a ser contatada, o serviço de destino e o endereço. A existência de um termo ou acordo formal entre os serviços é necessária.

É recomendável que alguns equipamentos críticos, como a câmara (incubadora) com atmosfera de CO_2 do centro de reprodução humana assistida, a centrífuga refrigerada e o ultracongelador ou tanque criogênico do centro de processamento celular, e o ultracongelador do banco de tecidos, estejam presentes em duplicata. Isso é especialmente importante considerando o porte do estabelecimento e suas condições financeiras, para garantir a continuidade das operações em caso de quebra, manutenção preventiva ou limpeza do equipamento em uso.

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

Qualificação

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

No caso de um equipamento concebido especificamente para o estabelecimento, é necessário realizar a qualificação de projeto ou desenho (QP).

Exemplos de equipamentos e instalações que devem ser qualificados:

- salas ou áreas classificadas (ambientes limpos), incluindo as cabines de segurança biológica;
- centrífugas;
- extratores;
- contadores de células, incluindo citômetros de fluxo;
- incubadoras;
- *freezers*;
- câmaras de resfriamento controlado;

- instalações de nitrogênio líquido com aporte de nitrogênio automatizado;
- outros definidos em POP do estabelecimento.

Cada instalação e equipamento qualificado devem ter uma documentação descritiva, que deve ser atualizada sempre que ocorrerem alterações. Essa documentação deve incluir:

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

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

Um plano ou cronograma de qualificação de equipamentos pode estar contido no Plano Mestre de Validação (PMV) do estabelecimento e deve ser atualizado anualmente. Esse plano deve contemplar, no mínimo, os seguintes itens:

- área ou setor onde o equipamento está instalado;
- descrição do equipamento;
- identificação do equipamento; e
- cronograma de qualificação/requalificação.

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

O Capítulo 8 aborda os detalhes sobre o tema.

O **Guia para Elaboração do Plano de Gestão de Equipamentos para Serviços de Hematologia e Hemoterapia, do Ministério da Saúde** (2012) traz informações relevantes que podem ser utilizadas por todos os tipos de estabelecimentos de saúde. Disponível em:

<https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/elaboracao_plano_gestao_equipamentos_servicos_hematologia_hemoterapia.pdf>. Acesso em 13 de fev. 2025.

Qualificação térmica

A qualificação térmica da cadeia do frio é crucial para os bancos de células e tecidos, exigindo um planejamento criterioso para que sua execução ocorra de forma correta.

A qualificação de operação para cadeia do frio deve ser realizada antes de liberar o equipamento para uso na rotina, com o equipamento "sem carga" e fechado durante o período de análise. Esse momento pode ser aproveitado para calibrar o indicador de temperatura do equipamento, posicionando um dos sensores junto ao sensor do equipamento.

A qualificação de desempenho deve ser realizada com o equipamento nas condições normais de trabalho, ou seja, com a carga usual de rotina, podendo ser aberto para carregamento e/ou retirada de produtos. Esse procedimento deve assegurar que, em condições normais de rotina, o equipamento manterá as condições térmicas dentro dos limites estabelecidos.

De acordo com o Guia para Elaboração do Plano de Gestão de Equipamentos para Serviços de Hematologia e Hemoterapia (2012), a qualificação térmica para a cadeia do frio, realizada pela gestão de equipamentos, é a comprovação, por meio de uma série de medições de temperatura dentro de um intervalo de tempo pré-definido, que ao final permitirá a avaliação da operação e/ou o desempenho para o fim desejado.

Nesse contexto, o inspetor deve verificar se os relatórios (e anexos) dos ensaios de qualificação térmica de desempenho dos equipamentos da cadeia de frio, especialmente dos dispositivos para armazenamento de produtos e de alíquotas:

- evidenciam que os instrumentos de medição estão calibrados na faixa compatível com a temperatura de trabalho do equipamento. Os certificados de calibração do conjunto de coletores de dados e de sensores utilizados devem ser rastreáveis aos padrões da Rede Brasileira de Calibração (RBC);

- referem o número adequado de sensores utilizados e seu posicionamento, proporcionais ao volume interno do equipamento;

- apresentam período de aquisição de dados compatível com a utilização do equipamento e com a rotina do serviço. Ou seja, consideram o intervalo de tempo e os horários do dia definido para as medições de temperatura, de forma a representar as atividades ao longo da rotina diária, incluindo o pico de abertura e fechamento dos equipamentos;

- consideram as variações da temperatura externa ao equipamento, como, por exemplo, devido a mudanças sazonais (verão/inverno);

- concluem se o equipamento está aprovado para as condições de trabalho definidas, de acordo com a faixa de temperatura específica para a manutenção dos produtos e alíquotas. Isso significa verificar se as faixas de trabalho definidas estão de acordo com aquelas determinadas na legislação vigente, quando houver, ou na validação do processo de armazenamento de produto.

Ressalta-se que as **incertezas expandidas de medição** relatadas no relatório de qualificação térmica devem ser aceitáveis e condizentes com a faixa de trabalho pré-definida para o respectivo equipamento.

Ao analisar o relatório de qualificação para a aprovação, o banco de células e tecidos deve considerar o erro do sensor de temperatura. As medições observadas, somadas à variação do erro do sensor, devem ser satisfatórias para atender à faixa de temperatura ideal de trabalho do equipamento, previamente definida.

Ou seja, o equipamento deve operar dentro da faixa de aceitação já corrigida pelos valores das incertezas de medição atribuídas ao instrumento de medição utilizado durante a qualificação. Caso contrário, valores reais não conformes podem estar sendo camuflados devido às incertezas inerentes aos instrumentos de medição.

REFERÊNCIAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Anvisa). **Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 50**, de 21 de fevereiro de 2002. Dispõe sobre o Regulamento Técnico para planejamento, programação, elaboração e avaliação de projetos físicos de estabelecimentos assistenciais de saúde.

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

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. **Guia para elaboração do plano de gestão de equipamentos para serviços de hematologia e hemoterapia.** Brasília, 2012. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/elaboracao_plano_gestao_equipamentos_servicos_hematologia_hemoterapia.pdf> Acesso em 26 de mar. 2025.

FRANCE. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS). Ministère du Travail, de l'Emploi et de la Santé. **Décision du 27 octobre 2010** définissant les règles de bonnes pratiques relatives à la préparation, à la conservation, au transport, à la distribution et à la cession des tissus, des cellules et des préparations de thérapie cellulaire.

PORTUGAL. Autoridade para os Serviços de Sangue e Transplantação. Ministério da Saúde. **Manual de Boas Práticas.** Unidades de Colheita, Bancos de Tecidos e Células, Unidades de Aplicação. Lisboa, 2011.

RESOLUÇÕES SANITÁRIAS DE BANCOS DE CÉLULAS E TECIDOS (Anexo deste Guia).

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. **Laboratory biosafety manual**. 4. ed. 2020. Disponível em: < https://www.who.int/publications/i/item/9789240011311>

4.6. CAPÍTULO 10

SISTEMAS DE TRATAMENTO DE AR EM BANCOS DE CÉLULAS E TECIDOS

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

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

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

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

SISTEMA DE TRATAMENTO DE AR

Principais normas técnicas sobre sistemas de tratamento de ar

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

Os padrões para projeto, construção e certificação de cabines de segurança biológica (CSBs) são definidos pela norma internacional NSF/ANSI 49 (NSF *International Standard/American National Standard for Biosafety Cabinetry*), largamente adotada como referência pelos principais fabricantes deste tipo de equipamento. Uma norma técnica brasileira dedicada a cabines de segurança biológica classe II foi publicada em 2023 – ABNT NBR 17095, relativa a projeto, características e ensaios de desempenho. Ressalta-se que, embora a norma ISO 14644 não se aplique a CSBs e, portanto, não deva ser considerada como base para a certificação destes equipamentos, a metodologia ISO 14644 pode ser utilizada para a quantificação de partículas no interior de uma CSB.

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

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

Sistema de tratamento de ar

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

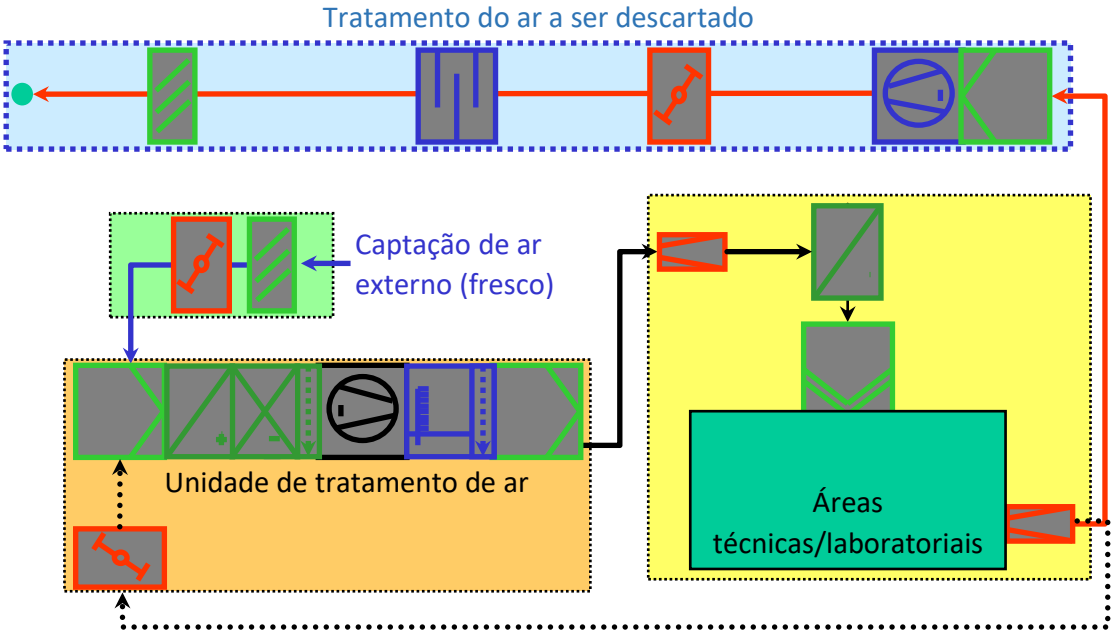
A qualidade do ar interior depende da contaminação do ar exterior (ar “fresco” que entra no edifício), da eficiência do sistema AVAC em remover contaminantes do ar e das atividades realizadas nas áreas internas (poluição causada por materiais de construção, equipamentos, pessoas, sistemas energéticos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

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

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

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

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



Captação de ar externo (ar fresco)

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

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

Unidade de tratamento de ar

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

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

Ventilação

As principais funções da ventilação são fornecer ar limpo (ar “fresco”) e, assim, garantir a movimentação e a renovação adequadas do ar, de forma a atender às necessidades dos

ocupantes e a diluir e remover os contaminantes gerados no interior das salas, além de contribuir para a criação e a manutenção de diferenciais de pressão entre as áreas.

Desumidificação e umidificação

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

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

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

Filtros

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

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

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

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

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

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

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

EN 1822:2002		EN 1822:2009 EN 1822:2019	
Nomenclatura	*Eficiência (%)*	*Nomenclatura*	*Eficiência (%)*
H10	≥ 85	E10	≥ 85
H11	≥ 95	E11	≥ 95
H12	≥ 99,5	E12	≥ 99,5
H13	≥ 99,95	H13	≥ 99,95
H14	≥ 99,995	H14	≥ 99,995

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

Classificação dos filtros grossos, médios e finos

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

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

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

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

Classificação dos filtros absolutos

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

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

Monitoramento e trocas de pré-filtros

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

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

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

Monitoramento e trocas de filtros HEPA

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

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

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

Dutos

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

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

Ambientes limpos

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

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

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

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

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

- antecâmaras, vestiários e outros tipos de passagens devem estar disponíveis e fornecer passagens protegidas entre áreas com diferentes condições de limpeza. Essas áreas devem possuir sistemas adequados de insuflamento e extração de ar;

- áreas como antecâmaras, vestiários e passagens devem ser concebidas de modo que as cascatas de pressão necessárias sejam alcançadas e mantidas;

- diagramas detalhados contendo informações sobre cascatas de pressão, orientações de fluxo de ar e fluxo de pessoal e de materiais devem ser elaborados e mantidos atualizados;

- sempre que possível, pessoas e materiais não devem transitar de uma área de maior limpeza para outra de menor limpeza e novamente retornar para áreas de maior limpeza (o trânsito de uma área de menor limpeza para uma área de maior limpeza deve ser feito seguindo procedimentos de troca de paramentação e de descontaminação); e

- a sala/área utilizada como etapa final para paramentação deve, no estado "em repouso", possuir o mesmo grau de limpeza da área para qual ela conduz.

Requisitos de acabamento

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

É importante e imperioso manter os ambientes limpos com baixa concentração de poeira e de partículas. Dessa forma, onde os produtos forem expostos ao ambiente, e os ambientes limpos circundantes, as superfícies interiores (paredes, piso e teto e, portanto, os materiais de acabamento destes) devem ser:

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

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

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

Vestimenta

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

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

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

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

Tipo de uniforme	ISO 5 e ISO 7 Asséptico	ISO 8 Não asséptico
Touca de cabelo	R	R
Luvas barreira	R	AS
Máscara facial	R	AS
Capuz	R	AS
Avental	NR	R
Macacão	R	AS
Calça e camisa	NR	AS
Propé	NR	R
Bota	R	AS
Sapatos especiais	AS	AS

Adaptação da Tabela 2 em: HEAP, B. Sistemas de vestimentas para áreas classificadas e ambientes controlados. *Revista SBCC*, n. 25, 2006.
AS - aplicação específica, podendo variar de acordo com o processo realizado e avaliação de risco; R - recomendado; NR - não recomendado.

É preciso se certificar de que a vestimenta não é uma fonte de contaminação. Em geral, o material da roupa de proteção não deve desprender fibras, e a roupa deve ser capaz de reter as partículas oriundas do corpo humano.

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

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

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

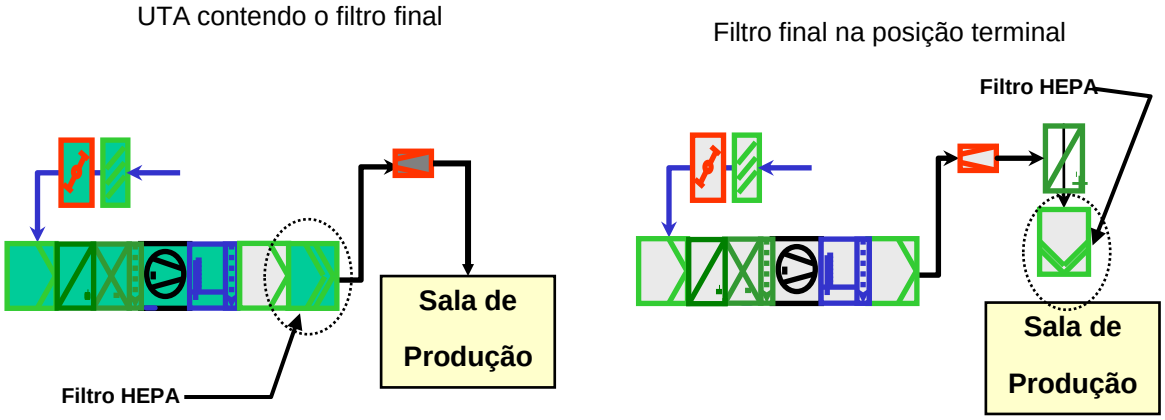
Renovação e recirculação do ar

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

Nos sistemas que recirculam ar, a porcentagem de ar fresco utilizado para a renovação não deve ser determinada arbitrariamente, devendo-se levar em conta, por exemplo, a quantidade de ar fresco suficiente para compensar vazamentos da instalação e perda através de sistemas de exaustão, para cumprir os regulamentos legais de construção e para controle de odor.

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

Figura 2. Posição dos filtros finais do tipo HEPA.



Parâmetros relevantes em um ambiente limpo

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

Número de partículas no ar

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

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

Número de trocas de ar

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

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

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

Padrão do fluxo de ar

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

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

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

Tipicamente, numa sala/área (classe ISO 6 ou maior) operando com um padrão de ar não unidirecional (turbulento), o ar deve ser introduzido a partir de difusores de teto, localizados próximos à entrada da sala, e extraído na parte dos fundos da sala, preferencialmente em uma posição baixa. Essas condições proporcionam melhor "limpeza" do ar e devem ser verificadas por meio de testes de visualização do padrão do ar.

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

Filtros (tipos e posição)

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

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

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

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

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

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

Classe	Forma de operação das áreas	Filtração mínima recomendada
ISO 5 (operação)	Áreas operando com ar recirculado ou 100% renovado	G4, F8 e H13 (filtro HEPA deve estar instalado terminalmente)
ISO 7 (repouso) ISO 8 (operação)	Áreas operando com ar recirculado ou 100% renovado	G4, F8 e H13 (filtro HEPA pode estar localizado terminalmente ou na UTA)

ISO 8 (repouso)	Áreas operando com ar recirculado mais ar fresco	G4, F8 e H13 (filtro HEPA pode estar localizado terminalmente ou na UTA)
ISO 8 (repouso)	Áreas produtivas operando com 100% de ar renovado	G4 e F8

Temperatura e umidade

A definição dos intervalos de temperatura e umidade deve ser tecnicamente justificada pelo banco de células e tecidos, levando-se em conta, especialmente no caso de ambientes laboratoriais e de armazenamento, o não prejuízo à qualidade e à segurança dos produtos manipulados, de materiais e reagentes utilizados, bem como às orientações dos fabricantes de equipamentos presentes no ambiente.

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

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

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

Diferencial de pressão e barreiras físicas

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

Ambientes limpos de processamento e preservação/criopreservação devem ser mantidos a uma pressão positiva em relação ao ambiente circundante e, conforme aplicável, em relação ao ambiente exterior, para limitar a entrada de contaminantes.

O conceito de diferencial de pressão (alta pressão e baixo fluxo de ar entre áreas) é geralmente aplicado em áreas com baixa ou nenhuma geração de pó. Essa técnica pode ser utilizada isoladamente ou em combinação com outras técnicas de contenção, como *airlocks* de duas portas. Ao adotá-la, é importante determinar a magnitude do diferencial de pressão, que deve ser suficiente para garantir a contenção de pós e prevenir a inversão de fluxo, mas não deve ser tão alta a ponto de causar problemas de turbulência.

Um diferencial de pressão de 10 Pa a 15 Pa é normalmente utilizado para alcançar a contenção entre dois ambientes adjacentes de classes diferentes, embora pressões entre 5 Pa e 20 Pa possam ser aceitáveis. Baixos diferenciais de pressão podem ser aceitos quando antecâmaras do tipo “pia” ou “bolha” são utilizadas para segregar diferentes áreas.

Para garantir que os diferenciais de pressão se mantenham dentro dos valores projetados para o ambiente, devem ser utilizados medidores de pressão devidamente calibrados. Esses instrumentos, preferencialmente, devem ser fixados em locais de fácil visualização e possuir uma faixa e graduação de medição que permitam a leitura adequada dos valores medidos. Faixas de operação de rotina e limites de alerta e ação devem ser estabelecidos e disponibilizados nos pontos de verificação.

Nessas situações, um sistema de codificação colorido (fitas de diferentes cores afixadas no próprio medidor de diferencial de pressão, indicando os limites inferior e superior de pressão) pode ser bastante útil. Outra forma comum de monitorar os diferenciais de pressão é por meio de sistemas informatizados centrais.

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

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

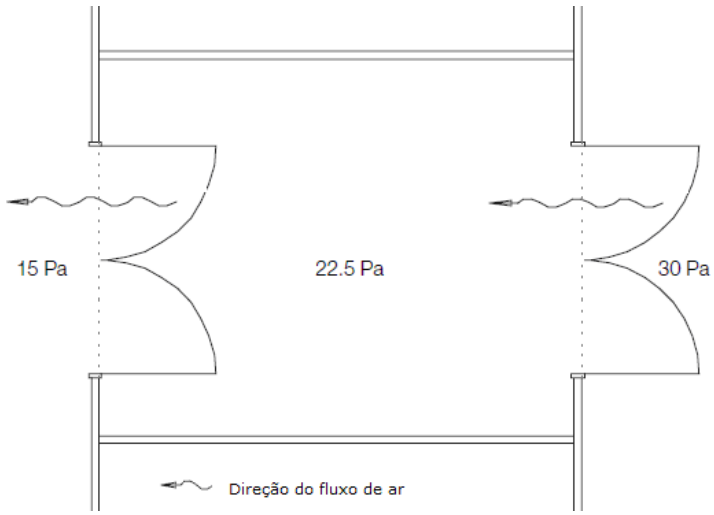


Figura 4. Antecâmara com padrão do ar do tipo “bolha”.

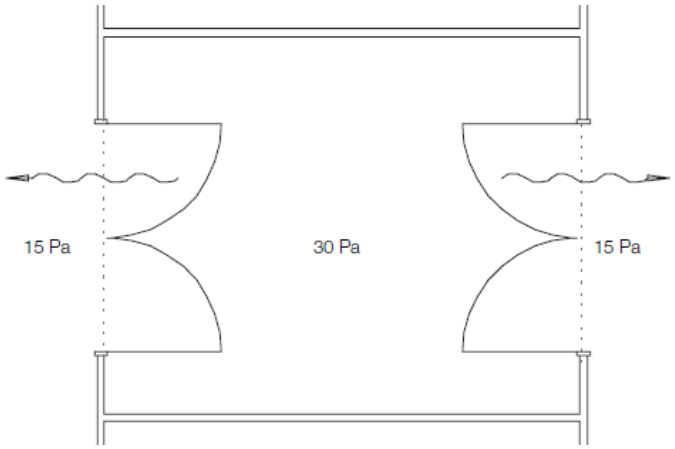
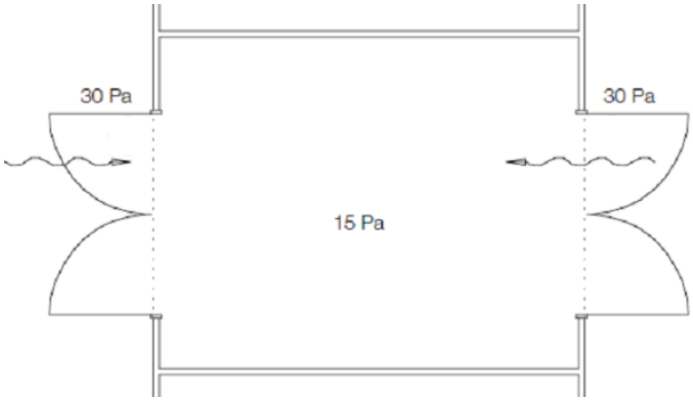


Figura 5. Antecâmara com padrão do ar tipo “pia”.



As portas das antecâmaras devem abrir, preferencialmente, na direção da área com maior pressão, de modo que, quando fechadas, a pressão (juntamente com a fechadura) ajude a mantê-las fechadas. As portas que abrem na direção da sala com menor diferencial de pressão devem possuir travas fortes o suficiente para mantê-las fechada e evitar que o diferencial de pressão as empurre e abra. Deve haver um método para garantir que ambas as portas da antecâmara não sejam abertas ao mesmo tempo ou, alternativamente, elas devem ser intertravadas. A determinação de quais portas devem ser intertravadas deve ser objeto de um estudo de avaliação de risco.

Caixas de passagens (*pass-through*) de materiais também podem ser usadas para separar duas áreas com diferentes classificações. Existem basicamente dois tipos de caixas de passagem: dinâmicas (com abastecimento ou extração de ar na própria caixa) e passivas (sem insuflamento ou extração de ar). Caixas de passagem dinâmicas podem funcionar como antecâmaras do tipo bolha, pia ou cascata.

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

Microrganismos no ar ou superfícies

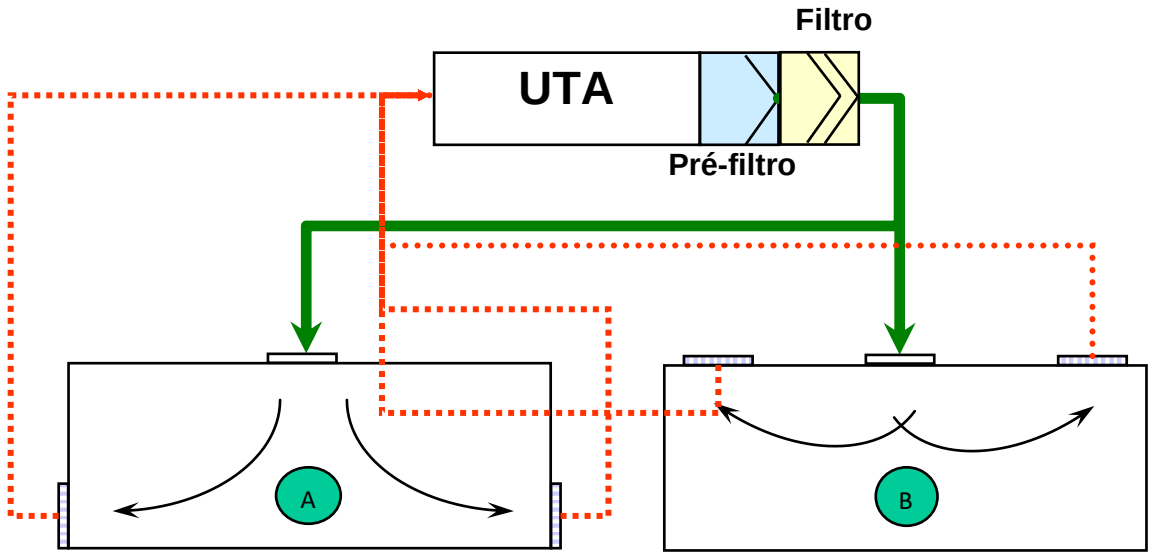
Considerando o risco que a contaminação de células e tecidos com microrganismos oferece aos pacientes receptores, é de particular importância o controle microbiológico de áreas técnicas/laboratoriais. Para tanto, são necessárias instalações que previnam a entrada desses microrganismos carregados pelo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

Exaustão de ar

É preferível que a exaustão do ar insuflado em ambientes limpos seja feita em um nível baixo da sala (Figura 6, A). Caso contrário, o sistema deve prover um alto número de trocas de ar.

Pontos de captação do ar de exaustão localizados no teto (Figura 6, B) podem ser empregados apenas em áreas com baixa geração de partículas. Essa posição de exaustão não é recomendada para áreas que necessitam de maior grau de limpeza, tais como áreas limpas.

Figura 6. Posições dos pontos de captação do ar de exaustão.



Limpeza e manutenção dos componentes dos sistemas de tratamento de ar

O banco de células e tecidos deve elaborar e implementar um plano de manutenção preventiva, e a execução das atividades definidas nesse plano deve ser registrada. Manuais de operação e manutenção, desenhos esquemáticos, protocolos e relatórios devem estar disponíveis e ser mantidos atualizados, contendo todas as alterações feitas no sistema.

O pessoal de manutenção deve possuir formação adequada. Quando necessário, especialistas ou pessoas devidamente treinadas devem substituir os filtros HEPA, que devem ser testados para vazamentos depois de instalados. Qualquer atividade de manutenção deve ser avaliada criticamente para determinar seu impacto na qualidade do produto, incluindo possíveis contaminações.

As atividades de manutenção devem ser agendadas para horários em que não há atividades de processamento e preservação de células e tecidos. Como resultado de qualquer paralisação do sistema, deve ser feita uma avaliação de uma eventual necessidade de requalificação.

No Brasil, não estão disponíveis documentos publicados por autoridades reguladoras que definam um **plano para manutenção, operação e controle de sistemas de tratamentos de ar (PMOC)** específico para os bancos de células e tecidos. No entanto, alguns documentos não específicos e direcionados à manutenção de sistemas de tratamento de ar podem ser adotados como diretrizes. São eles a Portaria nº 3.523, de 28 de agosto de 1998, publicada pelo Ministério da Saúde, a Lei nº 13.589, de 4 de janeiro de 2018, a qual dispõe sobre a manutenção de instalações e equipamentos de sistemas de climatização de ambientes e, mais recentemente, a Norma ABNT NBR 17.037, Qualidade do ar interior em ambientes não residenciais climatizados artificialmente — Padrões referenciais.

A Lei nº 13.589/2018 aplica-se a todos os edifícios de uso público e coletivo que possuem ambientes de ar interior climatizado artificialmente, determinando que tais estabelecimentos devem dispor de um PMOC dos respectivos sistemas de climatização, visando à eliminação ou minimização de riscos potenciais à saúde dos ocupantes. Esta Lei também se aplica aos ambientes climatizados de uso restrito, tais como aqueles dos processos produtivos e laboratoriais, entre os quais se incluem os ambientes dos bancos de células e tecidos, hospitalares e outros, que deverão obedecer a regulamentos específicos. E define que os padrões, valores, parâmetros, normas e procedimentos necessários à garantia da boa qualidade do ar interior, inclusive de temperatura, umidade, velocidade, taxa de renovação e grau de pureza, são os regulamentados pela Resolução nº 9, de 16 de janeiro de 2003, da Anvisa, e posteriores alterações, assim como as normas técnicas da ABNT – Associação Brasileira de Normas Técnicas.

Entretanto, a Resolução RE nº 9/2003, que define padrões referenciais de qualidade do ar interior em ambientes climatizados artificialmente de uso público e coletivo, foi revogada pela RDC nº 886, de 10 de julho de 2024. Após essa revogação, a Norma ABNT NBR 17037, em sua versão mais atual, passou a ser referência para o tema. De acordo com a ABNT NBR 17037:2023, em consonância à Lei supracitada, todos os edifícios de uso público e coletivo que possuem ambientes de ar interior climatizado artificialmente devem dispor de um PMOC dos respectivos sistemas de climatização, visando à eliminação ou minimização de riscos potenciais à saúde dos ocupantes. Esse plano deve conter a identificação do estabelecimento que possui ambientes climatizados, a descrição das atividades a serem desenvolvidas, a periodicidade destas (no mínimo semestralmente no que refere aos métodos de amostragem; em casos específicos, a periodicidade pode ser reduzida); as recomendações a serem adotadas em situações de falha do equipamento e de emergência, para segurança do sistema de climatização e outros de interesse, de acordo com a legislação brasileira em vigor e com a ABNT NBR 13971, Sistemas de refrigeração, condicionamento de ar, ventilação e aquecimento — Manutenção programada.

Além do PMOC, obrigatório a todos os edifícios de uso público e coletivo que possuem ambientes de ar interior climatizado artificialmente, a Portaria nº 3.523, de 1998, refere que “os proprietários, locatários e prepostos, responsáveis por sistemas de climatização com capacidade acima de 5 TR (15.000 kcal/h = 60.000 BTU/H), deverão manter um responsável técnico habilitado pela implantação e manutenção do PMOC”.

Na legislação federal, bem como na ABNT NBR 13971, não há prazo definido para a realização das atividades de manutenção programada, incluindo a limpeza dos componentes do sistema de tratamento de ar, devendo a periodicidade ser definida pelo responsável técnico, garantindo que os conjuntos técnicos estejam limpos, conforme determina a Portaria nº 3.523. Devem também ser observadas as leis municipais e o Código Sanitário local, que possam determinar periodicidade, por exemplo, anual, para a limpeza dos dutos.

Ar-condicionado de conforto – limitações de uso

Os sistemas de ar-condicionado de conforto têm por finalidade proporcionar um ambiente interior cujas condições se mantenham relativamente constantes, dentro de padrões que ofereçam conforto às pessoas apesar das variações meteorológicas exteriores e das cargas

térmicas interiores. Seus usos mais frequentes são em residências, comércios, escritórios e automóveis. A maioria desses sistemas utiliza o princípio da expansão direta, que se caracteriza por equipamentos que dispõem de serpentinas onde um fluido refrigerante de alto calor latente é expandido. Nessa mudança de estado, o fluido absorve calor e promove a refrigeração do ar em contato com as serpentinas. A norma ABNT NBR 6401/1980 utilizava o termo "evaporação direta" e a definia como aquela em que "o refrigerante entra em ebulição no próprio trocador de calor, o qual se encontra diretamente em contato com o ar a ser tratado".

A exemplo dos aparelhos de ar-condicionado de janela ou parede e os do tipo *split*, os sistemas de ar-condicionado de conforto possuem significativas limitações para serem empregados em áreas de processamento e preservação/criopreservação de células e tecidos. Esses aparelhos normalmente utilizam filtros, tais como os de poliuretano, lã de vidro, microfibras sintéticas ou malha de aço, que não são adequados à obtenção de ar com a qualidade (níveis de partículas e contaminação microbiana) requerida pelos processos referidos. Além disso, favorecem o acúmulo de microrganismos e pó no filtro e não promovem renovação adequada de ar, uma vez que o ar de renovação é proveniente de ambientes externos, sem filtração adequada.

Com o emprego desse sistema, também não é possível criar e controlar diferenciais de pressão entre áreas e, apesar de ele reduzir a umidade do ar, não é eficaz para o seu controle dentro de limites preestabelecidos. Além disso, esses sistemas normalmente não são efetivos para prover e manter um padrão de distribuição homogêneo de temperatura em todo o ambiente onde estão instalados.

Se devidamente justificado mediante uma avaliação de risco que leve em consideração as condições requeridas pelos produtos, materiais e equipamentos (temperatura e umidade) e seu tempo de exposição, esses sistemas podem ser aceitáveis em locais como salas de armazenamento e almoxarifados, entre outros.

Qualificação e requalificação do sistema de tratamento de ar

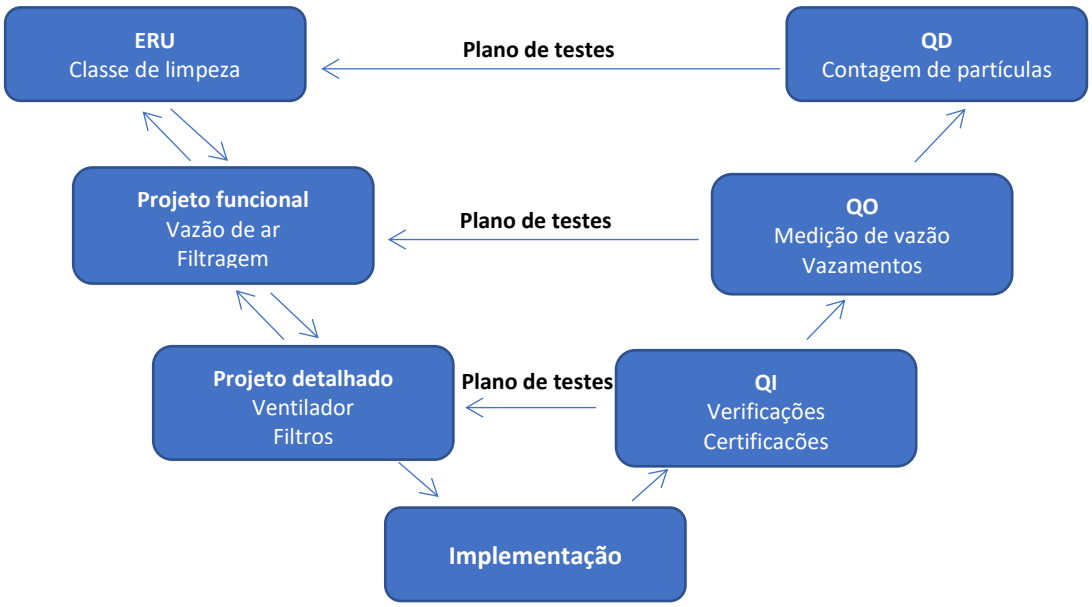
Qualificação

Considerando o conteúdo do **Capítulo 8** deste guia, uma abordagem baseada em risco deve ser adotada para identificar os requisitos mínimos para a qualificação do sistema de tratamento de ar, tendo em vista as células e os tecidos processados/preservados pelo estabelecimento e os processos desenvolvidos nas áreas técnicas/laboratoriais.

A qualificação do sistema de tratamento de ar deve ser descrita em um Plano Mestre de Validação (PMV). Devem ser definidas e documentadas a natureza e a extensão da qualificação, assim como os respectivos protocolos de testes a serem seguidos, os resultados obtidos e as conclusões. Também devem ser anexados aos registros de qualificação os desenhos das UTAs, desenhos das áreas técnicas/laboratoriais, desenhos contendo informações sobre os diferenciais de pressão entre diferentes áreas, desenhos das áreas contendo informações sobre onde são alocados os dispositivos de contagem de partículas e demais pontos de amostragem etc.

As etapas da qualificação do sistema de ar devem incluir as qualificações do projeto ou desenho (QP), instalação (QI), operação (QO) e desempenho ou *performance* (QD). As etapas de qualificação devem seguir uma ordem de implementação: por exemplo, as verificações e certificações da QI devem ocorrer anteriormente às medições e ensaios da QO, que devem ocorrer anteriormente aos ensaios da QD; em assim sendo, quanto antes forem detectados problemas, mais cedo serão efetuados ajustes e alterações, com menor gasto de tempo e de recursos financeiros. Um modelo clássico para a colocação em prática do plano de qualificação é o Modelo V – Figura 7, embora outros modelos possam ser adequados.

Figura 7. Modelo V exemplificativo para plano de qualificação de sistema de tratamento de ar.



Legenda: ERU – Especificações e requisitos do usuário; QI – Qualificação de instalação; QO – Qualificação de operação; QD – Qualificação de desempenho ou performance.
Fonte: International Society for Pharmaceutical Engineering (ISPE).

Os parâmetros críticos e não críticos devem ser determinados por meio de uma análise de risco para todos os componentes do sistema de tratamento de ar, incluindo seus subsistemas e seus dispositivos de controle. Qualquer parâmetro ou mesmo algum componente do sistema que possa afetar a qualidade do produto deve ser considerado como crítico e incluído no processo de qualificação. Sistemas considerados como não críticos e seus componentes não necessariamente exigem qualificação.

Uma avaliação precisa e fundamentada para a diferenciação entre os parâmetros críticos e não críticos é necessária para evitar que a qualificação se torne desnecessariamente complexa ou não cumpra com as necessidades mínimas do processo e do produto. Um exemplo dessa abordagem está descrito a seguir.

Exemplo: *A condição de limpeza das salas de processamento e a preservação de células e tecidos é considerada crítica e, por isso, as taxas de renovação do ar e os filtros HEPA devem ser considerados parâmetros críticos e exigem qualificação. Os componentes como o ventilador que gera o fluxo de ar e os filtros grossos e finos não são parâmetros críticos, e podem não exigir*

qualificação operacional. Nestes casos, um plano de manutenção e monitoramento adequado é suficiente.

Deve haver um procedimento descrevendo a forma de avaliação do impacto de mudanças no sistema de tratamento de ar, assim como em seus componentes e controles, que possam afetar parâmetros críticos.

A condição do projeto, as faixas normais de operação, os limites de alerta e de ação devem ser definidos e ser realistas. Resultados fora dos limites especificados (por exemplo, desvios acima dos limites de ação) devem ser documentados formalmente e seus impactos devidamente investigados.

Para uma instalação em um banco de células e tecidos, com base em uma avaliação de risco, alguns dos parâmetros típicos do sistema de tratamento de ar que devem ser considerados podem incluir:

- temperatura e umidade relativa do ar;
- fornecimento de quantidades de ar para todos os difusores;
- retorno de quantidades de ar ou exaustão do ar;
- diferenciais de pressão entre diferentes áreas;
- padrões de fluxo de ar;
- velocidades de fluxo unidirecional;
- velocidade dos sistemas de contenção;
- testes de penetração de filtros HEPA;
- contagem de partículas;
- taxas de limpeza das salas (renovação do ar);
- contagem de contaminantes microbianos no ar e em superfícies;
- operação de remoção de pó; e
- sistema de alerta ou alarme.

O Quadro 3 deste capítulo fornece vários testes que devem ser considerados para fins de qualificação de salas e módulos de fluxo unidirecional, e o Quadro 4 refere a qualificação de CSB Classe II, ambos com as referências a serem seguidas nas suas conduções.

O estabelecimento deve possuir documento que especifique quais os ensaios obrigatórios ou primários (necessários para a certificação e a classificação da limpeza do ar), e quais os ensaios opcionais (que fornecem informações a respeito da instalação, embora não a certifiquem) que

devem ser realizados em cada tipo de ambiente limpo, por exemplo, para a sala limpa, para a CSB etc.

Classificações ISO 14644 para ambientes limpos

Os ambientes limpos são classificados de acordo com suas condições ambientais para a quantidade de partículas viáveis e também para partículas não viáveis. Há diferentes normas técnicas que tratam da classificação de áreas limpas, sendo a ISO 14644 a mais empregada em território nacional.

A norma ISO define diferentes níveis de limpeza das áreas (classes ISO), de acordo com a quantidade de partículas de diferentes tamanhos suspensas em um metro cúbico de ar de uma determinada área limpa (Tabela 3). Essas classes não são específicas para a condição de realização do teste ("em repouso" ou "em operação") e não guardam relação com os limites de partículas viáveis (contaminação microbiana).

Tabela 3. Classificação de áreas limpas, de acordo com as classes de limpeza do ar para partículas em suspensão.

Número de classificação ISO	Limites máximos de concentração (partículas/m^3 de ar) para partículas iguais ou maiores que os tamanhos considerados					
	0,1 µm	0,2 µm	0,3 µm	0,5 µm	1 µm	5 µm
ISO Classe 1	10					
ISO Classe 2	100	24	10			
ISO Classe 3	1.000	237	102	35		
ISO Classe 4	10.000	2.370	1.020	352	83	
ISO Classe 5	100.000	23.700	10.200	3.520	832	
ISO Classe 6	1.000.000	237.000	102.000	35.200	8.320	293
ISO Classe 7				352.000	83.200	2.930
ISO Classe 8				3.520.000	832.000	29.300
ISO Classe 9				35.200.000	8.320.000	293.000

Fonte: ISO 14644-1.

Em repouso: condição na qual um ambiente está completo, com infraestrutura física, todos os sistemas/equipamentos necessários instalados e operando conforme projetado, porém sem a presença de pessoal e de materiais/produtos.

Em operação: condição na qual um ambiente e todos seus sistemas e equipamentos estão em pleno funcionamento, com a presença de pessoal trabalhando conforme as condições especificadas em POP, incluindo a presença de material biológico.

Quadro 3. Testes que podem ser requeridos para a qualificação de um sistema de tratamento de ar de sala e módulo de fluxo unidirecional.

PARÂMETRO TESTADO	PROCEDIMENTO PARA O TESTE
Teste de contagem de partículas (para verificar o grau de limpeza de salas ou áreas limpas)	Os resultados obtidos pelos equipamentos contadores de partículas devem ser impressos e anexados aos registros de qualificação. O número de pontos de medição e o volume de amostras de coletas devem estar em conformidade com a norma ISO 14644-1, Anexo A, e devem incluir amostras coletadas em posições representativas do processo (em alturas próximas às posições de trabalho, sendo 30 cm das operações um valor que pode ser considerado como referência).
Diferencial de pressão, quando aplicável	O diferencial de pressão deve ser monitorado diariamente, de preferência de forma contínua. É recomendado um diferencial de pressão de 15 Pa entre ambientes de diferentes classificações. O teste deve ser realizado de acordo com a norma ISO 14644-3, Anexo B.5.
Volume do fluxo de ar (para verificar o número de trocas de ar)	Devem ser feitas leituras dos fluxos de ar nas grelhas de insuflamento e exaustão e calculadas as taxas de troca de ar. O teste deve ser feito de acordo com a norma ISO 14644-3, Anexo B.4.
Velocidade do fluxo de ar (para verificar o fluxo de ar unidirecional ou as condições de contenção)	Deve ser medida a velocidade do ar para sistemas de contenção e para fluxos de ar unidirecional de proteção. O teste deve ser realizado de acordo com a ISO 14644-3, Anexo B.4.
Teste de vazamento de filtros (para verificar a integridade de filtros instalados)	Testes de penetração em filtros HEPA, de forma a demonstrar que o filtro, o selo do filtro e o quadro dos filtros foram instalados corretamente e estejam íntegros após sua instalação completa. O teste deve ser realizado de acordo com a ISO 14644-3, Anexo B.6.
Verificação de contenção (para verificar a ausência de contaminação cruzada)	Para demonstrar que a contenção em uma sala ou área é mantida, ou seja, se há penetração de ar contaminado nas áreas limpas. Utiliza testes com partículas de aerossol para verificação da direção do ar e por testes de pressão nos ambientes. O teste deve ser feito de acordo com a ISO 14644-3, Anexo B.13.
Recuperação (para verificar o tempo de limpeza da sala)	Teste para estabelecer o tempo que o ambiente leva para se recuperar de uma condição de contaminação para uma condição de limpeza previamente especificada. Não deve demorar mais que 15-20 minutos. O teste deve ser feito de acordo com a ISO 14644-3, Anexo B.12. Este ensaio não é recomendado para instalações de fluxo de ar unidirecional.
Visualização do fluxo de ar (para verificar os padrões de fluxo de ar)	Testes para demonstrar que o fluxo de ar: • é na direção das áreas limpas para as áreas sujas; • não é causa de contaminação cruzada; • possui padrão uniforme. O teste deve ser realizado de acordo com a ISO 14644-3, Anexo B.7, e registrado por meio de gravação de vídeo.

Quadro 4. Testes que podem ser requeridos para a qualificação de uma cabine de segurança biológica (CSB) classe II.

PARÂMETRO TESTADO	PROCEDIMENTO PARA O TESTE
Teste de contagem de partículas	Para verificar o grau de limpeza da CSB. Deve ser realizado conforme o Quadro 3 deste capítulo.
Velocidade do fluxo de ar - *downflow*	Para verificar o fluxo de ar unidirecional ou as condições de contenção. O teste deve ser realizado de acordo com a NSF 49, Seção N-5.2; NBR 17095, Seção 7.
Velocidade do fluxo de ar - *inflow*	Para verificar o fluxo e a velocidade de ar através da abertura frontal e calcular o volume de ar de exaustão. O teste deve ser realizado de acordo com a NSF 49, Seção N-5.3; NBR 17095, Seção 8.
Teste de vazamento de filtros (para verificar a integridade de filtros instalados)	Para determinar a integridade dos filtros HEPA, selo do filtro e quadro do filtro, demonstrando a estanqueidade das estruturas e vedações. O teste deve ser realizado de acordo com a NSF 49, Seção N-5.5; NBR 17095, Seção 10.
Teste de integridade da CSB	Para CSB Classe II tipo A1 apenas, quando da sua instalação inicial, após transferência para um novo local e, novamente, após a remoção dos painéis de acesso a *plenum* para reparo ou após uma mudança de filtro. Utilização de testes com partículas visíveis para verificação da direção do ar, e de testes de pressão, de acordo com a NSF 49, Seção N-5.6, de modo a demonstrar que a contenção na CSB é mantida.
Visualização do fluxo de ar (*fumaça*, para verificar os padrões de fluxo de ar)	Para demonstrar que o fluxo de ar: • é na direção das áreas limpas para as áreas sujas, e descendente, sem refluxos; • não é causa de contaminação cruzada; • possui padrão uniforme; O teste deve ser realizado de acordo com a NSF 49, Seção N-5.4; NBR 17095, Seção 9.
Teste de avaliação dos alarmes (para equipamentos dotados com estes dispositivos)	Para verificar se os alarmes de posicionamento de visor e do sistema de exaustão, quando presentes, estão operando adequadamente. NBR 17095, Seção 12.
Teste de intensidade de iluminação	Opcional. Para medir a intensidade da luz sobre a superfície da CSB e auxiliar a minimizar a fadiga do operador. NBR 17095, Seção 14.
Teste de ruído	Opcional. Para medir os níveis de ruído produzido pela CSB, como um indicador do desempenho mecânico satisfatório do equipamento, e garantir níveis seguros para a saúde do operador. NBR 17095, Seção 16.

Teste de vibração	Opcional. Para determinar a quantidade de vibração na CSB em operação, como um indicador do desempenho mecânico satisfatório do equipamento, para minimizar a fadiga do operador, e prevenir danos aos produtos manipulados. NBR 17095, Seção 15.
Teste da lâmpada UV (para verificar o poder microbicida da lâmpada UV)	Opcional, quando houver lâmpada UV. A superfície do bulbo deve ser limpa com etanol a 70% antes da execução do teste. Cinco minutos depois de a lâmpada ter sido ligada, o sensor do UVmeter deve ser posicionado no centro da superfície de trabalho da CSB. A radiação emitida não deve ser menor do que 40 microwatts (µW) por centímetro quadrado (cm^2) em um comprimento de onda de 254 nanômetros (nm).
Teste de vazamento elétrico, circuitos de polaridade e resistência	Opcional. Para determinar se existem anormalidades elétricas em circuitos e no sistema de conexão da CSB, por motivos de segurança. NBR 17095, Seção 13.

O posicionamento dos pontos de amostragem, assim como a frequência da amostragem, deve estar descrito (idealmente por meio de desenhos que reproduzam o *layout* do ambiente) em POP. Caso um ponto de medição coincida com um equipamento e não haja a possibilidade de posicionar a sonda, o ponto deverá ser deslocado e a justificativa deverá ser registrada.

Classificação microbiana de áreas limpas

Para cumprir com os requisitos da legislação vigente para bancos de células e tecidos, a classificação de um ambiente limpo deve ser determinada de acordo com a quantidade de partículas não viáveis e viáveis, e abranger as condições de realização dos testes (“em operação” ou “em repouso”) conforme previsto na legislação vigente. O Quadro 5 apresenta os limites de contaminação microbiana.

Quadro 5. Limites para avaliação da contaminação microbiana em ambientes classificados como ISO 5, 7 e 8.

Classe	Amostra de ar (UFCs/m^3)	Placas de sedimentação - diâmetro de 90 mm (UFCs/4 horas)	Placas de contato - diâmetro de 55 mm (UFCs/placa)	Teste de contato de luva - 5 dedos (UFCs/luva)*
ISO 5 operação	<1	<1	<1	<1
ISO 7 operação	10	5	5	5
ISO 8 operação	100	50	25	-
ISO 8 repouso	200	100	50	-

*Certos estabelecimentos podem ter dificuldade em atingir essa contagem de unidades formadoras de colônias por luva (UFCs/luva) devido às condições do processamento em que seja inevitável o contato direto das mãos com luvas e os produtos não estéreis; essa previsão deve estar contida em legislação.

O monitoramento de microrganismos deve ser realizado, pelo menos, na condição em operação, e essa condição deve ser descrita nos documentos gerados durante a qualificação das áreas.

Detalhes sobre a testagem laboratorial de amostras para monitoramento microbiano e identificação de microrganismos são discutidos ainda neste capítulo.

Requalificação

Os testes necessários e a frequência de realização de tais testes para fins de requalificação periódica de ambientes (salas/áreas limpas ou não) devem ser determinados por meio de uma avaliação de risco, com base em fatores como, por exemplo, a concepção da instalação, o seu estado de operação e o nível de limpeza do ar exigido.

Os testes para fins de requalificação, assim como os testes para fins de qualificação inicial dos ambientes limpos, e suas respectivas frequências, devem constar no Plano Mestre de Validação (PMV). A necessidade de requalificação, quando for realizada qualquer mudança que possa afetar o desempenho do sistema, também deve estar prevista no PMV e em POPs específicos.

Se forem adotados procedimentos de economia de energia, tais como a redução do fluxo de ar durante horas em que não há atividades de processamento/preservação, eles deverão ser acompanhados de algumas medidas de precaução, a fim de garantir que os sistemas de tratamento de ar voltem a funcionar de acordo com as condições ambientais necessárias ao processo e ao produto. Essas medidas devem ser baseadas em uma avaliação de risco, para assegurar que não há possibilidade de qualquer impacto negativo sobre a qualidade das células e dos tecidos.

Como referência para a “classificação periódica da limpeza do ar por concentração de partículas” (conforme especificado na NBR ISO 14644-2), esse teste deve ser realizado em conjunto com a certificação microbiana, minimamente na condição em operação e com periodicidade não superior a 12 meses. Essa frequência pode ser estendida com base em uma avaliação de risco, considerando o alcance do sistema de monitoramento e o histórico dos dados obtidos em comparação aos limites de aceitação ou aos limites estabelecidos no plano de monitoramento. Por outro lado, quando há detecção frequente de microrganismos em ambientes ISO 5 e ISO 7, a frequência recomendada é de seis meses.

O Quadro 6 especifica os testes que podem ser realizados para caracterização do desempenho de salas e áreas limpas (incluindo as cabines de segurança biológica). Os ensaios selecionados devem ser repetidos conforme a frequência indicada no Quadro 6, como parte do PMV. Deve ser observado que alguns testes opcionais de acordo com as normativas ou guias de referência, a depender do risco relacionado, devem ser tidos como obrigatórios do ponto de vista das Boas Práticas (exemplo: teste de integridade dos filtros HEPA).

Os desvios em relação às frequências pré-estabelecidas devem basear-se numa avaliação formal dos riscos. Todos esses testes devem ser realizados por profissionais qualificados, de acordo com a norma ISO 14644-3.

Quadro 6. Frequência de testes para qualificação de salas limpas, áreas limpas e sistemas/equipamentos de fluxo unidirecional.

Teste	Intervalo de tempo recomendado
Teste de contagem de partículas (classificação em operação)	12 meses
Volume de fluxo de ar e Velocidade de fluxo de ar	12 meses
Diferencial de pressão	12 meses
Teste de vazamento de filtros instalados	24 meses ou se a resistência no filtro mudar anormalmente
Temperatura e umidade relativa	12 meses
Recuperação	24 meses
Visualização de fluxo de ar (fumaça)	24 meses
Verificação de contenção	24 meses
Velocidade do fluxo de ar – *downflow* (fluxo unidirecional)	12 meses
Contaminação microbiana (em operação)	12 meses

Fonte: EDQM, 2022.

MONITORAMENTO AMBIENTAL EM AMBIENTES LIMPOS

Um monitoramento ambiental cuidadosamente planejado e executado representa uma importante ferramenta para avaliação da eficácia das medidas de controle de contaminação, e fornece uma maior garantia de qualidade e segurança do produto, principalmente quando este provém de um processo asséptico. No entanto, a avaliação dos dados de controle ambiental é apenas uma de uma série de medidas utilizadas para indicar o estado do controle de um processo de processamento e preservação.

Para cada ambiente limpo, deve-se realizar uma análise do *layout*, dos materiais, dos equipamentos e das pessoas presentes, dos tipos de atividades realizadas, bem como dos riscos potenciais para o produto. A partir dessa análise de risco, deve ser estabelecido um plano de monitoramento ambiental, incluindo o plano de amostragem. Deve ser elaborado um procedimento que detalhe a frequência, os métodos utilizados, os pontos de amostragem e os volumes amostrados.

O plano de monitoramento deve considerar a classe de limpeza de ar requerida, os pontos críticos e os parâmetros de desempenho da sala/área limpa que influenciam o desempenho da instalação, a fim de obter a garantia de que o desempenho de uma sala/área limpa esteja adequado.

A ABNT NBR ISO 14644-2 especifica os fatores mínimos a serem incluídos em um plano de monitoramento da concentração de partículas em suspensão no ar. Esses elementos são resumidos a seguir e podem ser utilizados na elaboração de planos de monitoramento mais abrangentes, por exemplo, que incluam o monitoramento ambiental de microrganismos (partículas viáveis):

- listagem e justificativa de todos os parâmetros a serem monitorados, incluindo aqueles que possam afetar a concentração de partículas em suspensão no ar;
- descrição e justificativa dos métodos de medição;
- exatidão, manutenção e calibração dos instrumentos de monitoramento;
- identificação e justificativa dos pontos selecionados de monitoramento (pontos de medição/amostragem). Os pontos de monitoramento devem ser estabelecidos nas três dimensões;
- identificação e justificativa dos critérios ou limites de aceitação do monitoramento, incluindo a determinação de um único limite de alarme, ou de um alarme duplo para os limites de alerta e ação;
- especificação das ações a serem tomadas caso os dados estejam fora dos limites especificados;
- necessidade e frequência da classificação periódica (requalificação) da sala/área limpa;
- modelo para registrar os dados;
- métodos, incluindo os métodos estatísticos, a serem utilizados para a análise de tendência ou outras análises apropriadas;
- frequência de revisão do plano de monitoramento.

O plano de amostragem deve incluir os locais onde as células e os tecidos são expostos e manipulados e os momentos em que há atividades de manipulação; além disso, devem ser considerados os pontos próximos a esses locais. É aceitável um plano que defina a realização de amostragens frequentes de áreas com alta demanda de trabalho (por ex., CSB) e amostragem apenas de forma rotativa daquelas pouco usadas. O POP respectivo deve, idealmente, possuir um desenho esquemático da sala/área demonstrando os locais de amostragem, e uma justificativa da escolha de tais locais deve ser claramente documentada.

As Boas Práticas em Bancos de Células e Tecidos preconizam que o monitoramento ambiental, quando realizado, seja efetuado em condições “em operação”.

A permissão de acesso a zonas de alto risco para a realização do monitoramento ambiental e de procedimentos relacionados deve ser regida por uma relação risco-benefício. Devem ser

desenvolvidas, nessas áreas, formas de amostragem que minimizem os riscos para o produto. Quando as atividades realizadas tornarem impossível a atividade de amostragem ou se os riscos para o produto forem considerados inaceitáveis, a decisão pela não realização da amostragem deve ser baseada em evidências, devidamente documentadas e aprovadas pelos responsáveis.

Cabe ressaltar que o monitoramento ambiental não é uma medida direta da esterilidade devido à variabilidade inerente dos métodos de monitoramento ambiental e, mais importante, à falta de correlação direta entre os níveis numéricos específicos de monitoramento ambiental e esterilidade de um lote de produto.

O monitoramento da contagem de partículas totais não viáveis em ambientes limpos, mesmo com a utilização de instrumentação eletrônica que gera registros contínuos (monitoramento *online*), não fornece informações sobre o conteúdo microbiológico do ambiente. Os microrganismos transportados pelo ar não ficam livremente em suspensão ou individualmente como células, mas frequentemente estão associados com partículas de 10 µm a 20 µm. A contagem de partículas, bem como as contagens microbianas nos ambientes controlados, varia de acordo com o local da amostragem e as atividades que estão sendo realizadas durante a amostragem. Portanto, o monitoramento de partículas não viáveis e viáveis pelo banco de células e tecidos é uma função de controle importante.

Já o monitoramento ambiental de microrganismos fornece dados do perfil microbiano existente nos ambientes limpos e dados que permitem identificar novas tendências de contagens microbianas e crescimento de uma microbiota dentro das salas/áreas limpas. Os resultados obtidos com o monitoramento ambiental fornecem informações sobre a infraestrutura (concepção física) do ambiente como um todo, o desempenho do sistema AVAC, os procedimentos de paramentação e limpeza dos operadores, os equipamentos e as operações de limpeza.

Ao passo que o monitoramento ambiental de microrganismos em ambientes limpos deve avaliar a eficácia dos procedimentos de limpeza e desinfecção e a eficiência das pessoas que os executam, o monitoramento microbiano, independentemente do seu grau de sofisticação, não é capaz de identificar e quantificar todos os contaminantes microbianos presentes nesses ambientes. Ainda assim, ao ser realizado rotineiramente, deve fornecer informações suficientes para determinar que o ambiente está operando dentro de um estado de controle adequado.

Monitoramento (contagem) de partículas não viáveis

Resoluções sanitárias de bancos de células e tecidos definem a obrigatoriedade de realizar a requalificação do sistema de tratamento de ar, que, por sua vez, inclui a contagem de partículas. Além disso, é permitido ao estabelecimento optar pela realização de monitoramento ambiental (contagem) de partículas não viáveis, de forma rotineira.

Em ambientes limpos, partículas não viáveis de diâmetros definidos (0,5 µm e 5 µm) devem ser medidas por instrumentos adequados e devidamente calibrados, em intervalos definidos em POP.

Em sistemas com padrão de fluxo unidirecional, é importante que os equipamentos medidores de partículas sejam dotados de sondas selecionadas de forma a permitir que a amostragem se aproxime da condição isocinética, a fim de garantir precisão na contagem.

Os pontos de amostragem devem ser representativos de todas as áreas do ambiente limpo, mas os locais onde o produto é exposto a risco elevado de contaminação devem obrigatoriamente ser incluídos no monitoramento. Como exemplo, quando células ou tecidos são processados expostos ao ambiente em uma CSB ou equipamento/módulo de fluxo unidirecional, a cabine/módulo deve ser amostrada/o com uma frequência maior, mas a área limpa circundante (quando houver) pode ser amostrada em uma frequência mais baixa ou em vários locais de forma rotativa. Áreas de baixo risco (tais como aquelas distantes de produtos, de materiais ou de fluxos unidirecionais de ar) devem ser amostradas, ocasionalmente, para proporcionar a confiança de que os baixos níveis de contaminação são mantidos em tais áreas. Planos de amostragem em que é escolhido um ponto central em uma sala e são tomadas amostras exclusivamente neste ponto não constituem uma abordagem adequada para o correto monitoramento ambiental.

Em um sistema de ar unidirecional ISO 5, no qual vários operadores realizam diferentes atividades no produto exposto (em que estão presentes múltiplas fontes de partículas ou aerossóis), podem ser necessários pontos múltiplos e alta frequência de amostragem. Nas cabines de segurança biológica em que as operações obstruam o fluxo ou criem turbulência, se o produto estiver exposto, também podem ser necessárias amostragens adicionais. Os limites regulamentares estabelecidos para cabines de biossegurança são equivalentes aos dos sistemas de fluxo de ar unidirecional.

Sondas de amostragem devem ser alocadas em posições que correspondam à altura em que são executadas as atividades, sendo 30 cm dos operadores um valor que pode ser considerado como referência, de tal forma que a probabilidade de detecção de partículas seja maximizada. Sempre que possível, as sondas devem ser alocadas em posições que possibilitem a coleta do ar que acabe de passar pelo produto e, quando não for possível, as sondas devem ser alocadas na área em torno do produto e não em locais em que o ar limpo flui diretamente do filtro HEPA.

Quando equipamentos portáteis de contagem de partículas são transportados entre diferentes áreas, deve-se demonstrar a efetividade das medições tomadas, para evitar a contaminação cruzada. Especialmente áreas segregadas devem possuir contadores dedicados de partícula.

É aceitável que, em alguns casos, não seja possível demonstrar baixos níveis de partículas ≥ 5,0 µm em pontos próximos aos locais de processamento de tecidos, especialmente tecido ósseo, durante operações como lavagem, corte ou trituração, devido à geração de partículas ou gotículas provenientes do próprio produto. Nessa situação, é permitido realizar a contagem de partículas simulando o processo “em operação”, isentando apenas a presença do tecido.

Também devem ser coletadas amostras em situações consideradas como "pior caso" para contaminação. Portanto, deve-se incluir etapas em que os produtos estão expostos ao meio ambiente, ou quando os operadores se preparam para abrir as embalagens que contenham o material. Para monitoramento do “pior caso”, o número máximo de pessoas normalmente envolvidas nas atividades deve estar presente, assim como o número máximo de equipamentos funcionando, uma vez que o quantitativo reduzido de pessoal e/ou de equipamentos em

funcionamento reduz a liberação de partículas e microrganismos, podendo invalidar os dados de amostragem.

Quando os pontos de amostragem escolhidos não representarem o "pior caso" para o monitoramento devido à obstrução dos locais de primeira escolha, ou então quando a atividade de amostragem colocar produtos em maior risco de contaminação, deve ser feita uma avaliação documentada descrevendo os critérios utilizados para a definição do plano de amostragem adotado.

Isoladores ou outras áreas de trabalho fechadas devem ser monitorados de acordo com os riscos envolvidos no processo. As áreas de trabalho que não são fechadas (seladas) durante todo o período das atividades, como no caso de painéis que são abertos para ajustes de equipamentos ou para inserção de materiais, devem possuir um plano de monitoramento que inclua o período de realização de tais incursões.

A frequência de amostragem para monitoramento de partículas não viáveis deve ser baseada em uma análise de risco e ser devidamente estabelecida em POP. Operações em que o produto está mais sujeito a contaminações requerem uma frequência maior de amostragem. O monitoramento das áreas em que são excedidos os valores definidos em regulamentos técnicos deve ser mais frequente do que o monitoramento das áreas em que os resultados regularmente atendem aos limites.

Análise dos dados do monitoramento de partículas não viáveis

Os resultados referentes a cada ponto de medição devem ser analisados separadamente, não devendo ser feita a média pela conjugação de resultados de vários pontos de medição diferentes. Assim, quando dois ou mais volumes da amostra unitária são tomados em um mesmo ponto de medição, deve-se calcular a média do número de partículas, a partir das amostras individuais efetuadas para cada tamanho de partícula considerado.

A média das concentrações de partículas obtida em cada um dos pontos de medição, expressa em número de partículas por metro cúbico, não deve exceder os limites de concentração estabelecidos. Qualquer valor acima do limite regulamentar deve ser visto como uma excursão e deverá ser conduzida uma investigação.

Eventos que geram partículas por tempo limitado, tais como procedimentos breves, falhas de equipamento ou derramamento de materiais podem afetar algumas unidades em um lote, mas não todas. Nessas situações, os resultados obtidos a partir de amostras de monitoramento ambiental coletadas próximas ao espaço de trabalho podem ser mais relevantes do que as coletas em pontos mais distantes. Da mesma forma, amostras coletadas durante determinadas atividades podem ser mais relevantes do que as coletadas quando essas atividades não estão em andamento. Portanto, os resultados devem ser analisados levando-se em conta tais fatores, e amostras que reflitam o maior risco para a qualidade e segurança do produto devem ser ponderadas mais do que outras.

Cumpre ressaltar que é uma boa prática investigar as leituras de contagem de partículas consistentemente inferiores aos limites esperados, pois isso pode ser uma indicação de mau funcionamento do contador de partículas, do sistema de coleta de amostra de ar ou da instrumentação de registro dos dados.

Monitoramento ambiental de microrganismos

Segundo as Boas Práticas, o monitoramento ambiental microbiano em salas e áreas limpas deve ser realizado utilizando-se um conjunto de quatro técnicas, a saber: amostragem volumétrica de ar, placas de sedimentação, placas de contato e amostras para avaliação de contaminantes presentes na superfície dos dedos de luvas dos profissionais. No entanto, não é possível que todos os testes sejam realizados durante todas as atividades de monitoramento em cada tipo de sala/área limpa e de operação.

Testes de promoção de crescimento dos meios de cultura

As bactérias e os fungos estão presentes em quase todos os tipos de ambientes e superfícies, e o crescimento é influenciado por condições do ambiente. No entanto, a menos que esses microrganismos possam ser coletados e possam sobreviver e crescer em colônias visíveis, eles não serão detectados. Particularmente em salas/áreas limpas, onde os limites regulatórios de contaminação são baixos, o uso de métodos de detecção insensíveis ou que recuperam apenas uma pequena porcentagem de microrganismos contaminantes pode tornar ineficazes os procedimentos de monitoramento ambiental.

Portanto, a realização de testes de avaliação da fertilidade dos meios de cultura (por exemplo, as placas de ágar), também chamados de testes de promoção de crescimento, é de particular importância em um programa de monitoramento ambiental de contaminantes microbianos.

Os testes de promoção de crescimento devem ser realizados com cepas de microrganismos predefinidas, provenientes de fontes consideradas confiáveis. Os microrganismos que devem ser utilizados nos testes de fertilidade de diferentes meios de cultura estão definidos nos compêndios oficiais, mas o teste não deve ser restringido a esses microrganismos. Devem ser incluídas cepas de microrganismos identificados de forma recorrente no monitoramento ambiental (assumindo que eles estejam presentes). Essa lista deve representar uma gama razoável de microrganismos que podem ser encontrados em ambientes de processamento e preservação (por exemplo, bastonetes Gram-positivos, *coccus* Gram-positivos, fungos filamentosos ou leveduras e bastonetes Gram-negativos).

Os testes de promoção de crescimento devem ser realizados em todos os lotes de meio de cultura preparados (individualmente, por ciclo de esterilização). As placas devem ser testadas quanto à sua capacidade de promover o crescimento de baixos números de bactérias e fungos (por exemplo, < 100 CFU de *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans* e *Aspergillus brasiliensis*), quando incubados em temperaturas padrão durante tempos predeterminados. A recuperação adequada de pequenos números de microrganismos deve ser considerada pré-requisito para o sucesso do procedimento de monitoramento ambiental. Quando quantidades menores que 50% dos microrganismos forem detectadas para cada espécie testada, os procedimentos devem ser cuidadosamente examinados e revistos.

Além das cepas de referência de bactérias e de fungos utilizadas para testes de promoção de crescimento e nos métodos de ensaio de esterilidade, estudos adicionais de validação devem demonstrar que as cepas de bactérias e fungos encontradas no ambiente limpo (tal como isolados ambientais que podem se tornar resistentes aos processos de desinfecção) são detectáveis pelo método utilizado.

Os lotes de meios de cultura devem possuir data de validade e os meios de cultura utilizados para monitoramento de superfícies devem conter, se necessário, neutralizantes dos agentes de desinfecção.

O estabelecimento deve certificar-se das condições ambientais adequadas de exposição das placas de sedimentação. Certas condições do ambiente, como, por exemplo, alto fluxo de ar, alta turbulência, temperatura próxima ao limite superior estabelecido ou condições de umidade próximas ao limite inferior, podem fazer com que as placas de sedimentação utilizadas ressequem ou então modifiquem as suas propriedades (por exemplo, alterações nos gases dissolvidos, pH, ou deterioração de certos componentes do meio de cultura), de modo que a fertilidade do meio seja comprometida. Estudos de validação devem ser realizados para determinar quanto tempo uma placa de sedimentação pode ser deixada nas condições específicas de utilização e ainda manter a promoção do crescimento integral para os microrganismos de interesse. Durante os estudos de validação, devem ser tomados cuidados para que as placas secas não sejam reidratadas com o volume de inóculo (≤ 0,1 mL é o máximo recomendado).

Amostragens volumétricas de ar

As amostragens volumétricas de ar podem quantificar as bactérias e fungos em suspensão no ar que circunda as células e tecidos expostos.

Comercialmente, estão disponíveis muitos tipos de amostradores de ar para quantificação de microrganismos. As normas editadas pela Anvisa não especificam qual equipamento deve ser utilizado, mas determinam, mesmo que indiretamente, que o instrumento escolhido atenda comprovadamente aos padrões atuais de detecção e sensibilidade, e que possua certificado de calibração vigente. Neste caso, o estabelecimento deve definir tais condições (calibração e níveis de detecção e sensibilidade do aparelho, entre outros), mantendo os respectivos registros.

Os pontos e a frequência de amostragem devem ser escolhidos baseados em uma análise de risco. Embora os procedimentos de amostragem possam, por si só, representar uma ameaça para o processo em operação no momento da amostragem, quanto mais perto do processo as amostras forem coletadas e quanto mais longo for o tempo de amostragem, mais representativa será a amostra do ambiente limpo.

O volume da amostra, e consequentemente o tempo gasto na amostragem, requer um equilíbrio entre a necessidade de uma amostra representativa do processo (em que grandes amostras devem ser coletadas durante longos períodos) e a sensibilidade (ou forças necessárias para sucção de grandes volumes de ar, que podem secar as placas contendo meio de cultura ou diminuir a viabilidade de microrganismos), tornando-se uma ameaça para o próprio processo. Em geral, o fabricante do instrumento de amostragem recomenda tamanhos de amostras, e essa recomendação deve ser considerada na concepção de estratégias de amostragem. Normalmente, amostras maiores que 1 m^3 devem ser coletadas para cada medição. No entanto, se esse tamanho de amostra resultar em um número de colônias incontáveis, volumes reduzidos podem ser utilizados para monitorar as áreas ISO 7 e ISO 8 (em operação), desde que devidamente justificados.

O desenho, considerando fatores como o tamanho de amostragem e a velocidade de entrada do ar, e a validação das amostragens volumétricas devem abranger a eficiência do aparelho em

capturar tanto os microrganismos de referência quanto aqueles da microbiota de interesse, como cepas-padrão, cepas isoladas do monitoramento ambiental ou microrganismos endêmicos que podem infectar os operadores.

Monitoramento com placas de sedimentação

Placas de sedimentação podem detectar bactérias e fungos que se sedimentam na coluna de ar acima da placa. Embora a sensibilidade da técnica dependa do tamanho da placa, da velocidade de deposição de microrganismos e das propriedades de promoção do crescimento da placa escolhida, as placas de sedimentação são o único método que proporciona o monitoramento contínuo de microrganismos em uma área de processamento/preservação.

Placas de sedimentação devem ser alocadas em áreas de alto risco de contaminação do produto. Elas devem ser colocadas o mais próximo possível do local onde as atividades são executadas, mas sem causar obstrução de atividades ou contaminação pelas próprias placas.

Medições com placas de sedimentação devem ser feitas durante os períodos de elevada atividade, ou quando puder ser gerado aerossol de materiais. Quando houver possibilidade do ressecamento de placas, elas devem ser substituídas em intervalos menores que quatro horas. Ressalta-se que as placas de sedimentação devem permanecer expostas durante todo o tempo em que a atividade de processamento/preservação for realizada. O tempo de exposição de placas individuais deve ser determinado de acordo com dados obtidos em estudos de validação; por exemplo, pode-se definir que as placas sejam trocadas a cada 1 hora; o resultado é calculado pelo somatório de UFCs (unidades formadoras de colônias) em todas as placas individuais utilizadas.

No caso da realização de operações esporádicas ou de curta duração, o tempo total de exposição das placas pode ser reduzido para corresponder ao período de tempo total das operações.

Amostragem de microrganismos em superfícies

- Placas de contato

As placas de contato para superfícies (planas, não irregulares) de ambientes limpos, de equipamentos e de dedos de luvas de operadores são usadas para detectar a presença de microrganismos nas imediações da área de trabalho. A amostragem de profissionais torna-se ainda mais relevante quando são realizadas operações manuais em que há contato direto com o tecido e, nestes casos, podem ser necessários testes adicionais para detecção de contaminação em outras superfícies das vestimentas.

Deve ser concebido um sistema de amostragem com base em uma avaliação de risco, considerando o tipo de atividade realizada, para monitorar superfícies relevantes onde podem ser encontrados microrganismos contaminantes. Essas superfícies podem incluir superfícies de trabalho, de equipamentos, de paredes e de tetos de sistemas de fluxo unidirecional de ar (cabines e módulos). Quando houver possibilidade de derramamento de materiais que podem contaminar o piso do ambiente limpo, pontos específicos do piso também devem ser incluídos no plano de amostragem. Quando os operadores trabalham em estreita proximidade com o produto exposto, tal como numa CSB aberta, devem ser coletadas amostras de superfície de vestimentas, luvas, máscaras ou outras posições representativas do profissional. Desde que

devidamente justificado, não é necessário que todos os pontos de amostragem sejam sempre testados, podendo ser definido um plano de amostragem aleatória ou rotativa.

Amostras de superfícies devem ser coletadas após a conclusão das atividades de processamento e preservação ou de forma que não ocorra a contaminação das áreas limpas pela atividade de monitoramento. As amostras devem ser coletadas antes da higienização da área. Quando são realizadas desinfecções frequentes (por exemplo, por meio de pulverização com soluções de álcool), as amostras devem ser coletadas antes do procedimento de desinfecção para maximizar a probabilidade de que os microrganismos sejam detectados. Amostras coletadas em superfícies ainda molhadas com soluções de higienização não devem ser consideradas válidas.

A recuperação de microrganismos das placas de contato deve ser validada, sendo que mais de 50% dos microrganismos testados devem ser recuperados durante tais estudos.

O POP que detalhe o processo de amostragem de microrganismos por meio de placa de contato deve prever detalhes como a necessidade de aclimatação da placa à temperatura ambiente antes do uso (para minimizar o crescimento confluente de microrganismos devido à condensação), o modo e o tempo de fricção da placa de contato (por exemplo, com movimento ou ausência de movimento ao friccionar a placa sobre a superfície: não deslizar; rotacionar ao redor de seu eixo), e a forma de limpeza da área amostrada após o procedimento. Meio de cultura residual nas áreas amostradas é uma importante fonte de crescimento microbiano. Atenção especial deve ser dada à técnica asséptica utilizada quando da utilização da placa de contato, pois o próprio amostrador pode contaminar as placas durante seu manuseio para amostragem.

Testes de contato de dedos de luvas

As pontas dos dedos dos profissionais são as áreas mais prováveis de entrar em contato com a contaminação microbiana existente em superfícies de trabalho, de materiais ou mesmo do próprio profissional. Essa contaminação pode ser transferida para os produtos e, portanto, amostras da superfície dos cinco dedos de luvas, de ambas as luvas dos profissionais, devem ser coletadas para controlar essa possibilidade.

A amostragem deve ser efetuada antes da desinfecção das luvas e, logicamente, antes da troca/descarte de luvas após o término da atividade. Uma pressão firme e uniforme deve ser aplicada para ≈ 5-10 s em cada dedo, tomando cuidado para não danificar a superfície do ágar.

Este tipo de amostragem verifica a técnica asséptica dos operadores em condições de trabalho rotineiras. Em bancos de tecidos, onde pode ocorrer a manipulação direta do tecido pelas mãos do manipulador, o resultado obtido do monitoramento do manipulador deve ser confrontado com o resultado microbiológico dos tecidos para as diversas etapas de coleta de amostra, respeitando-se os POPs de controle microbiológico dos tecidos.

- Swabs

Swabs ou outros materiais adsorventes umedecidos com água estéril ou outros diluentes podem ser utilizados para amostrar superfícies irregulares ou de acesso difícil, tais como equipamentos, tubulações e cantos. Eles também são úteis para a amostragem de grandes áreas depois de procedimentos de limpeza ou de desinfecção.

A recuperação dos microrganismos a partir de esfregaços deve ser validada, incluindo o método de amostragem escolhido, a adequação do líquido molhante do *swab* (amostradores a seco podem não ser eficientes para a coleta de microrganismos, resultando em uma maior probabilidade de testes com resultados falso-negativos) e a transferência de microrganismos para o meio de crescimento. A área de amostragem deve ser ≈ 25 cm^2, se possível.

Os estudos de validação devem comprovar uma recuperação superior a 50% de cada uma das cepas de microrganismos utilizados. Ressalta-se que não há limites regulamentares estabelecidos para amostras de *swab*. Contudo, qualquer detecção de microrganismos utilizando esse método deve ser investigada. Os líquidos utilizados para a recuperação dos microrganismos devem conter neutralizantes de desinfetante, quando necessário.

Frequência do monitoramento de rotina de microrganismos

Assim como definido para o monitoramento de partículas não viáveis, a frequência de amostragem para o monitoramento de rotina de microrganismos viáveis deve ser baseada em uma análise de risco e ser devidamente estabelecida em POP. Operações em que o produto está mais sujeito a contaminações requerem uma frequência maior de amostragem. O monitoramento – especialmente o microbiano – das áreas em que são excedidos os valores definidos em regulamentos técnicos deve ser mais frequente do que o monitoramento das áreas em que os resultados regularmente atendem aos limites.

Quando uma área não for utilizada por curtos períodos de tempo, como, por exemplo, em fins de semana, o monitoramento ambiental não precisa ser realizado na retomada das atividades. Antes de ser reiniciado o trabalho na área após longa parada (semanas ou meses), porém, devem ser realizadas amostragens intensivas para garantir que a área ainda atende aos requisitos de limpeza previamente estabelecidos.

Depois de paradas periódicas da planta, de manutenções do sistema de tratamento de ar ou de alterações significativas em funções de equipamentos ou de procedimentos, uma série curta de amostragens repetidas deve ser realizada para assegurar que a área ainda corresponde totalmente à classificação previamente definida.

O banco de células e tecidos deve definir a frequência para o monitoramento de rotina de contaminantes microbianos nos ambientes limpos “em operação”. As empresas podem utilizar frequências mais altas, quando tal se justifique por resultados de monitoramento. O monitoramento de rotina na condição “em repouso” (em áreas limpas sem operações) é recomendado para garantir que os níveis de limpeza sejam mantidos quando a área não estiver em uso por curtos períodos ou para verificar a eficácia de procedimentos de limpeza e desinfecção antes das atividades.

Deve-se atentar para que o plano de monitoramento ambiental não adote uma frequência muito baixa de amostragem, visto que tal condição pode possibilitar que uma área que não apresente as condições mínimas de limpeza e desinfecção por semanas ou até meses se mantenha sem ser avaliada, resultando em risco acrescido ao produto.

Testes laboratoriais de amostras de ambientes

Os testes de monitoramento ambiental podem ser terceirizados a laboratórios especializados. Neste caso, o estabelecimento deve qualificar o prestador destes serviços e certificar-se de que

as condições necessárias para a testagem, bem como as metodologias e validações aplicáveis estão sendo cumpridas, conforme as Boas Práticas descritas neste guia e na legislação específica.

Conforme consta do **Capítulo 13 - Terceirização de atividades,** deve haver um documento formalizado entre as partes.

No caso de monitoramento ambiental de microrganismos, atenção especial deve ser dada ao efeito da secagem da placa de captura durante a amostragem e, quando couber, durante o transporte para o laboratório microbiológico. Essa condição deve ser determinada por um estudo de validação. O tempo de transporte e armazenamento das placas deve ser estabelecido para garantir que os microrganismos permaneçam viáveis até a transferência para um ambiente adequado de promoção do crescimento (incubadoras).

Microrganismos de interesse (por exemplo, cepas previamente identificadas durante monitoramento ambiental, cepas resistentes ou sensíveis, ou infecções previsíveis nos profissionais devido a endemias locais) podem requerer condições especiais para coleta e crescimento. Da mesma forma, devem ser avaliados os riscos envolvidos no transporte de microrganismos ambientais potencialmente patogênicos da área técnica/laboratorial para outras áreas. Sempre que possível, deve-se dar preferência à utilização de instrumentos que podem ser esterilizados ou desinfetados.

As amostras de monitoramento ambiental devem ser incubadas no mínimo em duas temperaturas, para que sejam detectados bactérias e fungos. Na prática, o período de três a cinco dias de incubação a 20°C-25°C, seguido de incubação de 30°C-35°C por um período adicional de dois a três dias, é suficiente para detecção da maioria dos fungos e bactérias. O método escolhido por cada estabelecimento deve ser cuidadosamente validado e padronizado. Métodos alternativos são aceitáveis quando recuperações elevadas (> 90%) de microrganismos de interesse puderem ser demonstradas de forma consistente.

Quando houver probabilidade de presença de micobactérias, micoplasmas, bactérias anaeróbias, bactérias termófilas ou outros microrganismos de interesse que requeiram condições especiais para crescimento, devem ser desenvolvidos métodos específicos para detectá-los durante o programa de monitoramento ambiental. A estratégia de amostragem e de detecção deve levar em conta a necessidade de métodos específicos (por exemplo, nutrientes, temperaturas de crescimento, balanço de gases, umidade, condições anaeróbias, tempos de incubação mais longos etc.).

O banco de células e tecidos deve certificar-se de que o tempo de incubação para os testes microbiológicos propostos tem a capacidade de detectar microrganismos, levando em consideração o tipo de amostragem realizada.

Quando bactérias ou fungos são detectados em áreas críticas com valores acima dos limites de alerta ou ação, sua identidade deve ser verificada até o nível da espécie. Se isso não for possível, a justificativa deve ser documentada.

Detecções recorrentes do mesmo microrganismo indicam que uma fonte constante de contaminação está presente. Quando a detecção de microbiota se torna recorrente devido a uma população de cepas resistentes a antibióticos ou agentes de limpeza, ações corretivas

devem ser tomadas. Agentes esporicidas devem ser utilizados para eliminar as espécies formadoras de esporos.

Para a investigação de contaminantes microbianos, a identificação do microrganismo pode similarmente ser usada para determinar se o acontecimento é o resultado de uma contaminação contínua da instalação por uma ou mais espécies, ou se representa a introdução de uma espécie nova e potencialmente mais perigosa por meio de mecanismos desconhecidos. Ao longo do tempo, tendências devem ser documentadas e apresentadas de tal maneira que valores "normais" e "anormais" sejam prontamente identificados durante a análise.

Espécies de microrganismos inesperadas ou exóticas (não nativas do país local) podem ser oriundos de materiais contaminados, indicando a necessidade de mudança de fornecedor ou de materiais/insumos, ou provenientes de funcionários recentemente expostos a uma doença não endêmica para o local. Em tais casos, ações corretivas devem ser adotadas de forma imediata.

Médias de resultados obtidos no monitoramento ambiental em diferentes momentos ou locais devem ser evitadas. Quando o procedimento não é idêntico ao longo do tempo e ocorrem eventos que podem produzir partículas de aerossol de microrganismos (vórtex ou agitação de líquidos, aberturas de recipientes pressurizados, transferências de líquidos, falhas de máquinas, derrames de materiais, quebra de frascos de vidro ou seringas, incursões de pessoal de manutenção em áreas limpas, tosse ou espirros de pessoal etc.), "diluir" o valor verdadeiro com outros valores é inaceitável. Da mesma forma, se vários locais dentro de uma área de trabalho são escolhidos, mas é provável que só um seja representativo do risco de contaminação (por exemplo, perto das mãos dos profissionais, no fluxo de ar em torno de locais da realização de atividades etc.), a utilização de médias “diluirá” o resultado relevante e o monitoramento ambiental não fornecerá nenhuma informação sobre o risco potencial para o produto.

Investigações e ações corretivas e preventivas

O funcionamento correto da gestão de não conformidades, conforme descrito no **Capítulo 14** deste guia, incluindo as investigações e um sistema CAPA (do inglês “corrective and preventive actions” – ações corretivas e preventivas) que abranja também as atividades de monitoramento ambiental, é um componente crítico de um sistema da qualidade.

Valores superiores aos limites de monitoramento ambiental de partículas viáveis e não viáveis devem ser tratados como picos, desvios ou resultados fora de especificação. Quando ocorrerem valores que excedam o limite regulamentar definido em POP, o impacto no ambiente técnico/laboratorial e na liberação de lotes de células e tecidos deve ser considerado, especialmente para áreas críticas classificadas como ISO 5.

A condução de investigações completas e imparciais para avaliar qualquer possível impacto na qualidade e segurança do produto é um indicador importante da robustez de um sistema de qualidade. Em sistemas deficientes, a pressão sobre profissionais e gerentes de setores para liberar produtos pode substituir qualquer preocupação científica razoável sobre a possível contaminação de um lote.

Limites de alerta e ação para o monitoramento ambiental

Enquanto os limites máximos de partículas viáveis e não viáveis para ambientes limpos encontram-se definidos conforme a legislação sanitária e normas citadas neste guia, por outro lado os limites de alerta e ação devem ser definidos pelo próprio banco de células e tecidos. Tais limites devem ser determinados de forma que, quando excedidos, desencadeiem atividades que promovam o retorno do sistema à normalidade. Os monitoramentos das salas/áreas limpas apresentam variações nos valores de partículas não viáveis e microrganismos, o que torna o histórico de variações ao longo do tempo o melhor indicador do nível de limpeza. Quando há um bom funcionamento da área limpa, a variação será baixa, e valores fora do especificado são muitas vezes indicativos de um novo problema na sala ou mesmos de problemas no método de amostragem.

Os limites de alerta devem ser definidos pelo estabelecimento, para seu próprio benefício. Valores de limites de alerta para partículas ou microrganismos são valores inferiores ao máximo regulamentar, mas devem ser suficientemente acima da variação normal dos resultados de contaminantes historicamente encontrada. A resposta a um valor acima do limite de alerta é muitas vezes apenas uma notação do evento que servirá como base para uma análise de possíveis tendências, ou seja, para verificar se o evento não faz parte de um conjunto de valores anormalmente elevados.

Os limites de ação são valores estabelecidos abaixo dos limites regulamentares máximos, e normalmente são acima dos valores definidos como limites de alerta. Ocasionalmente, limites de alerta e ação podem ser definidos como o mesmo valor. Quando a sensibilidade dos métodos utilizados para detectar contaminantes viáveis e não viáveis é elevada, e a sala/área limpa tem demonstrado operar de forma consistente em um estado de controle, os limites de ação podem ser os mesmos estabelecidos nos regulamentos técnicos como limites de contaminação máximos. Uma vez excedidos os limites de ação, ações deverão ser desencadeadas.

Portanto, é importante que os valores dos limites sejam cuidadosamente escolhidos para evitar que o número de ações requeridas seja excessivo. Dependendo da situação, essas ações devem incluir investigações de fatores que podem ser responsáveis por altos níveis de contaminação ambiental, bem como as ações propriamente ditas para mitigação de causas raízes. São exemplos de ações que podem ser tomadas:

- investigação de possíveis alterações dos procedimentos ou equipamentos (incluindo sistemas de tratamento de ar, água e outras utilidades), que podem ser responsáveis por altos níveis de contaminação;
- revisão das operações executadas e do comportamento dos profissionais na área afetada;
- análises de tendência de contagens de contaminantes viáveis e não viáveis ao longo do tempo, principalmente em função da sazonalidade de abastecimento de materiais e produtos e devido a doenças endêmicas que podem infectar os profissionais;
- repetição ou aumento da frequência de monitoramento;
- aumento do número de pontos de monitoramento;

- verificação de funcionalidade e do histórico de manutenção de equipamentos, incluindo uma avaliação quanto à sua operação dentro dos limites definidos no projeto e utilizados em estudos de validação;

- identificação dos microrganismos detectados, com acompanhamento de investigação sobre a sua possível origem (por exemplo, o surgimento de cepas resistentes ou infecção de pessoal com um microrganismo transmissível);

- alerta aos profissionais envolvidos sobre o problema e, quando necessário, realização de treinamentos de reciclagem;

- requalificação de equipamentos ou validação de processos utilizando parâmetros de processo relevantes.

Análise de impacto e de implementação de ações corretivas e preventivas

O impacto de um desvio comprovado no monitoramento ambiental deve ser avaliado para todos os lotes produzidos na área durante o período em que tal desvio pode ter persistido. Um erro comum em programas de monitoramento ambiental é a adoção de uma frequência muito baixa de amostragem e, quando detectadas não conformidades, é ignorado o fato de que a área poderia não ter apresentado as condições mínimas de limpeza e desinfecção por semanas ou até meses. Na prática, se forem detectadas falhas em filtros do sistema de tratamento de ar ou a contaminação da área por um microrganismo patogênico, todos os lotes produzidos nessa área desde o último resultado (ou resultados) comprovadamente adequado devem ser considerados suspeitos.

Caso sejam detectados microrganismos no espaço de trabalho de um profissional em particular, a higiene, as práticas de trabalho e os registros de treinamento desse profissional devem ser avaliados.

Quando as investigações de desvios forem inconclusivas, ou seja, não identificarem as causas raízes, devem ser feitos maiores esforços para melhorar o funcionamento das salas limpas e prevenir novos eventos. O monitoramento ambiental deve ser ampliado para cobrir mais áreas e deve-se aumentar a frequência de amostragem, visando identificar a fonte de contaminação e obter dados que confirmem que a área limpa está operando conforme as especificações.

Análises independentes dos procedimentos, do comportamento dos profissionais, dos fluxos de materiais e de pessoal devem ser consideradas. A eficácia dos procedimentos de limpeza da área e outros procedimentos pode ser revista e reavaliada.

Para assegurar a efetividade das ações corretivas ou preventivas adotadas, são necessárias análises após a sua implementação. Essa atividade deve ser claramente definida em POP e os registros devem ser documentados.

Após a aprovação da execução das ações corretivas e preventivas, devem ser definidos prazos para a conclusão das melhorias necessárias, e o pessoal ou departamentos responsáveis devem ser nominalmente identificados. Devem ser documentadas também as razões para atrasos ou para a adoção de períodos excessivamente longos na implementação das melhorias necessárias.

REFERÊNCIAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA - ANVISA. **Salas limpas e ambientes controlados associados.** Farmacopeia Brasileira 7ª edição. V.1, 2024.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA - ANVISA. **Nota Técnica Importância dos Projetos de Sistemas de Climatização em Estabelecimentos Assistenciais de Saúde (EAS).** Brasília: Anvisa, 16 abr. 2009.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA - ANVISA. **RE nº 9**, de 16 de janeiro de 2003. Determina a publicação de Orientação Técnica elaborada por Grupo Técnico Assessor, sobre Padrões Referenciais de Qualidade do Ar Interior, em ambientes climatizados artificialmente de uso público e coletivo, em anexo. Diário Oficial da União. Brasília, DF, 20 jan. 2003.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **ABNT NBR 16401 – Partes 1-3**. Instalações de ar-condicionado – Sistemas centrais e unitários. Rio de Janeiro: ABNT, 2008.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **ABNT NBR 16101**. Filtros para partículas em suspensão no ar – Determinação da eficiência para filtros grossos, médios e finos. Rio de Janeiro: ABNT, 2012.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **ABNT NBR 7256.** Tratamento de ar em estabelecimentos assistenciais de saúde (EAS) – Requisitos para projeto e execução das instalações. Rio de Janeiro: ABNT, 2021.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **ABNT NBR ISO 14644 – Partes 1-3** – Salas limpas e ambientes controlados associados. Rio de Janeiro: ABNT, 2019 (Partes 1 e 2); 2009 (Parte 3).

BARONI, M. C. V. S. **Monitoramento ambiental na manufatura de produtos estéreis.** Revista da Sociedade Brasileira de Controle de Contaminação, São Paulo, n. 5, p. 14-18, 2001.

BOSSOLAN, N. R. S. **Introdução à Microbiologia.** Universidade de São Paulo - Instituto de Física de São Carlos, 2012.

EUROPEAN COMMISSION. Enterprise and Industry Directorate-General. EudraLex – The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. V. 4. EU Guidelines to Good Manufacturing Practice – Medicinal Products for Human and Veterinary Use. **Annex 1 – Manufacture of Sterile Medicinal Products.** Brussels, 22 Aug. 2022.

EUROPEAN DIRECTORATE FOR THE QUALITY OF MEDICINES & HEALTHCARE – EDQM. **Guide to the quality and safety of tissues and cells for human application.** 5th Edition, 2022. Disponível em: https://www.edqm.eu/en/guide-to-the-quality-and-safety-of-tissues-and-cells-for-human-application1 Acesso em 23/05/2023.

EUROPEAN STANDARDS. **EN 1822** – Parts 1-5. High Efficiency Air Filters (EPA, HEPA and ULPA).

EUROPEAN STANDARDS. **EN 779** – Particulate air filters for general ventilation. Determination of the filtration performance.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION - FDA. **Guidance for Industry – Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing – Current Good Manufacturing Practice**. 2004.

HEAP, B. **Sistema de vestimentas para áreas classificadas e ambientes controlados.** Revista da Sociedade Brasileira de Controle de Contaminação, São Paulo, n. 25, p. 36-40, 2006.

INTERNATIONAL ORGANIZATION FOR STANDARDIZATION - ISO. **ISO/DTR 14698 – Parts 1-2** - Cleanrooms and associated controlled environments – biocontamination control. Geneva: International Organization for Standardization, 2003.

PARENTERAL DRUG ASSOCIATION – PDA. **Technical Report nº 13 – Fundamentals of an Environmental Monitoring Program**. Revised 2022.

PEREIRA, M. A. V. **Ensaios para a detecção de vazamentos em sistemas de filtragem instalados utilizando contador de partículas discretas e baixa concentração de aerossol.** Revista da Sociedade Brasileira de Controle de Contaminação, São Paulo, n. 58, p. 40-49, maio/jun. 2012.

RESOLUÇÕES SANITÁRIAS DE BANCOS DE CÉLULAS E TECIDOS (Anexo deste Guia).

SENATORE, J. A. S. **Filtros de ar: normalização, tendências e panorama geral.** Revista da Sociedade Brasileira de Controle de Contaminação, São Paulo, n. 53, p. 38-49, jul./ago. 2011.

UNITED STATES. American National Standards Institute - ANSI. **NSF/ANSI 49-2022.** Biosafety Cabinetry: Design, Construction, Performance, and Field Certification. 2022.

UNITED STATES. American National Standards Institute - ANSI. **Normative Annex 5**: Field Tests (formerly Annex F) of NSF/ANSI 49-2022. Biosafety Cabinetry: Design, Construction, Performance, and Field Certification. 2022.

UNITED STATES. Centers for Disease Control and Prevention – CDC; National Institutes of Health - NIH. **Appendix A - Primary Containment for Biohazards: Selection, Installation, and Use of Biological Safety Cabinets.** In: Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories. 6th Edition. 2009. Revised Jun. 2020.

UNITED STATES PHARMACOPEIAL CONVENTION. General Chapter **<1116> Microbiological Control and Monitoring of Aseptic Processing Environments**. In USP 42-NF 37. P.7701, 2019.

WHYTE, W.; NIVEN, L. **Airborne bacteria sampling: the effect of dehydration and sampling time**. J. Parenter. Sci. Technol., Philadelphia, v. 40, n. 5, p. 182-187, 1986.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. **Annex 6 - Good Manufacturing Practices for sterile pharmaceutical products.** In: WHO Technical Report Series 961. Forty fifth Report. Geneva: World Health Organization, 2011.

4.7. CAPÍTULO 11

DISPOSITIVOS MÉDICOS (MATERIAIS, PRODUTOS PARA DIAGNÓSTICO *IN VITRO* E OUTROS PRODUTOS PARA A SAÚDE)

Os dispositivos médicos, incluindo produtos para diagnóstico *in vitro*, utilizados pelo banco de células e tecidos, especialmente aqueles que entram em contato com as células e tecidos, devem estar em conformidade à legislação vigente. Assim, devem ser respeitadas as condições de regularização junto à Anvisa, bem como os seguintes requisitos, conforme aplicável: esterilidade, apirogenicidade, grau de pureza adequado, prazo de validade e condições de reprocessamento ou uso único.

Este capítulo descreve de forma sucinta o processo de regularização de dispositivos médicos junto à Anvisa, destacando as responsabilidades das empresas fabricantes nacionais e importadoras, as condições de qualificação de fornecedores, aquisição e uso dos produtos pelos bancos de células e tecidos, e as exigências para manter a rastreabilidade de todo o processo.

Destaca-se que a rastreabilidade é condição chave na gestão da qualidade. A previsão e execução de procedimentos para garantir a rastreabilidade dos dispositivos médicos e demais insumos críticos são fundamentais para a investigação de não conformidades e eventos adversos em todo o processo, desde a doação ao uso terapêutico dos produtos fornecidos pelo banco de células e tecidos.

É importante que o inspetor sanitário e o banco de células e tecidos compreendam esse processo para que possam, respectivamente, fiscalizar e utilizar os dispositivos médicos em conformidade com as exigências legais vigentes.

REGULARIZAÇÃO DE DISPOSITIVOS MÉDICOS JUNTO À ANVISA

Antes de regularizar um dispositivo médico junto à Anvisa, a empresa responsável (fabricante nacional ou importador) deve estar regularizada, possuindo a licença sanitária expedida pelo órgão de Vigilância Sanitária competente do estado, do Distrito Federal ou do município, e a Autorização de Funcionamento de Empresas (AFE) emitida pela Anvisa. Dependendo da classe de risco do dispositivo médico e do mecanismo de regularização, outros documentos da empresa podem ser solicitados na ocasião do peticionamento junto à Anvisa, como o Certificado de Boas Práticas de Fabricação e Controle (CBPFC).

Para fins de regularização, a legislação sanitária categoriza os produtos em:

a) **Dispositivos médicos** (antigamente denominados correlatos ou produtos para a saúde, atualmente também conhecidos como produtos médicos), sujeitos à regularização por meio de registro ou notificação junto à Anvisa.

É o produto que se enquadra na definição a seguir: *instrumento, aparelho, equipamento, implante, dispositivo médico para diagnóstico in vitro, software, material ou outro artigo, destinado pelo fabricante a ser usado, isolado ou conjuntamente, em seres humanos, para algum dos seguintes propósitos médicos específicos, e cuja principal ação pretendida não seja alcançada por meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos no corpo humano, mas que podem ser auxiliados na sua ação pretendida por tais meios:*

a) diagnóstico, prevenção, monitoramento, tratamento (ou alívio) de uma doença;

b) diagnóstico, monitoramento, tratamento ou reparação de uma lesão ou deficiência;

c) investigação, substituição, alteração da anatomia ou de um processo ou estado fisiológico ou patológico;

d) suporte ou manutenção da vida;

e) controle ou apoio à concepção; ou

f) fornecimento de informações por meio de exame in vitro de amostras provenientes do corpo humano, incluindo doações de órgãos e tecidos.

São exemplos de dispositivos médicos: equipamentos como as geladeiras e os *freezers* para armazenamento de sangue, células e tecidos, e as centrífugas; e materiais como os meios de preservação de células e tecidos e as soluções crioprotetoras.

São também dispositivos médicos os dispositivos para *diagnósticos in vitro, definidos como reagentes, calibradores, padrões, controles, coletores de amostra, softwares, instrumentos ou outros artigos, usados individualmente ou em combinação, com intenção de uso determinada pelo fabricante para a análise in vitro de amostras derivadas do corpo humano, exclusivamente ou principalmente, para fornecer informações para fins de diagnóstico, auxílio ao diagnóstico, monitoramento, compatibilidade, triagem, predisposição, prognóstico, predição ou determinação do estado fisiológico.*

São exemplos de dispositivo médico para diagnóstico *in vitro* os destinados à imuno-hematologia e às doenças transmissíveis pelo sangue, outros como os testes para gravidez e monitoramento da glicose sanguínea, bem como os citômetros de fluxo para uso em saúde (contadores de colônias ou células).

b) **Produtos de interesse à saúde** não sujeitos à regularização por meio de registro ou notificação junto à Anvisa, sendo fiscalizados pelo órgão de vigilância sanitária do estado, do Distrito Federal ou do município, por meio de outras ações como, por exemplo, inspeções nas empresas para fins de licença de funcionamento.

c) **Produtos não considerados dispositivos médicos**, os quais não necessitam de qualquer manifestação da Anvisa para sua fabricação, importação, exportação, comercialização, exposição à venda ou entrega ao consumo.

A **Relação de produtos não regularizados como dispositivos médicos** (lista exemplificativa) encontra-se disponível no portal da Anvisa em <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/setorregulado/regularizacao/produtos-para-saude/produtos-nao-regulados>.

Consultas sobre o enquadramento sanitário dos dispositivos médicos podem ser enviadas à área da Anvisa responsável pela regularização desses produtos, por meio das fontes de contato disponíveis no portal da Agência.

Informações adicionais sobre enquadramento de **produtos fronteira** podem ser verificadas no portal da Anvisa: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/setorregulado/regularizacao/produtos-fronteira>. Acesso em 18 de fev. 2025.

O enquadramento sanitário de dispositivos médicos, exceto os dispositivos médicos para diagnóstico *in vitro*, é realizado de forma ascendente nas classes de risco de I a IV, utilizando as 22 regras de classificação para categorizar os riscos inerentes à saúde do consumidor, paciente, operador ou de terceiros envolvidos. As regras de classificação são estabelecidas com base na duração do contato entre o produto e o paciente, na invasividade necessária para seu uso adequado e na anatomia da região envolvida. Os princípios básicos para o enquadramento sanitário de um dispositivo médico são: a finalidade de sua aplicação, as possíveis consequências para o organismo em caso de falhas e a tecnologia envolvida nas etapas de seu desenvolvimento. Em caso de dúvida na classificação resultante da aplicação das regras descritas na legislação vigente, caberá à Anvisa o enquadramento do produto para a saúde.

A regularização por meio de registro é aplicável aos dispositivos médicos de maior risco, correspondendo às classes III e IV, e envolve a análise de uma série de documentos com informações sobre o fabricante, o importador e o próprio produto. A notificação corresponde a um procedimento simplificado de regularização, sendo aplicável apenas aos produtos pertencentes às classes de risco menor – classes I e II.

De acordo com a legislação sanitária vigente, um distribuidor não pode ser detentor do registro de um dispositivo médico, pois essa permissão é concedida apenas ao fabricante nacional ou ao importador.

Número de registro e de notificação

O número de registro ou de notificação de um dispositivo médico é uma sequência numérica única, composta de 11 números, dos quais os sete primeiros correspondem ao número da AFE e os quatro últimos são sequenciais, obedecendo à ordem crescente de registros e de notificações concedidos para a mesma empresa.

Para mais informações sobre o registro e a notificação de dispositivos médicos, consulte a legislação mencionada ao longo deste capítulo, bem como os manuais e informações disponíveis no portal da Anvisa em:

<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/setorregulado/regularizacao/produtos-para-saude>

Os bancos de dados que dispõem de informações sobre dispositivos médicos e empresas sob regime de vigilância sanitária encontram-se acessíveis no portal da Anvisa em:

<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/produtosparasaude> Acesso em 18 de fev. 2025.

Estão isentos de registro ou notificação junto à Anvisa os produtos para a saúde submetidos a investigações clínicas (ensaio clínico ou pesquisa clínica), estando proibida sua comercialização ou uso para outros fins que não o preconizado (RDC nº 751, de 15 de setembro de 2022, ou outra que vier a substitui-la). Neste caso, deverá ser atendida a legislação vigente para pesquisa clínica no Brasil, sem prejuízo da legislação sanitária aplicada.

DISPOSITIVOS MÉDICOS PASSÍVEIS DE PROCESSAMENTO

Segundo a RDC nº 156, de 11 de agosto de 2006, que dispõe sobre o registro, rotulagem e processamento de produtos médicos, e a RDC nº 15, de 15 de março de 2012, que dispõe sobre os requisitos de Boas Práticas para o processamento de produtos para a saúde, os dispositivos médicos podem ser enquadrados nos seguintes grupos: produtos com processamento proibido e produtos passíveis de processamento.

Dispositivos médicos (produtos para a saúde) passíveis de processamento: aqueles fabricados a partir de matérias-primas e conformação estrutural que permitem repetidos processos de limpeza, preparo e desinfecção ou esterilização, até que percam a sua eficácia e funcionalidade.

Processamento de dispositivos médicos (produtos para a saúde): conjunto de ações relacionadas à pré-limpeza, recepção, limpeza, secagem, avaliação da integridade e da funcionalidade, preparo, desinfecção ou esterilização, armazenamento e distribuição para as unidades consumidoras.

Definições da RDC nº 15/2012

No ato de regularização dos dispositivos médicos por registro ou notificação, compete à Anvisa, mediante evidências científicas, enquadrar os mesmos em um dos dois grupos citados anteriormente. A lista que contempla os dispositivos médicos de reprocessamento proibido consta na RE 2.605, de 11 de agosto de 2006. Para esses produtos deve constar no rótulo, obrigatoriamente, a expressão: “Proibido Reprocessar”. Contudo, caso a empresa comprove a impossibilidade do processamento do produto para a saúde por meio de evidências científicas, a Anvisa autorizará o emprego da expressão “Proibido Reprocessar”, mesmo que o produto em questão não conste na RE 2.605/2006.

É vedada a utilização da expressão “Proibido Reprocessar” em rótulos e nas instruções de uso de produtos enquadrados como passíveis de reprocessamento. No ato de regularização do produto para a saúde passível de reprocessamento, fica a critério do fabricante ou importador do produto adicionar nos rótulos e nas instruções de uso a expressão: “O fabricante recomenda o uso único”.

A comercialização de produtos reprocessados é proibida. A Nota Técnica 01/2013/GEMAT/GGTPS/ANVISA fornece esclarecimentos sobre a rotulagem e o processamento de produtos para a saúde e está disponível no portal da Anvisa, <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/setorregulado/regularizacao/produtos-para-saude>.

O banco de células e tecidos deve manter POPs que incluam a relação dos materiais processados e os processos adotados, os quais devem seguir protocolos validados conforme as diretrizes da RE nº 2.606, de 11 de agosto de 2006, e da RDC nº 15, de 15 de março de 2012, ou outras que vierem as substitui-las.

No caso de terceirização da atividade de reprocessamento de dispositivos médicos para uma empresa processadora, o banco de células e tecidos é corresponsável pela segurança do processamento dos produtos realizado pela empresa contratada, conforme estabelecido na RDC nº 15, de 2012, e abordado no **Capítulo 13** deste guia. As empresas processadoras devem estar licenciadas pela autoridade sanitária competente, segundo a legislação vigente, e o banco de células e tecidos deve manter uma cópia dessa licença.

Observações importantes:

- quando o dispositivo médico for fornecido na condição estéril, o método de esterilização utilizado na fabricação deve ser informado pelo fabricante no rótulo e nas instruções de uso;

- se o dispositivo médico puder ser reprocessado, o fabricante deve fornecer informações sobre os procedimentos apropriados, incluindo limpeza, desinfecção, acondicionamento e, quando aplicável, o método de esterilização, além de quaisquer restrições quanto ao número possível de reprocessamentos. Quando for indicada a esterilização antes do uso do produto médico, devem ser informados o método e os parâmetros para limpeza, desinfecção e esterilização.

QUALIFICAÇÃO DOS FORNECEDORES E AVALIAÇÃO DE DISPOSITIVOS MÉDICOS ANTES DO USO

A qualificação dos fornecedores de dispositivos médicos que impactam na qualidade das células e dos tecidos deve ser realizada antes da aquisição dos dispositivos, com base na capacidade dos fornecedores de atender aos requisitos previamente estabelecidos pelo banco de células e tecidos e em conformidade com a legislação vigente.

A forma e os critérios de qualificação de cada tipo de fornecedor devem ser definidos em POP, incluindo a necessidade de avaliação e monitoramento contínuo para manter o *status* de "fornecedor qualificado".

É desejável que O POP detalhando a forma de qualificação dos fornecedores inclua:

- a definição de requisitos gerais para o fornecimento dos dispositivos médicos e demais insumos críticos: necessidade de conformidade com os requisitos técnicos e legais aplicáveis, bem como a disponibilidade para fornecer satisfatoriamente o insumo/produto solicitado no tempo desejado;

- a definição de uma sistemática para a qualificação (avaliação e seleção) de fornecedores, indicando que eles devem ser avaliados pelo banco de células e tecidos antes da contratação do serviço. As formas de qualificação do fornecedor podem incluir análise documental, vistoria *in loco*, envio de amostras de insumos para testes, entre outras); e

- a definição de requisitos específicos para cada dispositivo médico/insumo crítico; e das particularidades para a escolha de cada fornecedor. Esses requisitos específicos não necessitam estar em um POP, mas podem estar contidos em documento apropriado, como a especificação de contratação/compra a ser realizada pelo setor de contratação/compras.

São responsabilidades do banco de células e tecidos ao qualificar o fornecedor do dispositivo médico/insumo crítico:

- avaliar a capacidade do fornecedor para fornecer o produto/insumo na qualidade e quantidade solicitadas;

- assegurar-se, por meios documentais e/ou por auditorias, de que as regras de Boas Práticas e os requisitos legais sejam cumpridos;

- monitorar a qualidade dos produtos/insumos adquiridos, por meio de critérios previamente estabelecidos, e manter os registros destas avaliações, com o objetivo de assegurar que todos os produtos/insumos recebidos atendam às especificações estabelecidas por meio dos documentos formais.

O POP de qualificação de fornecedores pode ter anexos contendo roteiros de qualificação de determinados fornecedores de produto/insumo, de forma a auxiliar no processo de qualificação.

A efetivação da qualificação para a compra deve ser documentada, e os registros correspondentes devem ser mantidos junto com os registros das verificações e monitoramentos periódicos necessários para que cada fornecedor mantenha seu status "qualificado", conforme definido em POP.

Após a aquisição, os dispositivos médicos devem ser avaliados quanto aos parâmetros de análise e aceitação estabelecidos pelo banco de células e tecidos antes de entrarem em uso, para assegurar que os requisitos de qualidade previamente especificados e a conformidade com a legislação sanitária foram atendidos. Essas avaliações podem incluir critérios visuais, condições de transporte, critérios documentais (como a análise do certificado de conformidade de determinado insumo, emitido pelo fabricante) e laboratoriais, conforme definido para cada produto pelo banco de células e tecidos.

Ao receber o dispositivo médico, o banco de células e tecidos deve, no mínimo e conforme aplicável:

- registrar, para cada dispositivo médico: o tipo, o fabricante, o número do lote, a data do recebimento pelo banco de células e tecidos e a data de validade;

- analisar documentos (certificados, notas etc.) que comprovem a adequação dos materiais recebidos em relação ao pedido, verificando se cumprem as especificações aprovadas;

- analisar datas de vencimento, número de lote, defeitos e eventuais alterações das instruções do fabricante (bulas);

- inspecionar meticulosamente as embalagens danificadas para detectar possíveis materiais afetados;

- colocar em quarentena física ou administrativa os materiais críticos como, por exemplo, soluções estéreis, sistemas de bolsas de sangue e reagentes, imediatamente após sua recepção e até a aprovação do seu uso;

- assegurar, em caso de situação de quarentena física, o armazenamento em zonas separadas, claramente definidas, e com acesso restrito ao pessoal autorizado;

- usar etiquetas de diferentes cores ou outros mecanismos para indicar a situação do material recebido, diferenciando claramente os materiais já aprovados, reprovados e os que estão em quarentena; e

- se for utilizado um sistema ou mecanismo que substitua a quarentena física (por exemplo, uma quarentena administrativa por meio de um sistema informatizado) este deve proporcionar uma segurança equivalente.

Meios e soluções de preservação e criopreservação

Ao adquirir meios e soluções de preservação e criopreservação de células/tecidos de farmácias de manipulação, o banco deve se certificar, durante o processo de qualificação de fornecedores, que a farmácia (além de cumprir as demais exigências legais):

- é capaz de fornecer produtos magistrais estéreis, apirogênicos e produzidos a partir de matéria-prima de grau farmacêutico;

- possui Licença Sanitária/Alvará vigente para manipulação de preparações magistrais estéreis e oficinais estéreis (RDC nº 67, de 08 de outubro de 2007, e Formulário Nacional da Farmacopeia Brasileira 2ª ed. Revisão 02, de 2012, ou outros que vierem a substituí-los); e

- possui Autorização de Funcionamento de Empresa (AFE) habilitada a manipulação de estéreis.

O grau de pureza necessário aos componentes das soluções utilizadas durante processamento, preservação e criopreservação celular para uso terapêutico ou em pesquisa clínica corresponde ao “grau farmacêutico” ou “grau clínico”, ou em inglês, “pharmaceutical grade” ou “clinical grade”. Isso visa garantir que os insumos são produzidos sob condições de controle fabril adequadas à utilização em seres humanos.

Insumos de grau de pureza “P.A.” (reagentes analíticos), assim como materiais que explicitam em rótulo, bula ou embalagem a proibição ou inadequação para uso em humanos, ou que mencionem os alertas “apenas para uso *in vitro*” ou “apenas para pesquisa” não devem compor as soluções utilizadas durante o processamento nem as soluções preservantes/crioprotetoras, pois insumos com o grau de pureza adequado são disponíveis no mercado nacional.

Meios de cultura para testes microbiológicos de controle de qualidade de produto

A análise visual dos meios, no recebimento de cada carga, deve inclui a checagem de sinais de deterioração ou contaminação, turvação, mudança de cor, desidratação entre outros.

Para os frascos de hemocultura comerciais em testes microbiológicos de controle de qualidade do **produto celular** (registrados na Anvisa, como por exemplo, BACT/ALERT® ou BACTEC™), deve-se verificar, por meio de certificados (Certificado de Análise - CoA) e/ou bulas emitidos pelo fabricante, a realização de testes de adequação dos meios de cultura, incluindo o controle de esterilidade e os testes de promoção de crescimento. Uma vez que os testes de adequação dos frascos/meios de cultura tenham sido realizados pelo fabricante conforme os métodos

compendiais, não é obrigatório que o laboratório usuário repita esses testes, desde que as condições de transporte e armazenamento estejam documentadas e de acordo com os requisitos do fabricante, garantindo a conformidade da vida útil do meio de cultura.

Para os meios de cultura preparados *in-house*, o laboratório que os preparou deve efetuar os testes de adequação dos meios de cultura: controle de esterilidade e testes de promoção de crescimento, anteriormente ao uso do lote produzido.

Os relatórios dos testes de adequação dos meios de cultura devem ser analisados para cada lote de frascos de hemocultura comerciais adquirido ou para cada lote de meio de cultura produzido *in-house*, a fim de constatar a esterilidade do meio e a capacidade de promover o crescimento dos microrganismos pretendidos (de acordo com a legislação vigente), incluindo bactérias aeróbias e anaeróbias (por exemplo: *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Clostridium sporogenes*, *Bacillus subtilis*) e fungos, como leveduras (*Candida albicans*) e fungos filamentosos (gênero *Aspergillus*). Além disso, é recomendável que os testes de adequação dos meios de cultura sejam estendidos a microrganismos específicos, conhecidos por serem potenciais contaminantes dos respectivos tecidos ou células, cujas transmissões/infecções podem ser consideradas relevantes.

Se o frasco do meio de cultivo comercial não discriminar, em sua bula, a indicação e validação (realizada pelo fabricante) para identificação de algum dos microrganismos exigidos, por exemplo, fungos filamentosos – gênero *Aspergillus* (*A. brasiliensis ou A. niger*), é aceitável que o próprio usuário realize a validação/testes de adequação do meio de cultura para identificação do microrganismo faltante, com base em publicações científicas comprovadas e compêndios oficiais.

Os ensaios de promoção de crescimento/validação de testes microbiológicos de controle de qualidade devem ser realizados conforme as determinações de compêndios oficiais. Isso envolve inocular, separadamente, tubos de cada meio com um volume de inóculo contendo, no máximo, 100 UFC de cada cepa microbiana e incubar conforme as condições especificadas para cada meio. Durante validação, particularmente para determinar o limite de detecção, o teste é realizado usando a preparação deliberadamente contaminada em diferentes graus do microrganismo. Os resultados dos testes de promoção de crescimento, obtidos para cada duplicata ensaiada, devem estar descritos no respectivo relatório.

Farmacopeia Brasileira. 5.5.3.2 Ensaios Microbiológicos para Produtos Estéreis > 5.5.3.2.1 Teste de Esterilidade (especialmente ver "Padronização do Inóculo", "Esterilidade" e "Promoção de crescimento");

European Pharmacopoeia. 2.6.1. *Sterility*; 2.6.27. *Microbiological Control of Cellular Products*.

EDQM. Chapter 11 Principles of microbiological testing. In: Guide to the quality and safety of tissues and cells for human application. 5th Ed., 2022.

Outras monografias/referências em suas versões mais atuais devem/podem ser empregadas, conforme aplicável.

O "grau de pureza" das substâncias integrantes de soluções que entram em contato com as células e com os tecidos deve ser atestado exclusivamente pelo fabricante do insumo, não

sendo aceitável para este fim atestados ou declarações emitidos e assinados pela própria farmácia de manipulação.

Os certificados de análise, laudos e fichas técnicas de segurança do produto, emitidos pelos respectivos fornecedores (fabricante ou importador) para cada lote, podem ser utilizados para comprovar os parâmetros de qualidade dos produtos e insumos adquiridos, como laudos que atestem a condição de apirogenicidade e esterilidade. Além disso, as farmácias de manipulação são responsáveis por realizar o controle de qualidade dos insumos utilizados e dos produtos magistrais fornecidos, com o objetivo de verificar a conformidade das matérias primas, materiais de embalagem e do produto acabado com as especificações estabelecidas (RDC nº 67, de 2007).

Para materiais que entram em contato direto com o nitrogênio líquido (como, por exemplo, hastes de vitrificação de embriões), o estabelecimento deve manter cópias de laudo que atestem a realização de testes de resistência dos materiais a temperaturas ultrabaixas.

Uso de produtos/insumos não regularizados junto à Anvisa (como aqueles classificados como RUO)

Quando um produto/insumo essencial para o processamento, preservação ou criopreservação de células e tecidos, bem como um componente de um procedimento de ensaio por metodologia *in-house,* não possui equivalente disponível no mercado que seja regularizado junto à Anvisa, ele pode ser utilizado mediante qualificação pelo banco de células e tecidos ou por um laboratório terceirizado, com base em parâmetros de aceitação estabelecidos, em conformidade com os critérios de qualidade e segurança.

Exemplos desses critérios são, conforme aplicável: identidade/caracterização, resistência/adequação às condições de uso pretendido, grau de pureza apropriado ao uso pretendido, biocompatibilidade, esterilidade e apirogenicidade.

Isso posto, podem ser utilizados, na condição e para os fins mencionados, materiais de uso laboratorial geral e reagentes isolados comercializados como insumos para fabricação de produtos, bem como outros rotulados internacionalmente como *Research Use Only* (RUO), *Analytic Specific Reagent* (ASR) ou *Investigational Use Only* (IUO).

Como esses produtos não possuem uma aplicação clínica ou diagnóstica específica, não são passíveis de registro ou notificação junto à Anvisa como dispositivos médicos. A responsabilidade por sua utilização é exclusivamente do banco de células e tecidos/laboratório, respeitando a regulamentação sanitária vigente.

ACONDICIONAMENTO E ARMAZENAMENTO

Os dispositivos médicos aos quais esta seção se aplique devem ser acondicionados e armazenados conforme as orientações do fabricante, disponíveis nos rótulos e nas instruções de uso, para evitar qualquer contaminação, perda de propriedade ou ocorrência de erros, garantindo a segurança e a qualidade das células e tecidos.

Devem existir POPs para o controle de entrada e saída dos dispositivos médicos em estoque, bem como para o acondicionamento e o armazenamento. É recomendável que o controle de entrada e saída siga o modelo *First expired, first out* (FEFO) ou “Primeiro a vencer, primeiro a

sair", onde os itens com data de validade mais próxima têm prioridade na ordem de despacho, independentemente de quando foram estocados.

Após expirada a data de validade dos dispositivos médicos, bem como dos demais produtos, não é permitida a adulteração ou a modificação dessa informação.

Os dispositivos médicos utilizados nas diversas atividades devem estar dispostos e organizados de forma racional nos setores e áreas, permitindo o uso pretendido e, quando aplicável, a realização de manutenções, procedimentos de limpeza e higienização, entre outros. Dependendo do produto, ele deve ser acondicionado e armazenado sob controle de temperatura, umidade e luminosidade, com monitoramento, avaliação e registro desse controle.

Alguns materiais adquiridos pelos bancos de células e tecidos, por exemplo, tubos cônicos, placas de Petri, ponteiras para pipetas, entre outros, que não são dispositivos médicos, são fornecidos em embalagens contendo grande quantidade.

Conforme especificado pelo fabricante, os materiais são estéreis até a abertura da embalagem. Portanto, orienta-se que:

- os materiais que entram em contato com as células e os tecidos devem ser adquiridos ou embalados pelo estabelecimento, preferencialmente em embalagem estéril individual; quando embalados pelo estabelecimento, esse procedimento deve acontecer em ambiente limpo;
- caso os materiais não estejam embalados individualmente, a abertura e o fechamento da embalagem devem ocorrer apenas em ambiente limpo.

Identificação de rótulos e etiquetas

Respeitando a legislação vigente de dispositivos médicos, os meios, soluções e reagentes passíveis de serem aliquotados, reconstituídos ou suplementados pelo banco de células e tecidos devem possuir a seguinte identificação no rótulo ou na etiqueta:

- nome do produto;
- concentração;
- número de lote (quando aplicável);
- data ou prazo de validade após preparação/reconstituição;
- informações referentes a riscos potenciais.

Outras informações, como a data de preparação, as condições de armazenamento e a identificação do técnico que realizou o procedimento, devem estar registradas em outro local, caso não constem no rótulo ou na etiqueta, para garantir a rastreabilidade do produto.

DEMAIS INSUMOS CRÍTICOS

Os insumos críticos utilizados, que não são regularizados como dispositivos médicos mas podem afetar direta ou indiretamente a segurança e a qualidade de células e tecidos fornecidos para uso terapêutico, como tubos cônicos, placas de Petri, ponteiras para pipetas, etiquetas do produto final, saneantes, entre outros, também devem atender ao disposto nos parágrafos anteriores relativos à qualificação de fornecedores, avaliação antes do uso, acondicionamento (embalagem e rotulagem) e armazenamento.

METODOLOGIA *IN-HOUSE* E MÉTODOS DESCRITOS EM COMPÊNDIOS OFICIAIS

Metodologia própria *(in-house*) refere-se aos meios e soluções que entram em contato com as células e tecidos, bem como aos reagentes e sistemas analíticos, desenvolvidos e validados pelo banco de células e tecidos ou por um serviço terceirizado exclusivamente para uso próprio, por exemplo, em apoio diagnóstico ou em controle de qualidade de produto. As metodologias *in-house* devem estar descritas em POPs, com os devidos registros, incluindo, no mínimo:

- a descrição das etapas do processo;
- a especificação e a sistemática de aprovação dos insumos, matérias-primas, materiais, meios, soluções, reagentes e demais produtos médicos a serem utilizados;
- a sistemática de validação, sendo que os métodos desenvolvidos ou modificados pelo próprio estabelecimento devem ser validados para demonstrar a adequação ao seu propósito;
- os resultados das validações, com evidências documentadas de atendimento às especificações e características de segurança, qualidade e eficácia predeterminadas; e
- o preparo e o controle de qualidade das soluções, meios, reagentes e outros produtos produzidos.

De acordo com a legislação específica de bancos de células e tecidos e demais normativas aplicáveis, a opção pelo uso de metodologia *in-house* implica que o banco/laboratório é responsável por:

- qualificar os materiais e insumos utilizados;
- validar do método;
- capacitar e treinar o pessoal envolvido na validação e interpretação dos resultados;
- implementar os controles necessários para assegurar a qualidade e o gerenciamento dos riscos inerentes à atividade laboratorial, garantindo resultados confiáveis aos receptores do produto terapêutico;
- especificar a utilização de metodologia *in-house* nos laudos laboratoriais emitidos.

De acordo com a legislação vigente, é proibido o uso de metodologia própria (*in-house*) para a realização dos testes de triagem laboratorial de doador de células e de tecidos. Ou seja, os

testes laboratoriais para detecção de marcadores para as infecções transmissíveis pelo sangue devem ser realizados exclusivamente com produtos para diagnóstico *in vitro* registrados na Anvisa para a finalidade de triagem de doadores de sangue/células e/ou tecidos.

No caso do uso de métodos descritos em compêndios oficiais, deve-se consultar a edição e atualização mais recente da Farmacopeia Brasileira, no que refere aos métodos gerais e às monografias de insumos farmacêuticos, medicamentos e outros produtos sujeitos à vigilância sanitária. As normas e especificações estabelecidas na Farmacopeia Brasileira devem ser atendidas, sendo que, na ausência de monografia oficial e métodos gerais na edição mais recente, será permitida a adoção de monografia oficial de códigos farmacêuticos estrangeiros, conforme disposto em normas específicas.

A **Farmacopeia Brasileira** pode ser acessada e consulta por meio do sítio eletrônico da Anvisa, em *hotsite* específico:

<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/farmacopeia/farmacopeia-brasileira> Acesso em 26 mar. 2025.

CONTROLE DE PRODUTOS NÃO CONFORMES

Além das análises de cada lote e remessa dos dispositivos médicos/insumos recebidos, antes da sua utilização na rotina de trabalho, o estabelecimento deve monitorar o desempenho dos dispositivos médicos e insumos durante toda sua utilização. Por exemplo, no caso de reagentes e kits diagnósticos utilizados em testes laboratoriais, o monitoramento de desempenho também é realizado por meio da avaliação dos resultados dos controles de qualidade interno e externo.

Nesse contexto, tem-se que, em quaisquer das etapas do gerenciamento de dispositivos médicos e demais insumos críticos, a detecção de não conformidades requer a intervenção das áreas de controle de qualidade e de garantia de qualidade e de demais áreas envolvidas no processo de recebimento ao uso dos respectivos produtos.

Em caso de detecção de produtos não conformes, deve-se seguir o fluxo de tratamento de não conformidades, mediante procedimentos escritos e aprovados. A investigação, quando necessária, pode contar com o apoio do fornecedor e deve se estender a outros processos associados à falha ou discrepância. As discussões entre os envolvidos, bem como todas as conclusões e providências tomadas, devem ser registradas. É importante também que, quando necessário, o estabelecimento notifique o órgão regulador.

No caso de não conformidades em materiais não críticos, deve-se definir se o produto será descartado, liberado para uso sem restrições ou liberado para uso com desvios, ou seja, produtos que, apesar de não atenderem a todos os critérios de aceitação, podem ser utilizados por não apresentarem risco. Também deve-se definir quem está autorizado a liberar eventuais produtos não conformes.

REFERÊNCIAS

AGÊNCIA BRASILEIRA DE DESENVOLVIMENTO INDUSTRIAL – ABDI; AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA – Anvisa; SERVIÇO BRASILEIRO DE APOIO ÀS MICRO E PEQUENAS EMPRESAS – Sebrae. **Manual de registro e cadastramento de materiais de uso em saúde.**

Série Tecnologia de Produtos para a Saúde. Gerência-Geral de Tecnologia de Produtos para a Saúde – GGTPS/Anvisa. Brasília: ABDI/Anvisa/Sebrae, 2011. 306 p.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA – Anvisa. **Instrução Normativa - IN 101, de 30 de agosto de 2021.** Estabelece os critérios específicos para o agrupamento em famílias de materiais de uso em saúde para fins de registro e cadastramento.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA – Anvisa. **Manual para Regularização de Produtos para Diagnóstico *In Vitro* na Anvisa.** Brasília: Anvisa, 2016.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA – Anvisa. **Manual para Regularização de Equipamentos Médicos na Anvisa.** Brasília: Anvisa, 2021.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA – Anvisa. **Nota Técnica Conjunta nº 001/2016/**GEVIT/GGTPS/ANVISA GRECS/GGTES/ANVISA. Aplicação de produtos rotulados como RUO em metodologias *in-house* por laboratórios clínicos.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA – Anvisa. **Nota Técnica nº 2/2022/SEI/GSTCO/DIRE2/ANVISA.** Utilização de produtos para a saúde – soluções de Dimetilsulfóxido (DMSO), Hidroxietilamido (HES), entre outros – para preservação ou criopreservação de Células Progenitoras Hematopoéticas para transplante convencional (uso terapêutico ou pesquisa clínica). Atualiza e substitui a Nota Técnica nº 011/2016/GSTCO/GGMED/DIARE/ANVISA.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA – Anvisa. **RDC nº 156, de 11 de agosto de 2006.** Dispõe sobre o registro, rotulagem e reprocessamento de produtos médicos, e dá outras providências.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA – Anvisa. **Resolução RE nº 2.605, de 11 de agosto de 2006.** Estabelece a lista de produtos médicos enquadrados como de uso único proibidos de ser reprocessados.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA – Anvisa. **RE nº 2.606, de 11 de agosto de 2006.** Dispõe sobre as diretrizes para elaboração, validação e implantação de protocolos de reprocessamento de produtos médicos e dá outras providências.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA – Anvisa. **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.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA – Anvisa. **RDC nº 36, de 26 de agosto de 2015.** Dispõe sobre a classificação de risco, os regimes de controle de cadastro e registro e os requisitos de rotulagem e instruções de uso de produtos para diagnóstico *in vitro*, inclusive seus instrumentos e dá outras providências.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA – Anvisa. **RDC nº 511, de 27 de maio de 2021.** Dispõe sobre a admissibilidade de códigos farmacêuticos estrangeiros.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA – Anvisa. **RDC nº 512, de 27 de maio de 2021.** Dispõe sobre as Boas Práticas para Laboratórios de controle de qualidade.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA – Anvisa. **RDC nº 546, de 30 de agosto de 2021.** Dispõe sobre os requisitos essenciais de segurança e eficácia aplicáveis aos produtos para saúde.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA – Anvisa. **RDC nº 556, de 30 de agosto de 2021.** Dispõe sobre os requisitos para agrupamento de materiais de uso em saúde para fins de registro e notificação na Agência Nacional de Vigilância Sanitária e adota etiquetas de rastreabilidade para produtos implantáveis.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA – Anvisa. **RDC nº 751, de 15 de setembro de 2022.** Dispõe sobre a classificação de risco, os regimes de notificação e de registro, e os requisitos de rotulagem e instruções de uso de dispositivos médicos.

DOMANOVIĆ D, CASSINI A, BEKEREDJIAN-DING I *et al*. **Prioritizing of bacterial infections transmitted through substances of human origin in Europe**. Transfusion. 2017 May;57(5):1311-17. DOI: 10.1111/trf.14036.

EUROPEAN DIRECTORATE FOR THE QUALITY OF MEDICINES & HEALTHCARE – EDQM. **Principles of microbiological testing.** In: **Guide to the quality and safety of tissues and cells for human application.** Chapter 11, 5th Edition, 2022. <https://www.edqm.eu/en/guide-to-the-quality-and-safety-of-tissues-and-cells-for-human-application1>

UNITED STATES. American Association of Tissue Banks – AATB. **Guidance Document Microbiological Process Validation & Surveillance Program.** Nº 5, Version 2. Jul. 18, 2016. <https://www.aatb.org/sites/default/files/guidance-docs/AATB-Guidance-Document-No5-v2-07-18-16.pdf>

UNITED STATES. American Association of Tissue Banks – AATB. **Standards for Tissue Banking.** Also contains: Accreditation Policies and Guidance Documents. 14th ed. Jul. 31, 2022.

4.8. CAPÍTULO 12

BIOSSEGURANÇA E HIGIENE

A definição da amplitude das medidas de contenção a serem adotadas, correspondente ao nível de biossegurança para o trabalho em contenção, depende da avaliação de risco dos materiais biológicos a serem manipulados e dos agentes biológicos aos quais o operador será exposto. As medidas de contenção incluem instalações e equipamentos de proteção, complementados pela adoção de procedimentos e práticas-padrão, ou seja, pela presença de pessoal capacitado e treinado para a manipulação em contenção dos materiais biológicos.

Um estabelecimento que desempenhe as atividades essenciais de banco de células e tecidos é, fundamentalmente, categorizado como um estabelecimento que exige procedimentos padrão de Nível 2 de segurança biológica ou Nível de Biossegurança 2 (NB-2), devendo obedecer a um código específico de regras e práticas.

O NB-2 é exigido para o trabalho com agentes biológicos da classe de risco 2, os quais conferem risco moderado aos profissionais e ao ambiente, permitindo o trabalho de forma segura para o operador e para o meio ambiente.

Biossegurança: conjunto de medidas e procedimentos técnicos necessários para a manipulação de agentes e materiais biológicos, capaz de prevenir, reduzir, controlar ou eliminar riscos inerentes às atividades que possam comprometer a saúde humana, animal e vegetal, bem como o meio ambiente.

Diretrizes Gerais para o Trabalho em Contenção com Agentes Biológicos - Ministério da Saúde, 2010.

Agentes biológicos da classe de risco 2: incluem os agentes biológicos que provocam infecções no homem ou nos animais, cujo potencial de propagação na comunidade e de disseminação no meio ambiente é limitado, e para os quais existem medidas terapêuticas e profiláticas eficazes. Exemplos: retrovírus (incluindo HIV-1 e HIV-2, HTLV-1 e HTLV-2), classificados na classe de risco 2 apenas para sorologia; vírus da rubéola; agentes bacterianos, como *Staphylococcus* e *Streptococcus*.

Classificação de Risco dos Agentes Biológicos - Ministério da Saúde, 2010.

Nível de Biossegurança 2: adequado para qualquer trabalho que envolva sangue humano, líquidos corporais, células ou tecidos humanos onde a presença de um agente infeccioso pode ser desconhecida.

RDC nº 50 da Anvisa, de 21 de fevereiro de 2002.

Este capítulo trata, especificamente, das exigências e contenções para o NB-2.

CONTROLE DA SEGURANÇA BIOLÓGICA

A segurança biológica se dá em dois níveis principais, a contenção primária e a contenção secundária. A contenção primária refere-se à proteção dos profissionais contra a exposição aos agentes de risco, alcançada pelo uso de equipamentos de proteção individual (EPIs) e de

equipamentos de proteção coletiva (EPCs) apropriados, além da imunização como fator de proteção. A contenção secundária consiste na proteção do ambiente contra a exposição aos agentes de risco: inclui a adoção das Boas Práticas relacionadas à rotina de trabalho, conforme a classe de risco do agente manipulado; e a adequação da infraestrutura física do local de trabalho.

As regras e práticas de biossegurança e higiene devem ser claramente definidas pelo banco de células e tecidos. Os programas de prevenção em matéria de segurança, saúde e higiene, em conformidade com a regulamentação em vigor, devem ser estabelecidos e adaptados às diferentes necessidades do estabelecimento e de seus setores. Esses procedimentos devem ser elaborados por uma pessoa devidamente qualificada na área.

Nesse sentido, é importante que o profissional responsável pelo processamento das células e tecidos se envolva diretamente na elaboração e adoção de um manual de biossegurança que identifique perigos conhecidos e potenciais, especificando práticas e normas para eliminar ou minimizar esses perigos. Também é fundamental que o pessoal do laboratório e outros profissionais que adentrem as áreas laboratoriais, incluindo o pessoal da limpeza, recebam a formação necessária sobre o conteúdo dos manuais e de outros documentos relacionados à biossegurança. As instruções devem ser bem compreendidas e devidamente registradas (capacitações iniciais e periódicas). Idealmente, essa formação deve ser regularmente avaliada por meio de exercícios práticos e análise crítica.

As normas de biossegurança podem estar contidas em um manual de biossegurança ou em POPs, e pelo menos um exemplar dessas normas deve estar disponível nas áreas laboratoriais.

A seguir são expostos os conceitos mais importantes que devem ser mencionados nos documentos relativos às regras de biossegurança e higiene, para orientar as atividades de funcionamento e gestão de risco em um banco de células e tecidos.

Acesso

- As áreas de trabalho (administrativas e laboratoriais) devem ser separadas das áreas com fluxo de tráfego irrestrito dentro do edifício.
- Somente pessoal autorizado deve entrar nas áreas laboratoriais.
- As portas das áreas laboratoriais devem permanecer fechadas durante os procedimentos e trancadas ao final das atividades.
- Avisos explícitos sobre a classificação do nível de segurança biológica de cada sala, bem como as regras de higiene e os EPIs necessários, devem estar afixados na entrada das áreas administrativas e laboratoriais do estabelecimento.

As salas exclusivamente administrativas não são classificadas como de segurança biológica; no entanto, é importante que essas áreas sejam identificadas de acordo com a sua finalidade, com essa informação afixada nas entradas e saídas.

O símbolo internacional de risco biológico (Figura 1 deste capítulo) deve estar exposto nas portas das salas onde se manipulam as células e os tecidos. Os dizeres da ilustração são

meramente sugestivos; cada estabelecimento pode optar por incluir outras informações que considerar relevantes.

Figura 1. Símbolo de risco biológico e modelo de etiqueta (dizeres sugestivos) a ser afixada na entrada das salas laboratoriais.

Proteção individual

- Ao entrar nas áreas laboratoriais, deve-se sempre utilizar os EPIs necessários: jaleco, avental ou macacão de manga longa, gorro, máscara, luvas e protetores de calçados, entre outros, conforme definido pelo estabelecimento. Após o uso, as luvas devem ser removidas de forma asséptica e as mãos devem ser bem lavadas.

O uso exclusivo do módulo de fluxo unidirecional ou de uma sala classificada como ambiente limpo não garante a segurança do manipulador, que é assegurada pelo uso de uma cabine de segurança biológica (CSB) classe II, tipo A. Portanto, os trabalhos de processamento de material biológico no interior de uma sala limpa, sem a proteção da CSB, requerem paramentação mais rigorosa, a ser definida pelo banco de células e tecidos.

- Os EPIs devem ser armazenados em locais de fácil acesso e em quantidade suficiente para substituição imediata, segundo as exigências do procedimento ou em caso de contaminação ou dano.

Os EPIs incluem luvas, máscaras, protetores de barba, gorros, óculos de proteção, viseiras, jalecos ou aventais, macacões, protetores de calçados e botas, e atendem às seguintes indicações de uso:

Luvas – sempre que houver possibilidade de contato com material biológico (sangue, células e tecidos, secreções e excreções, e outros). Para manuseio direto de tecidos e células, devem ser usadas luvas de borracha ou plástico estéril e sem pó; esse tipo de luva também é obrigatório para qualquer manuseio em ambiente ISO 5. Para outras situações, são aceitáveis luvas de borracha ou plástico não estéril e sem pó. Luvas de proteção para temperaturas muito baixas, de punho longo, e de material impermeável e não combustível, devem ser usadas ao manipular nitrogênio ou materiais em tanques de nitrogênio.

Máscaras, protetores de barba, gorros, óculos de proteção, viseiras ou outros dispositivos de proteção ocular – durante os procedimentos em que haja possibilidade de respingo de sangue,

outros fluidos corporais ou substâncias químicas (por exemplo, na manipulação de nitrogênio líquido), nas mucosas da boca, nariz e olhos do profissional, além de impactos de objetos ou exposição a raios ultravioleta artificiais.

Jalecos, aventais, macacões de manga longa – durante procedimentos com possibilidade de contato com material biológico, inclusive em superfícies contaminadas.

Protetores de calçados, botas – proteção dos pés durante a realização de procedimentos com possibilidade de respingo de sangue, outros fluidos corporais e substâncias químicas (por exemplo, durante a manipulação de nitrogênio líquido), além de impactos de objetos.

Obs.: As vestimentas adequadas para uso em ambientes limpos são discutidas no **Capítulo 10** deste guia.

- Todo o pessoal, incluindo o pessoal de limpeza, que realize o seu trabalho em instalações de criopreservação, onde estão presentes recipientes criogênicos com nitrogênio líquido ou gasoso, ou qualquer outro fluido ou gás a baixa temperatura, deve ser devidamente informado sobre o risco de anóxia e queimaduras associadas à presença e manipulação desses fluidos ou gases liquefeitos.

- É proibido utilizar roupa de proteção laboratorial fora do laboratório (em cantina, cafeteria, escritórios, biblioteca, salas de convivência etc.).

- Sandálias, chinelos e outros tipos de calçados abertos não devem ser utilizados.

- Não devem ser usados adornos, como anéis, alianças, colares e brincos, que possam ficar presos nos equipamentos, cair sobre o material manipulado, ou ser contaminados por materiais infectantes. Da mesma forma, equipamentos de uso pessoal (tablets, notebooks, celulares) e plantas devem permanecer fora das instalações laboratoriais.

- O cabelo longo deve ser preso de modo que não entre em contato com as mãos, materiais biológicos, recipientes ou equipamentos.

- É proibido comer, beber, fumar e maquiar-se nas áreas laboratoriais, bem como guardar comidas e bebidas nesses locais.

- A roupa de proteção utilizada nas áreas técnicas não deve ser guardada junto com as roupas normais ou com a paramentação limpa e esterilizada. A paramentação utilizada nas áreas laboratoriais pode ser pendurada em cabideiros ou colocada em escaninhos próprios durante a ausência do profissional, como nas idas às áreas administrativas, paradas para hidratação e almoço etc.

Normas

- É recomendável que pessoas suscetíveis a infecções, como as imunocomprometidas ou imunodeprimidas, não tenham acesso ao laboratório. Cabe ao profissional responsável analisar cada circunstância e tomar a decisão final sobre quem deve entrar ou trabalhar no laboratório.

- É terminantemente proibido pipetar com a boca ou colocar qualquer material na boca.

- O uso de luvas descartáveis deve ser restrito ao laboratório, e elas não devem ser lavadas ou reutilizadas.

- Não se deve tocar superfícies como teclados, telefones e maçanetas usando luvas de procedimentos.

- Todos os procedimentos técnicos devem ser efetuados de forma a minimizar a formação de aerossóis e gotículas.

- Qualquer derramamento ou acidente deve ser notificado à pessoa responsável. Acidentes ou incidentes que resultem em exposição a agentes biológicos ou materiais biológicos potencialmente patogênicos devem ser imediatamente notificados ao profissional responsável, e os profissionais envolvidos devem ser encaminhados para avaliação médica, vigilância e tratamento. Devem ser mantidos registros por escrito desses episódios e das providências adotadas.

Para saber mais sobre os procedimentos indicados em caso de exposição a material biológico, recomenda-se a leitura do ***Manual de Condutas – Exposição Ocupacional a Material Biológico: Hepatite e HIV*** **- Ministério da Saúde**, Brasília, 2000 ou versão mais atual.

Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_condutas_hepatite_hiv.pdf>. Acesso em 20 de fev. 2025.

- Devem ser elaborados e, quando necessário, postos em prática, POPs para limpeza de substâncias derramadas e para situações em caso de acidentes com materiais biológicos.

- Os documentos escritos que saírem das salas laboratoriais precisam ser protegidos de contaminação dentro do laboratório.

- As áreas de trabalho devem ser organizadas e limpas, sem materiais que não sejam pertinentes às suas atividades.

Higienização das mãos

A higienização das mãos é a medida individual mais simples e menos dispendiosa para prevenir a propagação de infecções.

Devem ser utilizadas luvas apropriadas para manipular materiais que apresentem riscos biológicos; contudo, isso não elimina a necessidade de o pessoal do laboratório lavar as mãos regularmente e de forma correta. As mãos devem ser lavadas antes do início dos trabalhos no laboratório, após manipular materiais com riscos biológicos e ao sair do laboratório.

O **Manual de Referência Técnica para Higiene das mãos, da Anvisa**, traz orientações relevantes sobre o tema. Este e outros materiais, incluindo vídeos, cursos e cartazes sobre o tema, estão disponíveis no Portal da Agência, em:

<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/servicosdesaude/prevencao-e-controle-de-infeccao-e-resistencia-microbiana/higienizacao-das-maos-1> Acesso em 20 de fev. 2025.

PROGRAMA DE CONTROLE MÉDICO DE SAÚDE OCUPACIONAL – PCMSO

O PCMSO é um programa obrigatório que deve ser elaborado e implementado por todos os empregadores que admitam trabalhadores como empregados. Foi legalmente estabelecido pela Consolidação das Leis do Trabalho (CLT), por meio da Norma Regulamentadora 7 (NR 7) do Ministério do Trabalho, com o objetivo de promover e preservar a saúde dos trabalhadores.

As diretrizes básicas para a implementação do PCMSO pelos estabelecimentos de saúde encontram-se normatizadas pela Portaria nº 485, de 11 de novembro de 2005, do Ministério do Trabalho, que aprova a Norma Regulamentadora 32 (NR 32).

Dentro desse programa, a imunização é uma medida relevante para prevenir a contaminação dos profissionais que atuam nos estabelecimentos de saúde – especialmente as vacinas contra hepatite B, difteria e tétano previstas na NR 32, além de outras que constarem no PCMSO elaborado pelo banco de células e tecidos. O programa de vacinação deve ser oferecido gratuitamente a todos os trabalhadores do estabelecimento.

O banco de células e tecidos, seguindo as diretrizes básicas previstas na NR 32, pode elaborar seu próprio PCMSO ou terceirizar a sua elaboração e implementação a empresas especializadas em medicina do trabalho.

Sugere-se que os seguintes documentos e condições relacionados ao PCMSO sejam verificados pelo inspetor sanitário:

- contrato formal de terceirização com empresa especializada em medicina do trabalho, se for o caso;

- análise do documento do PCMSO elaborado e sua vigência: verificação quanto à sua efetividade perante as atividades realizadas pelo banco de células e tecidos, considerando os riscos ocupacionais identificados e classificados pelo Programa de Gerenciamento de Riscos (PGR). O PCMSO deve referir e contemplar, do ponto de vista da saúde ocupacional, todas as ações e cuidados relacionados às atividades realizadas, e não deve fazer menção a atividades não realizadas. O documento deve conter o nome legível e a assinatura de seu elaborador;

- registros referentes à efetivação do PCMSO, incluindo os atestados de saúde ocupacional (ASO) inicial e periódico de cada colaborador, conforme previsto no programa. O estabelecimento deve manter, ao menos, cópia dos laudos dos exames realizados, incluindo os laboratoriais, e dos comprovantes de vacinação (em dia), não sendo recomendada apenas a manutenção da transcrição dos laudos.

PROGRAMA DE GERENCIAMENTO DE RISCOS – PGR

O banco de células e tecidos deve implementar o gerenciamento de riscos ocupacionais em suas atividades, de forma a constituir um Programa de Gerenciamento de Riscos – PGR.

O PGR substituiu o Programa de Prevenção de Riscos Ambientais (PPRA). Enquanto o PPRA (NR 9) se restringia ao gerenciamento de riscos físicos, biológicos e químicos, o PGR (Norma

Regulamentadora 1 (NR 1), Disposições Gerais e Gerenciamento de Riscos Ocupacionais) é mais abrangente, considerando também os riscos ergonômicos e de acidentes ou mecânicos, com foco mais amplo na segurança e saúde ocupacional.

O PGR pode ser atendido por sistemas de gestão, desde que cumpram as exigências previstas nos termos da NR 1 e da Norma Regulamentadora 17 (NR 17), bem como de demais dispositivos legais de segurança e saúde no trabalho. Conforme dispõe a NR 1, o PGR do estabelecimento deve contemplar ou estar integrado com planos, programas e outros documentos previstos na legislação de segurança e saúde no trabalho, para:

- evitar os riscos ocupacionais que possam ser originados no trabalho;
- identificar e avaliar os perigos e possíveis lesões ou agravos à saúde do trabalhador – "inventário geral de riscos" ocupacionais relacionados aos agentes físicos, químicos, biológicos, ergonômicos e mecânicos, indicando o nível de risco;
- classificar os riscos ocupacionais para determinar a necessidade de adoção de medidas de prevenção;
- implementar medidas de prevenção, e acompanhar o controle dos riscos ocupacionais – "plano de ação".

O banco de células e tecidos deve considerar as particularidades de suas condições de trabalho, nos termos da NR 1 e da NR 17, para mais informações sobre o PGR.

Segundo a NR 1, a avaliação dos riscos ocupacionais deve ser atualizada continuamente e revista a cada 2 (dois) anos – ou em até 3 (três) anos, no caso de organizações com certificações em sistema de gestão de Segurança e Saúde no Trabalho (SST) –, ou em prazo inferior nas seguintes situações:

- após implementação das medidas de prevenção, para avaliação de riscos residuais;
- após inovações e modificações nas tecnologias, ambientes, processos, condições, procedimentos e organização do trabalho que impliquem em novos riscos ou modifiquem os riscos existentes;
- quando identificadas inadequações, insuficiências ou ineficácias das medidas de prevenção;
- na ocorrência de acidentes ou doenças relacionadas ao trabalho;
- quando houver mudança nos requisitos legais aplicáveis.

Os resultados do processo de levantamento de perigos e avaliação de riscos devem ser comunicados a todos os trabalhadores envolvidos. Além disso, o registro histórico das exposições de todos os trabalhadores deve ser realizado e mantido, quando aplicável, juntamente aos registros das medidas necessárias tomadas em face da exposição, para que problemas futuros de saúde possam ser analisados e gerenciados com base em informações reais de exposição.

Risco ergonômico e psicossocial

O risco ergonômico e psicossocial refere-se à probabilidade de exposição a agentes ergonômicos, que são os fatores que podem interferir nas características psicofisiológicas do trabalhador, causando desconforto ou afetando sua saúde. Esse risco pode ocasionar doenças como varizes de membros inferiores, hemorroidas, distúrbios osteomusculares relacionados ao trabalho (DORTs) – lombalgias, tendinites etc. –, distúrbios do sono, irritabilidade, alterações no funcionamento gastrointestinal e doenças mentais relacionadas ao trabalho.

São exemplos de risco ergonômico: postura inadequada no trabalho; ausência de planejamento; ritmo excessivo; atos repetitivos; mobiliário impróprio; equipamentos, condições ambientais dos postos de trabalho e organização do trabalho inadequados, entre outros.

Procedimentos para minimizar o risco ergonômico

A implementação da NR 17 visa minimizar o risco ergonômico, estabelecendo parâmetros que permitem adaptar as condições de trabalho às características psicofisiológicas dos trabalhadores, proporcionando-lhes o máximo de conforto, segurança e desempenho eficiente.

a) Organizar o ambiente de trabalho:

- o posto de trabalho deve ser planejado ou adaptado para a posição sentada, sempre que possível;
- a altura e as características da superfície de trabalho devem ser compatíveis com o tipo de atividade;
- os postos de trabalho devem ser organizados de forma a evitar deslocamentos e esforços adicionais.

b) Realizar planejamento das atividades diárias.

c) Trabalhar preferencialmente em equipe.

d) Proporcionar à equipe de trabalho capacitações periódicas.

e) Instituir pausas e rodízios sistemáticos de tarefas, principalmente em trabalho repetitivo.

CONTROLE DE VETORES E PRAGAS

O controle de vetores e pragas deve ser realizado por empresas especializadas, com licenciamento sanitário e ambiental, conforme disposições da RDC nº 622, de 09 de março de 2022, que dispõe sobre o funcionamento de empresas especializadas na prestação de serviço de controle de vetores e pragas urbanas.

Durante a inspeção, sugere-se ao inspetor verificar:

- Contrato formal de terceirização, firmado com empresa especializada, e sua vigência.

- Licenciamento sanitário e ambiental da empresa terceirizada e sua vigência. As cópias dos documentos de licenciamento devem ser mantidas pelo banco de células e tecidos ou estar facilmente acessíveis, quando requeridas.

- Registros comprovando a execução do serviço, conforme previsto em contrato e obedecendo à frequência definida, contendo, no mínimo:

a) nome e endereço do cliente, neste caso o banco de células e tecidos;

b) pragas-alvo e salas/áreas relacionadas;

c) data de execução do serviço;

d) prazo de assistência técnica dos serviços, escrito por extenso, por praga(s)-alvo;

e) grupo químico, nome e concentração do(s) produto(s) utilizado(s) em cada área do estabelecimento;

f) orientações pertinentes ao serviço executado;

g) nome legível do responsável técnico da empresa prestadora do serviço, número de registro no conselho de classe correspondente e assinatura;

h) número do telefone do Centro de Informação Toxicológica;

i) identificação da empresa especializada prestadora do serviço: razão social, nome fantasia, endereço, telefone e números das licenças sanitária e ambiental, com seus respectivos prazos de validade.

ÁGUA PARA CONSUMO HUMANO

A Portaria de Consolidação nº 5 do Ministério da Saúde, de 03 de outubro de 2017, dispõe sobre os procedimentos de controle e vigilância da qualidade da água para consumo humano e seu padrão de potabilidade (Seção II do Capítulo V). Além disso, determina que os órgãos de Vigilância Sanitária municipais são responsáveis por controlar as análises conforme o tipo de abastecimento. Complementarmente, a Portaria nº 888, publicada pelo Ministério da Saúde em 07 de maio de 2021, define os padrões de potabilidade da água para consumo humano, substituindo os padrões definidos no Anexo XX da Portaria de Consolidação nº 05, de 2017.

Água para consumo humano é a água potável destinada à ingestão, preparação e produção de alimentos e à higiene pessoal, independentemente de sua origem. Vigilância da qualidade da água para consumo humano refere-se ao conjunto de ações adotadas regularmente pela autoridade de saúde pública para verificar o atendimento à Portaria, considerados os aspectos socioambientais e a realidade local, a fim de avaliar se a água consumida apresenta risco à saúde humana.

O banco de células e tecidos deve seguir, no que se aplica, a Portaria de Consolidação nº 5, bem como a legislação estadual, distrital e municipal complementar que rege o assunto.

Durante a inspeção, sugere-se ao inspetor verificar os registros das análises laboratoriais da água, conforme discriminado em POP (tipos de análise – microbiológicas, físico-químicas,

amostragem, periodicidade etc.). As análises devem ser realizadas após a limpeza do reservatório ou rede de abastecimento e a periodicidade deve ser definida de acordo com a validade do serviço prestado pela empresa que realizou a limpeza do reservatório/caixa d'água.

PLANO DE GERENCIAMENTO DE RESÍDUOS DE SERVIÇOS DE SAÚDE – PGRSS

Exigido pela RDC nº 222, de 28 de março de 2018, que regulamenta as Boas Práticas de Gerenciamento dos Resíduos de Serviços de Saúde (RSS), o PGRSS deve ser implementado pelo banco de células e tecidos, na figura de gerador de RSS.

O gerenciamento dos RSS abrange todas as etapas de planejamento dos recursos físicos, materiais e da capacitação dos recursos humanos envolvidos. O PGRSS é o documento que descreve todas as ações relativas ao gerenciamento dos resíduos de serviços de saúde, observadas suas características e riscos. Ele contempla aspectos referentes à geração, identificação, segregação, acondicionamento, coleta, armazenamento, transporte, destinação e disposição final ambientalmente adequada, além das ações de proteção à saúde pública, do trabalhador e do meio ambiente.

O responsável técnico do banco de células e tecidos pode ser o responsável pela elaboração, implantação e supervisão das etapas do PGRSS, além de avaliar a aplicação do plano, conforme as disposições da RDC nº 222, de 2018, ou outra que vier a substitui-la.

O PGRSS deve incluir também a corresponsabilidade entre o estabelecimento gerador de resíduos e a empresa terceirizada para o tratamento dos RSS. Dessa forma, em caso de sinistro, ambas as partes serão responsabilizadas.

Os resíduos comuns a um banco de células e tecidos são, via de regra, classificados nos grupos A (subgrupo A1 e A4, conforme aplicável) – *resíduos com a possível presença de agentes biológicos que, por suas características, podem apresentar risco de infecção*, B – *resíduos químicos*, D – *resíduos que não apresentam risco biológico, químico ou radiológico à saúde ou ao meio ambiente, podendo ser equiparados aos resíduos domiciliares,* e E – *resíduos perfurocortantes*.

Exemplos de resíduos por grupo, segundo a RDC nº 222/2018 da Anvisa e a Resolução Conama 358/2005:

Grupo A1: bolsas contendo sangue ou hemocomponentes rejeitadas por contaminação, má conservação ou com prazo de validade vencido, e aquelas oriundas de coleta incompleta, bem como aquelas descartadas por motivo diverso (cura ou óbito do paciente, por exemplo); sobras de amostras de laboratório contendo sangue ou líquidos corpóreos, recipientes e materiais resultantes do processo de assistência à saúde contendo sangue ou líquidos corpóreos na forma livre; meios de cultura e instrumentos utilizados para transferência, inoculação ou mistura de culturas; resíduos de laboratório de manipulação genética;

Grupo A4: sobras de amostras de laboratório e seus recipientes contendo urina, fezes e secreções; peças anatômicas (órgãos e tecidos) e outros resíduos provenientes de procedimentos cirúrgicos; bolsas de sangue vazias ou com volume residual pós-transfusão. Os resíduos do subgrupo A4 não necessitam de tratamento prévio.

Grupo B: medicamentos como os produtos hormonais; produtos antimicrobianos; resíduos de saneantes e desinfetantes; efluentes dos equipamentos automatizados utilizados em análises clínicas; outros produtos considerados perigosos (tóxicos, corrosivos, inflamáveis e reativos);

Grupo C: rejeitos radioativos ou contaminados com radionucleotídeos;

Grupo D: resíduos recicláveis e comuns, provenientes em sua maioria das áreas administrativas, vestiários e sanitários, consultórios (para consultas clínicas, sem exames), refeitórios, entre outros;

Grupo E: lâminas de bisturi, agulhas, escalpes, ampolas de vidro, vidrarias em geral etc. Esses resíduos devem ser dispensados em recipientes rígidos, resistentes à punctura, ruptura e vazamento, com tampa e devidamente identificados. É expressamente proibido manipular ou esvaziar esses recipientes.

Particularidades do centro de reprodução humana assistida

Caso o CRHA trabalhe com materiais positivos/reagentes nos testes de triagem para marcadores de doenças transmissíveis pelo sangue, poderá optar por dois destinos para os resíduos contaminados:

- frascos contendo sêmen, líquido folicular ou oócitos contaminados podem ser esvaziados na rede coletora de esgotos com tratamento, desde que haja consentimento formalizado da empresa de saneamento competente. Os frascos vazios ou com volume residual são classificados como grupo A4;
- frascos descartados sem serem previamente esvaziados devem ser classificados como grupo A1.

Em situações excepcionais, quando houver resíduos de origem desconhecida, é necessário avaliar suas características quanto à periculosidade e identificar os possíveis riscos associados. Isso permitirá a adoção de medidas adequadas de segregação e controle.

Sugestões de documentos e condições relacionadas ao PGRSS que devem ser verificados pelo inspetor sanitário:

- análise do PGRSS elaborado e sua vigência: verificar a efetividade do plano em relação às atividades realizadas e aos resíduos gerados pelo banco de células e tecidos. O PGRSS deve mencionar e contemplar todos os resíduos gerados, e não deve fazer menção aos resíduos que não são gerados. Além disso, deve conter o nome legível, o número de registro no conselho de classe (verificar também a existência de ART) e a assinatura do responsável pela sua elaboração e implantação;
- registros de capacitação, inicial e sequencial, dos funcionários: verificar se os funcionários foram devidamente capacitados para conhecer e cumprir o PGRSS;
- presença, de sacos e recipientes apropriados: verificar se nas instalações do banco de células e tecidos há sacos e recipientes adequados para o acondicionamento dos resíduos gerados, conforme o tipo de cada substância. O inspetor deve também verificar

se a descrição sobre segregação de resíduos do PGRSS está em conformidade com a legislação vigente;

- existência de área para armazenamento temporário de resíduos ou armazenamento externo de resíduos e equipamentos de coleta (ex.: carrinhos de coleta): verificar as condições do local, incluindo acesso, organização, limpeza, dimensão conforme o volume de resíduos gerados, periodicidade de coleta pelo sistema de limpeza urbana local e detalhamentos da construção, conforme a RDC nº 50, de 2002, ou outra que vier a substitui-la;

- contrato formal de terceirização com a empresa especializada em tratamento de resíduos: verificar se a empresa possui licenciamento sanitário e ambiental. As cópias dos documentos de licenciamento devem ser mantidas pelo banco de células e tecidos ou estar facilmente acessíveis quando requeridas.

REFERÊNCIAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA – Anvisa. **RDC nº 50, de 21 de fevereiro de 2002**. Dispõe sobre o Regulamento Técnico para planejamento, programação, elaboração e avaliação de projetos físicos de estabelecimentos assistenciais de saúde.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA – Anvisa. **RDC nº 222, de 28 de março de 2018**. Dispõe sobre as Boas Práticas de Gerenciamento dos Resíduos de Serviços de Saúde e dá outras providências.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA – Anvisa. Gerencia de Regulamentação e Controle Sanitário em Serviços de Saúde - GRECS/Gerencia Geral de Tecnologia em Serviços de Saúde - GGTES/ANVISA. **RDC nº 222, de 28 de março de 2018 Comentada**. Brasília, 11 de junho de 2018. Disponível em: < https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/servicosdesaude/publicacoes> Acesso em 20 de fev. 2025.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA – Anvisa. **RDC nº 622, de 09 de março de 2022**. Dispõe sobre o funcionamento de empresas especializadas na prestação de serviço de controle de vetores e pragas urbanas.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Portaria de Consolidação nº 5**, de 28 de setembro de 2017. Consolidação das normas sobre as ações e os serviços de saúde do Sistema Único de Saúde.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Políticas de Saúde. **Manual de Condutas Exposição Ocupacional a Material Biológico: Hepatite e HIV. 2**. ed. 2000.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento do Complexo Industrial e Inovação em Saúde. **Classificação de Risco dos Agentes Biológicos**. 2. ed. 2010.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento do Complexo Industrial e Inovação em Saúde. **Diretrizes Gerais para o Trabalho em Contenção com Agentes Biológicos**. 3. ed. 2010.

BRASIL. MINISTÉRIO DO TRABALHO E EMPREGO. **Guia Técnico de Riscos Biológicos**. Os riscos biológicos no âmbito da Norma Regulamentadora nº 32. 2008.

BRASIL. MINISTÉRIO DO TRABALHO E EMPREGO. **Norma Regulamentadora - NR 1**. Disposições Gerais e Gerenciamento de Riscos Ocupacionais.

BRASIL. MINISTÉRIO DO TRABALHO E EMPREGO. **Norma Regulamentadora - NR 7.** Programa de Controle Médico de Saúde Ocupacional.

BRASIL. MINISTÉRIO DO TRABALHO E EMPREGO. **Norma Regulamentadora - NR 17**. Ergonomia.

BRASIL. MINISTÉRIO DO TRABALHO E EMPREGO. **Norma Regulamentadora - NR 26.** Sinalização de Segurança.

BRASIL. MINISTÉRIO DO TRABALHO E EMPREGO. **Norma Regulamentadora - NR 32.** Segurança e saúde no Trabalho em Estabelecimentos de Saúde.

FRANCE. Agence française de Securité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS). Ministère du Travail, de l'Emploi et de la Santé. **Décision du 27 octobre 2010** définissant les règles de bonnes pratiques relatives à la préparation, à la conservation, au transport, à la distribution et à la cession des tissus, des cellules et des préparations de thérapie cellulaire.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE (OPAS). **Manual de Biossegurança Laboratorial**. 4. ed. Brasília, 2021.

PORTUGAL. Ministério da Saúde. Autoridade para os serviços de sangue e transplantação. **Manual de Boas Práticas. Unidades de Colheita, Bancos de Tecidos e Células, Unidades de Aplicação.** Lisboa, 2011.

RESOLUÇÕES SANITÁRIAS DE BANCOS DE CÉLULAS E TECIDOS (Anexo deste Guia).

UNITED STATES. Department of Health and Human Services. Public Health Service. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). National Institutes of Health (NIH). **Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories**. 6. ed. Atlanta, 2020.

4.9. CAPÍTULO 13

TERCEIRIZAÇÃO DE ATIVIDADES

Cabe ao banco de células e tecidos estabelecer documentos formais – como contratos, acordos técnicos, convênios ou termos de responsabilidade – com os serviços contratados ou delegados, e com aqueles aos quais presta serviços.

Esses documentos são particularmente importantes quando as atividades, terceirizadas ou delegadas (como ocorre nos casos de parcerias, mais comuns aos estabelecimentos de natureza pública), afetam a qualidade e a segurança dos tecidos e células, especialmente quando uma entidade terceira é responsável por algum dos seguintes processos ou etapas:

- transporte;
- coleta de células e retirada de tecidos;
- testes laboratoriais de seleção do doador: em especial os testes para detecção de marcadores de infecções transmissíveis pelo sangue e, no caso de reprodução humana assistida, por ato sexual;
- controle de qualidade das células e tecidos, por exemplo: ensaios microbiológicos, ensaios de contagem, fenotipagem, exames de imagem;
- armazenamento, quando houver previsão legal para tal;
- limpeza;
- serviço de lavanderia;
- esterilização;
- gerenciamento de resíduos;
- controle de vetores e pragas;
- instalação e manutenção preventiva e corretiva de equipamentos (cabines de segurança biológica, *freezers*, tanques de armazenamento, equipamentos de laboratório em geral);
- instalação e manutenção preventiva e corretiva de sistemas: de ar, refrigeração e classificação de ambiente, gases medicinais, abastecimento de nitrogênio líquido, sistemas informatizados etc.;
- monitoramento ambiental em ambientes limpos;
- arquivamento de registros do estabelecimento;
- outros.

Os documentos formais celebrados com os estabelecimentos terceirizados/delegados devem descrever de forma precisa as relações entre as partes e definir as responsabilidades, atribuições e características dos serviços prestados, direitos e deveres de cada ente, de forma a possibilitar a verificação do seu cumprimento.

Em relação à atividade de coleta de células (exceto células e tecidos germinativos para reprodução humana assistida) e retirada de tecidos, é comum observar que não há um documento formal entre o banco e o hospital ou clínica onde a coleta/retirada ocorrerá, ou entre o banco e a Central de Notificação, Captação e Distribuição de Órgãos (CNCDO), muitas vezes responsável pela organização dessa atividade. Podem ser encontradas formalizações por meio de termos de responsabilidade ou, minimamente, que a atividade de coleta/retirada de células e tecidos esteja prevista em um POP ou outro tipo de documento do banco de células e tecidos, contendo identificação dos locais de coleta e retirada. Nesse caso, o banco deve receber e registrar todas as informações referentes à atividade, necessárias à manutenção da rastreabilidade e da qualidade das células e tecidos.

Não obstante, a política nacional de transplantes do Ministério da Saúde exige a autorização dos estabelecimentos de saúde e das equipes de retirada e transplante de células e tecidos, independentemente de terem ou não vínculo jurídico com o Sistema Único de Saúde (SUS).

Quanto à atividade de armazenamento, esta pode ser terceirizada desde que não haja impedimento previsto em legislação. Por exemplo, é permitido ao centro de reprodução humana assistida (CRHA) terceirizar o armazenamento de células e tecidos germinativos e embriões humanos a outro serviço de armazenamento de células (não exclusivamente a outro CRHA), desde que este possua a infraestrutura necessária e a atividade esteja prevista em sua licença sanitária. O documento formalizado entre as partes deve prever, além das obrigações descritas neste capítulo, o destino do material em caso de inadimplência dos custos do armazenamento.

De modo geral, para o CRHA e os demais bancos de células e tecidos, existe vedação legal nas resoluções sanitárias quanto à terceirização das atividades de avaliação do material biológico coletado, identificação única, processamento, preservação, criopreservação, acondicionamento e liberação do material para uso terapêutico, salvo disposições contrárias definidas pela política nacional de transplantes do Ministério da Saúde.

Particularidade do centro de reprodução humana assistida

De acordo com a Resolução nº 1.670/2003, do Conselho Federal de Medicina, “todas as unidades que realizarem procedimentos sob sedação profunda devem garantir os meios de transporte e hospitais que disponham de recursos para atender a intercorrências graves que porventura possam acontecer”. Para cumprir essa exigência, o CRHA, quando não vinculado a um serviço de saúde que possa suprir essa necessidade, deve ter acesso, mediante documentação formal, a um serviço de Unidade de Terapia Intensiva (UTI) Móvel para remoções de urgência e emergência, bem como à retaguarda para o atendimento hospitalar.

Para facilitar o controle e a verificação, recomenda-se que o banco de células e tecidos mantenha uma listagem das atividades terceirizadas, incluindo informações sobre o contratado e o documento formalizado (tipo de documento, vigência, forma de renovação ou prorrogação etc.).

QUALIFICAÇÃO DE FORNECEDORES DE SERVIÇOS

Qualificação de fornecedores: processo pelo qual uma instituição determina se um fornecedor é capaz de atender a requisitos pré-estabelecidos.

O banco de células e tecidos deve qualificar (avaliar e selecionar) seus fornecedores, incluindo os prestadores de atividades/serviços críticos, em função da sua capacidade de resposta às obrigações e critérios definidos, particularmente em relação à condição de cumprimento das boas práticas e dos requisitos legais aplicáveis.

Ressalta-se que a responsabilidade pela segurança e qualidade das atividades desenvolvidas pela empresa contratada também recai sobre o responsável técnico do banco de células e tecidos. Esse profissional é responsável pela qualidade do produto final, incluindo todas as operações terceirizadas ou delegadas.

Os critérios de avaliação e seleção para qualificar os fornecedores de atividades e serviços críticos devem estar definidos em POP, o qual deve incluir, no mínimo:

- Definição de requisitos gerais aplicáveis à prestação de serviços, como:

- conformidade de infraestrutura física, equipamentos, conhecimento, experiência e pessoal competente;

- possuir as licenças e autorizações legais vigentes;

- disponibilidade para desempenhar satisfatoriamente o serviço solicitado e no tempo desejado;

- capacidade de resposta a questões e problemas;

- capacidade de atender aos requisitos técnicos e legais aplicáveis;

- participação em programas de certificação/acreditação;

- melhor custo-benefício;

- Definição de sistemática para a qualificação de fornecedores, referindo:

- avaliação dos fornecedores antes da contratação do serviço;

- formas de seleção do fornecedor (análise documental, vistoria *in loco*, envio de amostras de insumos para testes etc.);

- setor ou pessoa responsável pela realização da qualificação;

- Necessidade de definir requisitos específicos:

- para a prestação de cada tipo de atividade/serviço; e

- detalhando as particularidades e os critérios de aceitação para a escolha de cada fornecedor/prestador de serviços;

Os requisitos específicos para cada atividade/serviço não precisam estar descritos no corpo do POP, mas podem estar contidos em um documento apropriado, como a especificação de contratação ou compra a ser realizada pelo setor de compras do estabelecimento.

- Relação das atividades terceirizadas críticas e passíveis de maior avaliação. Exemplos incluem a realização de testes laboratoriais de triagem de doadores e testes de controle de qualidade, bem como o armazenamento de material biológico – deve ser detalhada para permitir o planejamento de auditorias a serem realizadas pelo banco de células e tecidos.

Os critérios para a realização de testes laboratoriais para detecção de marcadores de infecções transmissíveis pelo sangue, no âmbito da triagem laboratorial, bem como aqueles referentes à sua terceirização, estão especificados no **Capítulo 15** deste guia.

Informações adicionais sobre a qualificação dos fornecedores de produtos para a saúde (também aplicáveis aos insumos críticos não classificados como produtos para a saúde) estão descritas no **Capítulo 11** deste guia.

Posteriormente à contratação e/ou início do fornecimento da atividade, os serviços terceirizados devem ser monitorados para assegurar que os requisitos de qualidade previamente especificados e a conformidade com a legislação sanitária sejam atendidos.

A periodicidade do monitoramento dos parâmetros de análise e aceitação para manter a condição de "serviço qualificado", bem como o desempenho dos fornecedores, e a sistemática para tal monitoramento, devem também ocorrer conforme estabelecido pelo banco de células e tecidos em POP.

A efetivação da qualificação para fins de contratação e o monitoramento periódico dos fornecedores devem ser documentados, com os registros devidamente mantidos. Esses registros devem incluir a comprovação de que o banco teve acesso aos documentos de licenciamento sanitário das empresas terceirizadas e mantém cópias desses documentos, nos casos em que a legislação exige o licenciamento.

OBRIGAÇÕES DO BANCO DE CÉLULAS E TECIDOS

- Avaliar a capacidade do terceirizado para realizar o trabalho solicitado; o documento formal deve permitir ao contratante auditar as instalações do contratado.

- Fornecer ao contratado todas as informações necessárias à realização das atividades e dos procedimentos contratados.

- Assegurar-se, por meios documentais e/ou por auditorias, de que as regras de boas práticas e os requisitos legais sejam cumpridos. O banco de células e tecidos deve ter acesso aos documentos de licenciamento das empresas terceirizadas e manter cópia dos mesmos, quando houver previsão legal de obrigatoriedade do licenciamento.

- Assegurar-se de que o contratado seja informado de todas as dificuldades associadas à atividade ou ao procedimento solicitado, e dos problemas que poderão constituir risco ou ter impacto nas instalações, equipamentos, profissionais, produtos ou outros.

- Monitorar o desempenho dos serviços terceirizados com base em critérios previamente estabelecidos e manter registros dessas avaliações, com o objetivo de assegurar que todos os serviços prestados pelo terceirizado atendam às especificações definidas nos documentos formais.

- Implementar ações corretivas e demais medidas cabíveis quando um fornecedor não cumprir os requisitos especificados.

OBRIGAÇÕES DA EMPRESA TERCEIRIZADA

- Colocar à disposição o pessoal, instalações e materiais necessários à prestação dos serviços contratados.

- Dispor de um sistema de gestão da qualidade implementado e adaptado às atividades contratadas.

- Possuir experiência e conhecimento suficientes para realizar as atividades contratadas, de acordo com as especificações estabelecidas e em conformidade com POPs.

- Verificar a conformidade de todos os produtos recebidos e enviados ao banco de células e tecidos.

- Cumprir os aspectos legais aplicáveis à atividade desenvolvida, incluindo os licenciamentos sanitário e ambiental, bem como as demais regularizações vigentes, quando previsto.

- Aceitar as auditorias realizadas pelo banco de células e tecidos.

- Submeter-se a eventuais inspeções realizadas pelas autoridades sanitárias, quando necessário.

- Organizar-se para que nenhuma atividade desenvolvida simultaneamente afete a qualidade e a segurança do serviço prestado.

- Validar as técnicas e as metodologias críticas utilizadas.

- Emitir certificados ou laudos para as operações de análise, atestando a boa execução das atividades contratadas.

- Registrar as atividades e os procedimentos realizados, de forma a assegurar a sua rastreabilidade.

- Informar, previamente, ao banco de células e tecidos qualquer alteração significativa (instalações, materiais, método etc.) nas condições de execução do serviço e garantir que essas mudanças são aceitáveis para o banco.

- Informar ao banco de células e tecidos qualquer não conformidade que ocorra durante a atividade contratada.

- Não subcontratar a totalidade ou parte dos trabalhos sem autorização prévia (por escrito) da pessoa responsável do banco.

É permitido ao inspetor sanitário relacionar os processos/etapas críticos terceirizados (também referidos neste capítulo como atividades/serviços críticos) que influenciam diretamente a qualidade e a segurança das células e tecidos, e realizar auditorias nesses serviços terceirizados, conforme seu critério e necessidade.

REFERÊNCIAS

CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA. **Resolução CFM 1.670/03.** Sedação profunda só pode ser realizada por médicos qualificados e em ambientes que ofereçam condições seguras para sua realização, ficando os cuidados do paciente a cargo do médico que não esteja realizando o procedimento que exige sedação. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 14 jul. 2003.

EUROPEAN DIRECTORATE FOR THE QUALITY OF MEDICINES & HEALTHCARE – EDQM. **Guide to the quality and safety of tissues and cells for human application.** 5th Edition, 2022. <https://www.edqm.eu/en/guide-to-the-quality-and-safety-of-tissues-and-cells-for-human-application1>

FRANCE. Agence française de Securité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS). Ministère du Travail, de l'Emploi et de la Santé. **Décision du 27 octobre 2010** définissant les règles de bonnes pratiques relatives à la préparation, à la conservation, au transport, à la distribution et à la cession des tissus, des cellules et des préparations de thérapie cellulaire.

PORTUGAL. Autoridade para os Serviços de Sangue e Transplantação. Ministério da Saúde. **Manual de Boas Práticas.** Unidades de Colheita, Bancos de Tecidos e Células, Unidades de Aplicação. Lisboa, 2011.

RESOLUÇÕES SANITÁRIAS DE BANCOS DE CÉLULAS E TECIDOS (Anexo deste Guia).

4.10. CAPÍTULO 14

GESTÃO DE NÃO CONFORMIDADES, RECLAMAÇÕES, SISTEMA DE BIOVIGILÂNCIA E TECNOVIGILÂNCIA

Não conformidades e eventos adversos podem ocorrer em todas as fases do ciclo das células e tecidos, desde a triagem para captação até o pós-uso terapêutico. Isso inclui quase-erros, erros, queixas técnicas, incidentes e a ocorrência de reações adversas após a utilização de células e tecidos fornecidos pelo banco de células e tecidos. De forma geral, esses são considerados desvios nos padrões definidos pela garantia da qualidade, ou seja, falhas em atingir requisitos previamente especificados.

Podem ser identificadas não conformidades e reclamações associadas a células, tecidos, dispositivos médicos, instalações, processos, sistemas, entre outros. Medidas específicas devem ser adotadas para impedir a utilização do objeto não conforme, quando for o caso.

NÃO CONFORMIDADES

O banco de células e tecidos deve estabelecer procedimentos para o tratamento das não conformidades e implantar um sistema de ações corretivas e preventivas (ou sistema CAPA, da expressão em inglês “corrective and preventive actions”).

Ação corretiva: medida adotada que remete a uma contenção reativa, para tratar e eliminar a causa raiz de um desvio ou não conformidade já ocorrida, a fim de prevenir recorrências.

Ação preventiva: ação para eliminar ou reduzir a causa de uma potencial não conformidade, de outra situação potencialmente indesejável ou para aproveitar oportunidades de melhoria.

Sistema CAPA – Ação Corretiva e Ação Preventiva: processo de trabalho que pode utilizar diversas ferramentas, tanto de gestão da qualidade, quanto do gerenciamento de risco. Aplica-se à identificação, avaliação e investigação de eventos passados (desvios, não conformidades etc.); à definição de um plano de ação; à implementação das ações definidas no plano de ação; e, por último, à verificação da efetividade das ações implementadas. O objetivo é cessar a causa raiz de eventos passados, evitando reincidências (ações corretivas), ou prevenir a ocorrência de eventos futuros (ações preventivas). Esse sistema é um componente do sistema da qualidade que, quando conduzido de maneira consistente e eficaz pelo estabelecimento, auxilia na promoção da melhoria contínua do Sistema da Qualidade.

O sistema CAPA deve prever e assegurar que todas as não conformidades devem ser registradas e investigadas, e o impacto do desvio de qualidade no produto deve ser avaliado. Para esse efeito, devem estar definidos em POPs:

- os tipos de não conformidades (não atendimento de um requisito) passíveis de ocorrer (quando previsíveis);
- os tipos de não conformidades que resultam em eventos adversos graves (reações adversas), passíveis de notificação ao Sistema de Notificação e Investigação em Vigilância Sanitária (vigilância sanitária pós-uso – Vigipós), instituído pela Portaria MS nº 1.660, de 22 de julho de 2009, ou a que vier a substitui-la, e demais normas vigentes;

- a forma de registro (por exemplo, modelos de formulário(s)):

- das não conformidades identificadas (descrição sumária do evento);

- dos responsáveis pela investigação da causalidade e pela avaliação da criticidade da não conformidade e do impacto do desvio sobre o produto ou produtos, a depender da extensão do desvio;

- da conclusão da investigação;

- das ações imediatas e medidas corretivas adotadas (ações para eliminar a causa de uma não conformidade e para prevenir recorrência);

- de que as principais decisões e conclusões foram informadas a todos os profissionais envolvidos.

A coleta de dados sem uma análise detalhada não tem propósito. Não basta checar se os resultados estão dentro ou fora dos limites previamente determinados. A investigação de desvios é um processo bastante educativo, pois evidencia problemas e inconsistências que poderiam passar despercebidos. Igualmente, a análise de tendências permite identificar o início de problemas e tomar medidas preventivas antes que o processo saia de controle. As ações preventivas, de fato, têm o potencial de melhorar os processos.

Os registros de relato e investigação de não conformidades devem conter a descrição sumária do evento pelos envolvidos, avaliações de criticidade, decisões tomadas e a conclusão. Nas decisões, devem ser registradas as ações corretivas a serem adotadas para prevenir a recorrência da não conformidade. Também deve haver um registro indicando que as principais decisões e conclusões foram comunicadas a todos os profissionais envolvidos.

É fundamental que as ações corretivas estabelecidas sejam implementadas o mais rápido possível para prevenir recorrências e que sua efetividade seja avaliada após a implementação.

Todas as informações e documentos gerados relacionados às não conformidades devem ser supervisionados por pessoa designada e arquivados.

Se alguma não conformidade comprometer a qualidade e a segurança no uso das células e tecidos, é necessário identificar imediatamente esse material, segregá-lo e bloquear sua disponibilização, transferindo-o para quarentena e/ou iniciando um procedimento de recolhimento (*recall*).

A elaboração de relatórios de não conformidades deve ser estimulada em um contexto não punitivo, visando melhorias na prática.

As ações relacionadas às notificações de queixas técnicas e de eventos adversos também devem ocorrer, sempre que necessário, em um contexto não punitivo. Essas notificações devem ser feitas de acordo com as determinações do Sistema de Notificação e Investigação em Vigilância Sanitária (VIGIPÓS) e as diretrizes específicas estabelecidas pelo Sistema Nacional de Biovigilância, pelo Sistema Nacional de Tecnovigilância ou pelo Sistema Nacional de Farmacovigilância, conforme as necessidades do caso concreto.

GESTÃO DE PRODUTOS NÃO CONFORMES, *RECALL* E INVESTIGAÇÕES DE RETROVIGILÂNCIA

A conduta em face de produtos não conformes deve ser objeto de um processo de decisão com base no produto e na análise de risco. A ação apropriada pode incluir desqualificação para uso terapêutico ou para uso específico, descarte, recuperação, recolhimento ou *recall*, ou emissão de alerta.

Os parâmetros ou especificações de qualidade determinados para cada produto devem ser verificados em cada etapa significativa do processo, desde a recepção até a disponibilização. Se for detectado um desvio em relação a um parâmetro ou especificação, este deve ser devidamente registrado e investigado.

Quando um produto é identificado como contaminado, potencialmente infeccioso ou de alguma forma não conforme, as outras células ou tecidos derivados do mesmo doador ou processados no mesmo lote também serão considerados suspeitos de estarem afetados.

Os produtos não conformes que forem mantidos ou colocados em quarentena, seja por meios físicos ou informatizados, devem ter registros e identificações inequívocas para impedir sua utilização até que as medidas apropriadas, definidas em POP ou decididas e documentadas por profissionais capacitados, sejam adotadas. Nesse sentido, um banco de células e tecidos deve desenvolver e utilizar um sistema de gerenciamento de produtos que, em pouco tempo, seja capaz de localizar e bloquear a liberação e disponibilização de produtos não conformes, até que as avaliações sejam concluídas e as resoluções tomadas. Além disso, deve ser capaz de recolher todos os produtos derivados de um doador, quando necessário.

Caso as células ou tecidos derivados do mesmo doador ou processados no mesmo lote de um produto identificado como não conforme já tenham sido fornecidos para uso terapêutico ou pesquisa clínica, o banco de células e tecidos deve comunicar o fato à autoridade sanitária competente, bem como aos serviços de saúde ou profissionais que receberam as células ou tecidos. Os serviços de saúde ou profissionais envolvidos devem ser instruídos a manter em quarentena quaisquer produtos não conformes ainda não utilizados.

Se os produtos já tiverem sido utilizados clinicamente, é necessário que, em pouco tempo, o banco de células e tecidos comunique a não conformidade à autoridade sanitária local competente, à Anvisa e a todos os envolvidos. Além disso, deve alertar os profissionais de saúde para que entrem em contato com seus pacientes, informando-os e avaliando-os para monitorar potenciais reações adversas e, se for o caso, iniciar uma investigação de retrovigilância.

No contexto da biovigilância (definida e caracterizada adiante), retrovigilância refere-se à investigação retrospectiva relacionada à rastreabilidade das demais células ou tecidos provenientes da mesma doação de um doador que apresentou um marcador positivo para uma doença transmissível pelo sangue, ou de um receptor de células ou tecidos que desenvolveu um marcador positivo. Este termo também se aplica à detecção de positividade em análises microbiológicas (com identificação de microrganismos clinicamente relevantes) e à investigação de quadros infecciosos graves em receptores, com ou sem manifestação imediata, mas potencialmente atribuídos ao procedimento terapêutico associado à célula ou tecido.

Dentro do contexto referido no parágrafo anterior, o banco de células e tecidos deve prever e justificar, em POP, quais microrganismos têm relevância clínica e quais são considerados clinicamente não relevantes.

As investigações de retrovigilância podem ser bastante trabalhosas e complexas, considerando que um único doador pode fornecer vários tipos de células e tecidos, e alguns desses podem ser utilizados de forma fracionada por muitos destinatários. Isso envolve, portanto, muitos profissionais e potenciais receptores afetados.

Todas as informações relacionadas ao recolhimento de produtos, bem como os comunicados efetuados pelo estabelecimento, devem ser devidamente documentadas. É importante que as não conformidades sejam avaliadas rotineiramente para identificar falhas comuns e áreas de maior preocupação (tendências).

RECLAMAÇÕES

O banco de células e tecidos deve estabelecer condições para obter e pesquisar opiniões sobre seus serviços e produtos, além de receber reclamações internas e externas. Também deve estar preparado para receber reclamações de qualquer um dos seus parceiros (serviços e profissionais de saúde, doadores, pacientes ou terceiros), gerenciando-as no âmbito da garantia da qualidade.

As reclamações devem ser analisadas com base na natureza do assunto reportado e no tipo de desvio constatado (menor, importante ou crítico, conforme classificação estabelecida pelo banco de células e tecidos). Quando associadas a um produto, as decisões e medidas adotadas devem ser registradas na documentação correspondente.

As opiniões e reclamações recebidas devem ser analisadas regularmente, conforme definido em POP, e o autor da reclamação deve sempre receber uma resposta.

ROUBO, FURTO E EXTRAVIO

É importante que o banco de células e tecidos, em cumprimento às Boas Práticas em Células e Tecidos, contemple em seus POPs as medidas a serem tomadas em caso de roubo, furto ou extravio de células e tecidos sob sua responsabilidade, seja nas suas dependências ou durante o transporte.

Quando for detectada alguma ocorrência dessa natureza, o banco de células e tecidos deve notificar o fato ao órgão de vigilância sanitária local competente (estadual, municipal ou do Distrito Federal) e à Anvisa. Se o roubo, furto ou extravio ocorrer durante o transporte, em uma área geográfica diferente da sede do banco, o estabelecimento deve avaliar a necessidade de notificação ao órgão de vigilância sanitária municipal ou estadual atuante no local da ocorrência. O transportador ou o banco de células e tecidos deve registrar um boletim de ocorrência na delegacia mais próxima ao local do incidente.

As notificações ao órgão de vigilância sanitária competente e à Anvisa devem ser instruídas com os seguintes dados:

- detalhamento sobre o material – células e/ou tecidos – roubado, furtado ou extraviado, incluindo tipo e finalidade, quantidade e código de identificação;

- data e local do roubo, furto ou extravio;
- nome da empresa ou órgão transportador, se for o caso;
- cópia do boletim de ocorrência.

Todos os registros de roubo, furto ou extravio, bem como a comprovação da notificação ao órgão de vigilância sanitária local e à Anvisa, devem ser mantidos pelo estabelecimento. A notificação à Anvisa deve ser feita pelo e-mail sangue.tecidos@anvisa.gov.br, com cópia para biovigilancia@anvisa.gov.br.

BIOVIGILÂNCIA

Um sistema de biovigilância é essencial para garantir a qualidade e a segurança de células e tecidos destinados ao uso em seres humanos. Isso se deve ao fato de que eventos adversos podem ocorrer em qualquer etapa do processo, desde a triagem do doador até a testagem laboratorial, processamento, armazenamento, liberação, distribuição, transporte e uso dos produtos.

Biovigilância: constitui um conjunto de ações de monitoramento e controle que abrange todo o ciclo doação-uso terapêutico de células, tecidos e órgãos, em nível local, regional ou nacional, com o objetivo de obter e disponibilizar informações para toda a rede que a compõe sobre a frequência, os tipos e os riscos dos eventos adversos relacionados, desde a doação até o uso terapêutico destes produtos, a fim de prevenir a ocorrência ou recorrência desses eventos, melhorar a qualidade dos processos e produtos, e aumentar a segurança do doador e do receptor. É um dos componentes do gerenciamento de risco no âmbito do Sistema Vigipós.

A biovigilância, por meio de alertas rápidos, investigações oportunas, comunicação efetiva e compartilhamento de dados, oferece uma importante oportunidade de aprendizado para todos os envolvidos, tanto em nível local quanto nacional. Além disso, contribui para a redução dos custos dos processos ao minimizar erros e ineficiências.

Definições aplicadas à biovigilância

Evento adverso: qualquer ocorrência desfavorável associada à atividade de obtenção de células, tecidos e órgãos humanos de doador vivo ou falecido, bem como à avaliação, processamento, armazenamento, liberação, distribuição, transporte e uso terapêutico do material biológico, podendo ou não resultar na ocorrência de uma reação adversa. Um evento adverso pode ser classificado nas diferentes etapas do ciclo de células e tecidos como: “quase-erro”, incidente ou reação adversa.

Quase-erro (*near-miss*): Qualquer desvio de um procedimento padrão ou de uma política que poderia levar à obtenção, ao uso terapêutico de tecidos e células de forma incorreta, inapropriado ou inútil, mas que é detectado antes do início da doação ou do procedimento. No caso dos transplantes, poderia resultar em reação adversa no doador vivo, troca do produto (tecido, célula ou órgão) ou, até mesmo, em uma rejeição hiperaguda.

Incidente: desvio de procedimento operacional ocorrido durante ou após a doação, e antes, durante ou após o uso terapêutico de tecidos e células, que podem ou não levar a reações

adversas. Podem ser classificados em dois tipos: os incidentes que provocam reações adversas e os que não as provocam.

Reação adversa (ou Evento adverso grave): tipo de evento adverso caracterizado por uma resposta não intencional ou inesperada em uma pessoa (doador vivo ou no receptor), associada aos procedimentos que envolvem a obtenção do material biológico ou o uso terapêutico de células e tecidos, que resulte em transmissão de infecções ou doenças neoplásicas, óbito ou risco à vida, deficiência ou condições de incapacitação, necessidade de intervenção médica ou cirúrgica, hospitalização ou prolongamento da hospitalização e morbidade, dentre outros.

No **âmbito do centro de reprodução humana assistida**, a legislação específica vigente dispõe que é considerado **evento adverso grave em biovigilância** qualquer evento indesejado e inesperado associado a qualquer etapa do processo, desde a coleta de gametas até sua transferência, que interfira na qualidade do embrião, na perda de material biológico ou sua transferência a pessoa não destinada a este, e o nascimento de criança em virtude da implantação de gametas ou embriões de doador portador de doença genética grave ou potencialmente fatal. *RDC nº 771, de 26 de dezembro de 2022.*

Conforme previsto nas resoluções específicas, o banco de células e tecidos deve, em conjunto com os serviços de coleta/retirada de células e tecidos e aqueles para os quais as células e tecidos foram distribuídos, manter uma política ou mecanismo de comunicação e recebimento de informações sobre a ocorrência de eventos e reações adversas.

Os profissionais clínicos devem ser incentivados a relatar ao banco de células e tecidos todos os eventos adversos, bem como as reações adversas suspeitas ou confirmadas (graves e não graves), que possam estar relacionados à coleta/retirada e ao uso de células/tecidos fornecidos pelo banco. Isso permitirá a filtragem dos eventos considerados graves e reportáveis à autoridade sanitária, em um estágio posterior.

Os comunicados de eventos adversos recebidos no âmbito da biovigilância, provenientes de outros serviços, bem como os eventos adversos observados no próprio banco, devem ser tratados como não conformidades pelo banco de células e tecidos. Esses eventos adversos devem ser relatados, descritos detalhadamente e investigados, com avaliação do risco de reincidência e suas consequências. Medidas cabíveis devem ser aplicadas, inclusive sobre outros produtos ainda em estoque, se necessário. Além disso, o banco deve tomar ações para prevenir a recorrência, quando aplicável, e emitir relatórios de avaliação, mantendo os respectivos registros.

O banco de células e tecidos deve designar um profissional responsável para aplicar os procedimentos de biovigilância mencionados anteriormente.

Todos os eventos adversos (quase-erros, incidentes e reação adversas), independentemente da gravidade, devem ser devidamente registrados pelos estabelecimentos envolvidos (local da ocorrência e estabelecimento que recebeu a comunicação), conforme os protocolos internos e seus respectivos formulários. Esses registros devem estar disponíveis para a autoridade sanitária e para as equipes de auditorias internas e externas, quando solicitados.

Os eventos adversos caracterizados como quase-erro ou incidentes não graves devem ser gerenciados no âmbito da garantia da qualidade dos estabelecimentos envolvidos, em nível local. Por outro lado, conforme a RDC nº 339, de 20 de fevereiro de 2020, que institui o Sistema

Nacional de Biovigilância (SNB), os eventos adversos graves e os óbitos atribuídos a eventos adversos relacionados a biovigilância devem ser notificados imediatamente, dentro de 24 (vinte e quatro) horas a partir da ocorrência.

A notificação imediata pode ser feita pela via mais rápida, incluindo telefone, fax, meio eletrônico, meio físico ou outra. No entanto, isso não exime o profissional responsável pela biovigilância de proceder a notificação do evento adverso por meio da ferramenta determinada pela Anvisa (atualmente, a Ficha de Notificação Individual de Reações Adversas em Biovigilância; ou a ferramenta que a substituir). Para reações adversas consideradas moderadas e leves, a notificação deve ser realizada até o 15º dia útil do mês subsequente à identificação do evento.

A **notificação** é o ato obrigatório de informar à autoridade sanitária competente do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS), por meio de um sistema informatizado, sobre a ocorrência de eventos adversos relacionados ao ciclo de células, tecidos e órgãos humanos.

A **notificação imediata** é a comunicação obrigatória realizada em até 24 (vinte e quatro) horas, a partir do conhecimento da ocorrência de eventos adversos graves e óbitos relacionados ao ciclo de células, tecidos e órgãos humanos, à autoridade sanitária competente do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS) e aos demais entes que necessitem iniciar ações corretivas ou preventivas imediatas, pela via mais rápida, incluindo telefone, fax, meio eletrônico, meio físico ou outra via.

RDC nº 339, de 20 de fevereiro de 2020.

A **ferramenta para notificação e notificação imediata no âmbito da biovigilância** trata-se de um formulário eletrônico *on line* produzido na plataforma *LimeSurvey*.

Disponível em: <https://pesquisa.anvisa.gov.br/index.php/241757?lang=pt-BR> Acesso em 26 de mar. 2025.

Ressalta-se que os eventos adversos às doações de células progenitoras hematopoéticas (CPH) para fins de transplante convencional são atualmente tratados no escopo da biovigilância, e não mais da hemovigilância. Para notificar esses eventos adversos, deve-se utilizar o formulário indicado pelo Sistema Nacional de Biovigilância (SNB).

A comunicação eficaz dos resultados dos sistemas de vigilância é fundamental para garantir que os benefícios desses programas sejam assegurados na prática. O *feedback* regular aos profissionais de saúde é essencial para estimular a continuidade da notificação dos eventos e reações adversas. Todas as partes interessadas, incluindo autoridades sanitárias, bancos de células e tecidos e profissionais de saúde, devem promover uma cultura que incentive a notificação e a comunicação em um contexto não punitivo. É importante deixar claro que nenhum processo está livre de riscos e erros. Programas de treinamento e conscientização devem ser organizados para incentivar a notificação, destacando que a comunicação e a divulgação das informações de vigilância resultam em melhorias para doadores e receptores.

Para obter informações atualizadas sobre quais eventos adversos devem ser notificados à autoridade sanitária competente, bem como os prazos e as ferramentas específicas para notificação ao Vigipós, consulte o **Manual de Biovigilância em Células, Tecidos e Órgãos**

Humanos e as **Orientações para preenchimento da notificação**. <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/fiscalizacao-e-monitoramento/biovigilancia> Acesso em 20 de fev. 2025.

Neste endereço pode-se consultar os relatórios de dados de biovigilância. Todas as notificações em biovigilância são analisadas pela Anvisa, mas apenas algumas exigem uma investigação detalhada (casos graves e óbitos). As demais serão tratadas em conjunto e incluídas em relatórios periódicos.

Notificação de resultados de testes positivos

Além de notificar o SNVS sobre todos os casos suspeitos ou confirmados de reações adversas relacionadas ao uso das células e tecidos, a legislação nacional de controle de doenças define o rol das doenças e agravos que devem ser obrigatoriamente notificados à vigilância em saúde por profissionais e serviços de saúde (Portaria nº 1.271, de 6 de junho de 2014 - Anexo, em sua versão mais recente). Portanto, um indivíduo identificado como positivo ou suspeito para uma dessas doenças também deve ser obrigatoriamente notificado à vigilância epidemiológica.

O procedimento para notificar resultados de testes laboratoriais positivos, suspeitos ou confirmados de doenças transmissíveis de notificação compulsória deve estar descrito em POPs. Além disso, devem ser observadas as disposições da Lei nº 6.259, de 30 de outubro de 1975, que trata da organização das ações de vigilância epidemiológica, do Programa Nacional de Imunizações e das normas relativas à notificação compulsória de doenças. Também é necessário observar a Portaria nº 104, de 25 de janeiro de 2011, que define a terminologia adotada na legislação nacional, conforme o disposto no Regulamento Sanitário Internacional 2005 (RSI 2005), a lista de doenças, agravos e eventos em saúde pública de notificação compulsória em todo o território nacional, e estabelece fluxo, critérios, responsabilidades e atribuições para profissionais e serviços de saúde.

Para doadores vivos, recomenda-se que sejam orientados a informar ao banco de células e tecidos qualquer reação adversa tardia após a última doação. É importante, também, que os bancos de células e tecidos incluam em seus protocolos de triagem perguntas aos doadores vivos sobre suas condições físicas nos dias seguintes à doação.

Com relação aos dadores falecidos, o banco de células e tecidos deve considerar a possibilidade de contatar os familiares para orientá-los sobre a confirmação de resultados laboratoriais e, se aplicável, encaminhamentos para tratamentos. É importante também informar aos envolvidos sobre a maior probabilidade de resultados falso-positivos em testes laboratoriais de doadores falecidos.

TECNOVIGILÂNCIA

Tecnovigilância: sistema de vigilância de eventos adversos e queixas técnicas de produtos para saúde, conhecidos como dispositivos médicos, na fase de pós-comercialização/pós-mercado, com vistas a recomendar a adoção de medidas que garantam a proteção e a promoção da saúde da população.

RDC nº 67, de 21 de dezembro de 2009

A tecnovigilância tem como objetivo monitorar o desempenho e a segurança sanitária de dispositivos médicos na fase de pós-comercialização, especialmente materiais/artigos, equipamentos médico-hospitalares e produtos para diagnóstico *in vitro*. Assim como a biovigilância, a tecnovigilância é um componente do gerenciamento de risco no Sistema Vigipós.

Essa atividade é considerada uma responsabilidade compartilhada entre diversos atores, incluindo serviços e profissionais de saúde, entes do SNVS, empresas fabricantes/detentoras de registro e usuários dos dispositivos médicos.

Dentro do escopo de ação dos bancos de células e tecidos, as atividades relacionadas à tecnovigilância são incorporadas à rotina diária e devem estar descritas em procedimentos operacionais sob a perspectiva do sistema de gestão de qualidade. O profissional designado é responsável por atuar na vigilância de queixas técnicas e eventos adversos, focando nos dispositivos médicos utilizados pelo banco. Esse profissional também deve acompanhar os alertas de tecnovigilância publicados pela Anvisa e executar as ações de segregação, suspensão ou descarte dos dispositivos médicos, conforme indicado pelas empresas ou autoridades sanitárias.

Definições aplicadas à tecnovigilância

Queixa técnica: qualquer notificação de suspeita de alteração/irregularidade de um produto/empresa relacionada a aspectos técnicos ou legais, e que poderá ou não causar dano à saúde individual e coletiva.

Evento adverso: qualquer efeito não desejado, em humanos, decorrente do uso de produtos sob vigilância sanitária.

Ação de campo: ação realizada pelo fabricante ou detentor de registro de produto para a saúde, com objetivo de reduzir o risco de ocorrência de evento adverso relacionado ao uso de produto para saúde já comercializado.

RDC nº 67, de 21 de dezembro de 2009

Gerenciamento de tecnologias em saúde: conjunto de procedimentos de gestão, planejados e implementados a partir de bases científicas e técnicas, normativas e legais, com o objetivo de garantir a rastreabilidade, qualidade, eficácia, efetividade, segurança e, em alguns casos, o desempenho das tecnologias de saúde utilizadas na prestação de serviços de saúde, desde sua entrada no estabelecimento de saúde até seu descarte, visando à proteção dos trabalhadores, à preservação da saúde pública e do meio ambiente e à segurança do paciente.

RDC nº 509, de 27 de maio de 2021

Quando uma queixa técnica ou um evento adverso decorrente do uso de um dispositivo médico é identificado durante o ciclo produtivo de células e tecidos, diversas ações de mitigação de risco devem ser adotadas. Entre essas ações está a notificação por meio do Sistema de Notificações para a Vigilância Sanitária – Notivisa (produto motivo: equipamento médico, artigo/materiais médico-hospitalares), ou ferramenta que vier a substituí-lo. Exemplos de queixas técnicas incluem a identificação ou suspeita de produto para saúde falsificado, produto sem registro ou proveniente de empresa sem licença de funcionamento.

Ao notificar o caso, o banco de células e tecidos possibilita a implementação de ações regulatórias e de vigilância sanitária, como a publicação de alertas de segurança; resoluções específicas para suspender a importação, comercialização ou uso dos produtos envolvidos; inspeções na planta fabril; comunicação com a empresa detentora do registro para solicitar informações sobre o gerenciamento de riscos associados aos seus produtos; revisão dos dados de segurança e eficácia; determinação de recolhimento do produto e outros planos de ação para minimizar o risco.

Os prazos para a notificação por parte dos profissionais de saúde estão estabelecidos na RDC nº 36, de 25 de julho de 2013, que trata da instituição das ações para a segurança do paciente em serviços de saúde do país. Assim, a notificação das queixas técnicas e eventos adversos no âmbito da tecnovigilância deve ser realizada até o 15º dia útil do mês subsequente à identificação da ocorrência. Conforme essa resolução, casos que resultem em óbito devem ser notificados em até 72 horas após o ocorrido. Vale destacar que os prazos de notificação para a empresa responsável pelo dispositivo médico também estão determinados de forma compulsória e dispostos em ordenamento legal e regulatório destinados aos detentores de registro de produtos para saúde no Brasil.

O Notivisa é um sistema online estruturado para receber as notificações de queixas técnicas e eventos adversos relacionados a produtos sob vigilância sanitária, desde dezembro de 2006. Ele serve como o canal oficial de comunicação no Brasil entre instituições, profissionais de saúde, empresas e o SNVS para notificação e registro de dados da investigação de ocorrências (eventos adversos ou queixas técnicas) envolvendo os produtos. O sistema está disponível no portal da Anvisa e requer cadastro prévio para acesso.

As orientações para acesso e notificação ao Sistema Notivisa pela página da Anvisa na internet estão descritas no "**Capítulo 5 Notivisa: Sistema de Notificações**", **Unidade 2 do Manual de Tecnovigilância – uma abordagem sob a ótica da Vigilância Sanitária, Anvisa/2021**.

Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/monitoramento/tecnovigilancia> Acesso em 20 de fev. 2025.

No mesmo link é possível acessar **Boletins Informativos de Tecnovigilância (BIT)**; **Cartilhas de notificação**; e **Classificação da notificação**.

Uma aplicação importante da identificação de problemas com dispositivos médicos pelos bancos envolve a utilização de dados e informações para apoiar o **gerenciamento de tecnologias em saúde** em termos de segurança do paciente e a proteção dos profissionais. Além disso, do ponto de vista econômico, esses dados ajudam a qualificar e apoiar o processo de aquisição de novos dispositivos médicos utilizados nas instituições.

O banco deve aplicar o mesmo rigor no tratamento de não conformidades aos produtos para saúde sob sua responsabilidade, considerando todo o ciclo de vida dos dispositivos médicos. Isso inclui desde a instalação e manuseio, passando pelo monitoramento da manutenção corretiva e preventiva, até o descarte por obsolescência clínica ou tecnológica. O plano de gerenciamento de equipamentos e insumos críticos deve incluir ferramentas de análise de risco como a Análise de Modos de Falha e Efeitos (*Failure Mode and Effect Analysis* – FMEA), que visa analisar e priorizar falhas, além de definir ações para mitigar sua ocorrência. Detalhes sobre o Gerenciamento de risco à qualidade estão disponíveis no **Capítulo 5** deste guia.

O **banco de dados de notificações relacionadas à tecnovigilância** pode ser acessado para pesquisas e para apoiar a investigação de problemas atribuídos aos dispositivos médicos utilizados pelos estabelecimentos. Os dados disponibilizados, preservam o anonimato dos envolvidos nas notificações e estão acessíveis em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/acessoainformacao/dadosabertos/informacoes-analiticas/tecnovigilancia/notificacoes-tecnovigilancia>

A **consulta de produtos para saúde registrados** na Anvisa, bem como daqueles que apresentam alguma medida sanitária vigente ou irregularidades, está disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/>

Os dados consolidados referente a **roubo, furto ou extravio de produtos para saúde dispositivos médicos**, comunicados pelas empresas à autoridade sanitária, podem ser acessados em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/fiscalizacao-e-monitoramento/roubos-furtos-e-extravios>

Acessos em 20 de fev. 2025.

Os alertas de tecnovigilância publicados informam sobre as ações de campo desencadeadas pelas empresas detentoras de registro dos produtos para saúde. Essas ações incluem o recolhimento de produtos, correções em campo, atualizações de *software* e envio de cartas aos clientes com instruções referente aos problemas detectados, entre outras medidas.

Pode-se dizer que as ações de campo geralmente resultam de notificações de queixas técnicas e eventos adversos feitas por profissionais de saúde, serviços da rede sentinela, empresas, cidadãos e outros.

As ações de campo envolvendo insumos estratégicos adquiridos por organismos multilaterais internacionais para uso em programas de saúde pública, como pelo Ministério da Saúde e suas entidades vinculadas, tais quais bolsas de sangue por exemplo, ou dispositivos médicos que sejam fabricados ou distribuídos por secretarias de saúde estaduais, são de comunicação compulsória. As empresas devem notificar a Anvisa por meio de peticionamento eletrônico. Para os casos de recolhimento e destruição dos dispositivos médicos afetados, as Vigilâncias Sanitárias locais acompanham e tomam as medidas necessárias.

Para acompanhar os **alertas de tecnovigilância** publicados e consultar a série histórica de publicações dos alertas, acesse o portal da Anvisa: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/fiscalizacao-e-monitoramento/tecnovigilancia/alertas-de-tecnovigilancia-1>

O **Programa Nacional de Capacitação e Qualificação em Tecnovigilância,** desenvolvido pela Anvisa, oferece aos profissionais de saúde a oportunidade de atualizar seus conhecimentos e aumentar a conscientização sobre a importância da tecnovigilância. O curso à distância é gratuito e está disponível na plataforma do Ambiente Virtual de Aprendizagem em Vigilância Sanitária (Ava Visa) em: <https://aprendizagem.anvisa.gov.br/>

Acessos em 20 de fev. 2025.

REFERÊNCIAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA – Anvisa. **Manual de Biovigilância de células, tecidos e órgãos humanos**. 4ª Revisão. Brasília, DF, 2023. <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/monitoramento/biovigilancia>

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA – Anvisa. **Manual de Tecnovigilância: Uma abordagem sob a ótica da Vigilância Sanitária**. 1ª Edição revisada e ampliada. Brasília, DF, 2021. < https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/monitoramento/tecnovigilancia>

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA – Anvisa. **Regulamento Sanitário Internacional (RSI) – 2005**. Versão em português aprovada pelo Congresso Nacional por meio do Decreto Legislativo nº 395/2009.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA – Anvisa. **RDC nº 67, de 21 de dezembro de 2009**. Dispõe sobre normas de tecnovigilância aplicáveis aos detentores de registro de produtos para saúde no Brasil.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA – Anvisa. **RDC nº 36, de 25 de julho de 2013**. Institui ações para a segurança do paciente em serviços de saúde e dá outras providências.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA – Anvisa. **RDC nº 509, de 27 de maio de 2021.** Dispõe sobre o gerenciamento de tecnologias em saúde em estabelecimentos de saúde.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA – Anvisa. **RDC nº 339, de 20 de fevereiro de 2020**. Dispõe sobre a instituição do Sistema Nacional de Biovigilância.

Brasil. **Lei Federal nº 6.259, de 30 de outubro de 1975**. Dispõe sobre a organização das ações de Vigilância Epidemiológica, sobre o Programa Nacional de Imunizações, estabelece normas relativas à notificação compulsória de doenças, e dá outras providências.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria de Consolidação nº 4**, de 28 de setembro de 2017. Consolidação das normas sobre os sistemas e os subsistemas do Sistema Único de Saúde. Diário Oficial da União, Brasília, 2017. <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2017/prc0004_03_10_2017.html>

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria nº 1.271, de 6 de junho de 2014.** Define a Lista Nacional de Notificação Compulsória de doenças, agravos e eventos de saúde pública nos serviços de saúde públicos e privados em todo o território nacional, nos termos do anexo, e dá outras providências.

EUROPEAN DIRECTORATE FOR THE QUALITY OF MEDICINES & HEALTHCARE – EDQM. **Guide to the quality and safety of tissues and cells for human application.** 5th Edition, 2022. <https://www.edqm.eu/en/guide-to-the-quality-and-safety-of-tissues-and-cells-for-human-application1>

EUROPEAN UNION STANDARDS AND TRAINING IN THE INSPECTION OF TISSUE ESTABLISHMENTS – EUSTITE. **Inspection of Tissue and Cell Procurement and Tissue Establishments**. Guidelines for Competent Authorities. 2nd Edition, May 2008.

FRANCE. Agence française de Securité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS). Ministère du Travail, de l'Emploi et de la Santé. **Décision du 27 octobre 2010** définissant les règles de bonnes pratiques relatives à la préparation, à la conservation, au transport, à la distribution et à la cession des tissus, des cellules et des préparations de thérapie cellulaire.

STRONG, D. M. **Biovigilance**. In: Haemovigilance, Chapter 27. Oxford: Wiley-Blackwell Publishing, 2012. p.326-340.

WARWICK, R. M.; BRUBAKER, S. A. **Tissue and Cell Clinical Use: An Essential Guide**. Oxford: Blackwell Publishing, 2012.

5. PARTE 3 – ATIVIDADES EM BANCOS DE CÉLULAS E TECIDOS

5.1. CAPÍTULO 15

SELEÇÃO E EXCLUSÃO DE DOADORES DE CÉLULAS E TECIDOS

Todas as substâncias de origem humana, como células e tecidos, têm o potencial de transmitir infecções e outros agravos ao receptor. Por isso, a avaliação adequada dos potenciais doadores, baseada em critérios técnico-científicos, é a primeira salvaguarda para minimizar o risco de transmissão de infecções e outros danos ao receptor.

A avaliação dos doadores de células e tecidos é uma tarefa desafiadora e um ponto crítico para garantir a obtenção e o fornecimento de células e tecidos seguros e com qualidade. Para a sua adequada execução, a legislação sanitária e as normas específicas do Ministério da Saúde estabelecem uma série de critérios cuja observância deve ser assegurada pelo banco de células e tecidos. Além disso, os próprios bancos podem definir critérios adicionais ou complementares aos estabelecidos pela legislação para garantir a segurança e a qualidade dos produtos finais.

Considerando que tanto doadores vivos quanto falecidos podem ser fontes de obtenção de células e tecidos, deve-se atentar sobre as especificidades relacionadas aos tipos de células e tecidos que podem ser obtidos de cada tipo de doador. Ainda, devem ser seguidos critérios rigorosos de seleção e exclusão, levando em conta, inclusive, o grau de parentesco entre doador e receptor.

Os critérios de seleção e exclusão de doadores, definidos pela legislação, visam garantir a segurança do receptor e a proteção do doador. Esses critérios foram baseados na análise dos riscos para o doador e dos riscos associados ao uso clínico das células e tecidos, principalmente em relação à ocorrência de reações adversas e à possível transmissão de doenças. Na prática, os indícios desses riscos devem ser avaliados por meio da verificação dos antecedentes médicos, sociais e comportamentais, do exame físico, do exame *post mortem* (para doadores falecidos) e de outras investigações adequadas. Esses dados, juntamente com os resultados dos testes laboratoriais, determinam a aceitação ou recusa de cada doação – trata-se das denominadas triagens clínica, social, física e laboratorial.

Essencialmente, doações de células e tecidos de doadores que não atendam aos critérios estabelecidos na legislação vigente não devem ser aceitas. No entanto, para doações de células progenitoras hematopoéticas (CPH), a legislação prevê, mediante justificativa médica urgente e circunstâncias clínicas especiais do paciente, a possibilidade de uso terapêutico de materiais biológicos que não atendam aos critérios estabelecidos. Essa decisão deve ser baseada em uma avaliação documentada de risco-benefício e tomada em conjunto pela equipe de profissionais responsáveis pelo paciente e o próprio paciente (receptor) ou seus responsáveis legais. Contudo, essa justificativa médica urgente não se aplica a doações alogênicas de células-tronco com teste de detecção de ácido nucleico (NAT) positivo para HIV ou com teste sorológico confirmado para HIV, que nunca devem ser aceitas.

Cabe ressaltar que a avaliação do doador não é uma atividade restrita aos bancos de células e tecidos. Ela pode ser executada pelas Centrais Estaduais de Transplante (CETs), Organizações de Procura de Órgãos e Tecidos (OPOs), Comissões Intra-Hospitalares de Doação de Órgãos e Tecidos para Transplantes (CIHDOTTs), equipes não pertencentes ao banco, por equipes médicas etc. Independentemente do agente que faça essa avaliação, o banco de células e

tecidos, como responsável final pela qualidade e segurança do material biológico, deve assegurar que a avaliação siga procedimentos escritos estabelecidos. Isto posto, o banco deve, sempre que possível, capacitar os profissionais que realizam as triagens para orientar e assegurar a correta aplicação dos critérios de seleção e exclusão de doadores.

INSPECIONANDO A ATIVIDADE DE AVALIAÇÃO (SELEÇÃO E EXCLUSÃO) DE DOADORES DE CÉLULAS E TECIDOS

A verificação da correta aplicação dos critérios de seleção e exclusão de doadores pode ser realizada de duas maneiras: indiretamente, no banco de células e tecidos, através da análise dos registros de execução dessa atividade; ou diretamente, por meio de inspeções nos locais onde a avaliação dos doadores é realizada.

Pontos a serem verificados, no mínimo:

- Existência de POPs: verificar se há procedimentos para a avaliação do doador, descrevendo os critérios mínimos conforme as exigências legais e os definidos pelo banco, e se estão sendo seguidos.

- Capacitação de pessoal: confirmar se o pessoal que realiza a avaliação dos doadores está capacitado para essa atividade.

- Consentimento informado: comprovar que as doações de células e tecidos são devidamente consentidas e verificar a forma de obtenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). O termo deve estar datado e assinado pelo doador ou pela pessoa que autorizou a doação (seu responsável, parente ou cônjuge) e pelo profissional que o obteve. Se o banco não for o responsável direto pela obtenção do TCLE, deve possuir uma cópia do termo. O TCLE deve ser rastreável para verificação pelo banco de células e tecidos ou inspetor sanitário.

- Registro de óbito: registrar a causa, horário e circunstâncias da morte, no caso de doadores falecidos.

- Avaliação do histórico: verificar se houve avaliação do histórico médico e social do doador e como foi feita (contato com familiares ou cônjuge, avaliação de prontuário médico; entrevista com o doador vivo etc.).

- Avaliação física: confirmar a existência de registros da avaliação física do doador.

- Cálculo de hemodiluição: avaliar a necessidade de realização do cálculo de hemodiluição e conferir o cálculo e as medidas adotadas (aceitação ou recusa da doação conforme o resultado).

- Coleta de amostras: verificar se as amostras biológicas do doador foram coletadas em tempo hábil e encaminhadas para triagem laboratorial.

- Identificação e rastreabilidade: adotar medidas de segurança para garantir a correta identificação do doador, das amostras biológicas e dos documentos, mantendo a rastreabilidade das células e tecidos.

É importante que a pessoa responsável pela avaliação do doador esteja presente durante essa fase da inspeção. Se esse profissional não for médico, o médico responsável pelas atividades médicas do banco de células e tecidos também deve estar presente. Além disso, se outra organização, como a OPO ou a CIHDOTT, desempenha um papel importante, é altamente recomendável que ela também seja convidada a participar.

Quando possível, os registros a serem analisados devem ser selecionados pela própria equipe de inspeção. O inspetor deve revisar uma amostra representativa dos registros de doadores, incluindo tanto aqueles cujas células ou tecidos já foram utilizados para fins terapêuticos quanto aqueles que ainda estão em quarentena ou armazenados no banco.

CONSENTIMENTO DA DOAÇÃO

A *Convenção para a proteção dos direitos do Homem e da dignidade do ser humano face às aplicações da biologia e da medicina* (Conselho da Europa, Oviedo, 1997) define os requisitos de consentimento para qualquer intervenção médica, incluindo a remoção de células e tecidos de doadores vivos ou falecidos para fins de transplante.

No Brasil, a Lei nº 9.434, de 4 de fevereiro de 1997, que dispõe sobre a remoção de órgãos, tecidos e partes do corpo humano para fins de transplante e tratamento, também proíbe o tráfico (compra ou venda) de órgãos, tecidos e partes do corpo humano. Além disso, determina a proibição de ganho financeiro sobre qualquer transação que envolva o corpo humano ou suas partes, e exige que a sua obtenção e uso sejam feitos por meio de consentimento voluntário, sem quaisquer incentivos ou formas de indução para a doação ou para dar o consentimento para doação.

A remoção de células e tecidos deve ser autorizada somente após a obtenção do TCLE para a doação e do cumprimento dos requisitos legais relacionados. Antes de iniciar a coleta/retirada, uma pessoa autorizada deve confirmar e registrar a forma de obtenção do TCLE e por quem o doador foi identificado.

Para doadores vivos, a entrevista de consentimento, inclusive para uso autólogo, deve ser realizada diretamente com o próprio doador. No caso de doadores menores de 18 anos ou incapacitados, a entrevista pode ser acompanhada e auxiliada pelos pais ou responsável legal.

Para doadores falecidos, o consentimento para a doação deve ser obtido de um familiar e registrado para garantir que o desejo de doar, manifestado em vida pelo doador, seja respeitado. De acordo com o Decreto nº 9.175/2017, que regulamenta a Lei nº 9.434/1997:

- A autorização deve ser concedida pelo cônjuge, companheiro ou parente consanguíneo maior de idade e juridicamente capaz, na linha reta ou colateral, até o segundo grau, e firmada em documento assinado por duas testemunhas presentes à verificação da morte.
- Se a autorização for dada por um parente de segundo grau, o termo de consentimento deve incluir as razões do impedimento dos familiares de primeiro grau.
- A retirada de órgãos, tecidos, células e partes do corpo de falecidos incapazes, conforme a lei civil, requer autorização expressa de ambos os pais, se vivos, ou de quem detinha o poder familiar exclusivo, tutela ou curatela no momento da morte.

- Os casos que não se enquadrem nas situações acima necessitam de autorização judicial prévia.

O consentimento deve ser obtido após o repasse de todas as informações relevantes para a doação, de forma clara e compreensível. Essas informações devem incluir:

- os tipos de células ou tecidos que serão coletados/retirados;
- todos os desconfortos e riscos associados à doação;
- a finalidade/destinação das células ou tecidos coletados/retirados;
- a necessidade de coletar amostras para triagem laboratorial de infecções transmissíveis e os procedimentos a serem adotados em caso de resultado positivo/reagente;
- autorização para acesso aos dados clínicos e histórico médico do doador, caso contenham informações importantes para garantir a qualidade e a segurança das células e tecidos;
- autorização para armazenar as alíquotas necessárias, como células, plasma, soro ou DNA do doador, para testes futuros;
- autorização para descartar materiais biológicos que não atendam aos critérios para armazenamento ou uso terapêutico ou pesquisa clínica;
- manifestação da vontade de doar ou não as células, tecidos e demais materiais biológicos do doador para projetos de pesquisa previamente aprovados pelos órgãos competentes (como sistema CEP/Conep, Anvisa ou outros) e para outros usos terapêuticos (manufatura de produtos de terapias avançadas) ou não terapêuticos (armazenamento em biobancos, treinamento, ensino, validação de processo, controle de qualidade etc.).

Deve-se garantir proteção aos doadores que não têm capacidade de consentir por si mesmos, como menores de idade ou pessoas mentalmente incapacitadas. Um princípio geral do consentimento nessas circunstâncias é que o doador deve, na medida do possível, participar do processo de consentimento. No caso de menores de idade, sua opinião deve ser considerada proporcionalmente à sua idade e ao nível de maturidade.

O doador deve ser ter a possibilidade de retirar seu consentimento a qualquer momento. É importante informar ao doador de células progenitoras hematopoéticas (CPH) para transplante convencional que a desistência da doação não deve ocorrer após o condicionamento do receptor, pois isso pode resultar na morte do paciente.

AVALIAÇÃO DE RISCO COM BASE NA HISTÓRIA MÉDICA E COMPORTAMENTAL DO DOADOR

A avaliação do doador autólogo deve considerar a doença ou condição a ser tratada. Todas as informações médicas relevantes, incluindo resultados de testes laboratoriais e exames físicos, devem estar disponíveis ao médico do paciente para que ele possa tomar a decisão correta sobre a doação e o tratamento.

Não existem contraindicações absolutas para o doador autólogo. A elegibilidade da doação é avaliada caso a caso, considerando os possíveis benefícios e riscos. Uma regra geral é que o dano ao paciente deve ser mínimo durante o processo de doação, e qualquer risco deve ser claramente documentado e comunicado ao paciente.

Os doadores alogênicos podem ser vivos (relacionados ou não ao receptor pretendido) ou falecidos (em parada cardiorrespiratória ou morte encefálica). Especificamente, a doação de células, como células progenitoras hematopoéticas para transplante e células germinativas para reprodução humana assistida, é realizada por doadores vivos. Já as células de ilhotas pancreáticas são obtidas de doadores falecidos. O tecido mais comumente obtido de doadores vivos é a cabeça femoral, removida cirurgicamente durante um procedimento de substituição do quadril. Também são doações em vida a coleta de membrana amniótica pós-parto e a doação de valvas cardíacas provenientes do coração retirado de um receptor de transplante cardíaco.

As informações relevantes para a avaliação de doador devem ser obtidas imediatamente antes da doação ou o mais próximo possível dessa data, por meio de um questionário (ou formulário de triagem) que aborde todos os riscos relevantes associados ao processo de doação-transplante. Esse questionário deve ser aplicado, documentado e assinado por uma pessoa capacitada e autorizada. O ideal é que as informações sejam obtidas diretamente do doador vivo. No caso de doador falecido, as informações devem ser fornecidas por um familiar, cônjuge, médico responsável ou outra pessoa (companheiro de casa, cuidador, amigo próximo etc.) que possa fornecer informações pessoais confiáveis do doador, a fim de ajudar a determinar a elegibilidade da doação.

Para obter respostas completas e verdadeiras e evitar desentendimentos sobre o objetivo das perguntas de caráter pessoal, o entrevistador deve explicar que essas perguntas são necessárias para garantir a qualidade e a segurança das células e tecidos a serem doados. A entrevista deve ser conduzida com linguagem clara, utilizando perguntas curtas e diretas, evitando termos médicos sempre que possível. Os entrevistados devem ser informados de que podem questionar o entrevistador caso não entendam alguma pergunta ou tenham dúvidas.

A entrevista com familiares, cônjuge ou pessoas próximas ao doador falecido deve ocorrer em um ambiente acolhedor, na medida do possível, levando em consideração o estado emocional das pessoas. Sob estresse, elas podem esquecer, negligenciar ou não divulgar alguns detalhes importantes. No entanto, isso não deve comprometer a necessidade de triagem adequada do doador e a identificação dos riscos relevantes. Para isso, é importante que o entrevistador tenha recebido treinamento específico, seja sensível às necessidades do entrevistado e capaz de responder a perguntas sobre a doação, bem como esclarecer dúvidas sobre o processo de transplante e o uso das células ou tecidos.

Devem ser documentados, conforme o tipo de doador e, se aplicável, a causa da morte, data, hora e local do óbito, idade, sexo, peso corporal, além de todo o histórico médico e social. Os registros da avaliação do doador devem refletir completa e precisamente as informações obtidas durante a triagem. Transcrever informações de um documento para outro pode aumentar o risco de erros e, quando isso for necessário, deve ser feito por uma pessoa bem treinada, envolvida na triagem ou parte do corpo de funcionários do banco de células e tecidos. Deve haver uma revisão cuidadosa de todas as informações obtidas do doador, preferencialmente antes da obtenção das células e tecidos. Se isso não for possível, recomenda-se que as células e tecidos sejam mantidos em quarentena até que uma decisão final seja

tomada pelo responsável médico ou pela pessoa designada responsável pela liberação do material biológico.

Informação clínica recente

São exemplos de possíveis fontes de informações sobre o doador (incluindo alguns registros), que podem variar dependendo do tipo de doador (vivo ou falecido) e se a morte ocorreu em um serviço de saúde:

- entrevista com o doador vivo;
- entrevista com a família, amigos e conhecidos próximos;
- entrevista com a equipe profissional (médica, de enfermagem etc.) responsável pelo doador;
- achados da avaliação física;
- achados da autópsia (quando doador falecido);
- revisão detalhada do prontuário médico, incluindo registros de admissão no hospital, evolução clínica do paciente durante a internação, anotações e ordens médicas e da equipe de enfermagem, fisioterapia, nutrição etc.;
- resultados de testes laboratoriais para marcadores de infecções transmissíveis;
- resultados de outros testes laboratoriais (microbiologia, bioquímica, hematologia, virologia, urinálise, toxicologia, genética e patologia);
- registros de consultas médicas em diversas especialidades;
- registros cirúrgicos (busca de informações adicionais sobre transfusão/infusão, materiais usados na cirurgia, como xenoimplantes, e laudos de biopsia);
- formulários de avaliação física;
- informações relativas a transfusão de sangue e infusão de colóides e cristalóides (para cálculo de hemodiluição);
- exames de imagem (radiografias, tomografias, ressonâncias etc.);
- registros de alta hospitalar ou de falecimento;

Um histórico de hospitalização prolongada do doador pode aumentar o risco de infecção hospitalar, especialmente em pacientes submetidos a ventilação mecânica prolongada.

Resultados anormais, inesperados ou incomuns encontrados nos testes laboratoriais realizados na admissão do doador no hospital devem ser investigados a fundo. Isso inclui resultados de culturas microbiológicas, biópsias e avaliações hematológicas, como contagem muito baixa ou alta de glóbulos brancos, quedas abruptas na contagem ou alterações não usuais na morfologia

dos glóbulos brancos ou vermelhos. A presença e a quantidade de certas células podem indicar uma infecção ativa.

Outras informações podem ser obtidas fora das instalações hospitalares. Nesses casos, os seguintes registros podem estar disponíveis e, se for o caso, devem ser localizados e revisados:

- registros policiais e de médicos legistas;
- registros de atendimento/cuidados domiciliares (*homecare*) ou pronto-atendimento por equipes móveis (ambulância);
- registros de funerárias.

Causa da morte

A causa da morte pode indicar se o possível doador falecido tinha ou é suspeito de ter tido uma doença transmissível, além de apontar outras questões relacionadas à qualidade do material biológico a ser doado, incluindo contaminação. Se a causa da morte for desconhecida, a coleta das células e a retirada dos tecidos podem ser realizadas para não prejudicar a doação; entretanto, as células e tecidos não poderão ser utilizados até que a causa da morte seja esclarecida.

Certas causas de morte podem apresentar riscos ao processo de transplante. Por exemplo, uma *overdose* de drogas ilícitas pode aumentar o risco de infecções transmissíveis devido a comportamento de risco. Se a morte foi causada por ingestão ou exposição a uma substância tóxica, ou por eletrocussão, a qualidade de certos tipos de células e tecidos pode ser comprometida, resultando em danos ao receptor se o transplante for realizado.

A causa da morte pode também indicar um trauma massivo que impeça a obtenção do material biológico. Por exemplo, esmagamento abdominal ou ocular, queda de grande altura, e traumatismo interno ou externo intenso devido a colapso de veículo ou atropelamento podem comprometer a capacidade de fornecer tecidos seguros, devido aos danos diretos ao material biológico e à grande contaminação bacteriana ou fúngica causada por tais eventos.

Uma morte causada por afogamento requer uma avaliação minuciosa, incluindo o tipo de água, o tempo que o corpo ficou submerso, se o afogamento foi testemunhado, a época do ano e a temperatura da água. Essas informações são necessárias para avaliar o risco de contaminação por água e microrganismos. Por exemplo, doação de pele de uma vítima de afogamento pode não ser possível devido à alta contaminação do tecido.

Histórico de medicação, vacinação e outras terapias

Certas medicações e outras terapias devem ser avaliadas para determinar a aceitação do doador alogênico, devido ao risco de enfraquecimento do sistema imunológico. É importante considerar que o tratamento com agentes imunossupressores (como em receptores de órgãos) pode enfraquecer o sistema imunológico e influenciar os resultados dos testes laboratoriais. O uso crônico ou em altas doses de corticosteroides também pode mascarar uma infecção viral ativa.

Radiação ou quimioterapia podem enfraquecer tecidos próximos à área-alvo.

A história recente de vacinação com vacinas produzidas a partir de microrganismos (vírus ou bactéria) vivos atenuados deve ser cuidadosamente avaliada, pois pode representar um risco potencial de transmissão de patógenos derivados da vacina para o receptor. Portanto, é importante verificar se o doador recebeu vacinas com microrganismos vivos atenuados nas últimas quatro semanas. Conforme as normativas específicas de células e tecidos, deve-se utilizar como referência a tabela de tempo de inaptidão das principais vacinas, contida no Anexo 4 do Anexo IV da Portaria de Consolidação nº 5, de 28 de setembro de 2017, do Ministro de Estado da Saúde, ou a que vier a substitui-la.

São exemplos dessas vacinas:

- Origem viral: influenza, varicela (catapora)/*Herpes zoster*, rotavírus, Polio oral (Sabin), febre amarela, caxumba, sarampo e rubéola (tríplice viral e dupla viral), dengue, algumas vacinas contra o SARS-CoV-2.

- Origem bacteriana: BCG, febre tifoide.

Vacinas injetáveis produzidas a partir de vírus vivos não replicantes (como algumas vacinas contra o SARS-CoV-2) não são contraindicações à doação de células e tecidos. Entretanto, se a vacina tiver sido administrada após uma exposição potencial, é necessário considerar o risco residual de transmissão da infecção. Especificamente, em caso de vacinação contra o SARS-CoV-2 (vetores não replicantes), é recomendável que os doadores permaneçam inaptos por um período de sete dias após a aplicação da vacina.

Links de interesse relacionados às referências para avaliação do histórico vacinal e outras informações relevantes para a seleção de doadores:

Anexo 4 do Anexo IV da **Portaria de Consolidação nº 5, de 28 de setembro de 2017**, do Ministro de Estado da Saúde. <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2017/prc0005_03_10_2017.html> Acesso em 25 de mar. 2025.

NOTA TÉCNICA CONJUNTA ANVISA/SAS/MS Nº 001/2017. Critérios técnicos para a triagem clínica de potenciais doadores de órgãos e tecidos para o vírus da febre amarela. Ministério da Saúde e Anvisa, fev. 2017.

NOTA TÉCNICA Nº 13/2021/SEI/GSTCO/DIRE1/ANVISA. Orientações sobre inaptidão temporária para doação de células-tronco hematopoéticas (CTH) para fins de transplante convencional de candidatos a doação que foram submetidos a vacinação contra a Covid-19. Anvisa, fev. 2021.

NOTA TÉCNICA Nº 18/2021/SEI/GSTCO/DIRE1/ANVISA. Atualização das orientações gerais para os Bancos de Tecidos referentes ao enfrentamento da pandemia do SARS-CoV-2. Anvisa, fev. 2021.

NOTA TÉCNICA Nº 6/2022/SEI/GSTCO/DIRE2/ANVISA. Atualização das diretrizes sanitárias para a realização de procedimentos de Reprodução Humana Assistida considerando a evolução da pandemia de COVID-19. Anvisa, mar. 2022.

NOTA TÉCNICA Nº 140/2023-CGSNT/DAET/SAES/MS. Gerenciamento do risco sanitário do SARS-CoV-2 para a doação e o transplante de órgãos e tecidos oculares. Ministério da Saúde e Anvisa, dez., 2023.

Notas Técnicas acessíveis no Portal da Anvisa em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/sangue-tecidos-celulas-e-orgaos/notas-tecnicas> Acesso em 25 de mar. 2025.

Recomenda-se que a vigência, a atualização ou a revogação das Notas Técnicas mencionadas neste quadro, bem como de outras Notas Técnicas citadas ao longo deste guia, seja sempre verificada diretamente no Portal da Agência, acessando o link indicado.

Para todas as outras medicações, deve ser realizada uma avaliação de risco, considerando a célula ou o tecido a ser obtido.

Particularidades do banco de tecidos

A legislação vigente sobre Boas Práticas em Tecidos humanos para uso terapêutico estabelece que pessoas com histórico de uso de medicamentos hemoderivados nos últimos seis meses são excluídas da doação e uso de tecidos. Isso se deve ao risco intrínseco de transmissão de doenças associado ao uso desses produtos, que são produzidos a partir do plasma humano.

No entanto, os hemoderivados são classificados como medicamentos biológicos pela Anvisa, sendo registrados e certificados conforme as Boas Práticas de Fabricação. Por essa razão, é aceitável que o Responsável Médico do banco de tecidos realize uma avaliação de risco documentada, caso-a-caso, ao considerar a aceitação de doadores que tenham utilizado medicamentos hemoderivados de forma pontual (não crônica) nos últimos seis meses.

Deve-se também considerar, conforme aplicável, a possibilidade de existência de hemodiluição para fins de aceitação ou exclusão de doador (ver item *Cálculo de hemodiluição* mais adiante neste capítulo).

Em caso de transfusão ou infusão recente, em doadores vivos ou falecidos, deve-se avaliar a condição de hemodiluição do doador. Se a hemodiluição for superior a 50%, os testes laboratoriais não serão confiáveis. Se houver uma amostra sanguínea coletada antes da ocorrência de hemodiluição, esta deve ser utilizada. A hemodiluição deve ser considerada, por exemplo, em doadores submetidos a transfusão sanguínea, ou que sofreram perda de sangue intraoperatória, trauma severo ou ruptura de aneurisma abdominal.

Histórico médico

Para verificar a viabilidade da doação, devem ser avaliados todos os eventos, doenças e procedimentos cirúrgicos ocorridos durante a vida do doador, tais como:

- Diagnóstico de doenças malignas: a aceitação do doador depende do tipo de malignidade e do tipo de célula ou tecido a ser doado. Em geral, a presença de malignidade, incluindo as doenças hematológicas, pode ser considerada critério de exclusão absoluta, exceto para algumas patologias, conforme previsto na legislação vigente. Por exemplo, a RDC nº 707, de 1º de julho de 2022, ou outra que vier a substituí-la, determina que a existência ou histórico de doença maligna é um critério de exclusão

absoluta para a doação de tecidos, com exceção de carcinoma basocelular primário, carcinoma *in situ* do colo do útero e alguns tumores primários do sistema nervoso central. Para a doação de tecidos oculares, podem ser considerados e avaliados doadores com doenças malignas, exceto retinoblastoma, neoplasias hematológicas e tumores malignos no segmento anterior do olho. É importante também avaliar condições que possam indicar um risco aumentado para malignidades, como cirrose ou uma desordem grave do trato intestinal.

- Desordens ou sintomas neurológicos: em geral, a presença de doenças neurológicas, incluindo as de origem desconhecida, pode ser considerada critério de exclusão absoluta. Isso inclui doenças degenerativas ou desmielinizantes, ou uma desordem de etiologia desconhecida envolvendo o sistema nervoso central; diagnóstico de demência sem uma causa primária confirmada que seja aceitável para doação; qualquer suspeita de doença associada a príon ou risco de transmissão de doenças causadas por príons (doença de *Creutzfeldt-Jakob* ou sua variante). Exemplos abarcam demência progressiva rápida, pessoas tratadas com hormônio de crescimento de origem humana ou outro hormônio de origem hipofisária não recombinante, receptores de transplante de córnea, esclera e dura-máter, bem como pessoas que tenham sido submetidas a intervenção neurocirúrgica não documentada (na qual possa ter sido usada dura-máter).

- Doenças genéticas e doenças autoimunes: deve-se avaliar o efeito dessas condições na qualidade do material a ser coletado/retirado.

- Infecção sistêmica ou infecção crônica persistente: doadores com infecção sistêmica não controlada no momento da doação (incluindo doenças bacterianas, virais, fúngicas ou parasitárias, ou infecção local significativa nas células ou tecidos a serem doados, como tuberculose, brucelose, lepra, melioidose, clamídia, salmonelose) devem ser excluídos, a menos que o risco de transmissão de agentes infecciosos pelas células e tecidos seja avaliado e os efeitos negativos aos receptores sejam excluídos. Atenção específica deve ser dada às doenças transmitidas por carrapatos/artrópodes como borreliose, riquetsiose, tripanossomíase, leishmaniose, babesiose e erliquiose.

- Condições que podem indicar aumento do risco de infecção: incluem diabetes, terapia prolongada com altas doses de corticosteroides, desnutrição e doenças/condições respiratórias crônicas. Se for sabido que o possível doador foi recentemente rejeitado como doador de sangue por um serviço de hemoterapia, o motivo deve ser identificado, e a elegibilidade do doador deve ser avaliada individualmente. Se a razão específica não puder ser identificada, é recomendável que o doador seja considerado inelegível para a doação de células e tecidos.

- Doenças específicas podem contraindicar a doação de certos tipos de tecidos, sendo essa avaliação feita caso a caso. Por exemplo, um potencial doador com alto risco de doença cardiovascular pode não ser qualificado para doar tecidos cardíacos (valvas cardíacas, vasos etc.) ou vasculares (artérias e veias). Uma pessoa com doença de pele pode não ser adequada para a doação de pele; uma pessoa com doença óssea metabólica pode ser inapropriada para a doação de tecido musculoesquelético; ou uma pessoa com desordem de colágeno não deveria ser doadora de tecidos moles ou tecidos compostos por aquele tipo de colágeno (tendões, fáscia, ligamentos, tecidos

cardiovasculares). Nesses casos, a idade e o peso do doador (mínimos ou máximos) podem ter papel fundamental no processo decisório.

- Histórico de transplante de órgãos ou xenotransplante: o doador deve ser excluído definitivamente. No entanto, uma avaliação de risco documentada deve ser realizada se um doador tem um histórico de implante de produto para a saúde (com registro na Anvisa) originário de animal, como osso bovino para reconstrução ortopédica e válvulas cardíacas de suínos para substituição cardíaca, que satisfazem a definição de enxerto composto por materiais não viáveis de um animal não humano. Nessa situação, pode-se entender que o implante desse tipo de produto para a saúde originário de animal não deve ser incluído nos critérios gerais de exclusão para doação, uma vez que que tais produtos estão sujeitos a vários procedimentos de inativação que minimizam o risco de infecção e não contêm células viáveis.

- Histórico de transplante de células e de tecidos: no caso do uso terapêutico de tecidos em um prazo inferior a seis meses da doação, a doação de tecidos está contraindicada, exceto nos casos de transplante de córnea, esclera e dura-máter, cuja contraindicação é definitiva.

- Ingestão ou exposição a substâncias tóxicas nos últimos 12 meses: substâncias como cianeto, chumbo, mercúrio, ouro, arsênico e pesticidas, podem ser contraindicações absolutas, pois a qualidade e a segurança das células e tecidos podem ter sido comprometidas, resultando em possíveis danos aos receptores.

Infecção pelo vírus Zika

Em 2014, o Brasil enfrentou a introdução e rápida disseminação do vírus Zika em todo o território nacional. Além dos sinais e sintomas clássicos da infecção pelo vírus Zika (como síndrome exantemática ou exantema maculopapular pruriginoso, febre intermitente, conjuntivite não purulenta, artralgia, mialgia, dor de cabeça, e outros menos frequentes, como vômito, dor de garganta, tosse e hematospermia), os cientistas comprovaram que a infecção em gestantes está associada a um aumento significativo nos casos de microcefalia e óbitos de recém-nascidos. A relação entre a infecção de gestantes pelo vírus e os casos de microcefalia em bebês, bem como de outras manifestações neurológicas graves em pacientes de demais faixas etárias, é evidenciada pelo caráter neurotrópico do vírus.

O principal modo de transmissão do vírus Zika é por meio da picada de mosquitos do gênero *Aedes*, incluindo *A. aegypti*. Contudo, evidências comprovaram que o vírus também pode ser transmitido por via sexual (sêmen) e por transfusão de sangue. Consequentemente, assume-se que a transmissão pode ocorrer por meio de transplantes de CPH de sangue de cordão umbilical e placentário, de medula óssea e de sangue periférico. Embora não haja relatos confirmados ou suspeitos de transmissão do vírus Zika por tecidos, órgãos e células humanas submetidas a cultivo e expansão, a possibilidade de transmissão por esses materiais biológicos não pode ser descartada.

Conforme mencionado neste capítulo, a legislação sanitária determina que os doadores de células e tecidos devem ser selecionados com base em sua história clínica e laboratorial, para afastar possíveis causas que contraindiquem a doação e a garantir a segurança do receptor. Nesse sentido, a Anvisa, em conjunto com o Ministério da Saúde, elaborou uma nota técnica contendo as recomendações de critérios de seleção de doadores de células e tecidos frente aos

casos de infecção por vírus Zika. Ressalta-se que os testes laboratoriais para detecção desse vírus não estão incluídos no rol de exames obrigatórios para a triagem de doadores de células e tecidos, com exceção das células e tecidos germinativos, conforme legislação vigente.

Na seleção de doadores de células e tecidos germinativos, a comprovação da transmissão do vírus Zika por meio de amostras de sêmen contaminadas, associada ao potencial desse vírus de causar microcefalia e outras manifestações neurológicas graves em bebês, tornou necessária a inclusão de critérios de seleção laboratorial específicos para detecção de marcadores da infecção pelo vírus Zika. Nesse contexto, a RDC nº 771, de 26 de dezembro de 2022, dispõe como obrigatória a triagem laboratorial para o vírus Zika em doadores de gametas (sêmen e oócitos).

Nota Técnica Conjunta 001/2016 CGSNT/GGMED/GGMON - Critérios técnicos para o gerenciamento do risco sanitário de células, tecidos e órgãos humanos para uso terapêutico e pesquisa clínica frente aos casos de infecção por vírus Zika no Brasil. Anvisa, mar. 2016.

Essa nota técnica é direcionada aos profissionais responsáveis pela seleção dos doadores dos seguintes materiais biológicos humanos:

- CPH de medula óssea, sangue periférico e sangue de cordão umbilical e placentário para transplante convencional;
- outras células-tronco adultas, células-tronco embrionárias e demais células humanas para uso terapêutico ou pesquisa clínica; e
- tecidos e órgãos para transplante.

Acessível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/sangue-tecidos-celulas-e-orgaos/notas-tecnicas> Acesso em 24 de fev. 2025.

Infecção pelo vírus SARS-CoV-2

O advento da pandemia de COVID-19 se deu em 2020, com consequências negativas para a assistência à saúde, especialmente às atividades de doação e transplantes. Foi necessário desenvolver protocolos e práticas para a prevenção e controle da transmissão do vírus SARS-CoV-2 (novo coronavírus), a fim de garantir a continuidade desses processos.

Para isso, foram elaboradas orientações técnicas para o controle do risco sanitário, que incluíram, sobretudo, a detecção do vírus SARS-CoV-2 por meio do teste laboratorial de Reação em Cadeia da Polimerase com Transcrição Reversa (RT-PCR) nos doadores de tecidos e células, como medida de prevenção e controle da transmissão da infecção.

No tocante ao potencial de transmissão do vírus, a ausência de casos documentados de transmissão do SARS-CoV-2 em transplantes, especialmente de órgãos, exceto para o pulmão, possibilitou a atualização dos critérios de triagem para a doação em determinados casos de infecção detectada, acrescentando alternativas para a aceitação de um doador, com base em uma análise criteriosa do risco-benefício. Além disso, evidências científicas indicam que a detecção do material genético do SARS-CoV-2 por RT-PCR em indivíduos assintomáticos, após o período de isolamento recomendado e posterior à detecção viral, provavelmente se relaciona a material genético residual e não a vírus replicante. Assim, é provável que o indivíduo não seja

capaz de transmitir o vírus para outras pessoas. O *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) dos Estados Unidos afirma que pessoas que se recuperaram da COVID-19 podem continuar a testar positivo por até três meses após a infecção.

Isso posto, visando a segurança do receptor, o Ministério da Saúde e a Anvisa elaboraram orientações técnicas direcionadas aos integrantes do Sistema Nacional de Transplantes e à rede assistencial para a doação e transplante de tecidos e de células-tronco hematopoéticas, bem como para o uso terapêutico de células e tecidos germinativos. Essas orientações são destinadas a centros e equipes transplantadoras, hospitais e bancos de células e tecidos. As orientações determinam que todos os potenciais doadores (vivos e falecidos) devem ser submetidos a uma triagem clínica e epidemiológica cuidadosa, incluindo informações específicas sobre a exposição ao vírus, além de triagem laboratorial, para identificar possíveis contraindicações para a doação ou uso próprio.

NOTA TÉCNICA Nº 140/2023-CGSNT/DAET/SAES/MS. Gerenciamento do risco sanitário do SARS-CoV-2 para a doação e o transplante de órgãos e tecidos oculares. Ministério da Saúde e Anvisa, dez., 2023.

NOTA TÉCNICA Nº 24/2022-CGSNT/DAET/SAES/MS. Orientações para o gerenciamento do risco sanitário da epidemia de COVID-19 (SARS-CoV-2) para a doação e transplantes de órgãos, tecidos e células-tronco hematopoéticas. Ministério da Saúde e Anvisa, mar. 2022.

NOTA TÉCNICA Nº 6/2022/SEI/GSTCO/DIRE2/ANVISA. Atualização das diretrizes sanitárias para a realização de procedimentos de Reprodução Humana Assistida considerando a evolução da pandemia de COVID-19. Anvisa, mar. 2022.

Notas Técnicas acessíveis em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/sangue-tecidos-celulas-e-orgaos/notas-tecnicas**>**
Acesso em 24 de fev. 2025.

Histórico familiar de doenças

- Doadores falecidos com histórico familiar de doença de Creutzfeldt-Jakob não iatrogênica: devem ser excluídos.

- Risco associado com HTLV-1: pode ser maior se o doador ou seus pais se originaram de uma área de alta prevalência.

- Transmissão de desordens genéticas: deve ser cuidadosamente avaliada em doadores de células progenitoras hematopoéticas e de células e tecidos germinativos. Situações em que a ocorrência de doença genética familiar não pode ser rastreada e excluída implicam um risco aumentado de transmissão de doenças genéticas, especialmente no âmbito da reprodução humana assistida e do transplante de CPH.

Particularidades do centro de reprodução humana assistida

Para todo potencial doador, é recomendável avaliar, minimamente, sua história familiar. Se um membro da família biológica do potencial doador for adotado, o Responsável Médico deve avaliar se a história familiar fornecida é suficiente para determinar a elegibilidade do doador.

Complementarmente, o histórico genético deve ser avaliado por um profissional habilitado e/ou capacitado em genética clínica apropriada.

Qualquer condição significativa em um potencial doador ou história familiar que represente um risco de gerar uma prole com algum defeito ou doença genética grave, superior ao risco presente na população em geral, deve desqualificar o doador, com a seguinte exceção:

- doador anônimo cuja história familiar indique risco de portar um defeito genético só poderá ser aceito se um teste para detectar o status de portador for realizado e apresentar resultado negativo para a mutação conhecida na família.

Se indicado pelo histórico médico, histórico familiar ou origem étnica, os doadores anônimos devem ser testados para outras doenças além daquelas previstas na legislação vigente, como talassemia, atrofia muscular espinhal e/ou fibrose cística, entre outras aplicáveis.

Comportamento/situação de risco

A avaliação do comportamento de risco deve incluir uma investigação sobre o histórico social e sexual do doador, considerando que esse histórico pode aumentar o risco de transmissão de microrganismos causadores de doenças, em especial dos vírus da imunodeficiência humana (HIV) e das hepatites B (HBV) e C (HCV). Essa investigação deve levar em conta os seguintes fatores:

- presença de *piercing*, tatuagem ou maquiagem definitiva sem condições de avaliação quanto à segurança do procedimento realizado, feitos nos últimos 12 meses. Caso os procedimentos tenham sido realizados em estabelecimentos regularizados pela vigilância sanitária, o período a ser considerado é de seis meses, excetuando-se o caso de *piercing* na região oral ou genital, no qual o período a ser considerado é de 12 meses após a retirada, devido ao risco permanente de infecção;

- uso de drogas injetáveis ou via nasal (inalação) ilícitas ou presença, no corpo do doador, de lesões puntiformes sugestivas de uso dessas drogas;

- prática sexual de risco nos últimos seis ou 12 meses, dependendo do tipo de célula ou tecido avaliado (conforme legislação específica vigente), incluindo:

- indivíduos que tenham feito sexo em troca de dinheiro ou drogas, ou cujos parceiros sexuais tenham feito sexo em troca de dinheiro ou drogas;

- indivíduos que tenham feito sexo com um ou mais parceiros ocasionais ou desconhecidos, ou cujos parceiros sexuais tenham feito o mesmo;

- indivíduos que tenham sido vítimas de violência sexual, ou cujos parceiros sexuais tenham sofrido violência sexual;

- indivíduos que tenham tido relação sexual com pessoa portadora de infecção pelo HIV, HBV, HCV ou outra infecção de transmissão sexual e sanguínea, ou os parceiros sexuais dessas pessoas;

- indivíduos que sejam parceiros sexuais de pacientes em programa de terapia renal substitutiva e de pacientes com história de transfusão de hemocomponentes ou uso de medicamentos hemoderivados;

- indivíduos que tiveram relação sexual nos últimos 30 dias com homem que apresentou diagnóstico clínico ou laboratorial de infecção pelo vírus Zika nesse mesmo período.

- indivíduos com histórico de encarceramento ou confinamento obrigatório não domiciliar superior a 72 horas consecutivas, ou seus parceiros sexuais.

Eventos de exposição (viagens, moradias, ocupação)

Eventos de exposição que aumentam o risco de adquirir uma infecção transmissível podem ocorrer em qualquer período da vida do doador. Isso abrange acidentes, certos tipos de ocupações, viagens ou residência em áreas endêmicas para certas doenças, entre outras situações, tais como:

- viagem ou residência em área endêmica de malária;
- mordida recente de animal suspeito de estar com raiva;
- exposição ao sangue de pessoa infectada pelo HIV, HBV ou HCV;
- dividir residência, nos últimos 12 meses, com pessoa que tenha HBV ou HCV clinicamente ativo;
- transfusões crônicas (principalmente se realizadas antes da disponibilização dos testes de triagem de doadores);
- exposição ocupacional ou a substância tóxica em quantidades que afetem células e tecidos, interferindo no resultado do transplante;
- exposição a doenças novas e emergentes, incluindo aquelas que se espalharam para novas áreas geográficas, podendo ser um desafio significativo. Os profissionais responsáveis pela seleção do doador devem estar atentos às mudanças no fluxo global dos riscos de infecções transmissíveis. Recomenda-se que obtenham informações sobre o *status* epidemiológico das doenças nas áreas onde o doador viveu ou viajou. É importante avaliar o risco de transmissão de um agente infeccioso por meio do transplante de células e tecidos de um doador que visitou uma área de risco para certa doença, considerando a probabilidade de ocorrência de transmissão. Algumas doenças/infecções a serem consideradas são: dengue, febre amarela, malária, doença de Chagas, tuberculose, Chikungunya, vírus do oeste do Nilo (WNV), encefalite espongiforme humana transmissível (vCJD), entre outras.

AVALIAÇÃO FÍSICA DO DOADOR

A avaliação (triagem) física é requerida para cada doador e deve ser realizada com o intuito de detectar sinais físicos que impliquem risco de infecções transmissíveis ou outras doenças. Deve ser realizada antes da coleta de células ou da retirada dos tecidos, e ser devidamente documentada.

Para doadores vivos, o exame físico deve ser realizado para garantir a segurança do doador e do receptor, de acordo com requisitos específicos da célula ou tecido a ser doado.

Para doadores falecidos, o exame físico deve buscar evidências de comportamento de risco ou sinais externos de condições médicas pré-existentes (detalhadas abaixo). Adultos e crianças devem ser completamente examinados seguindo protocolos preestabelecidos que abranjam avaliações anterior e posterior do corpo, bem como inspeção das cavidades corporais. O peso excessivo do doador falecido não pode comprometer essa avaliação minuciosa; em alguns casos, pode ser necessária a presença de duas ou mais pessoas nessa atividade. A análise pode incluir fotografar lesões suspeitas ou coletar amostras para histologia.

O resultado do exame físico deve ser analisado conjuntamente à história médica e comportamental do doador, bem como aos resultados dos testes laboratoriais, para determinar a elegibilidade ou exclusão da doação. É importante que sinais que possam estar relacionados a doenças, lesões previamente desconhecidas ou tratamentos não mencionados pelo doador ou familiar sejam verificados e investigados pelos profissionais responsáveis pela triagem física. Isso pode envolver um retorno ao histórico do doador para esclarecimento. Sinais que implicam riscos associados ao histórico comportamental do doador, assim como lesões e fraturas relacionadas à causa da morte, podem total ou parcialmente contraindicar a doação, como no caso de fraturas expostas.

Os principais riscos a serem investigados durante a avaliação física do doador e seus sinais associados são:

- doenças sistêmicas: doença maligna ativa (lesões de pele suspeitas), má nutrição, múltiplas deformidades;

- infecção bacteriana ou fúngica: vacinação recente com vírus vivo (infecção no local da vacinação, crostas, lesões); tatuagem recente, *piercing* ou acupuntura realizados com instrumentais não estéreis (área raspada, vermelhidão, inchaço e formação de crostas podem exigir uma investigação mais aprofundada); lesões de pele como *rash*, petéquias, úlceras de pele, lesões azuis/roxas ou cinzas/pretas, herpes zoster; lesões orais como úlceras ou aftas; linfonodos aumentados; icterícia, hepatomegalia;

- comportamento de risco (relacionado às infecções transmissíveis): uso de drogas injetáveis; tatuagens (verificar a localização, inclusive em áreas escondidas, e avaliar a extensão); lesões genitais ou de pele, ou traumas sugestivos de doenças sexualmente transmissíveis (por exemplo, evidência de relações sexuais anais, lesões perianais ou herpéticas, cancros sifilíticos ou outras lesões);

- traumas: fraturas, avulsões ou extrações, lacerações ou abrasões que possam afetar o tecido a ser obtido, contaminando-o e comprometendo a sua integridade; traumas internos que possam causar contaminação cruzada entre as cavidades (como lesão no intestino, lesões por esmagamento ou penetração);

- contaminação: condição em que o corpo foi encontrado (limpeza);

- cicatrizes: se os achados não corresponderem ao histórico médico e comportamental do doador, pode ser necessária uma investigação mais aprofundada.

Considerações especiais para doadores pediátricos

Os doadores pediátricos devem ser examinados com a mesma diligência que os doadores adultos. A avaliação física não deve ser negligenciada ou abreviada pelo fato do doador ser uma criança. Embora o risco associado à atividade sexual possa não parecer relevante, a possibilidade de doença infecciosa associada ao abuso infantil (sexual) existe. Portanto, é recomendado o exame das regiões genital e perianal.

Em relação ao sistema imunológico, tem-se que, em crianças, ele não está totalmente desenvolvido. Isso significa que as crianças podem ainda não ter produzido anticorpos protetores contra infecções, o que aumenta o risco de infecções indetectáveis nas triagens sorológicas.

Se a criança tiver 18 meses ou menos, ou tiver sido amamentada nos 12 meses anteriores à morte, recomenda-se que a mãe biológica seja testada e avaliada quanto ao risco de contaminação por HIV, HBV, HCV, HTLV e sífilis, como qualquer outro doador alogênico. Outras infeções/doenças que podem ser transmitidas verticalmente da mãe para o feto também podem ser relevantes, como malária ou doença de Chagas. Apesar de não haver exigência legal nacional, é recomendável que crianças menores de 18 meses, nascidas de mães com infecção por HIV, HBV, HCV ou HTLV, ou que estejam em risco de infecção, e que foram amamentadas nos 12 meses anteriores, não sejam consideradas doadores, independentemente dos resultados dos testes de triagem laboratorial.

TRIAGEM LABORATORIAL

A triagem laboratorial para avaliação dos doadores de células e tecidos compreende uma série de testes laboratoriais, os quais incluem a realização de testes sorológicos e de detecção de ácido nucleico (NAT) para os marcadores definidos na legislação e segundo os algoritmos especificados nos dispositivos legais. Quando exigidos, também devem ser realizados testes hematológicos (tipagem ABO e RhD, pesquisa de anticorpos irregulares - PAI) e determinação de antígenos leucocitários humanos (HLA).

Os testes laboratoriais devem ser realizados a cada doação, para uso autólogo ou alogênico, independentemente dos resultados de doações anteriores. Esses testes devem ser feitos em laboratórios com licença sanitária vigente, utilizando produtos para diagnóstico *in vitro* registrados na Anvisa. Quando da detecção de marcadores para infecções transmissíveis pelo sangue, seja em doadores vivos ou falecidos em morte encefálica, devem ser utilizados produtos para diagnóstico *in vitro* registrados na Anvisa para a finalidade de triagem de doadores de sangue para fins transfusionais ou cuja instrução de uso indique adequação para amostras de doadores falecidos em morte encefálica.

Para doadores falecidos em parada cardiorrespiratória, devem ser utilizados os produtos para diagnóstico *in vitro* registrados na Anvisa, cuja instrução de uso indique adequação para amostras provenientes desse tipo de doador. A não observância dessa condição só será aceita caso não exista, no mercado brasileiro, produto com essa especificação para determinado marcador, devendo esse fato ser registrado e justificado.

O banco de células e tecidos deve verificar ou garantir a realização da triagem laboratorial. Embora possa ter estrutura própria para isso, é comum terceirizar essa atividade. Em alguns estados da federação, a triagem laboratorial de doadores é providenciada pela CET. Se realizada

por laboratórios de análises clínicas ou laboratórios centrais de saúde pública (Lacens), é necessário verificar se esses serviços seguem os critérios exigidos para a triagem de doadores de células e tecidos. Atenção especial deve ser dada aos registros que comprovem que o serviço responsável pela triagem laboratorial efetua o controle de qualidade dos reagentes e testes laboratoriais, conforme as determinações dos fabricantes e da legislação vigente.

O banco de células e tecidos que terceirizar a triagem laboratorial deve possuir POP contendo os critérios para a qualificação do laboratório, mesmo que este esteja instalado no mesmo hospital que o banco. Os critérios de qualificação devem incluir, além do cumprimento da legislação aplicável e das boas práticas laboratoriais, requisitos específicos para satisfazer as necessidades da triagem de doadores. Isso inclui a obrigatoriedade da repetição de testes em duplicata e, quando aplicável, a realização de testes confirmatórios do resultado inicial. Esses testes confirmatórios geralmente exigem um segundo teste de outra origem, fabricante ou metodologia.

Principais pontos para garantir uma triagem laboratorial adequada:

- existência de POP especificando o sítio da coleta, o tipo de tubo de coleta adequado considerando a análise a ser realizada, volume mínimo ideal a ser obtido e, em caso de doador falecido, o tempo entre a parada cardiorrespiratória e a coleta. Inclui também a correta identificação do tubo primário, armazenamento, acondicionamento e transporte;

- adequação das amostras de sangue coletadas do doador ao *kit* diagnóstico utilizado. Amostras inadequadas ou alteradas (com hemólise, hemodiluídas, coaguladas, obtidas em tubos contendo o tipo inadequado de anticoagulante etc.) podem invalidar os resultados dos testes, aumentando o risco de transmissão de infecção ao receptor;

- utilização de produtos para diagnóstico *in vitro* registrados com a finalidade de triagem de doadores de sangue (vivos e falecidos em morte encefálica) e, no caso de doadores falecidos em parada cardiorrespiratória, validados para amostras desse tipo de doador;

- realização de controle de qualidade dos reagentes e dos testes laboratoriais empregados, conforme as determinações do fabricante e a legislação específica vigente.

- qualificação do laboratório. Os aspectos importantes relativos ao laboratório a ser contratado incluem:

- regularização junto ao órgão regulador competente;

- atendimento às especificações da triagem laboratorial de doadores, de acordo com o tipo de célula ou tecido;

- programa de controle da qualidade laboratorial;

- cumprimento dos requisitos sanitários, conforme prevê a legislação vigente;

- o instrumento contratual que formaliza a prestação de serviço deve prever as responsabilidades no transporte das amostras, incluindo condições de acondicionamento, envio, conservação e recebimento, de forma que sejam transportadas em segurança e em

tempo hábil para a realização dos testes (outros detalhamentos sobre a terceirização de atividades estão descritos no **Capítulo 13** deste guia).

Qualidade da amostra do doador

A coleta da amostra para testes deve seguir rigorosamente as especificações e instruções dos produtos (*kits*) para diagnóstico *in vitro* utilizados. Portanto, os profissionais responsáveis pela coleta, acondicionamento e testagem devem estar cientes e cumprir todos os critérios que a análise requer.

A qualidade e o volume das amostras do doador devem ser adequados para a realização dos testes iniciais e confirmatórios, além de serem mantidos como arquivo conforme exigido pela legislação específica. As condições relacionadas ao doador também devem ser consideradas.

Se o doador tiver recebido recentemente uma transfusão sanguínea ou infusão de coloides ou cristaloides, os testes realizados com amostras de sangue coletadas pós-transfusão/infusão podem não ser válidos devido à hemodiluição. Nesses casos, é necessário avaliar a extensão da diluição do sangue ou plasma do doador (uma sugestão de cálculo de hemodiluição está disponível neste capítulo). Por isso, é importante que, quando possível, seja utilizada para a triagem laboratorial uma amostra de sangue coletada antes de qualquer transfusão sanguínea ou infusão de coloides ou cristaloides.

A presença de hemólise também pode afetar o resultado dos testes.

A detecção de anticorpos contra agentes virais pode ser comprometida se o doador tiver recebido tratamento prévio com imunossupressores. Nesse caso, o teste NAT é valioso, pois a detecção de ácidos nucleicos não é afetada pela imunossupressão. A condição subjacente que demandou a imunossupressão também deve ser avaliada, pois pode ser um motivo para o indeferimento da doação.

O momento da coleta, o intervalo entre a coleta e a realização dos testes laboratoriais, e as condições de armazenamento temporário são fatores que influenciam diretamente a qualidade das amostras e, consequentemente, os resultados dos testes. Isso ocorre devido à possibilidade de degradação do material coletado e à ocorrência de resultados falso-positivos ou falso-negativos. Portanto, é fundamental manusear as amostras com cuidado tanto no momento da coleta quanto após, para manter sua integridade. Tubos com anticoagulantes ou fluidos para hemocultura devem ser manipulados com delicadeza, e as atividades de centrifugação ou separação de soro/plasma devem seguir parâmetros claramente definidos e, quando necessário, as especificações do fabricante do *kit* diagnóstico utilizado.

Cálculo de hemodiluição

O cálculo de hemodiluição implica o uso de uma fórmula que indica a diluição do volume original de sangue circulante e, consequentemente, dos níveis de antígenos e anticorpos circulantes, se presentes.

Exemplos de situações nas quais o cálculo de hemodiluição deve ser realizado incluem:

- amostragem de sangue *ante mortem*: na ocorrência de transfusão sanguínea e/ou infusão de coloides nas 48 horas antecedentes à amostragem do sangue, ou se houve infusão de cristaloides na hora anterior à amostragem do sangue;

- amostragem de sangue *post mortem:* na ocorrência de transfusão sanguínea e/ou infusão de coloides nas 48 horas antecedentes à parada cardiorrespiratória, ou se houve infusão de cristaloides na hora anterior à parada cardiorrespiratória.

A seguir tem-se um exemplo de fórmula utilizada para avaliar a hemodiluição do doador. Adaptações no algoritmo podem ser necessárias para adultos com peso fora do padrão normal, e uma tolerância pode ser adequada para adultos muito grandes ou muito pequenos, assim como para doadores pediátricos. Em suma, o volume total de plasma do doador (VTP) e o volume total de sangue corpóreo (VTS) são estimados com base no peso do doador. Em seguida são feitas comparações diretas com o volume total (em mililitros) recebido durante as transfusões ou infusões recém-administradas, antes da coleta de sangue ou da parada cardiorrespiratória – o que ocorreu primeiro.

a. estimativa do VTP do doador (peso em kg x 40 mL/kg ou peso em kg ÷ 0,025);

b. estimativa do VTS do doador (peso em kg x 70 mL/kg ou peso em kg ÷ 0,015);

c. cálculo do sangue total (mL) recebido nas últimas 48 horas (A);

d. cálculo de coloides (mL) recebidos nas últimas 48 horas (B);

e. cálculo de cristaloides (mL) recebidos na última 1 hora (C);

f. somar B + C e comparar com o VTP;

g. somar A + B + C e comparar com VTS;

h. B + C > VTP?

i. A + B + C > VTS?

Se a resposta para as perguntas formuladas nos itens "h" e "i" for não, a amostra pós-transfusão ou infusão pode ser usada.

Se a resposta para uma dessas duas perguntas for sim, a amostra pós-transfusão ou infusão não deve ser usada, a não ser que exista um teste laboratorial validado para ser utilizado com amostras nessa condição.

A amostra de sangue do doador também pode estar diluída se for coletada próxima ao sítio da infusão ou transfusão, mesmo que o doador não esteja hemodiluído. Por isso, é recomendável que as amostras de sangue sejam coletadas no lado oposto do corpo em relação ao local da transfusão/infusão.

Cálculos alternativos para avaliar a hemodiluição podem ser utilizados, se devidamente justificados.

Rastreabilidade das amostras

O banco de células e tecidos deve assegurar a rastreabilidade das amostras coletadas sob sua responsabilidade por meio dos seguintes registros:

- tipo de etiquetagem afixada no tubo primário da amostra e se a informação contida na etiqueta garante a correlação entre a amostra e o respectivo doador. Recomenda-se utilizar duas informações sobre do doador, como nome completo, data de nascimento e/ou código do doador;
- identificação do profissional que realizou a coleta das amostras;
- hora e data da coleta;
- descrição do sítio anatômico acessado na coleta (por exemplo: veia cefálica, artéria femoral, artéria subclávia, veia cava superior etc.);
- dupla checagem de identificação das amostras por um segundo profissional da equipe de coleta/retirada. Esse procedimento confirmatório também deve ser documentado;
- outro método de identificação do doador, conforme aprovação do estabelecimento.

Testes a serem realizados

Os testes obrigatórios referentes à triagem laboratorial de doadores de células e tecidos, determinados pela legislação vigente, podem ser complementados por regulamentações regionais ou pela definição do próprio banco de células e tecidos, se isso for considerado apropriado à realidade epidemiológica local. Também devem ser levadas em conta as recomendações ou outros dispositivos específicos, como notas técnicas da Anvisa ou do Ministério da Saúde.

A realização de testes adicionais pode ser necessária, ainda, considerando a história do doador e as características das células e tecidos doados.

No caso de doadores vivos de células e tecidos para fins autólogos (exceto doadores de células e tecidos germinativos), devem ser realizados os mesmos testes de triagem laboratorial exigidos para os doadores alogênicos e, no caso de tecidos de doadores falecidos, quando os materiais biológicos obtidos para fins autólogos forem armazenados de forma que não existam dispositivos que garantam a ausência de risco de contaminação cruzada.

Não obstante, a presença de resultados de testes laboratoriais reagentes/positivos para detecção de infecções transmissíveis pelo sangue não é um critério de exclusão para a coleta, processamento, armazenamento e liberação de células e tecidos para uso terapêutico autólogo. 9

Particularidades do centro de reprodução humana assistida

Durante os procedimentos de reprodução humana assistida, muitos casais que se submetem ao processo para uso próprio decidem, posteriormente, doar os embriões produzidos e criopreservados. Nesse caso, os inspetores devem estar atentos aos critérios diferenciados de seleção para fins de doação, que não seriam necessários se o uso fosse apenas próprio.

Entre os critérios para a doação de sêmen, oócitos e embriões criopreservados estão:

- comprovação da realização da triagem clínica, social e física dos doadores;
- testes adicionais obrigatórios para a efetivação da doação, incluindo a repetição dos exames de triagem laboratorial para HIV, HBV e HCV em um prazo mínimo de seis meses após a primeira testagem sorológica;
- caso os testes iniciais sejam realizados simultaneamente por sorologia e testes de ácido nucleico (NAT), não é necessária quarentena ou retestagem.

Em se tratando de sêmen, oócitos, tecidos germinativos (tecidos ovarianos e testiculares) e embriões, é importante ressaltar que, conforme a RDC nº 771, de 26 de dezembro de 2022, ou outra que vier a substitui-la, é obrigatória a realização de testes microbiológicos para *Chlamydia trachomatis* e *Neisseria gonorrhoeae*. Portanto, os materiais biológicos obtidos originalmente para uso próprio e que não foram submetidos a esses testes no momento da coleta não podem ser doados a terceiros.

Particularidades do banco de tecidos

No caso de doadores falecidos, a amostra de sangue para a triagem laboratorial deve ser coletada de acordo com as instruções de uso fornecidas pelo fabricante do produto para diagnóstico *in vitro* utilizado na triagem. Se o fabricante não fornecer essas instruções, a coleta deve ser realizada conforme validado pelo banco de tecidos ou pelo laboratório responsável pela realização do teste.

Para doadores vivos destinados a fins alogênicos, a amostra de sangue deve ser coletada no momento da retirada do tecido. Nesse caso, não é necessário repetir a triagem laboratorial do doador, desde que todos os testes previstos no art. 111 da RDC nº 707, de 2022, sejam realizados. Entretanto, se o banco optar por convocar o doador para uma nova coleta de amostra sanguínea para repetição da triagem laboratorial, e desde que o tecido proveniente desse doador seja submetido a um período de quarentena nunca inferior a 180 (cento e oitenta) dias, é facultado ao banco realizar os testes de detecção de ácido nucleico (NAT) do HIV, HBV e HCV.

Os Quadros 1 e 2 a seguir resumem as informações apresentadas neste capítulo.

Quadro 1. Avaliação do histórico médico, comportamental e físico, e triagem laboratorial dos doadores de células e tecidos, com exceção de células e tecidos germinativos.

	Doador vivo alogênico	Doador autólogo	Mãe de doador de sangue de cordão	Doador falecido
Avaliação clínica, comportamental e física para aptidão do doador (para garantir a segurança do doador)				
Exame físico geral / histórico de saúde	X	X	X	
Gravidez (mulheres em idade fértil)	X	X		
Risco de anestesia (doadores de medula óssea)	X	X		

	Doador vivo alogênico	Doador autólogo	Mãe de doador de sangue de cordão	Doador falecido
Acesso venoso periférico (doadores de células por aférese)	X	X		
Risco de hemoglobinopatias (doadores que serão submetidos a mobilização de células)	X	X		
Avaliação clínica, comportamental e física para elegibilidade do doador (para garantir a segurança do receptor)				
Evidência física e clínica de risco, ou sintomas de infecções transmissíveis	X		X	X
Risco de ser portador doença maligna, hereditária ou outra condição, que possa ser transferida pelo transplante ao receptor	X		X	X
Histórico de imunização/vacinação	X		X	X
História e comportamento de risco de exposição a agentes infecciosos	X		X	X
Prática sexual de risco acrescido	X		X	X
Relatório do médico legista ou autópsia (se disponível)				X
Triagem laboratorial				
HIV-1/2 (sorologia)	X	X [1]	X	X
HIV-1/2 (NAT)	X	X [1,2]	X	X [4]
HCV (sorologia)	X	X [1]	X	X
HCV (NAT)	X	X [1,2]	X	X [4]
HBV (sorologia)	X	X [1]	X	X
HBV (NAT)	X	X [1,2]	X	X [4]
HTLV-I/II (sorologia)	X	X [1]	X	X
Malária [3]	X	X [1]	X	X
Sífilis	X	X [1]	X	X [5]
Citomegalovírus	X	X (somente para tecidos)[1]	X	X [5]
EBV				
Toxoplasmose	X	X [1]	X	X [5]
Doença de Chagas	X	X [1]	X	X [5]
Tipagem HLA (apenas doadores de células)	X [6]			X [6]
ABO/RhD e PAI (apenas doadores de células)	X [7]	X [7]		
Hemograma (apenas doadores de células coletadas por aférese e por punção medular)	X	X		
Hemoglobinas anormais			X	

[1] Para **tecidos para uso autólogo** que são armazenados em dispositivo de preservação ou de isolamento seguro, garantindo a ausência de contaminação cruzada, não é obrigatória a realização de testes sorológicos e outros testes relacionados à triagem laboratorial do doador.

[2] Para **CPH e demais produtos celulares para uso autólogo**, que são utilizados a fresco ou armazenados em dispositivos de preservação ou de isolamento seguro que garantam a ausência de contaminação cruzada, não é obrigatória a realização de teste NAT para HIV, HCV e HBV.

[3] Deve ser realizado o teste para detecção do plasmódio ou de antígenos plasmodiais no sangue de doadores de células e tecidos que residem em regiões endêmicas com transmissão ativa, ou advindos dessas regiões há menos de 12 meses. **No caso de doadores de tecidos**, se as técnicas de processamento utilizadas pelo banco não eliminarem o plasmódio ou se essa avaliação não for realizada, o teste para detecção de plasmódio ou de antígenos plasmodiais deve ser feito.
[4] Para **doadores de tecidos oculares**, os testes NAT para HIV, HBV e HCV não são obrigatórios. A realização desses testes não substitui os testes sorológicos, mas permite ao banco optar por testes sorológicos de detecção de anticorpos, em vez de testes "combo" de detecção antígenos/anticorpos.
[5] Exceto para tecidos oculares.
[6] A testagem HLA é obrigatória para a doação alogênica de CPH para transplante convencional. Para outros tipos de células, devem ser seguidas as exigências da legislação específica quanto à obrigatoriedade da tipagem HLA.
[7] A tipagem ABO/RhD e a pesquisa de anticorpos irregulares (PAI) devem ser realizadas em amostras de doadores: de CPH para transplante convencional, exceto CPH-SCUP; de demais células, quando os produtos finais contiverem células vermelhas; e sempre que essas informações forem necessárias para a seleção de doador ou uso terapêutico de demais células. Quando houver incompatibilidade ABO entre doador e receptor, também deve ser realizada a titulação das isohemaglutininas anti-A e/ou anti-B do receptor (incompatibilidade ABO maior ou bidirecional) ou do doador (incompatibilidade ABO menor ou bidirecional).

Quadro 2. Avaliação do histórico médico, comportamental e físico, e triagem laboratorial dos doadores de células e tecidos germinativos e dos pacientes para uso próprio.

	Doador	Paciente (uso próprio)
Avaliação clínica e comportamental e avaliação física para elegibilidade do doador (para garantir a segurança do receptor)		
Condições físicas e mentais debilitantes	X	X
Doenças graves, doenças genéticas e outras condições clínicas e mentais debilitantes	X	X
Sinais e sintomas de infecção pelos vírus Zika e SARS-CoV-2, nos últimos 30 dias	X	X
Triagem laboratorial		
HIV-1/2 (sorologia)	X	X
HBV (sorologia)	X	X
HCV (sorologia)	X	X
HTLV-I/II (sorologia)	X	X
Sífilis	X	X
Vírus Zika (sorologia)	X	X
Cariótipo	X	
Traço falciforme	X	
Chlamydia trachomatis	X	
Neisseria gonorrhoeae	X	

Como as doadoras de oócitos a fresco não podem ter as suas células mantidas em quarentena nem repetir os exames laboratoriais (testes sorológicos) no prazo de seis meses, é necessário que, ao optar pela doação de oócitos a fresco, a receptora seja devidamente informada sobre o risco de contrair doenças infecciosas caso a doadora esteja no período de janela imunológica. A receptora deve assinar um termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) que contenha essa informação de forma clara.

REFERÊNCIAS

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE HEMATOLOGIA, HEMOTERAPIA E TERAPIA CELULAR – ABHH. **Padrões para Serviços de Terapia Celular.** 4. ed., 2020.

BRASIL. **Lei Federal nº 9.434**, de 4 de fevereiro de 1997. Dispõe sobre a remoção de órgãos, tecidos e partes do corpo humano para fins de transplante e tratamento.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Portaria de Consolidação nº 4**, de 28 de setembro de 2017. Consolidação das normas sobre os sistemas e os subsistemas do Sistema Único de Saúde. **ANEXO I Sistema Nacional de Transplantes (SNT)** (Origem: PRT MS/GM 2600/2009).

EUROPEAN DIRECTORATE FOR THE QUALITY OF MEDICINES & HEALTHCARE – EDQM. **Guide to the quality and safety of tissues and cells for human application.** 5th Edition, 2022. Acessível em: <https://www.edqm.eu/en/guide-to-the-quality-and-safety-of-tissues-and-cells-for-human-application1>

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

PORTUGAL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Autoridade para os serviços de sangue e transplantação. **Manual de Boas Práticas. Unidades de Colheita, Bancos de Tecidos e Células, Unidades de Aplicação.** Lisboa, 2011.

RESOLUÇÕES SANITÁRIAS DE BANCOS DE CÉLULAS E TECIDOS (Anexo deste Guia).

UNITED STATES. American Association of Tissue Banks – AATB. **Standards for Tissue Banking.** Also contains: Accreditation Policies and Guidance Documents. 14th ed. Jul. 31, 2022.

5.2. CAPÍTULO 16

COLETA E RETIRADA DE CÉLULAS E TECIDOS

Este capítulo aborda especificamente os aspectos técnicos e sanitários referentes à coleta de células e à retirada de tecidos, e, de forma geral, o que se aplica à coleta de amostras de doadores para fins de seleção. Pormenores sobre a coleta de amostras de doadores estão dispostos no **Capítulo 15** deste guia.

O termo "coleta" é mais comumente utilizado para se referir à obtenção de células, inclusive sêmen e oócitos, geralmente de doadores vivos. Já o termo "retirada" se refere à obtenção de tecidos, provenientes de doadores vivos ou falecidos.

Os doadores de células e de tecidos podem ser subdivididos nas seguintes categorias:

1. Doador vivo para fins autólogos.
2. Doador vivo para fins alogênicos – doação direta/direcionada.
3. Doador vivo para fins alogênicos – doação voluntária.
4. Doador falecido em morte encefálica.
5. Doador falecido com coração parado.

Assim, a possibilidade de obtenção de células e tecidos varia de acordo com o tipo de doador, conforme descreve o Quadro 1.

Quadro 1. Tipos de doadores e células e tecidos obtidos a partir deles.

Tipo de doador		**Exemplos**
Doador autólogo		Pele, osso, cartilagem, tendão, células (células progenitoras hematopoéticas (CPH) de medula óssea, de sangue periférico e de sangue de cordão umbilical e placentário; células-tronco do limbo; demais células humanas).
Doador vivo alogênico	Doação direcionada/ aparentada	CPH de medula óssea, de sangue periférico e de sangue de cordão umbilical e placentário.
	Doação voluntária	Osso, membrana amniótica, células (sêmen, oócitos, CPH de medula óssea, de sangue periférico e de sangue de cordão umbilical e placentário, e demais células humanas), coração (válvulas e vasos).
Doador falecido	Doador com morte encefálica	Todos os tecidos (exceto membrana amniótica) e ilhotas pancreáticas (pâncreas).
	Doador com coração parado	

A Lei nº 9.434, de 4 de fevereiro de 1997 – conhecida como Lei dos Transplantes (não aplicável a sangue, esperma e óvulos) – determina a disposição gratuita de tecidos, órgãos e partes do corpo humano, em vida ou *post mortem*, para fins de transplante e tratamento. A Lei nº 10.211, de 23 de março de 2001, que altera a Lei nº 9.434/1997, determina que a retirada de tecidos e órgãos de doadores falecidos (como pâncreas para obtenção de ilhotas pancreáticas) depende da autorização do cônjuge ou de um parente maior de idade, seguindo a linha sucessória reta ou colateral até o segundo grau inclusive, firmada em documento subscrito por duas testemunhas presentes à verificação da morte.

O **parentesco natural** pode ocorrer em **linha reta**, quando as pessoas estão na relação de ascendentes (pais, avós etc.) e descendentes (filhos, netos etc.), ou em **linha colateral ou transversal** até o quarto grau, quando as pessoas provêm de um só tronco, sem descenderem umas das outras (irmãos, sobrinhos, tios, primos).

Os graus de parentesco são contados pelo número de gerações. Na linha reta, contam-se as gerações diretamente. Na colateral, contam-se as gerações subindo de um dos parentes até o ascendente comum e descendo até encontrar o outro parente.

São parentes por consanguinidade: pai/mãe e filhos (em primeiro grau); irmãos, avós e netos (em segundo grau); tios, sobrinhos, bisavós e bisnetos (em terceiro grau); primos, trisavós, trinetos, tios-avós e sobrinhos-netos (em quarto grau).

A Lei nº 10.205, de 21 de março de 2001 – conhecida como Lei do Sangue – regulamenta a coleta, o processamento, a estocagem, a distribuição e a aplicação do sangue e seus componentes, incluindo as CPH obtidas do sangue periférico e do sangue de cordão umbilical e placentário. Esta Lei determina que a doação de sangue deve ser exclusivamente voluntária e não remunerada, proibindo explicitamente qualquer forma de remuneração ao doador pela doação de sangue.

Com relação à doação de gametas e embriões, a Resolução nº 2.320/2022 do CFM, a qual adota as normas éticas para a utilização das técnicas de reprodução humana assistida, dispõe, entre outros requisitos, que:

- a doação de gametas ou embriões, bem como a cessão temporária do útero, nunca podem ter caráter lucrativo ou comercial;
- os doadores não devem conhecer a identidade dos receptores e vice-versa, exceto na doação de gametas ou embriões para parentesco de até 4º grau de um dos receptores (primeiro grau: pais e filhos; segundo grau: avós e irmãos; terceiro grau: tios e sobrinhos; quarto grau: primos), desde que não haja consanguinidade;
- deve ser mantido, obrigatoriamente, o sigilo sobre a identidade dos doadores de gametas e embriões, bem como dos receptores. Em situações especiais, as informações sobre doadores, por motivação médica, podem ser fornecidas exclusivamente para médicos, resguardando-se a identidade civil do doador;
- a doação de gametas pode ser realizada a partir da maioridade civil, sendo a idade limite para a doação: 37 anos para a mulher e 45 anos para o homem, salvaguardadas as exceções previstas na presente Resolução;

- acerca do total de embriões a serem transferidos, fazem-se as seguintes determinações, de acordo com a idade: a) mulheres até 37 anos: até 2 embriões; b) mulheres com mais de 37 anos: até 3 embriões; c) em caso de embriões euploides ao diagnóstico genético, até 2 (dois) embriões, independentemente da idade; e d) nas situações de doação de oócitos, considera-se a idade da doadora no momento de sua coleta.

- quanto ao número de embriões a serem transferidos, determina-se, de acordo com a idade: a) mulheres com até 37 (trinta e sete) anos: até 2 (dois) embriões; b) mulheres com mais de 37 (trinta e sete) anos: até 3 (três) embriões; c) em caso de embriões euploides ao diagnóstico genético, até 2 (dois) embriões, independentemente da idade; e d) nas situações de doação de oócitos, considera-se a idade da doadora no momento de sua coleta.

- na região de localização do estabelecimento não devem ocorrer mais que duas gestações de crianças de sexos diferentes, em uma área de 1 (um) milhão de habitantes; exceto quando uma mesma família receptora escolher um(a) mesmo(a) doador(a), que pode, então, contribuir com quantas gestações forem desejadas.

- não é permitido ao profissional médico responsável pelas clínicas ou centros de reprodução humana assistida, nem aos integrantes da equipe multidisciplinar que neles prestam serviços, participarem como doadores nos programas de reprodução humana;

- é permitida a doação voluntária de gametas, bem como a situação identificada como doação compartilhada de oócitos em reprodução assistida, em que doadora e receptora compartilham tanto do material biológico quanto dos custos financeiros que envolvem o procedimento.

Se o inspetor sanitário observar indícios de situações contrárias às diretrizes mencionadas e às demais disposições da Resolução nº 2.320/2022, ou outra que vier a substitui-la, ele pode direcionar questionamentos ou denúncias ao Conselho Regional de Medicina para as averiguações e ações cabíveis.

CRITÉRIOS PARA COLETA/RETIRADA DE CÉLULAS E TECIDOS

Antes da coleta/retirada de células e tecidos, devem ser cumpridos os critérios relacionados à seleção de doador, conforme o **Capítulo 15** deste guia:

- obtenção de termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) para doação e coleta;

- diagnóstico de morte encefálica concluído e cálculo de hemodiluição realizado, quando couber; e

- triagem laboratorial, clínica, social e física do doador.

No caso de doador falecido em morte encefálica, a obtenção das células e tecidos deve ser precedida do diagnóstico da morte encefálica. Esse diagnóstico deve ser constatado e registrado por dois médicos que não participem das equipes de retirada e transplante, utilizando protocolos definidos pelo CFM.

No momento da coleta/retirada do material biológico, o primeiro procedimento deve ser a conferência da identidade do doador por pelo menos um membro da equipe de coleta/retirada. Essa checagem deve ser documentada, e a fonte da informação deve ser registrada (como pulseira de hospital, carteira de motorista ou outro documento legal com foto).

PROFISSIONAIS OU EQUIPES DE COLETA/RETIRADA

O Ministério da Saúde é responsável por conceder a autorização para que as equipes especializadas realizem a coleta de células e a retirada de tecidos. A Portaria de Consolidação nº 4, de 28 de setembro de 2017, em seu Capítulo IV – Da Autorização de Equipes Especializadas e de Estabelecimentos de Saúde, dispõe, entre outros aspectos, sobre os critérios para autorização de equipes de coleta de células progenitoras hematopoéticas e retirada de tecidos. Segundo essa portaria, a autorização das equipes é concedida mediante publicação no Diário Oficial da União e deve ser renovada conforme o período definido.

Ressalta-se que a coleta de células deve ser realizada por profissional de nível superior da área de saúde. Já a coleta de tecidos pode ser feita por profissionais de nível médio, desde que supervisionados por profissionais de nível superior. Esses profissionais devem possuir registro no respectivo conselho de classe, ser capacitados para a atividade e treinados e/ou orientados pelo banco, conforme o disposto em legislação sanitária específica para cada tipo de material.

A responsabilidade pela coleta de sangue periférico é do responsável técnico pelo serviço de aférese. Já a coleta de sangue de cordão umbilical e placentário é responsabilidade do responsável técnico do banco de sangue de cordão umbilical e placentário ou do estabelecimento para o qual o material coletado será encaminhado para processamento.

O banco de células e tecidos pode contar com seus próprios profissionais ou equipes de coleta/retirada, ou aceitar células e tecidos obtidos por outros profissionais ou equipes, desde que essas equipes estejam em conformidade com a legislação vigente.

LOCAL DE COLETA/RETIRADA

Alguns tipos de células e tecidos precisam ser obtidos em ambientes específicos, como em centros cirúrgicos, especialmente para a coleta de CPH de medula óssea, tecidos musculoesqueléticos, pele e córneas pela técnica de excisão *in situ,* entre outros, conforme a legislação vigente. Nesse caso, o centro cirúrgico deve seguir a legislação existente para serviços de saúde, sem a necessidade de infraestrutura diferenciada para esse propósito.

A coleta de oócitos e tecidos germinativos pode ser realizada em centro cirúrgico ambulatorial ou em sala de coleta oocitária. Esses ambientes devem seguir as determinações da RDC nº 771, de 26 de dezembro de 2022, possuindo:

- sistema de climatização com pressão positiva em relação aos ambientes adjacentes;
- parâmetros controlados, monitorados e registrados de temperatura e umidade;
- qualidade do ar com contagem de partículas equivalente à classificação ISO 8 "em repouso".

Caso haja uso de anestésicos durante o procedimento de coleta, a sala de coleta deve ter postos de utilização de gases medicinais instalados, conforme descrito na RDC nº 50, de 21 de fevereiro de 2002, que dispõe sobre o planejamento, programação, elaboração, avaliação e aprovação de projetos físicos de estabelecimentos assistenciais de saúde, suas atualizações ou a que vier a substitui-la.

De forma geral, as salas de coleta devem ter dimensões, equipamentos, instrumentais, materiais e medicamentos que permitam a realização dos procedimentos de coleta com segurança, além de possibilitar o atendimento em casos de situações de agravo à saúde do doador vivo.

PROCEDIMENTO DE COLETA E RETIRADA

A coleta/retirada de células e tecidos deve ser realizada segundo POPs estabelecidos em conformidade com a legislação vigente – tanto sanitária quanto do Ministério da Saúde. Os POPs de coleta/retirada devem incluir técnicas assépticas que previnam ou minimizem a contaminação microbiana e preservem as propriedades das células e tecidos necessárias ao uso terapêutico.

O banco de células e tecidos deve elaborar e manter os POPs referentes à coleta, incluindo o acondicionamento e a identificação pós-coleta dos materiais biológicos obtidos sob sua responsabilidade. Além disso, deve manter os POPs relacionados à coleta de amostras biológicas destinadas à triagem laboratorial do doador e de amostras para o controle de qualidade das células e tecidos obtidos. Para situações em que o estabelecimento receba material biológico coletado por outras equipes (por exemplo, unidades de CPH recebidas de equipes do exterior), é necessário justificar a aceitação desses materiais biológicos coletados com base em POPs não fornecidos pelo banco.

A paramentação utilizada deve ser adequada ao tipo de procedimento a ser realizado e estar descrita no POP de coleta/retirada.

Os materiais, reagentes e equipamentos utilizados na coleta de células e na retirada dos tecidos, que entrem em contato com estes, devem ser estéreis, apirogênicos e, quando couber, não citotóxicos, de grau farmacêutico e de uso único. Quando houver uso de materiais ou instrumentos considerados produtos para a saúde passíveis de processamento, devem ser seguidas as orientações do **Capítulo 11** deste guia.

No caso de retirada de múltiplos tecidos do mesmo doador, a ordem de remoção dos tecidos deve estar estabelecida e predefinida. Quando múltiplas equipes de retirada estão envolvidas, deve haver um acordo prévio entre elas para minimizar os riscos de contaminação cruzada entre os tecidos retirados. As equipes de retirada devem seguir um procedimento de antissepsia do corpo do doador que reduza significativamente a contaminação microbiológica nos tecidos.

Em doadores falecidos, a retirada de tecidos geralmente segue esta sequência: primeiro os tecidos intratorácicos (valvas, pericárdio e arco costal), depois a pele e, por último, os tecidos musculoesqueléticos (tecidos ósseo, tendinoso e osteocondral). O globo ocular pode ser retirado ao mesmo tempo que os outros tecidos ou separadamente.

Os intervalos de tempo entre a parada cardiorrespiratória e a retirada dos tecidos devem seguir a legislação específica vigente. A córnea e a esclera (globo ocular) devem ser retiradas até seis horas após a parada cardiorrespiratória, se o corpo do doador não for mantido sob refrigeração, e até 12 horas após a parada cardiorrespiratória, se o corpo for refrigerado dentro de seis horas. Os

tecidos ósseos, tendinosos, osteocondrais, cutâneos e cardiovasculares devem ser retirados até 15 horas após a parada cardiorrespiratória, se o corpo do doador não for mantido sob refrigeração, e até 24 horas após a parada, se o corpo for refrigerado dentro de 12 horas. Intervalos de tempo diferentes destes podem ser definidos pelo banco de tecidos, desde que haja validação técnico-científica comprovando a manutenção da qualidade e segurança dos materiais biológicos. Esses intervalos devem ser controlados, monitorados e registrados.

No caso da membrana amniótica, o momento da dequitação da placenta deve ser considerado como referência para a obtenção do tecido. Para os demais tecidos não mencionados, o banco de tecidos deve definir e validar o intervalo de tempo entre a parada cardiorrespiratória e a retirada.

Os detalhes sobre as etapas de acondicionamento (embalagem e rotulagem) e transporte pós-coleta/retirada de células e tecidos até o banco estão descritos nos **Capítulos 17 e 18** deste guia.

AVALIAÇÃO PELO INSPETOR SANITÁRIO

A verificação dos procedimentos de coleta e retirada pode ser realizada diretamente, por meio de inspeção nos locais onde essas atividades ocorrem, ou indiretamente, durante inspeção no banco de células e tecidos, através de análise documental. Neste último caso, sugere-se ao inspetor sanitário verificar se o banco de células e tecidos mantém, no mínimo, os registros relacionados às atividades e documentos:

- relação de profissionais que realizam coleta com suas qualificações e comprovantes de treinamento, quando o banco for responsável pela equipe de coleta/retirada e por seu treinamento ou orientação;
- POPs para a coleta de células, tecidos e amostras biológicas destinadas a testagem laboratorial e controle de qualidade, incluindo a identificação dos materiais, cuidados para evitar contaminação cruzada, higienização e preparo do ambiente de coleta, assepsia do doador, paramentação etc.;
- registros dos locais de retirada/coleta e, quando couber, contrato, convênio ou termo de compromisso firmado entre as partes para coleta;
- relação de materiais e instrumentais utilizados, indicando se são de uso único ou não, e os registros de lote e validade de todo o material utilizado para cada procedimento de coleta/retirada realizado sob sua responsabilidade. Em caso de coleta e retirada ocorridas sob a responsabilidade de outro serviço de saúde, esses registros devem ser rastreáveis nesse serviço e estar disponíveis ao banco, bem como ao inspetor sanitário, quando solicitado;
- acondicionamento, rotulagem e condições de armazenamento temporário, quando houver, e transporte dos materiais biológicos, com a devida documentação que acompanha o transporte até o banco de células e tecidos;
- POPs para a verificação da identidade do doador, das condições da coleta/retirada e de todas as demais informações necessárias para avaliar os critérios de seleção do doador, seja ele vivo ou falecido, com morte encefálica ou parada cardíaca;

- sistemática de rastreabilidade utilizada, por exemplo, forma de codificação dos materiais biológicos obtidos;

- registro de quaisquer eventos adversos, incluindo as reações adversas em doadores vivos, ou queixas técnicas relacionadas à coleta/retirada.

Durante a inspeção, por amostragem, o inspetor deve selecionar um determinado número de prontuários de doação entre registros atuais e antigos, conforme a estratégia de inspeção adotada. Recomenda-se, sempre que possível, avaliar um mínimo de três prontuários para cada tipo de célula e tecido, de forma a cobrir todos os tipos de procedimentos realizados. O inspetor deve examinar, por meio das evidências, se todos os critérios de exclusão foram adequadamente verificados e aplicados, como segue:

- identificação do doador (código, nome, data de nascimento, idade e sexo). Se mãe e criança estão envolvidas na doação, tanto o nome e a data de nascimento da mãe quanto da criança devem ser registrados;

- TCLE assinado e condições nas quais o termo foi obtido (ver **Capítulo 15**);

- resultado da triagem clínica, social e física, com evidências de que foram verificadas situações ou fatores de risco aumentado para doenças transmissíveis, além de sinais que podem resultar na exclusão do doador, com especial atenção para tumores, infecções, traumas ou cicatrizes no corpo do doador. Se uma autópsia foi realizada em um doador falecido, os resultados devem ser mantidos (para as células e tecidos que não podem ser armazenados por períodos prolongados, um relatório preliminar da autópsia deve ser mantido);

- resultado da triagem laboratorial do doador e condições relacionadas, como o intervalo de tempo entre a parada cardiorrespiratória e a coleta de amostras, tipo de manutenção do corpo do doador; *kits* usados na triagem laboratorial, e cálculo de hemodiluição, com especificação da fórmula utilizada, quando necessário;

- intervalo de tempo entre a parada cardiorrespiratória e a retirada dos tecidos, no caso de doador falecido;

- condições de manutenção do corpo do doador, se refrigerado ou não, no caso de doador falecido;

- identificação das células ou tecidos obtidos;

- data, hora e local da retirada/coleta;

- identificação do responsável pela retirada/coleta; e

- resultado da avaliação macroscópica do tecido.

REFERÊNCIAS

BRASIL. **Lei Federal nº 9.434**, de 4 de fevereiro de 1997. Dispõe sobre a remoção de órgãos, tecidos e partes do corpo humano para fins de transplante e tratamento.

BRASIL. **Lei Federal nº 10.205**, de 21 de março de 2001. Regulamenta o §4º do art. 199 da Constituição Federal, relativo à coleta, processamento, estocagem, distribuição e aplicação do sangue, seus componentes e derivados, estabelece o ordenamento institucional indispensável à execução adequada dessas atividades, e dá outras providências.

BRASIL. **Lei Federal nº 10.211**, de 23 de março de 2001. Altera dispositivos da Lei nº 9.434, de 4 de fevereiro de 1997, que dispõe sobre a remoção de órgãos, tecidos e partes do corpo humano para fins de transplante e tratamento.

BRASIL. **Lei Federal nº 10.406**, de 10 de janeiro de 2002. Institui o Código Civil.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria de Consolidação nº 4**, de 28 de setembro de 2017. Consolidação das normas sobre os sistemas e os subsistemas do Sistema Único de Saúde. **ANEXO I Sistema Nacional de Transplantes (SNT)** (Origem: PRT MS/GM 2600/2009).

CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA. **Resolução nº 2.173**, de 15 de dezembro de 2017. Define os critérios do diagnóstico de morte encefálica.

CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA. **Resolução nº 2.320**, de 20 de setembro de 2020. Adota normas éticas para a utilização de técnicas de reprodução assistida – sempre em defesa do aperfeiçoamento das práticas e da observância aos princípios éticos e bioéticos que ajudam a trazer maior segurança e eficácia a tratamentos e procedimentos médicos, tornando-se o dispositivo deontológico a ser seguido pelos médicos brasileiros e revogando a Resolução CFM nº 2.294, publicada no Diário Oficial da União de 15 de junho de 2021, Seção I, p. 60.

EUROPEAN DIRECTORATE FOR THE QUALITY OF MEDICINES & HEALTHCARE – EDQM. **Guide to the quality and safety of tissues and cells for human application.** 5th Edition, 2022. Acessível em: <https://www.edqm.eu/en/guide-to-the-quality-and-safety-of-tissues-and-cells-for-human-application1>

RESOLUÇÕES SANITÁRIAS DE BANCOS DE CÉLULAS E TECIDOS (Anexo deste Guia).

SOCIEDADE BRASILEIRA DE REPRODUÇÃO HUMANA. **Atlas de Reprodução Humana**. Abr. 2012.

UNITED STATES. American Association of Tissue Banks – AATB. **Standards for Tissue Banking**. Also contains: Accreditation Policies and Guidance Documents. 14th ed. Jul. 31, 2022.

5.3. CAPÍTULO 17

EMBALAGEM E ROTULAGEM

Este capítulo aborda, de forma geral, os processos de acondicionamento, ou seja, embalagem e rotulagem de células e tecidos, segundo o escopo de aplicação de práticas para o uso e o manuseio de embalagens, garantindo a manutenção da qualidade, segurança e rastreabilidade dos materiais biológicos acondicionados.

Especificamente, o conteúdo deste capítulo estabelece recomendações para a embalagem e a rotulagem durante as etapas de coleta ou retirada e processamento das células e tecidos. Essas recomendações também se aplicam aos procedimentos intermediários, assegurando que todos os materiais, contêineres, equipamentos e células/tecidos em processamento sejam adequadamente identificados e mantidos, em todos os momentos.

Os seguintes requerimentos gerais devem ser respeitados para evitar trocas ou contaminação cruzada:

- os procedimentos de embalagem e rotulagem de células, tecidos e amostras devem ser adequadamente elaborados;
- operações simultâneas devem ser evitadas;
- a embalagem primária e a rotulagem de células e tecidos devem ocorrer em ambientes específicos, conforme determinado em POPs.

EMBALAGEM DE CÉLULAS E TECIDOS

Após a retirada ou coleta, todas as células e tecidos devem ser devidamente acondicionados em embalagens para minimizar o risco de contaminação por agentes externos. Eles devem ser mantidos sob faixas controladas de temperatura para preservar suas características e função biológica durante o transporte, até o processamento e, posteriormente, até o uso.

A correta utilização das embalagens também proporciona segurança às pessoas envolvidas nas atividades de acondicionamento e transporte, bem como aos ambientes, em caso de acidentes com risco de exposição.

Embalagem interna ou primária: embalagem que está em contato direto com o material biológico, constituindo recipiente, envoltório ou qualquer outra forma de proteção, removível ou não, que se destina a envasar, manter, cobrir ou empacotar.

Embalagem intermediária ou secundária: embalagem à prova de vazamento localizada entre a embalagem primária e a embalagem terciária, com o fim de conter a embalagem primária.

Embalagem externa ou terciária: embalagem utilizada exclusivamente para a proteção externa da carga nas operações de deslocamento (embarque, desembarque e transporte) e armazenagem.

Embalagens preparadas para uso final: embalagens para armazenamento de tecidos adquiridas e submetidas a estocagem, manipulação e esterilização, segundo a RDC nº 32, de 11 de junho de 2012, ou outra que vier a substitui-la.

As embalagens devem permanecer íntegras durante os processos de esterilização, armazenamento e uso, sem liberar resíduos tóxicos às células e tecidos, assegurando a integridade e a manutenção do grau de esterilidade do conteúdo da embalagem primária. Para isso, elas precisam ser apropriadas aos tipos de materiais biológicos, ao tipo de preservação utilizada e à aplicação pretendida.

A escolha das embalagens primárias, secundárias e terciárias para acondicionamento de células e tecidos deve ser determinada por cada banco de células e tecidos, segundo os requisitos para aquisição e qualificação dispostos na legislação específica vigente e de acordo com a rotina aplicada. Todos os procedimentos relacionados ao manuseio e uso das embalagens devem estar discriminados em POP. Os princípios gerais para qualificação de fornecedores e aquisição de materiais encontram-se descritos no **Capítulo 11** deste guia.

O banco de células e tecidos é responsável pela elaboração de POPs para o controle de entrada e saída das embalagens adquiridas e preparadas para uso final, bem como para o controle do acondicionamento e do armazenamento dessas embalagens.

Para as embalagens reutilizáveis, o banco deve estabelecer um procedimento de limpeza e desinfecção conforme a legislação vigente. Informações sobre os procedimentos apropriados, incluindo limpeza, desinfecção, acondicionamento e, quando aplicável, o método de esterilização, além de quaisquer restrições quanto ao número de reúsos permitido, devem ser detalhadas nos POPs.

Todas as embalagens, sejam de uso único ou reutilizáveis, que entram em contato direto com células e tecidos devem ter sua validade, origem e número de lote registrados pelo banco de células e tecidos para garantir a rastreabilidade. Após expirada a data de validade informada pelo fabricante, não é permitida a adulteração ou modificação dessa informação, salvo quando previsto em legislação específica (como a RDC nº 32, de 2012, ou outra que vier a substitui-la), como no caso das embalagens primárias para acondicionamento de tecidos humanos.

O acondicionamento de células e tecidos de diferentes doadores não deve ser feito em uma mesma embalagem interna ou primária. Da mesma forma, não é permitido acondicionar diferentes tipos de tecidos do mesmo doador em uma única embalagem interna ou primária.

Embalagem primária

Especial atenção deve ser dada à embalagem primária, que estará em contato direto com as células e tecidos. O banco de células e tecidos deve adquirir embalagens primárias regularizadas na Anvisa, quando esse pré-requisito é exigido e há produtos comercializados disponíveis que atendam a essa condição. Na ausência de embalagens comerciais regularizadas na Anvisa ou quando essas forem isentas de regularização, o estabelecimento deve qualificá-las, assegurando que atendam aos critérios de segurança física (resistência a baixas temperaturas, se aplicável), química (ausência de interação com os produtos contidos e de citotoxicidade) e microbiológica (produtos estéreis e apirogênicos).

O acondicionamento das células e tecidos nas embalagens primárias, durante as etapas de processamento e acondicionamento, deve ser realizado em ambiente (sala ou área) controlado e qualificado, conforme estabelecido nos POPs.

Embalagem primária para tecidos

Os critérios mínimos para a aquisição e qualificação das embalagens primárias utilizadas no acondicionamento e transporte de tecidos estão descritos na RDC nº 32, de 2012. O tipo de tecido e seu armazenamento requerem embalagens específicas, feitas de materiais como vidro, bolsas plásticas ou plásticos multicamadas, que podem conter, além do tecido, soluções crioprotetoras ou meios nutrientes.

A RDC nº 32, de 2012, estabelece a obrigatoriedade de assegurar a qualificação da embalagem primária, conforme POP. O banco de tecidos deve manter registros dos ensaios de qualificação inicial e de qualificação de rotina. Quando essas etapas forem realizadas por terceiros, devem estar em consonância com o protocolo de controle de qualidade e atender às necessidades do banco. Para fins de comprovação, são aceitáveis registros e certificados dos ensaios de qualificação inicial realizados e fornecidos pelo fabricante da embalagem, como os que referem características da termossoldagem, resistência à perfuração, resistência à tração, permeabilidade a oxigênio e vapor de água, e migração.

Conforme a referida RDC, é possível requalificar as embalagens adquiridas mesmo após o vencimento do prazo de validade informado pelo fabricante, desde que sejam repetidos e avaliados os ensaios de qualificação inicial, citotoxicidade e pirogenicidade.

Atenção especial deve ser dada ao prazo de validade relacionado ao processo de esterilização da embalagem, que pode ser inferior ao prazo de validade da embalagem informado pelo fabricante. Portanto, o estabelecimento deve prever, em POP, a possibilidade de realizar um novo ciclo de esterilização da embalagem e manter os registros dos ensaios de qualificação de rotina, incluindo a execução de ensaios de esterilidade para cada lote de esterilização, conforme previsão da RDC.

Embalagem primária para células progenitoras hematopoéticas (CPH)

As unidades de CPH provenientes de medula óssea, sangue periférico e sangue de cordão umbilical e placentário, destinadas a transplantes convencionais, devem ser acondicionadas em bolsas plásticas próprias para cada um dos tipos de material biológico. Essas bolsas plásticas são classificadas como dispositivos médicos (produtos para a saúde) e estão sujeitas à regularização por meio de registro junto à Anvisa.

Para fins de conhecimento, os requisitos mínimos necessários para o registro das bolsas plásticas utilizadas na coleta, armazenamento e transferência de sangue humano e seus componentes, incluindo as CPH, são definidos pela RDC nº 544, de 30 de agosto de 2021, ou outra que vier a substitui-la. Os detalhes sobre os requisitos para a regularização de dispositivos médicos são abordados no **Capítulo 11** deste guia.

A Nota Técnica Gesac/GGSTO/Anvisa 003, de 2011, dispõe sobre a validade das bolsas plásticas para coleta de sangue e a relação com o tempo de armazenamento dos hemocomponentes. Em analogia ao disposto nessa nota técnica, considera-se que:

- a utilização das bolsas de coleta ou processamento e criopreservação de medula óssea, sangue periférico ou sangue de cordão umbilical e placentário, contendo CPH, deve observar o prazo de validade da bolsa plástica estabelecido pelo fabricante, podendo-se utilizar a bolsa até, no máximo, o último dia desse prazo;

- após a coleta da unidade de CPH e o seu processamento ou criopreservação na bolsa, passa a vigorar a validade da unidade de células produzida, conforme definido na RDC nº 836, de 13 de dezembro de 2023, ou outra que vier a substitui-la. Devem ser observadas as considerações feitas em POP do estabelecimento sobre a validade da unidade de CPH frente às condições de armazenamento, especialmente temperatura.

Nota Técnica acessível no Portal da Anvisa em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/sangue-tecidos-celulas-e-orgaos/notas-tecnicas>

Embalagem primária para amostras utilizadas no controle de qualidade

As embalagens utilizadas para acondicionamento e armazenamento das amostras devem ser adaptadas à natureza dessas amostras e às análises a que serão submetidas. As amostras podem ser provenientes das etapas de coleta/retirada, processamento ou do produto final.

Embalagem primária para amostras destinadas à triagem do doador

As embalagens primárias (recipientes ou tubos) que contêm amostras biológicas destinadas à triagem laboratorial dos doadores ou aos exames de histocompatibilidade e imunogenética devem ser impermeáveis e hermeticamente fechadas. Essas embalagens devem ser acondicionadas em embalagens intermediárias, organizadas e fixadas no interior da embalagem externa para evitar derramamento e impacto entre si.

Para o transporte dessas amostras biológicas, o estabelecimento deve seguir a legislação complementar de referência, como a RDC nº 786, de 5 de maio de 2023, a RDC nº 504, de 27 de maio de 2021, a Portaria GM/MS nº 472/2009, ou outras que vierem a substitui-las.

Embalagem secundária

A necessidade de utilizar embalagem secundária deve ser avaliada pelo banco de células e tecidos, de acordo com o tipo e as características do material biológico acondicionado.

Nem sempre é necessário usar uma embalagem secundária quando a embalagem primária é considerada resistente e segura. Por outro lado, alguns estabelecimentos optam por utilizar duas ou mais embalagens intermediárias durante o acondicionamento para transporte ou armazenamento.

Embalagem externa

O uso da embalagem externa tem como objetivo principal garantir e manter a integridade e assepsia das embalagens internas e intermediárias, além de preservar a temperatura durante o transporte do material.

As embalagens externas devem ser caixas preferencialmente rígidas – resistentes a rupturas e materiais perfurocortantes –, utilizadas exclusivamente para a proteção externa do material biológico durante as operações de movimentação (embarque, desembarque e transporte) e armazenagem. Caixas plásticas (PVC), papelão, metal, tambores ou outros materiais rígidos são exemplos de embalagens externas que podem ser usadas para o transporte de células e tecidos.

O poliestireno expandido (isopor), sacos plásticos e outros materiais sem rigidez, resistência e impermeabilidade apropriadas não são permitidos como embalagens externas para transportar células e tecidos. Se o isopor foi utilizado como agente isolante térmico, deve ser protegido por uma embalagem externa, geralmente de papelão com gramatura apropriada.

As embalagens externas que não permitem limpeza devem ser de uso único.

POPs para a limpeza e desinfecção das embalagens externas devem estar disponíveis, conforme as orientações do **Capítulo 23 – Limpeza e desinfecção,** caso essas embalagens sejam feitas de material rígido, resistente e impermeável.

Especificidades

Quando materiais biológicos forem transportados em embalagens internas frágeis, passíveis de quebra, furo ou rachadura, é necessário observar os seguintes aspectos:

- a disposição das embalagens primárias deve ser evitar choques entre elas ou com a embalagem que as envolve, para manter a integridade do material transportado. Recipientes ou tubos para transporte de amostras laboratoriais devem ser acondicionados em embalagens secundárias, organizadas de forma a evitar derramamento do material biológico e impacto entre si, caso dois ou mais recipientes ou tubos sejam transportados juntos. O estabelecimento deve desenvolver dispositivos (como estantes, divisórias ou similares) para organizar os tubos;

- para amostras líquidas, deve-se utilizar material absorvente integrando ao sistema de embalagens, de forma a absorver todo o conteúdo da embalagem primária em caso de extravasamento. Esse material pode ser esponja, isopor, papel absorvente, algodão, tecidos, entre outros;

- podem ser utilizados sistemas de embalagens duplas (interna e externa), mas apenas se a circulação dos tubos de amostras ocorrer no ambiente interno do banco ou outro estabelecimento, e desde que o recipiente ou tubo primário esteja acondicionado de forma a se manter fixado à embalagem externa durante o trânsito.

Principalmente quando o transporte é realizado por via aérea, normas específicas da Agência Nacional de Aviação Civil (Anac) preconizam a adoção de um sistema de embalagem tripla. Isso é para garantir que, em caso de acidentes e rompimentos da embalagem primária devido ao diferencial de pressão, não ocorra o extravasamento de material biológico para a embalagem externa e para o compartimento de carga da aeronave. Mais detalhes sobre isso estão disponíveis no **Capítulo 18** deste guia.

ROTULAGEM

O banco de células e tecidos deve elaborar e seguir POPs para cada etapa de rotulagem das embalagens. A identificação nas embalagens deve garantir a correta identificação dos materiais e amostras, preservar a integridade do conteúdo por meio de frases e sinalizações de advertência, e manter a rastreabilidade de todo o processo ao qual células e tecidos são submetidos.

É importante que todas as embalagens utilizadas – primária, secundária(s) e terciária – sejam rotuladas/etiquetadas para minimizar a ocorrência de não conformidades e reclamações.

As informações dos rótulos e etiquetas devem contemplar, no mínimo, as exigências da legislação vigente e podem estar presentes por meio de etiquetagem convencional, código de barras, dispositivos eletrônicos ou outros métodos estabelecidos pelo banco de células e tecidos.

As bolsas ou outros tipos de embalagens podem ter tamanho reduzido, tornando inviável incluir todas as informações exigidas pela legislação específica nos rótulos e etiquetas das embalagens primárias. Nesse caso, é importante manter as informações que não constarem nos rótulos e etiquetas em um formulário ou outro documento rastreável. Quando a legislação vigente não abordar essa situação, o banco de células e tecidos pode justificar e descrever essa condição em POP, detalhando todas as informações.

O uso de uma identificação numérica ou alfanumérica única deve ser incorporado ao processo de rotulagem. Essa identificação única deve estar presente em todos os documentos relacionados às células e tecidos, inclusive aqueles que acompanham o material durante o transporte. Qualquer discrepância detectada deve ser criteriosamente investigada e medidas de correção devem ser adotadas.

Quando rótulos ou etiquetas complementares são utilizados (por exemplo, código de barras), nunca se deve sobrepor as informações do rótulo preexistente.

De forma geral, rótulos e etiquetas devem ser impressos com tinta indelével, que não borre quando exposta a água, outros líquidos ou a baixas temperaturas. Eles devem manter a integridade e não se soltar nas condições de acondicionamento, armazenamento e transporte.

Ao utilizar canetas para identificar embalagens primárias, deve-se certificar e comprovar (por exemplo, por meio de documento ou declaração do fabricante), que a tinta é indelével e resistente a baixas temperaturas e à imersão em líquido ou soluções. Um exemplo é a identificação de palhetas contendo células e tecidos germinativos que serão submetidos a criopreservação.

A emissão das etiquetas deve seguir as orientações do **Capítulo 7** deste guia, ser controlada por meio de registros e obedecer ao definido na lista mestra (exemplificativa) de todas as etiquetas utilizadas pelo banco de células e tecidos. É necessário registrar a data de uso das etiquetas. POPs devem ser seguidos para assegurar que a geração e o uso das etiquetas, bem como o processo de etiquetagem do material embalado, ocorram de forma correta.

REFERÊNCIAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA – Anvisa. **Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 32**, de 11 de junho de 2012. Dispõe sobre as diretrizes para embalagens primárias utilizadas no acondicionamento de tecidos humanos para fins terapêuticos e dá outras providências.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA – Anvisa. **Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 504, de 27 de maio de 2014**. Dispõe sobre regulamento sanitário para o transporte de material biológico humano.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA – Anvisa. **Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 786, de 5 de maio de 2023**. Dispõe sobre os requisitos técnico sanitários para o funcionamento de Laboratórios Clínicos, de Laboratórios de Anatomia Patológica e de outros Serviços que executam as atividades relacionadas aos Exames de Análises Clínicas (EAC) e dá outras providências.

EUROPEAN DIRECTORATE FOR THE QUALITY OF MEDICINES & HEALTHCARE – EDQM. **Guide to the quality and safety of tissues and cells for human application.** 5th Edition, 2022. <https://www.edqm.eu/en/guide-to-the-quality-and-safety-of-tissues-and-cells-for-human-application1>

MERCOSUL. **Portaria GM/MS nº 472**, de 9 de março de 2009, que aprova o Regulamento Técnico Mercosul para Transporte de Substâncias Infecciosas e Amostras Biológicas entre os Estados-Partes do Mercosul".

PORTUGAL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Autoridade para os serviços de sangue e transplantação. **Manual de Boas Práticas. Unidades de Colheita, Bancos de Tecidos e Células, Unidades de Aplicação.** Lisboa, 2011.

RESOLUÇÕES SANITÁRIAS DE BANCOS DE CÉLULAS E TECIDOS (Anexo deste Guia).

5.4. CAPÍTULO 18

TRANSPORTE

O processo de transporte corresponde às operações de movimentação/transferência que ocorrem desde o acondicionamento e envio do material biológico pelo remetente até o recebimento pelo destinatário. Isso inclui:

- modal de transporte: o tipo de veículo ou mecanismo utilizado para o deslocamento do material biológico humano;
- manutenção de condições ambientais específicas: controle e registro de temperatura, embalagem, acondicionamento, rotulagem e etiquetagem, além do uso de equipamentos específicos, como contêineres;
- biossegurança e higiene;
- duração máxima do transporte.

É importante destacar que a atividade de transporte de células e tecidos inclui as operações de movimentação e transferência do material biológico desde o local de coleta ou retirada até o banco de células e tecidos, bem como do banco de células e tecidos até o local do uso ou aplicação do produto final.

De forma geral, a regulação sanitária sobre o transporte de material biológico atenta para o gerenciamento do risco biológico envolvido e para a conservação da integridade e das propriedades biológicas do material transportado, visando prevenir a contaminação do material, do pessoal envolvido no transporte, da população e do meio ambiente.

As normas sanitárias que regulamentam o transporte de materiais biológicos, tanto para fins terapêuticos quanto para amostras para diagnóstico clínico, visam complementar as normas já existentes com um foco específico no gerenciamento do risco biológico e na conservação das características dos materiais transportados. Essas normas geralmente seguem as diretrizes estabelecidas pela Organização Mundial da Saúde (OMS), definidas no documento "*Guidance on regulations for the transport of infectious substances*". <https://www.who.int/publications/i/item/9789240019720> Acesso em 26 de mar. 2025>

A regulação do transporte de células e tecidos para uso terapêutico e pesquisa clínica no Brasil é estabelecida pela RDC nº 504 de 27 de maio de 2021. Esta Resolução trata das Boas Práticas para o transporte de material biológico humano. Além disso, em contextos específicos, aplica-se a legislação vigente relacionada aos respectivos produtos biológicos (células e tecidos), discriminada no Anexo deste Guia.

Os modais de transporte de material biológico incluem o meio terrestre (rodoviário e ferroviário), o meio aéreo e o meio aquaviário. Portanto, além dos requisitos técnico-sanitários aplicáveis ao transporte de material biológico no Brasil, é necessário seguir os regulamentos específicos de acordo com o modal de transporte utilizado. Esses regulamentos são publicados por outros órgãos reguladores, como a Agência Nacional de Transportes Terrestre (ANTT), a Agência Nacional de Aviação Civil (ANAC) e a Agência Nacional de Transporte Aquaviário (ANTAQ).

Nesse sentido, o banco de células e tecidos deve garantir que o transporte de células e tecidos humanos, bem como de amostras biológicas destinadas a análises laboratoriais (como triagem laboratorial de doadores e controle de qualidade de células e tecidos), seja realizado de forma segura. Isso inclui a observância das normas de biossegurança, dos regulamentos sanitários e das demais normas vigentes.

Cada tipo de célula, tecido e amostra biológica, conforme o uso pretendido, requer cuidados específicos durante o transporte, tanto em termos de conservação (como temperatura) quanto de manejo. Portanto, para cada tipo e finalidade de material transportado, o estabelecimento deve definir em POPs as operações de transporte, com base nas validações respectivas. Nesse contexto, toda a cadeia de transporte deve ser validada, e todos os equipamentos e instrumentos utilizados devem ser qualificados e calibrados (o que se aplicar), para assegurar a manutenção das condições adequadas ao transporte de cada tipo de material.

CLASSIFICAÇÃO DE RISCO BIOLÓGICO

A classificação de risco biológico é uma recomendação da OMS, cujo objetivo é fornecer informações suficientes sobre os riscos potenciais aos quais os agentes envolvidos no transporte estão expostos.

Antes de escolher a melhor embalagem e definir a configuração dos mecanismos de acondicionamento, é essencial classificar os produtos quanto aos perigos relacionados à manipulação e especificar um contato para emergências durante o transporte. Também é importante definir os materiais e os procedimentos que serão utilizados no acondicionamento para garantir a conservação dos produtos, conforme descrito no **Capítulo 17** deste guia.

Material biológico para uso terapêutico e Espécime humano de risco mínimo

Células e tecidos destinados a uso terapêutico, cujos doadores foram previamente testados para marcadores de infecções transmissíveis pelo sangue e resultaram não reagentes/negativos, são considerados *materiais biológicos não perigosos*.

Quando as células e tecidos provêm de um indivíduo (doador) saudável, avaliado por um profissional com base em história clínica, sintomas, características individuais e condições epidemiológicas que asseguram uma probabilidade mínima de conter microrganismos patogênicos – mesmo sem testes laboratoriais para detecção de marcadores de infecções transmissíveis pelo sangue –, esse material é classificado como *material biológico de risco mínimo* (em inglês, *exempt human specimen*), segundo as diretrizes da OMS.

Para os *materiais biológicos não perigosos* e para os *materiais biológicos de risco mínimo* não há um código de número da ONU (UN) nem etiquetas e rótulos específicos. Entretanto, as embalagens externas desses materiais devem exibir os dizeres relativos à sua categoria de risco, como:

“Material Biológico para Transplante/Uso Terapêutico”

“Espécime Humano de Risco Mínimo”

Células e tecidos destinados a uso terapêutico, classificados como materiais biológicos não perigosos, assim como os *materiais biológicos de risco mínimo*, não estão sujeitos aos requisitos para o transporte de materiais perigosos.

Quando *materiais biológicos não perigosos* são transportados por via aérea, os regulamentos do setor exigem o uso de um sistema básico de embalagem tripla. Esse sistema inclui: um recipiente primário à prova de vazamento; uma embalagem secundária à prova de vazamento; e uma embalagem externa com resistência adequada para sua capacidade, massa e uso pretendido.

Para os *materiais biológicos/espécimes humanos de risco mínimo*, o uso de um sistema de embalagem tripla é obrigatório, independentemente do modal de transporte utilizado.

Uma vez contidos em um sistema de embalagem tripla apropriado, os *materiais biológicos não perigosos* e os *materiais biológicos de risco mínimo* não estão sujeitos a regulamentações de substâncias infecciosas ou produtos perigosos.

O sistema de embalagens utilizado para acondicionar materiais nessas categorias não requer testes específicos, como ocorre nas categorias A e B. Assim, o responsável pelo acondicionamento deve garantir que as características da embalagem atendam às especificações mencionadas anteriormente, assegurando a conservação das características do material biológico transportado e a segurança dos profissionais envolvidos.

Substância Biológica de Categoria B

Células e tecidos para uso terapêutico, ou amostras de doadores ou pacientes que não tenham sido submetidos a juízo profissional nem a testes laboratoriais para detecção de marcadores de infecções transmissíveis pelo sangue, ou que tenham resultados positivos/reagentes ou inconclusivos/indeterminados para tais marcadores, são categorizados como Categoria B de risco biológico. Nesses casos, devem ser seguidas as determinações da Norma de Embalagem 650 (PI 650 - do inglês *Packaging Instruction*), incluindo a sinalização UN 3373 e os dizeres "Substância Biológica de Categoria B", conforme as diretrizes da OMS.

Substância Biológica de Categoria B

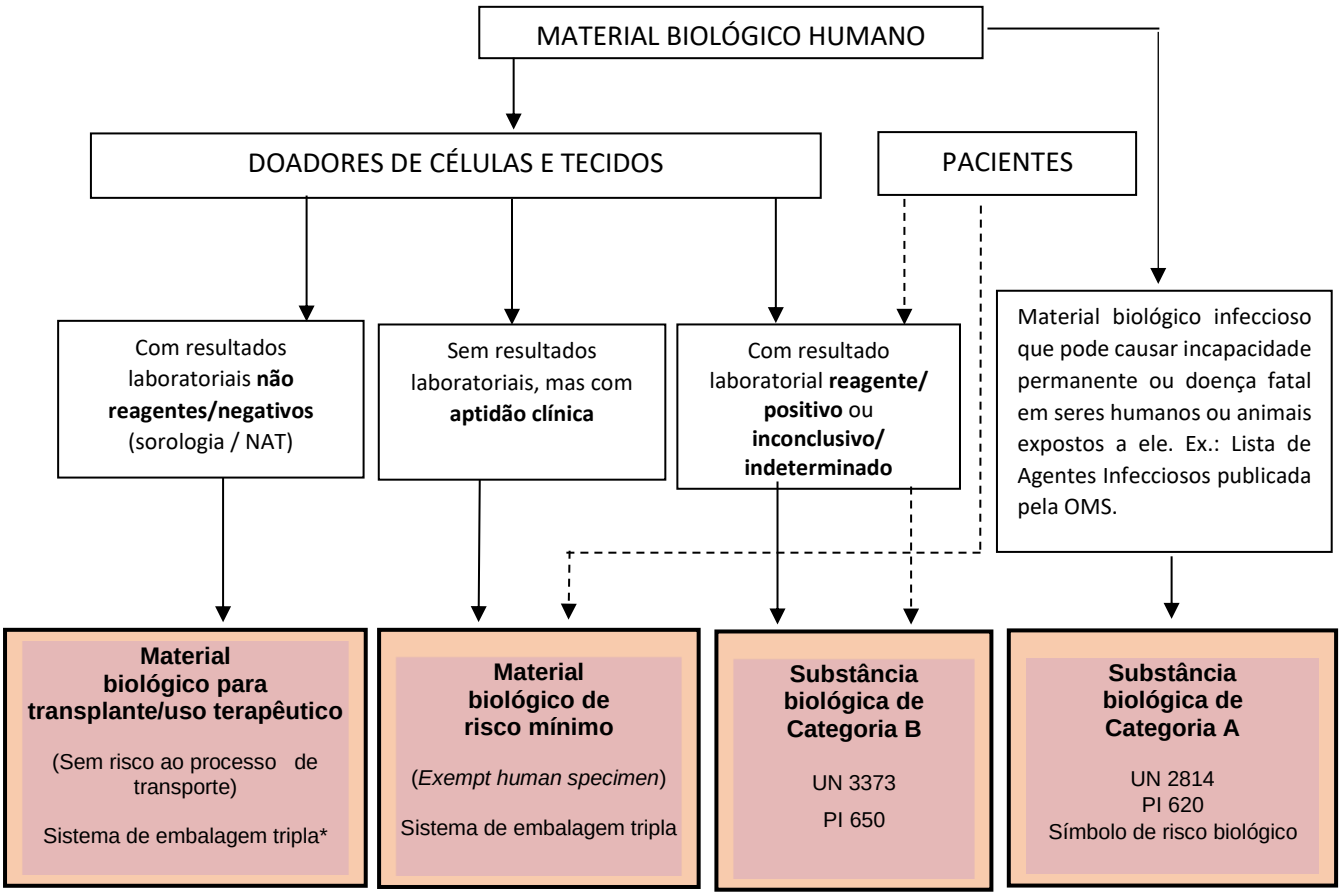
Biological Substance Category B

O transporte de material biológico Categoria B UN 3373 não exige símbolo de risco biológico.

Mesmo amostras positivas para HIV e HBV são classificadas como Categoria B, a menos que contenham cultura desses vírus, caso em que são classificadas como Categoria A.

A Figura 1 abaixo apresenta um organograma modelo para a classificação de risco aplicada ao transporte de células e tecidos.

Figura 1. Modelo contendo a classificação de risco aplicada ao transporte de células e tecidos para transplante/uso terapêutico.



*A depender do modal de transporte.
Ref: Organização Mundial da Saúde (OMS), *Guia sobre regulamentação relativa ao transporte de substâncias infecciosas* 2021–2022.
Legendas: PI 650 – Norma de Embalagem 650 – Packaging Instruction 650; PI 620 – Norma de Embalagem 620 – Packaging Instruction 620; UN 3373 – Código numérico da ONU (UN number) para "Substância biológica de Categoria B"; UN 2814 – Código numérico da ONU (UN number) para "Substância infecciosa que causa doenças em seres humanos".

Os manuais a seguir trazem orientações detalhadas sobre a classificação de risco biológico e as Categorias A, B e risco mínimo. Eles também incluem modelos de embalagens e instruções específicas (PI 620* e PI 650*) para o acondicionamento de materiais biológicos dessas categorias.

Manual de Vigilância Sanitária para o Transporte de Sangue e Componentes no âmbito da Hemoterapia. 2ª edição, Anvisa. 2016.

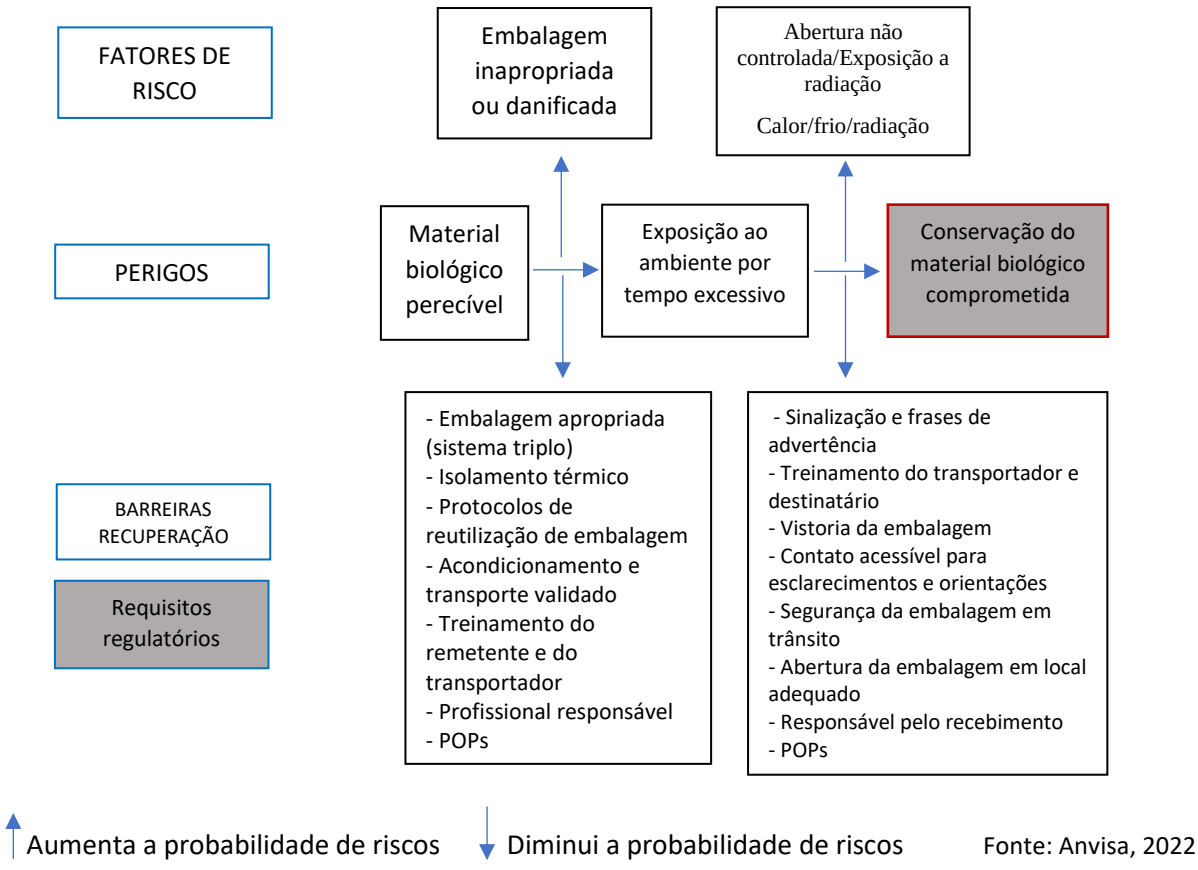
Manual de Vigilância Sanitária sobre o transporte de material biológico humano para fins de diagnóstico clínico. Anvisa. 2015. Disponíveis em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/sangue/transporte-de-material-biologico> Acesso em 26 de mar. 2025.

*Os requisitos das embalagens PI 620 e PI 650 são encontrados nas normativas internacionais e internalizados no Brasil pelas agências reguladoras de transporte (Anac, Antaq e ANTT).

Gerenciamento do risco

Independentemente do conjunto de embalagens utilizadas para o transporte de células e tecidos, estas devem ser projetadas para manter as propriedades biológicas, conforme as características de cada material transportado. A Figura 2 a seguir traz um esquema ilustrativo que define os itens de controle no transporte de material biológico, com foco na estabilidade e conservação de suas características. No mesmo contexto, o Quadro 1 deste capítulo fornece as mesmas informações da Figura 2, utilizando a linguagem de uma ferramenta de análise de risco (FMEA - Análise dos efeitos do modo de falha).

Figura 2. Gerenciamento do risco de conservação do material biológico durante o transporte.



↑ Aumenta a probabilidade de riscos ↓ Diminui a probabilidade de riscos Fonte: Anvisa, 2022

Quadro 1. Gerenciamento do risco de conservação do material biológico durante o transporte, com base na ferramenta de análise de risco FMEA.

Perigo	Efeito	Causas Prováveis	Medidas de Mitigação
Exposição ao ambiente por tempo excessivo (Excursão de temperatura)	Conservação do material biológico comprometida	Embalagem inapropriada ou danificada Transporte e abertura/fechamento não controlados	- Embalagem apropriada (sistema triplo) - Isolamento térmico - Protocolos de reutilização de embalagem - Acondicionamento e transporte validado - Treinamento do remetente e do transportador - POPs - Sinalização e frases de advertência - Contato acessível para esclarecimentos e orientações - Segurança da embalagem em trânsito - Abertura da embalagem em local adequado - Vistoria da embalagem

ACONDICIONAMENTO

Acondicionamento: processo pelo qual células, tecidos e amostras biológicas são colocados em embalagens e rotulados com a finalidade de transporte e armazenamento, com o objetivo de proteger o material, as pessoas e o meio ambiente.

Os procedimentos de acondicionamento devem ocorrer somente após a classificação do risco potencial do material transportado. Esses procedimentos incluem a forma de acondicionamento, o preparo das embalagens, a rotulagem e a documentação que acompanha a carga, assim como a documentação a ser entregue aos responsáveis pelo transporte.

O **Capítulo 17** deste guia traz informações detalhadas sobre os tipos de embalagem e rotulagem de células e tecidos.

Em linhas gerais, e dependendo do modal de transporte, a regra é o uso das embalagens tríplices (ou triplas). Esse sistema de embalagem envolve três componentes: **embalagem primária**, aquela que entra em contato direto com o material; **embalagem secundária ou intermediária**, que envolve a embalagem primária, protegendo contra vazamentos e

garantindo estanqueidade; e **embalagem terciária ou externa**, que protege todo o sistema de embalagens e deve ser feita de material resistente e rígido o suficiente para evitar rompimentos.

As embalagens e a documentação que as acompanham devem ser submetidas a uma inspeção final para verificar sua integridade e conformidade com as normas aplicáveis, tanto no momento do envio pelo remetente quanto do recebimento pelo destinatário. O processo de verificação deve estar descrito em POP e registrado por meio do preenchimento de um formulário próprio, assinado pelo executor da tarefa e, se possível, em formato eletrônico. Esse formulário deve ser anexado aos registros do processamento do produto e ao prontuário do receptor.

Materiais refrigerantes e o risco no transporte

O material refrigerante é uma substância utilizada para manter a temperatura resfriada ao redor do material biológico durante o transporte, preservando sua integridade até o destino final.

Muitos dos materiais refrigerantes ou de conservação, como gelo seco, nitrogênio líquido, outros líquidos criogênicos e gás não inflamável, oferecem riscos durante o transporte. Por isso, o uso desses materiais e das embalagens que os contêm deve estar em conformidade com a legislação específica relativa ao transporte de produtos perigosos, além dos requisitos de embalagens já mencionados.

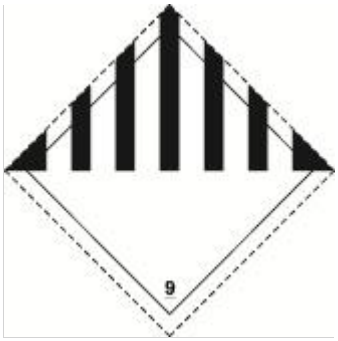
As embalagens primária e secundária devem manter sua integridade em relação à temperatura do material refrigerante utilizado, bem como à temperatura e pressão resultantes em caso de perda de refrigeração. A embalagem externa deve conter a sinalização apropriada para indicar a presença do material refrigerante, conforme as orientações do *Guia sobre regulamentação relativa ao transporte de substâncias infecciosas* da OMS.

O remetente de material biológico que contenha materiais refrigerantes considerados de risco deve fornecer aos envolvidos no transporte todas as informações técnicas necessárias. Isso inclui procedimentos e cuidados com o material, bem como procedimentos de emergência a serem adotados em caso de acidente ou exposição do transportador, da população ou do ambiente ao material. Por exemplo, o gelo seco pode causar graves queimaduras se entrar em contato direto com a pele do manipulador.

O gelo (gelo molhado, gelo reciclável/reutilizável/gelox etc.) ou gelo seco (dióxido de carbono) deve ser colocado fora da embalagem secundária ou intermediária. Suportes internos devem ser utilizados para garantir que o material biológico não entre em contato direto com o material refrigerante e que as embalagens secundárias permaneçam na posição original após a dissipação do gelo ou gelo seco.

Se for usado gelo seco, a embalagem deve ser projetada para permitir a saída do gás de dióxido de carbono, evitando o acúmulo de pressão que possa romper a embalagem ou causar explosão. Nesse caso, deve-se seguir a instrução de embalagem PI 954 da IATA, incluindo a etiquetagem com o símbolo indicativo de gelo seco (Figura 3 a seguir), além da etiqueta de risco primário, quando aplicável. A embalagem externa deve indicar os dizeres “UN1845 Gelo Seco/*Dry Ice*” (dióxido de carbono sólido ou gelo seco, em português, ou *carbon dioxide*, *solid* ou *dry ice*, em inglês) e a quantidade líquida de gelo seco em quilogramas.

Figura 3. Símbolo de risco para dióxido de carbono sólido (gelo seco) (UN 1845) e certos microrganismos e organismos geneticamente modificados não infecciosos (UN 3245).



UN1845 Gelo Seco/Dry Ice
Quantidade líquida ___kg

Nome da etiqueta: Substâncias perigosas diversas
Dimensões mínimas: 100 mm × 100 mm
(para embalagens pequenas: 50 mm × 50 mm)
Nº de etiquetas por embalagem: 1
Cores: preto e branco

Caso o nitrogênio líquido seja empregado como material refrigerante, é imperativo observar rigorosamente os requisitos de embalagem e documentação pertinentes. A embalagem externa deve possuir a etiqueta de perigo para nitrogênio líquido (Figura 4 deste capítulo) e o código UN 1977. No transporte aéreo, é igualmente necessário afixar o rótulo de manuseio de líquidos criogênicos (Figura 5 deste capítulo).

Dry shippers podem ser usados para o envio de materiais em nitrogênio líquido, desde que corretamente preparados para não conter nitrogênio líquido livre. Embora o nitrogênio em sua forma líquida seja extremamente perigoso, um *dry shipper* devidamente preparado não apresenta tal risco; portanto, não é necessário utilizar a etiqueta para gases não inflamáveis e não tóxicos (Figura 4), nem o código UN.

Dry shipper é um dispositivo especializado de embalagem externa, isolado com uma camada de nitrogênio líquido totalmente absorvido em um material poroso.

A configuração especial do *dry shipper* é desenhada para garantir que o nitrogênio líquido permaneça contido dentro das paredes porosas da camada absorvente hidrofóbica, mesmo quando a sua orientação é alterada, evitando o acúmulo de pressão interna. Mesmo assim, é importante que os operadores sejam devidamente instruídos a não deixar cair, tombar ou abrir o dispositivo sem necessidade, para evitar danos ao sistema e possível perda de vácuo e controle da temperatura interna. Além das setas de orientação necessárias para esse tipo de carga, recomenda-se a afixação de dispositivos ou etiquetas indicadores de impacto e/ou inclinação na embalagem protetora externa, a fim de evidenciar quaisquer indícios de irregularidades durante o transporte.

Cada dispositivo *dry shipper* deve ser qualificado antes do uso inicial e requalificado após cada viagem de ida e volta, para garantir que não sofreu danos durante o transporte. Os procedimentos de requalificação devem estar contemplados em POP e os registros de cada requalificação realizada devem ser mantidos.

Figura 4. Símbolo de risco para nitrogênio líquido.

Nome da etiqueta: Gás não tóxico, não inflamável
Dimensões mínimas: 100 mm × 100 mm
(para embalagens pequenas: 50 mm × 50 mm)
N° de etiquetas por embalagem: 1
Cores: verde e branco ou verde e preto

Figura 5. Simbologia de manuseio para líquidos criogênicos.

Nome da etiqueta: Líquido criogênico
Dimensões mínimas: 74 mm × 105 mm
Nº de etiquetas por embalagem: 1
Cores: verde e branco

Rotulagem

Para assegurar a rastreabilidade de todo o material transportado, é indispensável que a rotulagem das embalagens seja realizada de maneira adequada, facilitando o acesso às principais características e condições relacionadas às células, tecidos e amostras.

É necessário garantir a confidencialidade do doador e do receptor ao preparar os rótulos das embalagens e ao elaborar a documentação que acompanha o produto durante o transporte. Para isso, devem ser seguidos os regulamentos específicos vigentes, que determinam quando deve haver a identificação completa do nome do doador e/ou do receptor, ou apenas o código que os identifique.

As informações constantes em rótulos e etiquetas devem ser legíveis e compreensíveis, preferencialmente em língua portuguesa, utilizando tinta indelével e à prova d'água, sobre um fundo de cor contrastante e com dimensões proporcionais ao tamanho da embalagem. Além disso, os rótulos e etiquetas devem permanecer firmemente aderidos às embalagens, sem serem sobrepostos, rasurados ou adulterados.

A embalagem externa para transporte deve conter todas as informações legalmente exigidas, em conformidade com as regulamentações específicas vigentes, incluindo, no mínimo:

- identificação do remetente, do transportador e do destinatário legalmente responsáveis, com seus endereços completos e telefones de contato;

- identificação do tipo e da quantidade de produto transportado;
- classificação de risco correta do material transportado e, quando couber, o código numérico da ONU (UN);
- frases de advertência, quando aplicável;
- sinalização do modo e sentido de abertura, quando aplicável;
- prazo de validade do produto, e data e hora do acondicionamento do material biológico; essas informações não são requeridas caso já estejam presentes na documentação de carga;
- contatos telefônicos disponíveis 24 horas para casos de acidentes e incidentes;
- recomendações complementares para a manutenção dos produtos, quando couber.

Quando se tratar de células com finalidade terapêutica, como células-tronco, células germinativas e embriões para fins de reprodução humana assistida, deve ser claramente indicada na embalagem externa a seguinte frase, visto que a irradiação destes materiais biológicos é expressamente proibida, inclusive em aeroportos:

"MATERIAL BIOLÓGICO PARA USO HUMANO. NÃO SUBMETER A RADIAÇÃO (RAIOS X)".

Importância da correta classificação de risco do material transportado por via aérea

No transporte aéreo, a correta classificação de risco do material biológico transportado para fins de transplante ou uso terapêutico, que deve ser evidenciada na face externa da embalagem terciária, é fundamental no momento do despacho da carga.

Para transportar determinadas classes de materiais, a empresa aérea necessita de uma aprovação/autorização específica de operação aérea junto à Agência Nacional de Aviação Civil (ANAC). Por exemplo, substâncias biológicas classificadas como Categoria B (UN 3373) ou Categoria A (UN 2814) só podem ser transportadas por operadores aéreos que possuam autorização para o transporte de artigos perigosos, segundo dispõem o Regulamento Brasileiro da Aviação Civil, RBAC nº 175, Emenda nº 03, e a Instrução Suplementar IS nº 175-001, Revisão H, ambos de 2021, ou suas versões mais atuais.

Assim sendo, a inclusão indevida de símbolos de risco biológico em embalagens de transporte de *materiais biológicos para transplante/uso terapêutico* ou *materiais biológicos de risco mínimo,* pode causar dificuldades no momento do despacho junto ao operador aéreo que não possuir aprovação/autorização de operação para o transporte de produtos perigosos.

Em casos específicos de transporte aéreo de substâncias biológicas das Categoria A ou B, o remetente deve se certificar que o operador aéreo contratado possui a aprovação específica requerida pela ANAC para realizar o transporte.

RESPONSABILIDADES E TREINAMENTO

Os profissionais responsáveis por qualquer etapa do transporte devem receber instruções sobre o tipo de produto transportado e, se necessário, formação específica ou sensibilização para o transporte de produtos com riscos infecciosos. Independentemente do transportador, deve-se assegurar a aplicação das disposições legais relativas à manutenção da qualidade, rastreabilidade do produto, segurança do pessoal envolvido e responsabilidades de cada parte (remetente, transportador e destinatário).

Como se trata de um processo crítico com vários atores envolvidos, as responsabilidades pela elaboração, execução e avaliação dos treinamentos devem ser formalmente definidas entre as partes envolvidas e descritas em POPs ou, quando aplicável, em convênios, contratos, termos de responsabilidade ou compromisso, ou outros documentos similares. Cada parte envolvida pode se responsabilizar pelo treinamento de seu pessoal ou ficar responsável pelo treinamento das outras partes.

Entende-se por transportador:

- um estabelecimento (banco de células e tecidos, centro hospitalar, clínica médica, clínica odontológica etc. em veículo próprio, por exemplo);
- um membro da equipe de profissionais responsável pelo paciente;
- o profissional solicitante;
- a própria Central de Transplantes (Nacional, Estadual ou órgão equivalente), integrante do Sistema Nacional de Transplantes do Ministério da Saúde. Especialmente no caso de tecidos, é possível que as centrais de transplantes atuem como transportadores, em veículos próprios, por exemplo;
- uma empresa especializada em transporte de material biológico (empresa terceirizada);
- operadores de transporte de passageiros e cargas (como, por exemplo, empresas de ônibus, empresas de transporte aéreo etc.) ou instituições governamentais (Correios, órgãos de segurança pública e Forças Armadas), mediante acordo autorizado pelo Ministério da Saúde ou órgão ou instituição integrante do Sistema Nacional de Transplantes ou com eles estabelecido;
- o próprio paciente ou seu familiar, quando se tratar, exclusivamente, do transporte de sêmen oriundo de coleta domiciliar.

Quando o estabelecimento terceirizar etapas do processo de transporte, as obrigações e responsabilidades de cada parte devem ser definidas e documentadas em contrato ou convênio, estabelecendo todos os requisitos do serviço prestado (tempo máximo de deslocamento, veículos utilizados, formação dos profissionais envolvidos etc.).

Empresas privadas de transporte de material biológico, incluindo as células e os tecidos, devem ser legalmente constituídas e licenciadas junto ao órgão de vigilância sanitária local competente. Em contrapartida, quando o transporte de células e tecidos para transplante for feito por operadores de transporte de passageiros e cargas (como empresas de ônibus,

empresas de transporte aéreo etc.) ou instituições governamentais (Correios, órgãos de segurança pública e Forças Armadas), mediante acordo autorizado pelo Ministério da Saúde ou órgão integrante do Sistema Nacional de Transplantes ou com eles estabelecido, esses transportadores não estão sujeitos ao licenciamento sanitário, conforme explicita a RDC nº 504, de 2021.

Nos casos em que se estabeleça contrato, convênio ou termo de responsabilidade para a realização de transporte de forma rotineira, a Visa local pode, se necessário, avaliar as condições técnicas e sanitárias do transporte de células e tecidos por essas instituições.

Em emergências, quando houver necessidade excepcional de recorrer a um prestador para realizar uma etapa do transporte, devem ser fornecidas a esse transportador as instruções escritas necessárias para assegurar o cumprimento dos procedimentos definidos para o processo.

Caso ocorra um acidente ou incidente durante o transporte, o transportador deve garantir a segurança do produto e das pessoas, entrando em contato com o estabelecimento remetente e seguindo as instruções fornecidas no início do processo de transporte. Dependendo da classificação de risco do material biológico transportado, é recomendável:

- evitar o manuseio da embalagem ou reduzi-lo ao mínimo;
- dispor de equipamentos de proteção individual (EPI) e de proteção coletiva (EPC), como sirenes de aviso, placas de alerta, grades de contenção, cones e fitas que limitam espaços, entre outros itens, de acordo com o risco inerente às atividades de manipulação do respectivo material biológico;
- informar as autoridades locais (policiamento, corpo de bombeiros etc.) sobre o fato, quando necessário;
- informar as autoridades sanitárias competentes e especificar sobre pessoas que possam ter sido expostas ao perigo de contaminação, quando necessário.

Responsabilidades do remetente

1. Acondicionar o material a ser transportado e identificar o profissional responsável pelo acondicionamento.
2. Fornecer informações técnicas sobre o material (risco biológico, procedimentos de cuidados e emergências em caso de acidente com exposição de material).
3. Informar ao destinatário os detalhes do transporte (data, hora de saída e chegada do material).

Responsabilidades do transportador

1. Prover a infraestrutura necessária ao processo de transporte, incluindo veículos higienizados e com mecanismo que assegure a integridade da embalagem externa e do material biológico transportado, como mecanismos de fixação e separação do compartimento de passageiro (transporte terrestre, ferroviário e aquaviário), entre outros.

2. Realizar a avaliação da embalagem no ato do recebimento para transporte e contatar o remetente caso observe alguma não conformidade.

3. Portar a documentação de carga (identificação do material transportado).

Responsabilidades do destinatário

1. Receber o material, verificar as condições e a integridade das embalagens (externa, intermediária(s) e primária), conferir as identificações, incluindo as informações contidas na documentação que acompanha o material, além de questões de higiene e outras conformidades.

2. Registrar o nome do profissional responsável pelo recebimento da embalagem, a hora e a data do recebimento e da abertura das embalagens (duração do transporte).

3. Abrir as embalagens em local apropriado.

4. Verificar e registrar se a temperatura interna da carga permaneceu dentro dos limites especificados durante o transporte e o peso do contêiner, caso o acondicionamento tenha sido em dispositivo *dry shipper.*

5. Providenciar o envio das informações necessárias ao remetente, quando necessário.

6. Em caso de não conformidade, proceder aos devidos registros e informar o ocorrido ao remetente e ao transportador, além de tomar as providências cabíveis relacionadas à investigação de causas e à implantação de medidas corretivas e preventivas aplicáveis, conforme descrito no **Capítulo 14** deste guia.

A **Nota Técnica 002/2012 – Getor/GGSTO** traz orientações sobre o transporte aeroportuário nacional de células progenitoras hematopoéticas (medula óssea, sangue periférico e sangue de cordão umbilical e placentário), células e tecidos germinativos, células-tronco adultas e embrionárias, e demais células humanas.

Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/sangue-tecidos-celulas-e-orgaos/notas-tecnicas>

O treinamento ministrado ao **remetente** deve, em geral, proporcionar conhecimentos sobre:

- os requisitos técnicos e legais estabelecidos na legislação aplicável;
- as características do material a ser acondicionado, no que diz respeito a conservação e ao risco biológico;
- as fases do processo de acondicionamento;
- os tipos de insumos utilizados (material refrigerante, dispositivos de organização, embalagens, materiais absorventes e amortizadores etc.);
- a forma correta de manusear o material refrigerante em uso;

- as informações dos rótulos, etiquetas e marcações utilizadas;
- os documentos necessários à expedição;
- a logística a ser utilizada para o trânsito;
- as condutas de biossegurança na rotina do serviço e nos casos de acidentes com material biológico (uso de EPIs e EPCs);
- os POPs padronizados pelo estabelecimento;
- outras competências que o estabelecimento considerar importantes para a formação do remetente.

O **transportador** deve ser treinado para compreender:

- os requisitos técnicos e legais estabelecidos na legislação aplicável;
- as características gerais do material a ser transportado (conservação e risco biológico);
- os POPs referentes às fases do processo que desempenha (por exemplo, carregamento da carga no veículo, procedimento em caso de atrasos, acidentes ou outras não conformidades, descarregamento e entrega da carga etc.);
- os documentos que acompanham a carga;
- a utilização correta da infraestrutura disponível para assegurar o trânsito seguro do material transportado;
- a logística a ser utilizada para o trânsito;
- as condutas de biossegurança em casos de acidentes com derramamento do material biológico e contaminação do veículo, do solo etc. (como em situações de acidentes, como colisão do veículo);
- outras competências que o transportador considerar importantes para a sua formação.

O material biológico só pode ser transportado após a aceitação pelo transportador. Essa aceitação consiste em verificar se todos os requisitos visíveis (embalagens, sinalizações, etiquetagens, documentação etc.) estão em conformidade com as normas técnicas. Além disso, o transportador deve ser conscientizado da importância do material que está transportando para uso terapêutico e de que o transporte adequado e no tempo definido é fundamental para garantir a qualidade e segurança do produto.

O **destinatário** deve, no mínimo, conhecer:

- os requisitos técnicos e legais estabelecidos na legislação aplicável;
- as características gerais do material que está sendo recebido (conservação e risco biológico);
- as condições necessárias de conservação e estabilidade do material biológico recebido;

- os POPs para as fases do processo que desempenha (por exemplo, recebimento da carga, avaliação de qualidade do material que foi transportado etc.);
- os documentos que acompanham a carga;
- as condutas de biossegurança para rotina e em casos de acidentes com material biológico;
- outras competências que o estabelecimento considerar importantes para a formação do destinatário.

O banco de células e tecidos deve elaborar e implantar um programa de capacitação que determine os assuntos a serem abordados aos profissionais envolvidos em cada etapa do processo de transporte, bem como a periodicidade dos retreinamentos.

As amostras UN 3373 embaladas de acordo com a norma de embalagem PI 650, segundo normas da ANTT e do Contran, são isentas de cumprir todas as demais normas de produtos perigosos. Portanto, não precisam de veículos especiais, sinalização de artigos perigosos ou treinamento específico do motorista para transportar artigos perigosos (curso de movimentação de produtos perigosos - Mopp). Vale lembrar que o Mopp é essencial para o treinamento de motoristas que transportam materiais infectantes de Categoria A por via terrestre.

No entanto, essa isenção aplicada ao transporte de materiais biológicos de Categoria B, bem como ao transporte de espécimes humanos de risco mínimo e de materiais sem risco ao processo de transporte, não exclui a necessidade de o motorista receber treinamento direcionado às atividades que irá desenvolver no âmbito do transporte, conforme já explicitado. Caso o motorista tenha o curso Mopp, presume-se que esse profissional tenha condições de realizar com competência e segurança o transporte de material biológico, principalmente no que respeito às condutas em caso de acidentes ou outras avarias.

De modo geral, os registros dos treinamentos devem incluir:

- os nomes dos treinandos;
- a função desempenhada;
- os temas estudados;
- a descrição da metodologia de ensino empregada;
- a identificação dos instrutores;
- a duração e a data dos treinamentos;
- a declaração de que o treinamento foi concluído e avaliado com sucesso.

A importação de células e tecidos humanos para uso terapêutico deve seguir as disposições da RDC nº 81, de 05 de novembro de 2008, ou outra que vier a substitui-la. Os casos omissos referentes à importação de células e tecidos para fins terapêuticos, não previstos por esta Resolução, são tratados caso a caso, conforme aplicável.

Particularidades do centro de reprodução humana assistida

Somente empresas importadoras previamente habilitadas pela Anvisa, conforme o disposto na RDC nº 771, de 26 de dezembro de 2022, ou outra que vier a substitui-la, podem importar células germinativas, tecidos germinativos e embriões humanos proveniente de doadores para uso terapêutico. A habilitação abrange as atividades de "armazenagem", "distribuição" e "transporte" de amostras importadas, visando a posterior distribuição aos CRHA contratantes.

O processo para importação de células germinativas, tecidos germinativos e embriões humanos estão definidos na RDC nº 771, de 2022, assim como estão definidas as modalidades de importação permitidas e outras providências.

VEÍCULO

Não há definição de um tipo específico de veículo para o transporte de material biológico. Entretanto, o veículo deve ter condições adequadas de higiene e limpeza, além de mecanismos que assegurem a fixação da embalagem externa contendo o material transportado, evitando seu deslocamento e visando sua preservação e integridade.

Ônibus de passageiros e cargas podem transportar determinados tipos de materiais biológicos em seus compartimentos de cargas, mediante documento formal de terceirização. As permissões e proibições para o transporte de materiais biológicos específicos em veículos de passageiros (ônibus) devem ser verificadas junto à ANTT. Essa prerrogativa também se aplica aos operadores aéreos de passageiros e cargas (empresas de aviação civil). Esses transportadores são regulados e fiscalizados pelas agências reguladoras de transporte, que possuem normas específicas para o transporte de materiais biológicos.

Veículos ou trens urbanos de transporte público classificados como lotação (por exemplo, ônibus circulares, metrôs, microônibus, bondes, vans) não são considerados transportadores de cargas e, portanto, não devem ser utilizados para o transporte de material biológico proveniente de serviços de saúde. Uma exceção ocorre quando o indivíduo transporta material biológico de uso próprio, em bagagem de mão/acompanhada, nas situações previstas em legislação. Assim, salvo a permissão acima mencionada, materiais biológicos não podem ser transportados em veículos de transporte urbano de passageiros do tipo lotação.

Motocicletas, segundo o Código Nacional de Trânsito, podem ser consideradas veículos automotores de carga. Assim, podem ser utilizadas como veículos transportadores de células e tecidos pertencentes ao banco de células e tecidos ou fazer parte de uma empresa terceirizada, devidamente licenciada para o transporte de material biológico.

Algumas normas que regem o transporte por motocicletas e motonetas são:

- Lei nº 12.009, de 29 de julho de 2009, que regula o exercício das atividades de motofretistas (profissionais em transporte de entrega de mercadorias);

- Resolução Contran nº 930, de 28 de março de 2022, que dispõe sobre a regulamentação do curso especializado obrigatório destinado aos motofretistas;

- Resolução Contran nº 943, de 29 de março de 2022, que estabelece requisitos mínimos de segurança para o transporte de cargas (motofrete) em motocicleta e motoneta.

Empresas que utilizam motocicletas/motonetas devem procurar o Departamento de Trânsito (Detran) de suas localidades para a regularização deste tipo de veículo para transporte de cargas.

O Táxi rodoviário de passageiros, seja o modo convencional ou por aplicativo, não pode ser considerado veículo transportador de cargas comerciais, embora o transporte de células e tecidos por serviços de táxi pode ser realizado como carga acompanhada por profissional do estabelecimento de saúde, devidamente treinado. Muitos municípios e estados têm legislações específicas para disciplinar os serviços de táxi; dessa forma, deve-se consultar órgãos afins em relação a permissões e proibições.

MATERIAIS E HIGIENE

Os materiais utilizados no transporte dos produtos, como embalagens, suportes, contêineres, materiais refrigerantes reutilizáveis, devem ser verificados rotineiramente e receber a manutenção necessária, realizada e registrada de acordo com os POPs estabelecidos pelo banco de células e tecidos. Materiais defeituosos devem ser retirados do processo de transporte ou, pelo menos, claramente identificados como tal enquanto aguardam reparo.

Cuidados com o gelo gel artificial reutilizável (bobinas / gelox)

- Se o frasco plástico for danificado e vazar seu conteúdo, total ou parcialmente, a bobina deve ser descartada. Nunca use outra substância para completar o volume de bobinas sob a pena de alterar o ponto de congelamento.
- Após o uso da caixa térmica, as bobinas deverão ser retiradas, lavadas, secas e retornadas ao congelador ou freezer. As bobinas não devem ser mantidas fora do congelador ou freezer. Recomenda-se mantê-las a uma temperatura em torno de 30°C negativos.
- Observe o prazo de validade das bobinas, pois aquelas que contêm celulose vegetal podem propiciar o crescimento de microrganismos após o vencimento.
- Padronizar marcas e volumes.

Os dispositivos de registro de temperatura devem ser calibrados e verificados regularmente, conforme os intervalos estabelecidos pelo fabricante ou pelo banco de células e tecidos.

Os materiais reutilizáveis devem ser limpos e descontaminados adequadamente, conforme POPs do estabelecimento (ver **Capítulo 23**).

Veículos que tenham sido contaminados por materiais biológicos devem ser lavados com água corrente e tratados com desinfetantes apropriados, assim como as embalagens reutilizáveis. Os procedimentos de limpeza e higienização das caixas e veículos devem ser previamente estabelecidos em POPs.

É importante que desinfetantes, detergentes e outros saneantes utilizados estejam devidamente regularizados na Anvisa. Além disso, o passo a passo dos procedimentos deve seguir as instruções dos fabricantes dos insumos utilizados.

CONDIÇÕES DE TRANSPORTE

A depender do tipo de produto transportado e da sua condição inicial de temperatura de armazenamento, a faixa de temperatura adequada para o transporte pode variar. As faixas de temperaturas ideais para o transporte de células progenitoras hematopoéticas geralmente estão definidas na Resolução específica (Anexo deste Guia). No entanto, para o transporte de tecidos e de células e tecidos germinativos, onde a legislação não determina tais intervalos de temperatura, o banco deve definir e validar as condições de temperatura e tempo/duração do transporte do material, de forma a preservar sua integridade e estabilidade.

As especificações de temperatura interna da carga devem ser definidas em POP e resultam das condições determinadas de acondicionamento da carga, mediante a validação do processo de transporte. Faixas de temperatura de transporte diferentes das indicadas pelas respectivas Resoluções podem ser definidas mediante validação pelo estabelecimento; nesse caso, além da manutenção das condições de temperatura interna da carga, o processo de validação deve comprovar que a nova temperatura de transporte é capaz de manter a qualidade e segurança das células e tecidos.

O transporte de células e tecidos, assim como o transporte de amostras biológicas, deve ocorrer o mais rapidamente possível. As condições de transporte devem ser previstas com base na duração estimada do transporte em função do destino. A partir disso, as condições pré-definidas devem ser controladas.

Atenção especial deve ser dada ao transporte realizado dentro das dependências do próprio estabelecimento, principalmente quando há a necessidade de sair ao ambiente externo com o material para acessar um local mais distante. Nesse caso, o estabelecimento deve prever os cuidados necessários em relação à identificação das embalagens, ao registro de temperatura e às instruções aos profissionais que transportam o material biológico. A elaboração de POP para esse tipo de transporte pode ser necessária, e o inspetor sanitário deve orientar os estabelecimentos a procederem dessa forma.

Quando um dispositivo de registro contínuo de temperatura (*data logger*) é instalado em uma embalagem isotérmica, uma indicação escrita deve definir seu posicionamento no interior da embalagem de transporte. Cada vez mais, os estabelecimentos optam por instrumentos eletrônicos que monitoram as condições ambientais, registram e gravam informações de forma contínua em intervalos predeterminados de tempo. A preferência por esses sistemas ocorre devido à possibilidade de obter uma curva ou gráfico de variação da temperatura, que podem ser analisados pelo serviço destinatário para fornecer informações sobre essa variação durante todo o processo de transporte ou, ainda, determinar em que momento a temperatura ultrapassou determinado valor. Se necessário, os dados de temperatura registrados são compartilhados com os diferentes integrantes no processo, permitindo sua análise.

Tipos de registradores de temperatura

Algumas opções de dispositivos registradores de temperatura incluem:

Termômetros digitais acoplados à caixa de transporte: sistemas que monitoram a temperatura interna da caixa, com visor externo, permitindo a visualização da temperatura atual, máxima e mínima sem necessidade de abrir a caixa térmica.

Monitores eletrônicos (*data loggers*): equipamentos que armazenam dados por longos períodos, criando um histórico contínuo para emissão de relatórios não editáveis. O intervalo de amostragem dos dados é ajustado pelo usuário conforme a necessidade. Devem ser calibrados periodicamente para garantir que operem dentro das especificações do fabricante. Nunca devem ser utilizados monitores sem a devida calibração ou com a calibração vencida. Os monitores devem estar localizados o mais próximo possível do produto, conforme validação realizada.

Monitores químicos: funcionam com base na alteração de cor ou aspecto do indicador, através de uma reação química induzida ou mudança de fase, atestando a exposição do produto a temperaturas fora dos limites de conservação estabelecidos. No entanto, esse tipo de monitor de temperatura é desaconselhado para o transporte de células e tecidos, pois não permite a coleta dos dados (como temperaturas máxima e mínima) e, consequentemente, seu histórico. Além disso não demonstra com precisão o acúmulo de tempo de exposição a uma determinada temperatura.

Monitores para determinação da temperatura na origem/saída e no destino/recebimento.

As opções de controle de temperatura durante o transporte de células e tecidos (seja material fresco/refrigerado ou congelado/criopreservado) devem ser avaliadas para determinar qual é a mais adequada para a realização dos registros, conforme os processos específicos e as exigências das Resoluções vigentes.

INSPEÇÃO VISUAL DE CARGAS EM AEROPORTOS

A Agência Nacional de Aviação Civil (Anac) publicou a Portaria nº 1.155/SIA, de 15 de maio de 2015, que dispõe sobre os procedimentos diferenciados de inspeção de segurança da aviação civil nos canais de inspeção dos aeroportos brasileiros, inclusive para transporte com bagagem acompanhada. Em virtude da proibição expressa de irradiação de células com finalidade terapêutica (células-tronco, células germinativas e embriões para fins de reprodução humana assistida), inclusive em aeroportos, esta portaria prevê a possibilidade de inspeção visual do conteúdo dos recipientes de células progenitoras hematopoéticas, tecidos e órgãos, com o objetivo de garantir que não haja objetos distintos daqueles informados pelo transportador.

Considerando a vigência da referida portaria e para que o transporte aconteça sem intercorrências que impossibilitem o embarque na aeronave, o transportador não deve impedir a inspeção visual do interior da carga. Portanto, deve atentar para os seguintes aspectos visando à manutenção da qualidade e segurança do material biológico:

- observar e garantir as condições de acondicionamento dos materiais biológicos mediante validação prévia, inclusive prevendo a abertura da carga durante o seu trânsito;

- disponibilizar os equipamentos de proteção individual (EPIs) necessários durante a abertura da carga, considerando o material biológico e o material refrigerante empregado;

- garantir a correta vedação da embalagem após a abertura. Quando a abertura da carga for solicitada pelo agente de fiscalização e não puder ser evitada, esta deve ocorrer no menor intervalo de tempo possível.

VALIDAÇÃO

O conceito geral e os tipos de validação encontram-se detalhados no **Capítulo 8** deste guia.

O transporte de células, tecidos e amostras biológicas, sendo um processo crítico, requer a comprovação, por meio de estudos da validação, de que as operações realizadas durante essa atividade estão devidamente controladas.

O objetivo da validação é desafiar os aspectos críticos da atividade de transporte por meio de testes controlados que representem as condições esperadas de operação. Isso visa demonstrar que os critérios de aceitação pré-definidos foram atingidos, garantindo a qualidade e a segurança do material transportado.

Antes de iniciar o processo de validação na prática, é necessário que todos os procedimentos relacionados sejam cuidadosamente planejados e detalhados, bem como descritos em um Protocolo de Validação, que deve conter, no mínimo:

- o tipo de material a ser transportado;
- o volume mínimo e máximo do material;
- tipo, volume e temperatura da solução de transporte, caso necessário;
- o tipo de embalagem a ser utilizada e suas especificações;
- o tipo de material refrigerante, quantidade e especificações (por exemplo, o gelo reciclável deve ser pré-acondicionado em temperatura adequada e por tempo definido);
- o tempo máximo de transporte, incluindo possíveis atrasos ao longo da rota;
- o tipo de recipiente de transporte;
- a faixa de temperatura aceitável para transporte, assegurando a conservação das propriedades biológicas, considerando o tipo de material transportado e seu estado de conservação (fresco ou criopreservado);
- o tipo e modelo do instrumento de medição a ser empregado;
- como o material deve ser acondicionado (embalado e rotulado) e disposto no interior da embalagem externa. Indicar a forma de uso de sistemas protetores, materiais absorventes, e sensores de temperatura utilizados, conforme aplicável. Detalhar a disposição e quantidades dos protetores, materiais absorventes e sensores de temperatura, de acordo com cada tamanho de maleta/caixa;
- tempo necessário para a estabilização da temperatura interna das embalagens que irão compor o sistema de embalagem;
- condições de armazenamento temporário do material e a possibilidade de abertura de carga durante o trânsito, especialmente em se tratando de transporte aéreo, quando necessário;

- a definição do “pior caso”, levando em conta, por exemplo, a quantidade mínima de material transportado, as condições extremas de tempo de transporte e a temperatura ambiente externa*;
- definição de critérios de aceitação.

*O Brasil apresenta grande variação de amplitude térmica por região e período do ano. Esse fator deve ser avaliado pelo banco de células e tecidos na definição de critérios de transporte e considerado no processo de validação. Segundo o IBGE, amplitude térmica é a oscilação entre as temperaturas máximas e mínimas, ou entre temperaturas médias, a mais elevada e a mais baixa, ao longo de um intervalo de tempo. Estudos de validação de transporte desenvolvidos na Austrália (*Australian Red Cross Lifeblood*), por exemplo, utilizaram temperaturas externas variando de 2°C a 42°C. É recomendável que o estabelecimento utilize temperaturas ambientes extremas, de acordo com a região em que se situe.

O protocolo de validação deve ser planejado e conduzido exclusivamente por pessoal capacitado, pois requer expertise técnica nos procedimentos, materiais e equipamentos utilizados, além de conhecimento das questões regulatórias envolvidas.

A validação do processo de transporte só pode ser iniciada após a qualificação prévia de todos os equipamentos utilizados e a calibração dos instrumentos de medição.

Os resultados do estudo de validação do processo de transporte de células e tecidos devem ser comparados com os critérios de aceitação estabelecidos no Protocolo de Validação. Qualquer desvio deve ser detalhado e registrado no Relatório de Validação, que também deve conter a conclusão do estudo.

Qualquer alteração planejada nos procedimentos previamente validados deve ser avaliada quanto ao seu impacto e risco ao processo, por meio de um procedimento de controle de mudanças. Se a avaliação indicar que a mudança pode impactar ou causar risco ao processo de transporte, é necessário revalidar o processo.

Em certas situações, como ao validar o transporte de material biológico em condições diferentes das estipuladas pela legislação vigente (seja em termos de faixa de temperatura ou tempo máximo de transporte), estudos de estabilidade do material biológico mantido na nova condição devem ser conduzidos, geralmente, antes do início da validação. Para essas situações, o estudo de estabilidade do material biológico deve avaliar a qualidade do material biológico na nova condição a que foi submetido. Isso deve considerar, no mínimo, os parâmetros pré-definidos pelo controle de qualidade (mandatórios) para a liberação do respectivo produto, além de outros testes aplicáveis, como testes funcionais (contagem de unidades formadoras de colônias) para células ou testes histológicos para tecidos.

O processo de transporte deve ser revisto regularmente para garantir a manutenção da temperatura até o destino final, assegurando assim a integridade das células e tecidos.

O **Capítulo 8** apresenta as informações mínimas que devem estar contidas nos protocolos e nos relatórios de validação.

Exemplo de Validação de Processo – Transporte de tecidos

O exemplo a seguir, meramente ilustrativo, de uma validação de transporte descreve um processo que pode ser comum à maioria, senão a todos, os tipos de tecidos. Ou seja, a necessidade de transportar tecidos de um lugar para outro (por exemplo, do local de retirada até o banco de tecidos, entre bancos de tecidos diferentes ou do banco de tecidos até o local de uso), de forma controlada, para garantir a manutenção das condições de transporte e, consequentemente, a qualidade e segurança do produto final.

A primeira etapa é definir o processo em detalhes, abordando as seguintes questões:

- Que tipo de tecido e qual o volume máximo será transportado?
- Como o tecido estará acondicionado? Qual é a natureza, o volume e a temperatura de qualquer solução de transporte a ser usada? Que tipo de embalagem deverá ser usada?
- Qual material refrigerante será usado e qual é a sua especificação e volume?
- Quais são as especificações do contêiner de transporte (dimensões, isolamento térmico etc.)?
- Quais são as condições de transporte mais extremas (definição de "pior caso"), em termos de quantidade mínima de material biológico a ser transportado, tempo de transporte e temperatura ambiente?
- Uma vez definido o processo, os critérios de aceitação, a serem mantidos durante todo o período de trânsito, também precisam ser estabelecidos e assegurados:
    - a faixa de temperatura que o tecido deve permanecer (por exemplo, córneas em meio de preservação – de 2°C a 8°C; ossos liofilizados – temperatura ambiente etc.);
    - a integridade da embalagem do tecido deve ser mantida;
    - a integridade do contêiner de transporte deve ser mantida;
    - o meio de preservação de córneas deve permanecer sem alteração de cor e turbidez (exemplo), ao final do transporte.

Para alguns tecidos, pode ser importante avaliar a sua qualidade após o transporte, ainda dentro do escopo do processo de validação. Isso pode incluir, por exemplo, a avaliação de sua viabilidade ou estrutura histológica.

Foram determinadas, então, as seguintes condições:

- quantidade máxima de tecido a ser transportado: por exemplo, 6.000 cm^2 de pele; 6 frascos de meio de preservação de córnea etc.;
- especificações documentadas da embalagem, do contêiner de transporte e do material refrigerante;

- condições extremas de transporte aceitáveis: temperatura ambiente de 40°C (por exemplo, um dia quente de verão em um veículo) pelo tempo máximo de 12 horas, com o volume mínimo de material refrigerante e solução de transporte, e o volume máximo de tecido não congelado ou mínimo de tecido congelado.

Um protocolo foi escrito e um modelo preparado, utilizando tecido obtido de doadores desqualificados para doação. Esse protocolo foi baseado na solução de transporte definida, material refrigerante, sistema de embalagem e especificações dos contêineres. Termômetros calibrados foram usados para registrar a temperatura ambiente (na superfície externa da embalagem de transporte), e em pontos pré-determinados no interior da embalagem do tecido, especialmente no ponto mais próximo do tecido. O recipiente foi colocado em uma incubadora, sob agitação, à temperatura ambiente de 40°C. Uma incubadora de agitação foi usada para simular a agitação do recipiente durante o trânsito veicular, buscando replicar as condições da vida real.

É importante salientar que as condições previstas no protocolo de validação devem ser representativas das condições ambientais e dos riscos de transporte esperados, aos quais os contêineres serão submetidos no dia a dia (tais como condições climáticas, quedas, vibração e impacto).

O estudo foi repetido em triplicata, com resultados registrados em cada ocasião. Todos os resultados estavam de acordo com os critérios de aceitação pré-definidos, permitindo a aceitação do processo com base nos resultados dos três ensaios/corridas.

Note-se, no entanto, que pode ser necessário encontrar um equilíbrio entre uma validação "ideal" e as condições operacionais que, na prática do dia a dia, não podem ser evitadas. Por exemplo, pode não ser possível ou ético obter grandes quantidades de tecido, mesmo que provenientes de doadores desqualificados para uso terapêutico, para estudos de (re)validação. Nesses casos, deve-se chegar a um compromisso aceitável usando princípios de avaliação de risco (como o uso de tecido animal como substituto) ou outra abordagem aceitável, como a (re)validação do tipo concorrente, com base em protocolos de referência.

PONTOS A CONSIDERAR PELO INSPETOR SANITÁRIO

A equipe de inspeção deve avaliar todo o processo de transporte executado pelo banco de células e tecidos e solicitar documentos comprobatórios para garantir que os procedimentos relacionados são executados de forma adequada.

A documentação mínima a ser analisada inclui:

- Protocolos e Relatórios de Validação;
- certificados de qualificação dos equipamentos e de calibração dos registradores de temperatura empregados;
- POPs relativos ao transporte de materiais a fresco e criopreservados, conforme aplicável;
- registros de execução das atividades de transporte, incluindo o registro de controle de tempo, da temperatura ambiente externa e da temperatura interna da carga;

- registros de treinamento do pessoal envolvido;
- regularização sanitária dos transportadores terceirizados, caso necessário.

Também é importante que o inspetor avalie toda a infraestrutura disponível, considerando as condições técnico-sanitárias exigidas para o transporte. Essa avaliação deve ser baseada na listagem de materiais necessários contida nos POPs definidos pelo estabelecimento, que devem estar de acordo com as disposições da legislação vigente aplicável.

REFERÊNCIAS

AGÊNCIA NACIONAL DE AVIAÇÃO CIVIL – ANAC. **Regulamento Brasileiro da Aviação Civil RBAC nº 175**. Transporte de artigos perigosos em aeronaves civis. Emenda nº 03, aprovada pela Resolução nº 608, de 11 de fevereiro de 2021.

AGÊNCIA NACIONAL DE AVIAÇÃO CIVIL – ANAC. **Instrução Suplementar IS nº 175-001**. Transporte de artigos perigosos em aeronaves civis. Revisão H, aprovada pela Portaria nº 4.497/SPO, de 15 de março de 2021.

AGÊNCIA NACIONAL DE AVIAÇÃO CIVIL – ANAC. **Instrução Suplementar IS nº 175-008**. Orientações para solicitação e obtenção de aprovação (*approval*) e autorização especial (*exemption*) para transporte de artigos perigosos por via aérea. Revisão C, aprovada pela Portaria nº 4.497/SPO, de 15 de março de 2021.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA – Anvisa). **Manual de vigilância sanitária sobre o transporte de material biológico humano para fins de diagnóstico clínico**. 2015. Disponível em: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/sangue/transporte-de-material-biologico/manual-de-transporte-de-material-biologico-humano.pdf

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA – Anvisa. **Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 504, de 27 de maio de 2014**. Dispõe sobre regulamento sanitário para o transporte de material biológico humano.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA – Anvisa. **RDC nº 81, de 05 de novembro de 2008**. Dispõe sobre o Regulamento Técnico de bens e produtos importados para fins de Vigilância Sanitária.

AUSTRALIA. Australian Red Cross Lifeblood. **Lifeblood Shippers - Receipt and Use by External Institutions**. WI-00635, Version 9. 2021. Disponível em: <https://www.lifeblood.com.au/health-professionals/products/storage-and-handling/transport-of-blood>

EUROPEAN DIRECTORATE FOR THE QUALITY OF MEDICINES & HEALTHCARE – EDQM. **Guide to the quality and safety of tissues and cells for human application.** 5th Edition, 2022. Acessível em: <https://www.edqm.eu/en/guide-to-the-quality-and-safety-of-tissues-and-cells-for-human-application1>

PORTUGAL. Ministério da Saúde. Autoridade para os serviços de sangue e transplantação. **Manual de Boas Práticas**. Unidades de Colheita, Bancos de Tecidos e Células, Unidades de Aplicação. Lisboa, 2011.

RESOLUÇÕES SANITÁRIAS DE BANCOS DE CÉLULAS E TECIDOS (Anexo deste Guia).

UNITED STATES. American Association of Tissue Banks – AATB. **Guidance Document Qualification of Packaging and Validation of Shipping/Transport Procedures**. No. 9. Virginia, 2017.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Guidance on regulations for the Transport of Infectious Substances 2021-2022**. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/339825?search-result=true&query=Guidance+on+regulations+for+the+transport+of+infectious&scope=&rpp=10&sort_by=score&order=desc>

5.5. CAPÍTULO 19

RECEPÇÃO

Quando as células, tecidos e amostras biológicas para triagem laboratorial chegam ao banco de células e tecidos, é necessário realizar e documentar, em formulários específicos, a verificação de que a remessa – incluindo as condições de transporte, a forma de acondicionamento (embalagem e rotulagem) e a documentação que acompanha a carga – atende aos requisitos da legislação e às especificações do banco. Toda a documentação e informações recebidas devem ser verificadas entre si e conferidas com o conteúdo da embalagem.

Em seguida, os materiais biológicos, caso ainda não tenham recebido uma codificação única durante a etapa de coleta ou retirada, devem ser codificados de acordo com os POPs de identificação do banco de células e tecidos.

A análise das informações pertinentes ao doador, à coleta e retirada, e à aceitação das células e tecidos deve ser realizada por pessoa autorizada, conforme abordado nos **Capítulos 15 e 16** deste guia. Os respectivos registros devem ser mantidos de forma a assegurar a rastreabilidade do processo.

Os requisitos técnicos e outros critérios de aceitação e rejeição estabelecidos pelo banco são essenciais para manter uma qualidade aceitável do material biológico. Portanto, o inspetor deve verificar a existência de POPs que discriminem esses requisitos e verificar a sua aplicação a cada material biológico recebido.

Em casos extremos de coletas difíceis e únicas de amostras para testagem laboratorial, seja para triagem de doador, teste confirmatório de identidade ou teste de controle de qualidade, o banco deve realizar e documentar uma análise de risco com ponderação dos critérios de aceitação em relação ao risco-benefício e às possíveis interferências nos resultados dos exames.

Cada estabelecimento deve garantir que as células e os tecidos recebidos sejam devidamente manipulados e colocados em quarentena até que seja verificado que estão em conformidade com os requisitos definidos previamente. Além disso, o banco de células e tecidos deve dispor de procedimentos documentados para a gestão e segregação de remessas não conformes ou das quais não se disponha de resultados de análises completos, a fim de reduzir o risco de contaminação de outras células e tecidos em quarentena, preservados ou armazenados.

Ao receber os materiais biológicos, o banco de células e tecidos deve examinar a embalagem para assegurar que não houve danos durante o transporte, registrando, entre outras informações especificadas no **Capítulo 18**, as seguintes:

- ausência de evidência de manipulação ou abertura não autorizada;
- ausência de sinais que poderiam resultar em deterioração do material biológico ou problemas de armazenamento;
- temperatura e tempo de armazenamento e transporte, equipamentos e materiais empregados, dentro do especificado;
- presença de identificação do doador (incluindo código único);

- descrição/identificação das células, tecidos e amostras;
- relatório de coleta ou retirada, incluindo local, data, hora e identificação do responsável;
- propósito das células e tecidos (por exemplo, para transplante, pesquisa etc.).

Além das informações acima, os documentos (original ou cópia) discriminados a seguir devem ser exigidos, verificados e mantidos pelo banco de células e tecidos, entre outros:

- termos de consentimento livre e esclarecido (TCLE) devidamente datados e assinados, incluindo as possíveis utilizações das células e dos tecidos (por exemplo, fins terapêuticos ou de investigação, ou ambos) e todas as instruções específicas para descarte, caso as células ou os tecidos não sejam utilizados para os fins em relação aos quais se obteve o consentimento;
- registros relacionados à seleção e ao histórico do doador: identificação do(s) responsável(is) pela realização da entrevista e seleção, hora, data e local, informações clínicas atuais, histórico social e comportamental, exame físico, resultados de testes de triagem laboratorial (laudos laboratoriais), entre outros;
- para doação alogênica, uma revisão devidamente documentada da avaliação completa do doador em relação aos critérios de seleção e de exclusão, realizada por pessoa responsável e devidamente capacitada.

O banco de células e tecidos deve *exigir, verificar e manter* os documentos (originais ou cópias) discriminados neste capítulo, devido à sua responsabilidade na liberação e disponibilização de células e tecidos para uso terapêutico que atendam aos requisitos de qualidade e sejam fundamentalmente seguros.

REFERÊNCIAS

EUROPEAN DIRECTORATE FOR THE QUALITY OF MEDICINES & HEALTHCARE – EDQM. **Guide to the quality and safety of tissues and cells for human application.** 5th Edition, 2022. Acessível em: <https://www.edqm.eu/en/guide-to-the-quality-and-safety-of-tissues-and-cells-for-human-application1>

PORTUGAL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Autoridade para os serviços de sangue e transplantação. **Manual de Boas Práticas. Unidades de Colheita, Bancos de Tecidos e Células, Unidades de Aplicação.** Lisboa, 2011.

5.6. CAPÍTULO 20

PROCESSAMENTO

O processamento de células e tecidos é constituído por todas as operações envolvidas na preparação, manipulação, preservação e embalagem de células ou tecidos destinados ao uso terapêutico. A oportunidade de processar células e tecidos oferece grandes vantagens, incluindo:

- facilitar e otimizar a utilização clínica, dividindo uma doação em múltiplos enxertos disponíveis para uso;
- preservar as propriedades do material biológico, permitindo a armazenagem prolongada para uso futuro;
- reduzir o risco de transmissão de doenças ou de ocorrência de reações adversas, por meio da remoção de elementos desnecessários para o sucesso do tratamento terapêutico, ou através da inativação de microrganismos ou esterilização, quando a viabilidade celular não é necessária.

O processamento inclui uma variedade de atividades e pode envolver manipulação mínima ou extensa das células e tecidos, em sistema aberto ou fechado. Ressalta-se que o escopo deste guia refere-se exclusivamente às células e tecidos de origem humana destinados às terapias convencionais. Portanto, produtos biológicos manipulados extensamente devem seguir orientações específicas para essa categoria de produto.

Manipulação mínima: processamento das células ou tecidos que não altera significativamente suas características biológicas relevantes, como estado de diferenciação e ativação, potencial de proliferação e atividade metabólica. Exemplos de manipulação mínima incluem cortar, separar, centrifugar, imergir ou preservar em soluções antibióticas, concentrar, purificar, filtrar, liofilizar, irradiar, congelar, criopreservar ou vitrificar, entre outros que atenderem a esta definição.

Manipulação extensa: todo processamento de células e tecidos que não configura manipulação mínima. Todo tipo de cultivo e expansão celular é considerado manipulação extensa.

Processamento em sistema aberto: quando há a exposição do material biológico ou produto ao ambiente. A inserção de agulha ou equivalente em dispositivo de perfuração e vedação de bolsas plásticas, para coleta de alíquotas, pode não ser considerada uma abertura de sistema, desde que realizada no interior de um ambiente limpo ISO 5.

Processamento em sistema fechado: quando não há a exposição do material biológico ou produto ao ambiente. Considera-se processamento em sistema fechado, por exemplo, a transferência de componentes do material biológico entre bolsas plásticas e bolsas plásticas satélites ou bolsas plásticas de transferência, unidas por meio de equipamento de conexão estéril de tubos, quando a selagem é um processo controlado.

Cabe ressaltar que, no caso dos tecidos oculares, a preservação desses tecidos é considerada parte do processamento.

Princípios gerais

Embora o processamento possa oferecer grandes benefícios, ele também apresenta riscos potenciais, tais como:

- contaminação microbiana do ambiente, do operador ou contaminação cruzada de outros tecidos ou células;
- erros na identificação ou rotulagem;
- danos aos tecidos ou células, reduzindo sua eficácia clínica.

Por essas razões, o processamento de células e tecidos deve ser realizado no âmbito de um sistema abrangente de gestão da qualidade. Esse processo deve ser documentado por meio de POPs e ser rigorosamente validado para garantir que a segurança e a qualidade do produto final não sejam comprometidos de forma inaceitável e que não ocorra contaminação ou contaminação cruzada durante o processamento. Diante disso, os seguintes princípios gerais devem ser obedecidos:

- os equipamentos utilizados e as etapas críticas do processamento devem ser, respectivamente, qualificados e validadas para assegurar que o processamento não torne as células e tecidos clinicamente ineficazes ou prejudiciais ao receptor;
- a validação pode ser baseada em estudos efetuados pelo próprio banco de células e tecidos, em dados de estudos publicados ou, para procedimentos bem estabelecidos, em uma avaliação retrospectiva dos resultados, conforme o **Capítulo 8** deste guia;
- os métodos de processamento das células e tecidos devem estar descritos em POPs, de acordo com a validação realizada pelo banco de células e tecidos e em conformidade com a legislação vigente;
- o banco de células e tecidos deve assegurar que as atividades de processamento sejam executadas de acordo com o descrito em POPs;
- os dispositivos médicos (materiais, produtos para diagnóstico *in vitro* e outros produtos para a saúde) utilizados, especialmente aqueles que entram em contato com as células e tecidos, devem ser de qualidade adequada à utilização prevista e cumprir a legislação vigente, segundo esclarece o **Capítulo 11** deste guia;
- modificações em etapas críticas do processamento devem ser validadas e documentadas antes de serem colocadas em prática;
- o processamento deve ser submetido a avaliações ou revisões periódicas para assegurar que continue a produzir os resultados esperados;
- as células e os tecidos devem ser processados utilizando métodos que previnam troca, contaminação e contaminação cruzada.

CODIFICAÇÃO

O banco de células e tecidos deve assegurar que as células e tecidos humanos sejam sempre corretamente identificados. Após a recepção do material biológico, o banco deve atribuir um código de identificação único ao material, caso tal código ainda não tenha sido atribuído no momento da coleta ou retirada. Se já existir um código atribuído no momento da coleta/retirada, esse código pode ser estendido para identificar os diferentes produtos e lotes das células e tecidos obtidos durante o processamento, conforme aplicável.

Células e tecidos devem ser identificados em todas as fases do processamento (ver **Capítulo 17** para orientações sobre rotulagem). O rótulo de cada embalagem do produto deve incluir um identificador único e, dependendo da fase de processamento, também pode conter outras informações, conforme definido na legislação vigente:

- identificação do banco;
- tipo e característica do produto;
- número do lote;
- nome do destinatário (se aplicável);
- prazo de validade etc.

Os dados codificados devem ser inseridos em um registro mantido especificamente para essa finalidade, de forma a possibilitar a consulta das informações relacionadas ao produto.

PREVENÇÃO DE CONTAMINAÇÕES

Em cada etapa do processamento, as células e os tecidos devem ser protegidos de contaminações microbianas e outros tipos de contaminantes. Essas contaminações geralmente resultam de deficiências no controle do ambiente ou das atividades, ou de contaminação cruzada acidental proveniente de produtos, materiais, pessoal ou do próprio ambiente. Por essa razão, a legislação sanitária de bancos de células e tecidos proíbe o processamento simultâneo, em uma mesma área, de diferentes lotes ou tipos de células ou tecidos de um mesmo doador, bem como de células ou tecidos de diferentes doadores.

Com o mesmo objetivo, a formação dos profissionais que trabalham em áreas de atmosfera controlada e a avaliação das atividades são processos essenciais para garantir a qualidade e segurança do produto.

Contaminação cruzada: transferência de parte do conteúdo de um lote de célula ou tecido para outro lote de célula ou tecido, seja entre lotes provenientes de um mesmo doador ou de doadores diferentes.

São formas de evitar a troca, a contaminação ou a contaminação cruzada durante o processamento:

- não realizar o processamento simultâneo de diferentes lotes ou tipos de células ou tecidos de um mesmo doador em uma mesma área, e de células ou tecidos de diferentes doadores em uma mesma área;
- limpar adequadamente os ambientes e equipamentos utilizados, após cada processamento;
- definir fluxos separados para os profissionais, produtos, materiais e resíduos;
- evitar o contato das mãos sem luvas do operador com as superfícies das embalagens primárias;
- utilizar materiais, instrumentos e partes de equipamentos que entram em contato direto com as células e os tecidos em condições de esterilidade;
- estabelecer POPs de assepsia (esterilização, descontaminação, filtração etc.) para materiais e equipamentos que entram diretamente em contato com as células e os tecidos;
- validar os procedimentos assépticos, visando as situações em que a embalagem primária está aberta (ou quando o fechamento não é hermético). Essa validação pode ser realizada por meio de um processo de simulação com meios nutritivos adaptados (por exemplo, *media fill test*), a fim de assegurar que os procedimentos ou manipulações não induzam contaminação microbiana ou fúngica. A escolha desses meios pode ser feita de acordo com a forma e a natureza do produto preparado. Esse processo de validação deve ser o mais fiel possível aos procedimentos realizados e deve ser feito em uma quantidade suficiente de ensaios para assegurar que o processo seja asséptico;
- manter os cuidados referentes ao ambiente limpo, conforme as especificações do **Capítulo 10** deste guia.

TEMPO ENTRE A COLETA OU RETIRADA E O INÍCIO DO PROCESSAMENTO

Assim que coletados ou retirados, as células e os tecidos devem ser processados conforme as condições definidas em POPs.

O processamento deve ser realizado o mais rapidamente possível após a coleta ou retirada, pois, para as células e certos tipos de tecidos, o intervalo de tempo entre a obtenção do material e o processamento tem forte influência na qualidade do produto.

Alguns intervalos de tempo entre a coleta ou retirada e o início do processamento de células e tecidos para fins terapêuticos já estão bem estabelecidos na prática dos bancos e encontram-se descritos no Quadro 1. Esses intervalos devem ser controlados, monitorados e registrados.

Quadro 1. Intervalo de tempo entre a coleta ou retirada e o início do processamento de células e tecidos.

Tipo de célula ou tecido	Tempo entre a coleta/retirada e o início do processamento
Células e tecidos germinativos	
Sêmen e espermatozoide	De acordo com o estabelecido pelo CRHA e validado.
Oócito e embrião	
Tecido ovariano e tecido testicular	
Células progenitoras hematopoéticas	
Medula óssea	Até 48 horas, em temperatura entre 2°C e 8°C, exceto durante o transporte, quando deve ser mantida entre 2°C e 24°C (preferencialmente entre 2°C e 8°C se o transporte durar mais de duas horas)
Sangue periférico (aférese)	
Sangue de cordão umbilical e placentário	
Tecidos oculares	
Córnea	Menor possível, de acordo com o estabelecido e validado.
Esclera	
Tecidos musculoesqueléticos	
Tecido ósseo	Até 72 horas para o processamento ou congelamento, desde que mantido entre 2°C e 8°C.
Tecido tendinoso	
Tecido osteocondral	Até cinco dias, se mantido sob refrigeração.
Tecidos cutâneos	
	Até 10 dias, se colocados em meio de cultura que seja trocado a cada 72 horas e mantidos em refrigerador. Caso o meio de cultura não seja trocado, o processamento deve iniciar-se dentro de 96 horas após a retirada.
Tecidos cardiovasculares	
	O tempo total de isquemia (tempo de isquemia quente* + tempo de isquemia fria**) não deve exceder 48 horas.
Membrana amniótica	
	Até 48 horas em temperatura entre 2°C e 10°C.

*Tempo de isquemia quente: período entre a parada cardiorrespiratória e a imersão do coração na solução gelada de transporte. **Tempo de isquemia fria: período entre a imersão do coração na solução gelada de transporte e a imersão dos tecidos na solução de descontaminação.

O banco de células e tecidos pode estabelecer intervalos de tempo entre a coleta ou retirada e o início do processamento diferentes dos especificados no Quadro 1 acima, desde que as novas condições sejam validadas e comprovem que o produto possui qualidade e segurança iguais ou superiores aos produtos que seguem as definições do quadro.

Para os materiais biológicos não mencionados no Quadro 1, o banco de células e tecidos deve definir e validar o intervalo de tempo entre a coleta ou retirada e o início do processamento.

CONDIÇÕES AMBIENTAIS E CONTROLES

Durante o processamento, a manipulação e a exposição das células e tecidos em sistema semiaberto ou aberto devem ocorrer em um ambiente com qualidade do ar equivalente à classificação ISO 5 (em operação), circundado por um ambiente com classificação ISO 8 (em operação) e antecâmara projetada para atender a classificação ISO 8 (em repouso), exceto nas condições especificadas abaixo.

No caso de o estabelecimento manipular apenas tecidos oculares e membrana amniótica para finalidade oftalmológica, a manipulação e a exposição desses tecidos durante o processamento devem ocorrer em um ambiente com qualidade do ar (contagem de partículas) equivalente à classificação ISO 5 (em operação), não sendo necessários o ambiente ISO 8 circundante, o vestiário de barreira e a antecâmara.

Para estabelecimentos que manipulam células germinativas, tecidos germinativos e embriões humanos, o processamento deve ocorrer em um ambiente com qualidade do ar equivalente à classificação ISO 5 "em operação", circundado por ambiente com qualidade do ar equivalente, no mínimo, à ISO 8 "em repouso". Nos casos em que a micromanipulação não possa ser realizada em um ambiente com qualidade do ar equivalente à ISO 5 "em operação", o procedimento poderá ser realizado em um ambiente com qualidade do ar equivalente à ISO 8 "em repouso". Visto que o funcionamento do micromanipulador pode ser comprometido pela vibração gerada pelo funcionamento das cabines de segurança biológica ou módulos de fluxo unidirecional, recomenda-se a instalação de um sistema estrutural que impeça a vibração da mesa que sustenta o equipamento.

Quando a tecnologia de isoladores for utilizada em bancos de células e tecidos, o ambiente circundante ao isolador deve ser controlado e, por se tratar de processos assépticos, possuir uma classificação mínima ISO 8 (em operação). Isso, a menos que o fabricante do equipamento indique que essa condição não é necessária para manter a classificação do ar requerida para o processo ou que a legislação preveja que a classificação do ambiente circundante não é necessária.

A prática de inserção de agulha ou equivalente em dispositivo de perfuração e vedação de bolsas plásticas (como os conhecidos *"sampling sites*" para bolsas de células progenitoras hematopoéticas), com o objetivo de coletar alíquotas para controle de qualidade ou testes futuros, pode não ser considerada uma abertura de sistema propriamente dita, desde que realizada no interior de um ambiente limpo, ou seja, em uma área de trabalho ISO 5. Nesses casos, não é obrigatório que o ambiente circundante à área ISO 5 seja classificado como ISO 8, nem a presença de vestiário de barreira e antecâmara.

O processamento de células e tecidos, quando realizado em sistema fechado, como ao utilizar equipamentos totalmente automatizados de separação de frações celulares, dispensa a utilização de áreas de atmosfera controlada. Para outras informações sobre infraestrutura física e ambientes limpos, consulte os **Capítulos 9 e 10** deste guia.

O banco de células e tecidos deve estabelecer se as condições ambientais de temperatura e umidade podem interferir na qualidade do material a ser processado. Portanto, os limites para

esses parâmetros devem ser definidos, controlados e monitorados, com os respectivos registros sendo realizados.

Controles em processo, relacionados às atividades de processamento, podem ser aplicados conforme os POPs definidos (veja o **Capítulo 5**). Esses controles objetivam garantir que cada processo atinja os requisitos estabelecidos. O banco de células e tecidos deve determinar quais controles devem ser realizados, quando e como eles devem ocorrer, garantindo que a amostragem para os controles em processo seja representativa do material a ser avaliado.

ATIVIDADES PARTICULARES DE PROCESSAMENTO

Certas atividades podem impactar a qualidade dos produtos e, portanto, devem ser realizadas de forma adequada e controladas:

Pesagem. A balança deve ter alcance e precisão apropriados. Os procedimentos de calibração e verificação devem ser efetuados regularmente, segundo POP, e registrados. Taras e densidades utilizadas para o cálculo de volumes também devem ser descritas com precisão.

Selagem. Importante em operações de acondicionamento em bolsas ou sacos plásticos. Deve existir um procedimento que defina a forma precisa de verificação inicial da seladora, o posicionamento dos materiais a serem selados, o tempo de exposição e a pressão a ser aplicada.

Conexão estéril. Permite conectar um tubo a outro de forma estéril. Deve haver um procedimento que defina a forma precisa de verificação inicial do aparelho, a seleção e o posicionamento dos tubos a serem conectados, o tempo de exposição dos tubos ao aparelho e outros controles da conexão.

Centrifugação. Deve ser utilizada centrífuga com capacidade adequada à atividade desenvolvida. As condições definidas para a centrifugação e o uso do equipamento devem estar descritas em POP. Essas instruções devem discriminar, de forma precisa, os métodos de calibração do equipamento, a colocação da embalagem contendo o material biológico na centrífuga e sua posterior retirada, a programação da centrífuga, o número de rotações por minuto (rpm) e a duração da centrifugação, respeitando as condições adaptadas ao produto.

Separação de volumes por meio de prensas manuais ou automáticas. É essencial discriminar com precisão as modalidades de transferência do conteúdo, a verificação visual da sedimentação, a separação dos componentes e a retirada das prensas.

Separação através de gradiente de densidades ou separador celular. Devem ser definidos e controlados os diferentes parâmetros, como o uso do equipamento, a velocidade de rotação, o tempo de centrifugação e a velocidade de retirada do sobrenadante.

Lavagem. A lavagem pode ser realizada para diversas finalidades, como: etapa inicial do processamento, removendo sangue e lipídios da superfície; parte integrante de um processo, eliminando componentes da medula óssea de aloenxertos musculoesqueléticos; redução da biocarga dos tecidos; remoção de vestígios de resíduos de reagentes ou soluções utilizados durante o processamento. Podem ser usadas várias soluções de lavagem, como água destilada, NaCl a 0,9%, solução salina balanceada, solução salina tamponada com fosfato, ou álcoois. O protocolo de lavagem utilizado deve ser validado para demonstrar que não afete negativamente a segurança ou qualidade do produto.

Liofilização, desidratação ou qualquer técnica destinada a reduzir a umidade residual do material com o intuito de permitir a sua conservação. Devem ser registrados os parâmetros do ciclo completo, principalmente a temperatura, a duração dos períodos de exposição a cada temperatura e a pressão definida para a liofilização. Se o produto não for liofilizado na embalagem primária final, ele deve ser acondicionado imediatamente após a liofilização ou desidratação em um recipiente ou saco hermético que permita conservar o estado liofilizado ou desidratado do produto até o fim do prazo de validade.

Corte. Permite a reparação inicial dos tecidos retirados, moldando-os nas formas necessárias para o transplante. Dependendo do tipo de tecido, diferentes dispositivos de corte podem ser usados. Para ossos: serras oscilantes, serras de fita ou serras rotativas. Para tecidos moles (como pele ou tendão): tesouras ou bisturis.

Moagem. Usada para pulverizar o tecido ósseo em pedaços menores. Dependendo do tipo de osso a ser moído, podem ser empregados moinhos de moagem ativamente resfriados, que dissipam o calor para evitar danos ao osso devido a temperaturas excessivas causadas pelo atrito. Os parâmetros do ciclo completo, principalmente a rotação do equipamento, a temperatura de arrefecimento e a duração dos períodos de exposição a cada temperatura, devem ser registrados cuidadosamente.

Descelularização. Técnica que visa remover a maior parte do conteúdo celular do tecido, deixando apenas a matriz extracelular. Essas matrizes podem ser transplantadas diretamente ou utilizadas como arcabouço para a fabricação de produtos de engenharia tecidual. O protocolo de descelularização deve ser validado para demonstrar que não afete negativamente a segurança ou qualidade do produto.

Desmineralização. Processo químico que remove o mineral ósseo, expondo as proteínas morfogenéticas ósseas biologicamente ativas presentes no tecido ósseo. Geralmente, utiliza-se uma solução diluída de HCl (0,5 M ou 0,6 M) para realizar a desmineralização. O protocolo de desmineralização utilizado deve ser validado para demonstrar que não afete negativamente a segurança ou qualidade do produto.

Descontaminação. Consiste em aplicar parâmetros físicos ou químicos para reduzir o número de microrganismos bacterianos ou fúngicos viáveis presentes no produto, sem necessariamente destruir todas as formas microbianas, como esporos e vírus. Para isso, agentes descontaminantes, como antibióticos, são colocados em contato com as células ou tecidos. Os resíduos dos produtos de descontaminação, que podem estar presentes no produto terapêutico final, devem ser determinados durante a validação do procedimento de processamento. Se necessário, o rótulo do produto deve informar sobre a presença desses resíduos. Os tempos e a temperatura de contato, assim como os números dos lotes dos produtos descontaminantes, se aplicável, devem ser sempre registrados. As soluções de preservação de tecidos oculares geralmente possuem ação descontaminante, mas não esterilizante.

Inativação viral. Consiste em aplicar parâmetros físicos ou químicos para eliminar ou inativar agentes infecciosos de origem viral. O processo de validação deve utilizar um ou vários modelos virais. Além disso, os conteúdos residuais dos produtos de inativação e as impurezas eventualmente presentes no produto final devem ser determinados e informados no rótulo, se necessário.

Irradiação. É utilizada principalmente para tecidos. A irradiação de células progenitoras hematopoéticas para transplante convencional e de células e tecidos germinativos é contraindicada. As fontes mais comuns de radiação ionizante são cobalto 60, irradiação de elétrons e raios-x. A radiação gama é eficaz na eliminação de bactérias, fungos, esporos e, em menor grau, vírus. No entanto, dependendo da dose e das condições de irradiação, a radiação gama pode afetar negativamente as propriedades mecânicas dos tecidos. A aplicação de condições de irradiação adequadas, validadas e verificadas pode reduzir substancialmente esses efeitos negativos e proteger a integridade do enxerto.

O responsável pela instalação do equipamento de irradiação deve assegurar que a embalagem primária na qual se encontra o produto destinado à irradiação receba a dose adequada de radiação. O controle desse procedimento requer ensaios de adequação, de procedimentos de embalagem e dosimetrias, além da definição de outras condições, como a manutenção do produto em uma faixa de temperatura específica. O tipo de irradiação deve ser indicado na embalagem externa do contêiner e na etiqueta do produto. Se a irradiação for realizada por uma entidade terceirizada, esta deve emitir um certificado de irradiação, mencionando a gama de doses recebidas por cada produto irradiado, dados da fonte, assinatura do responsável, entre outras informações relevantes. A irradiação pode ser não terminal, quando a sua dose é selecionada para reduzir ou eliminar a biocarga em tecidos, ou terminal, com a finalidade de esterilização.

Esterilização. Processo físico ou químico validado que permite inativar ou reduzir microrganismos e esporos ao nível de segurança de esterilidade desejado.

Biocarga: do inglês *bioburden*, é o número total de microrganismos viáveis presentes no tecido antes da esterilização.

Nível de segurança de esterilidade: do inglês *sterility assurance level (SAL)*, é a probabilidade de que um único microrganismo viável esteja presente no produto após a esterilização.

A biocarga dos produtos deve ser determinada, quando necessário, antes da esterilização. Deve ser estabelecido um limite máximo de contaminação do produto antes da esterilização, que esteja relacionado com a eficiência do método utilizado.

Durante os processos de irradiação ou esterilização, os tecidos devem ser mantidos à temperatura de armazenamento e, quando isso não for possível, o mais próximo possível desta.

No caso da legislação sanitária para tecidos, o nível de segurança de esterilidade exigido é de 10^{-6} (dez à potência de menos seis). A dose de radiação ou outro método de esterilização adotado deve ser capaz de atingir esse nível de segurança de esterilidade, por meio de validação do processo. Além disso, o processo de esterilização deve ser documentado e ter sua eficiência comprovada pelo uso de indicadores biológicos ou “dosímetros” e por testes microbiológicos.

O banco de células e tecidos deve estabelecer uma lista de microrganismos que, quando presentes no tecido, indicam a necessidade de descontaminação ou esterilização, ou que desqualifiquem o tecido para uso terapêutico. Essa lista deve ser baseada no tipo de microrganismo e no método de processamento ao qual o tecido foi ou será submetido.

Congelamento. Obtido por meio do uso de equipamentos elétricos ou fluidos criogênicos. É uma operação durante a qual os agentes crioprotetores utilizados e os parâmetros críticos,

como a velocidade de arrefecimento e a temperatura final, são definidos, controlados e registrados. Quando a diminuição de temperatura é programada, a curva deve ser registrada, analisada e aprovada pelo profissional responsável. Deve-se ter um POP que contemple também o deslocamento do produto, quando o equipamento/local de armazenamento é diferente do equipamento/local onde se efetua o congelamento, respeitando-se as condições de manutenção e de temperatura específicas do produto.

Alguns tecidos e células podem requerer processamento prévio ao uso (por exemplo, descongelamento seguido de lavagem, trituração etc.), fora das dependências do banco de células e tecidos. Nesse caso, o banco deve fornecer instruções detalhadas sobre o procedimento, a fim de manter a qualidade e a segurança do material, conforme descrito no **Capítulo 22** deste guia. Além disso, o profissional que utilizará o produto deve registrar a realização do processamento pré-uso e manter a rastreabilidade e o controle dos equipamentos, instrumentos e materiais utilizados.

O banco de células e tecidos deve garantir que quaisquer processamentos aplicados às células e tecidos não sejam classificados como manipulação extensa. Caso contrário, o produto celular ou tecidual pode ser classificado como produto de terapia avançada – PTA, ficando sujeito à legislação específica dessa categoria de produto biológico.

REFERÊNCIAS

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. NBR **ISO 11.137-2**: Esterilização de Produtos para Saúde - Radiação Ionizante - Parte 2: Estabelecimento da dose de Esterilização. Rio de Janeiro, 2015.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. NBR **ISO 11.137-3**: Esterilização de Produtos para Saúde — Radiação Parte 3: Orientação sobre os aspectos dosimétricos no desenvolvimento, validação e controle de rotina. Rio de Janeiro, 2023.

EUROPEAN DIRECTORATE FOR THE QUALITY OF MEDICINES & HEALTHCARE – EDQM. **Guide to the quality and safety of tissues and cells for human application.** 5th Edition, 2022. <https://www.edqm.eu/en/guide-to-the-quality-and-safety-of-tissues-and-cells-for-human-application1>

PORTUGAL. Autoridade para os Serviços de Sangue e Transplantação. Ministério da Saúde. **Manual de Boas Práticas.** Unidades de Colheita, Bancos de Tecidos e Células, Unidades de Aplicação. Lisboa, 2011.

RESOLUÇÕES SANITÁRIAS DE BANCOS DE CÉLULAS E TECIDOS (Anexo deste Guia).

UNITED STATES. American Association of Tissue Banks – AATB. **Standards for Tissue Banking.** Also contains: Accreditation Policies and Guidance Documents. 14th ed. Jul. 31, 2022.

5.7. CAPÍTULO 21

ARMAZENAMENTO

O banco de células e tecidos deve determinar e identificar os ambientes e dispositivos para armazenamento de células, tecidos, amostras e alíquotas, a fim de possibilitar a localização desses materiais biológicos com facilidade, rapidez e segurança.

O ambiente de armazenamento deve estar de acordo com a necessidade de cada material biológico, considerando a etapa do ciclo em que se encontra, com o objetivo de:

- garantir as condições necessárias para a manutenção da segurança e da qualidade das células, tecidos, amostras e alíquotas;
- prevenir a troca e a contaminação de células, tecidos, amostras e alíquotas, bem como a contaminação cruzada entre eles;
- prevenir a disponibilização, para uso terapêutico, de células e tecidos não liberados (em fase de processamento, em quarentena ou desqualificados para uso terapêutico).

Cada dispositivo de armazenamento deve possuir identificação clara dos tipos de células e tecidos nele contidos. É importante considerar que células e tecidos diferentes, que exijam as mesmas condições de temperatura, podem ser armazenados dentro do mesmo dispositivo, desde que em áreas distintas e definidas.

Dispositivos de armazenamento são equipamentos tais como refrigeradores, congeladores, *freezers*, ultracongeladores, tanques criogênicos e contêineres ou outros (armários, por exemplo). Esses dispositivos devem ser submetidos aos processos de qualificação, segundo as orientações do **Capítulo 9**.

São considerados **dispositivos de preservação ou de isolamento seguro**:

- sistemas de embalagem para bolsas de células, palhetas ou grades mantidas imersas em nitrogênio líquido, conhecidos como *overwraps*, empregados, por exemplo, em bancos de sangue de cordão umbilical e placentário e em centros de reprodução humana assistida;
- equipamentos ou tanques criogênicos que proporcionam o armazenamento de materiais na fase de vapor de nitrogênio, desde que esses equipamentos sejam devidamente certificados pelo fabricante e a documentação correspondente explicite a impossibilidade de carreamento de microrganismos e da ocorrência de contaminação cruzada;
- equipamentos com sistema de resfriamento elétrico, tais como refrigeradores, *freezers* e geladeiras.

O ambiente destinado ao armazenamento deve ser distinto dos ambientes de recepção e entrega de células, tecidos e amostras, e não deve estar localizado em área de livre circulação de pessoas. Além disso, deve possuir pisos e paredes laváveis, ser constituído de forma a

impedir a entrada de luz solar e estar limpo e em conformidade com as condições especificadas para a manutenção de cada tipo de material biológico.

QUARENTENA

Células e tecidos devem ser colocados em quarentena até que os seguintes critérios de elegibilidade do doador sejam satisfeitos:

- triagem clínica, social e física do doador finalizada e revisada pela pessoa responsável; e
- triagem laboratorial para infecções transmissíveis finalizada e revisada pela pessoa responsável.

São considerados em quarentena as células e tecidos que estão:

- aguardando o resultado dos testes de triagem laboratorial do doador;
- aguardando o resultado dos testes de controle de qualidade;
- aguardando o término do processamento, embalagem, preservação, etiquetagem e assinatura final para liberação;
- envolvidos em devolução e *recall*; e
- que não atendem a todas as especificações de qualidade definidas pelo estabelecimento e aguardam definição quanto ao seu destino.

Um programa de quarentena pode incluir, entre outras práticas:

- a utilização de embalagens protetoras que envolvam a embalagem primária;
- o armazenamento em fase de vapor de nitrogênio, dependendo das condições exigidas para a manutenção do material;
- o armazenamento em congelador mecânico, dependendo das condições exigidas para a manutenção do material;
- a utilização de um sistema de liberação eletrônica validado que impeça a liberação inadequada de produtos.

Produtos em quarentena e demais produtos não liberados devem ser claramente separados dos produtos liberados para uso terapêutico, de forma ordenada e em equipamentos ou áreas segregadas e identificadas, conforme disposto em cada legislação específica. Áreas segregadas podem ser prateleiras ou compartimentos distintos de um mesmo dispositivo de armazenamento.

Nos casos em que as células e os tecidos em quarentena são armazenados no mesmo dispositivo que outros produtos não liberados, como materiais em fase de processamento ou desqualificados para uso terapêutico, deve haver separação física clara, com identificação das áreas específicas para cada condição.

CÉLULAS E TECIDOS PARA USO FAMILIAR DIRIGIDO OU AUTÓLOGO

Células e tecidos para uso familiar dirigido ou autólogo podem apresentar contaminação microbiana ou presença de infecções transmissíveis pelo sangue.

Os produtos nessas condições devem ser armazenados, preferencialmente, em dispositivos de armazenamento específicos, separados dos demais produtos liberados, que apresentem todos os testes microbiológicos e de triagem laboratorial negativos/não reagentes. Produtos contaminados ou com infecções transmissíveis pelo sangue podem ser mantidos dentro de um mesmo dispositivo de armazenamento que também contenha outros produtos liberados, desde que esse dispositivo ofereça preservação ou isolamento seguro e, quando possível, em áreas separadas e claramente identificadas. Essa condição deve estar contemplada em POP.

ARMAZENAMENTO EM NITROGÊNIO LÍQUIDO

O armazenamento de células e tecidos com resultados negativos ou não reagentes, em um mesmo dispositivo que contenha materiais positivos ou reagentes, quando em fase líquida de nitrogênio, requer a utilização de um sistema de embalagem protetora apropriado. Esse sistema de embalagem deve ser capaz de suportar temperaturas ultrabaixas e visa minimizar a ocorrência de contaminação cruzada através do nitrogênio líquido.

A possibilidade de contaminação cruzada e contaminação microbiana, incluindo bactérias, fungos e, especialmente, contaminações de origem viral, entre bolsas de produtos de terapia celular armazenadas na fase líquida de nitrogênio líquido, já foi demonstrada em publicações científicas:

Tedder RS, Zuckerman MA, Goldstone AH, Hawkins AE, Fielding A, Briggs EM, Irwin D, Blair S, Gorman AM, Patterson KG, et al. **Hepatitis B transmission from contaminated cryopreservation tank.** Lancet. 1995.

Felizitas Bajerski, Manuela Nagel, Joerg Overmann. **Microbial occurrence in liquid nitrogen storage tanks: a challenge for cryobanking?** Appl Microbiol Biotechnol. 2021.

Em caso de dispositivos de armazenamento contendo exclusivamente produtos em quarentena, armazenados na fase líquida de nitrogênio e sem um sistema de embalagem protetora, o estabelecimento deve definir, por meio de POP, as medidas de gerenciamento do risco a serem adotadas em caso de dano e ruptura de alguma embalagem contendo produto com resultado positivo/reagente na triagem de infecções transmissíveis ou em teste microbiológico.

O **gerenciamento de risco de contaminação cruzada e microbiana**, incluindo bactérias, fungos e, especialmente, contaminações de origem viral, de um produto contaminado a outro, deve ser considerado também para dispositivos de armazenamento em fase de vapor de nitrogênio.

Esses dispositivos, considerados de preservação ou isolamento seguro, podem conter produtos em quarentena, liberados ou liberados com excepcionalidade, sem o uso de embalagem protetora.

O gerenciamento de risco e a adoção de medidas preventivas são relevantes nesses casos devido à possibilidade de danos eventuais no equipamento de fase de vapor ou em seu sistema

de insuflamento de nitrogênio líquido. Exemplos incluem falhas em sensores ou em outros componentes do sistema, que podem resultar no enchimento excessivo do tanque e na submersão dos produtos na fase líquida de nitrogênio.

As publicações científicas supramencionadas evidenciam a possibilidade de algum risco de contaminação cruzada através da fase líquida de nitrogênio, especialmente em casos em que há embalagens fraturadas ou com microfraturas.

Quando o armazenamento ocorrer em dispositivos de preservação ou de isolamento seguro, o estabelecimento pode optar pela ausência de equipamentos específicos para a manutenção em quarentena de produtos criopreservados, devendo justificar essa condição em documento formal ou POP. Por exemplo, o armazenamento em fase de vapor de nitrogênio pode minimizar o risco de contaminação cruzada. Nesse caso, o banco de células e tecidos deve manter os certificados emitidos pelo fabricante ou outra documentação correspondente que explicite a impossibilidade de ocorrência de contaminação cruzada nos tanques criogênicos.

Particularidades do centro de processamento celular

Os centros de processamento celular, especialmente os bancos de sangue de cordão umbilical e placentário, podem utilizar sistemas de bioarquivo, como o *BioArchive® System* da *Thermogenesis*, controlados por computador para criopreservação e armazenamento em nitrogênio líquido. Essa tecnologia permite o arquivamento de bolsas de células identificadas por código de barras em locais fixos do tanque, com recuperação por meio de braços robóticos. Esse manuseio preciso minimiza os chamados eventos de aquecimento transitórios e reduz a exposição do operador ao nitrogênio líquido, conforme informações do fabricante.

Eventos de aquecimento transitórios ocorrem, por exemplo, quando uma bolsa de células é retirada de um tanque de quarentena para ser depositada em outro tanque de produtos liberados.

Particularidades do centro de reprodução humana assistida

Os materiais biológicos ou amostras com resultados reagentes para marcadores de infecções transmissíveis devem ser armazenados em reservatórios de nitrogênio exclusivo para amostras contaminadas, de acordo com o tipo de infecção ou coinfecção. Por exemplo, se houver materiais reagentes para a) HIV-1, b) HIV-1 + HBV e c) HBV, o estabelecimento deve segregar esses materiais em três tanques independentes.

Ao se optar pela utilização de um sistema ou dispositivo de armazenamento seguro, as amostras podem ser mantidas em um mesmo tanque ou reservatório.

Os detalhes sobre a infraestrutura física e os equipamentos necessários para o armazenamento de células e tecidos em nitrogênio líquido estão descritos no **Capítulo 9** deste guia.

TEMPERATURA E TEMPO DE ARMAZENAMENTO

A temperatura e o tempo de armazenamento das células e tecidos devem ser rigorosamente controlados, monitorados e registrados, em conformidade com a legislação específica vigente.

É permitido que o banco de células e tecidos armazene e utilize seus produtos em temperaturas e tempos diferentes dos estabelecidos pela legislação vigente, desde que tal prática seja permitida pela legislação aplicável. Nesses casos, o banco deve realizar e registrar a validação adequada da nova condição.

A temperatura de armazenamento deve ser adequada para prevenir condições que possam aumentar o risco de contaminação das células e tecidos, levando em consideração os tipos de embalagens e preservantes utilizados, bem como o tempo de armazenamento dos produtos.

Um sistema de monitoramento e registro de temperaturas, juntamente com um sistema de alarme, deve ser empregado em todos os dispositivos de armazenamento para comprovar que as temperaturas se mantenham dentro dos limites aceitáveis e alertar os profissionais quando esses limites forem excedidos. A determinação e o registro da temperatura interna dos dispositivos de armazenamento devem ocorrer em intervalos estabelecidos pelo banco de células e tecidos.

Para determinados tipos de materiais biológicos, como células progenitoras hematopoéticas e células e tecidos germinativos, a legislação exige que os equipamentos e instrumentos possuam dispositivos de monitoramento contínuo da temperatura e, quando aplicável, do nível de nitrogênio líquido e do nível de CO_2 dos equipamentos abastecidos por essas substâncias, mantendo-se os respectivos registros.

Isso posto, deve existir POP estabelecendo o monitoramento contínuo da temperatura de refrigeradores, congeladores, frízeres, ultracongeladores e tanques criogênicos em fase de vapor de nitrogênio, de forma a identificar possíveis falhas dos equipamentos, bem como definindo a forma e a periodicidade dos respectivos registros. Sendo que as planilhas de dados com os registros das temperaturas, devem incluir:

- a identificação do equipamento;
- o local no estabelecimento;
- a data da medição;
- o horário da medição;
- em caso de registros realizados manualmente, deve-se incluir assinatura ou rubrica da pessoa responsável pelo registro, além da conferência de que os limites de temperatura se mantiveram dentro da faixa estabelecida. Esta conferência deve ser realizada, idealmente, pelo responsável pelo setor, ao assinar ou rubricar ao final de um determinado conjunto de registros (por exemplo, com frequência semanal ou mensal, conforme definido pelo serviço).

Para os equipamentos de armazenamento em que os produtos são imersos em nitrogênio líquido, o controle pode ser realizado por meio da determinação manual do nível de nitrogênio

líquido no equipamento, em intervalos de tempo definidos pelo estabelecimento. Dessa forma, dispensa-se o uso de sistema de sensores e o monitoramento contínuo da temperatura interna.

Os alarmes devem ser audíveis e visíveis localmente. Por questão de segurança, alguns estabelecimentos, que não dispõem de pessoal de vigilância fora dos horários de funcionamento, optam por interligar seus dispositivos de alarme a uma central de vigilância contínua. Geralmente, trata-se de um dispositivo acoplado a um sistema de telefonia com discagem automática para os números de telefones de pessoas predefinidas, em caso de disparo do sistema de alarme.

Um POP deve estabelecer as ações a serem tomadas em caso de acionamento dos alarmes, incluindo as pessoas a serem avisadas imediatamente. Esse procedimento deve estar disponível na área imediata do dispositivo de armazenamento e nos locais de alarme remoto.

Além disso, o estabelecimento deve prever, em POP, a necessidade de verificação e registro das checagens periódicas do bom funcionamento dos sensores e alarmes sonoros e visuais.

Ações corretivas devem ser implementadas sempre que as condições de armazenamento não forem alcançadas. Por exemplo, em resposta a um alerta do sistema de monitoramento de temperatura indicando valores fora dos limites aceitáveis, o banco de células e tecidos pode identificar falhas mecânicas no sistema de armazenamento e precisar transferir os materiais para outro dispositivo de armazenamento. Além disso, deve proceder à avaliação da extensão do dano causado e tomar as medidas cabíveis, conforme descrito no **Capítulo 14** deste guia.

Prazo de validade

O tempo máximo de armazenamento das células e tecidos deve ser especificado para cada produto, considerando a possível deterioração em função da condição de armazenamento. Assim, o banco deve definir o prazo ou data de validade para produtos mantidos a fresco/refrigerados e para produtos congelados ou criopreservados, considerando as especificidades do produto e as condições de armazenamento.

Esse tempo máximo de armazenamento estimado para cada tipo de célula ou de tecido deve ser validado com base em dados de estudos publicados, testes de estabilidade realizados pelo estabelecimento, ou evidências, como a avaliação retrospectiva dos resultados clínicos das células e tecidos fornecidos pelo estabelecimento. Alternativamente, pode ser especificado pela legislação nacional.

Quando o estabelecimento optar por determinar o tempo máximo de armazenamento dos produtos, os seguintes fatores devem ser considerados e detalhados em Protocolos de Validação, embora não se limitem a:

- tipo de célula ou tecido e possível deterioração das suas propriedades biológicas;
- processamento, incluindo o método de preservação;
- condições de armazenamento e estabilidade à temperatura de armazenamento;
- tipo de embalagem e integridade da embalagem ao longo do tempo;

- expiração da solução de armazenamento;
- riscos relacionados à microbiologia; e
- avaliação global do risco da garantia de qualidade, por exemplo, como a avaliação do doador e os critérios de qualidade (viabilidade e funcionalidade do produto após o descongelamento).

Não há limite máximo de tempo de armazenamento para os produtos mantidos em nitrogênio líquido, seja em temperatura equivalente à fase de vapor (de -120°C a -155°C) ou em fase líquida (-196°C), desde que o produto permaneça nessa faixa de temperatura durante todo o período de armazenamento. Os efeitos das flutuações de temperatura acima de -120°C no tempo de armazenamento são em grande parte desconhecidos; no entanto, falhas em manter o produto congelado, especialmente no caso de células, podem resultar em perda de viabilidade em poucos minutos ou horas.

Não é necessário atribuir data de validade aos produtos criopreservados em dispositivos que utilizam nitrogênio, desde que as condições de armazenamento sigam a legislação específica vigente ou sejam justificadas por testes de qualificação do produto final. Por exemplo, células progenitoras hematopoéticas são submetidas a testes de controle de qualidade e/ou testes funcionais imediatamente antes de sua disponibilização para uso, após anos ou décadas de armazenamento.

PLANO DE ESTABILIDADE EM CENTROS DE PROCESSAMENTO CELULAR (CPC)

De acordo com a legislação vigente que regulamenta os CPC, o estabelecimento deve realizar uma avaliação anual da viabilidade celular de um percentual de unidades criopreservadas, para cada dispositivo de armazenamento, conforme definido pelo próprio estabelecimento. No caso de armazenamento de unidades de células progenitoras hematopóeticas de medula óssea (CPH-MO), a legislação exige que, além do teste de viabilidade celular, seja realizado também o teste de unidades formadoras de colônias totais ou granulócito-macrófago (CFU ou CFU-GM).

Esse conjunto de ensaios, que avalia a viabilidade e a potência de produtos celulares criopreservados em diferentes durações de armazenamento, com uma frequência mínima anual, é denominado plano de estabilidade.

Seu objetivo principal é avaliar produtos de terapia celular em diferentes tempos de armazenamento, considerando viabilidade e potência, contribuindo assim para uma estimativa do prazo de validade do produto celular, mediante planejamento estratégico. Além disso, o plano de estabilidade fornece evidências de que o dispositivo de armazenamento manteve as condições necessárias para garantir a qualidade e segurança do produto final durante todo o período avaliado.

Dado que o plano de estabilidade para todos os produtos de terapia celular deve avaliar características que afetam a qualidade e a segurança do produto, é recomendável incluir no plano outros testes de controle de qualidade, como manutenção de esterilidade, a avaliação da integridade do recipiente e do rótulo, além de outras características, como a análise dos dados da pega do enxerto.

Para a correta implantação de um plano de estabilidade, o CPC deve manter POP que descreva, no mínimo:

- as condições de armazenamento do produto celular em cada dispositivo de armazenamento (faixas de temperatura, tipo de estojo de proteção empregado, quantidade de bolsas mantidas no estojo de proteção e disposição das bolsas do produto dentro do estojo, conforme aplicável etc.);

- a forma de execução do plano, com a definição de:

- percentual de amostras a serem analisadas de cada dispositivo de armazenamento por período de tempo (anualmente, no mínimo). Recomenda-se que cada método de processamento/criopreservação e a condição de armazenamento sejam avaliados anualmente, testando um mínimo de três produtos de terapia celular em armazenamento para garantir que a viabilidade e potência são mantidas.

- tempo de armazenamento das amostras a serem analisadas (em meses). Produtos de terapia celular armazenados por vários períodos podem ser avaliados; no entanto, os produtos mais antigos armazenados para cada método de processamento e armazenamento devem, sempre que possível, ser incluídos na avaliação;

- características das amostras (como tipo de processamento e volume criopreservado). A amostragem deve incluir amostras representativas de todos os métodos de processamento empregados no CPC e formas de apresentação do produto final;

- formas (possibilidades) de amostragem, conforme definido pelo estabelecimento.

- a definição dos parâmetros e métodos de análise considerando o tipo de célula, por exemplo, CPH (CPH-MO, CPH-SP e/ou CPH-SCUP): viabilidade celular 7-AAD por citometria de fluxo; viabilidade celular por corante Azul de Trypan – exclusão por microscopia ótica; CFU ou CFU-GM por cultivo em meio semi-sólido de metilcelulose (obrigatório apenas para CPH-MO);

- procedimento de descongelamento das células. As etapas críticas para minimizar a variabilidade das amostras pós-descongelamento devem ser definidas respeitando o método de análise utilizado e o tipo de célula avaliada. São exemplos de condições críticas a serem consideradas, conforme aplicável:

- descongelamento rápido e diluição imediata com solução isotônica contendo proteína ou colóide (para estabilização da estrutura das membranas das células);

- temperatura do processo e tempo de incubação da amostra pós-descongelamento (armazenar a amostra pós-descongelamento em gelo pode reduzir a apoptose, pois diminui a atividade enzimática);

- tempo entre o descongelamento e a testagem.

- faixas de referência ou aceitação de resultados para os resultados obtidos em cada método de análise;

- ações a serem tomadas caso algum produto não atenda às especificações, incluindo, no mínimo, a avaliação de produtos adicionais.

A amostragem deve ser definida de modo que as amostras analisadas, para cada dispositivo de armazenamento, tenham sido mantidas no interior do dispositivo por um período que abranja, minimamente, o período que se deseja avaliar. Ressalta-se que as amostras analisadas para um mesmo período podem apresentar tempos de armazenamento diferentes dentro do dispositivo.

É aceitável que a amostragem inclua:

- amostras obtidas diretamente de bolsas de células fornecidas para uso terapêutico, no momento do uso (ou seja, imediatamente após o descongelamento);

- alíquotas, usualmente mantidas em batoques ou em segmento da bolsa, representativas das bolsas de células e guardadas conjuntamente a estas, isto é, no mesmo estojo protetor da bolsa criopreservada; e/ou

- amostras obtidas diretamente de bolsas de células destinadas à realização do plano de estabilidade, por motivo diverso, como por motivo de baixa celularidade ou descarte previamente autorizado pelo médico responsável pelo paciente.

REFERÊNCIAS

BAJERSKI B., NAGEL M., OVERMANN J. **Microbial occurrence in liquid nitrogen storage tanks: a challenge for cryobanking?** Appl Microbiol Biotechnol. 105:7635–7650. 2021.

EUROPEAN DIRECTORATE FOR THE QUALITY OF MEDICINES & HEALTHCARE – EDQM. **Guide to the quality and safety of tissues and cells for human application.** 5th Edition, 2022. <https://www.edqm.eu/en/guide-to-the-quality-and-safety-of-tissues-and-cells-for-human-application1>

FOUNDATION FOR THE ACCREDITATION OF CELLULAR THERAPY – JOINT ACCREDITATION COMMITTEE: INTERNATIONAL SOCIETY FOR CELLULAR THERAPY (ISCT)/EUROPEAN SOCIETY FOR BLOOD AND MARROW TRANSPLANTATION (EBMT). **FACT-JACIE International Standards for Hematopoietic Cellular Therapy product collection, processing, and administration. Accreditation Manual.** Eighth Edition, v. 8.2. Dec. 14, 2021.

PORTUGAL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Autoridade para os serviços de sangue e transplantação. **Manual de Boas Práticas. Unidades de Colheita, Bancos de Tecidos e Células, Unidades de Aplicação.** Lisboa, 2011.

REICH-SLOTKY R, VASOVIC LV, LAND KJ, HALPENNY M, WOELTZ J, MATHEW AJ, FOURNIER D, ALDER B, STASKO K, MAHMUD N. **Cryopreserved hematopoietic stem/progenitor cells stability program-development, current status and recommendations: A brief report from the AABB-ISCT joint working group cellular therapy product stability project team.** Transfusion. 62(3):651-662. Mar, 2022.

RESOLUÇÕES SANITÁRIAS DE BANCOS DE CÉLULAS E TECIDOS (Anexo deste Guia).

TEDDER, R. S. et al. **Hepatitis B transmission from contaminated cryopreservation tank.**

Lancet, 346:137-140, 1995.

UNITED STATES. American Association of Tissue Banks – AATB. **Standards for Tissue Banking.** Also contains: Accreditation Policies and Guidance Documents. 14th ed. Jul. 31, 2022.

UNITED STATES. Food and Drug Administration – FDA. Center for Biologics Evaluation and Research – CBER. Guidance for Industry. **Current Good Tissue Practice (CGTP) and Additional Requirements for Manufacturers of Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products (HCT/Ps).** Dec. 2011.

5.8. CAPÍTULO 22

LIBERAÇÃO E DISPONIBILIZAÇÃO

LIBERAÇÃO

Liberação: determinação de que um produto atendeu às exigências pertinentes e está pronto para o uso pretendido.

As células e os tecidos somente devem ser liberados, ou seja, removidos da quarentena ou do estado de "em processamento" ou "em manipulação", após o cumprimento de todos os requisitos obrigatórios relacionados à garantia de sua qualidade e segurança.

Os critérios para a liberação de um lote de células ou de tecidos devem ser definidos em POPs, que incluam as especificações, circunstâncias, responsabilidades e procedimentos necessários. Para que um lote seja liberado, o banco de células e tecidos deve assegurar que:

a) Os seguintes requisitos foram alcançados:

- a manipulação das células e tecidos foi realizada de acordo com as Boas Práticas em Células e Tecidos;

- qualquer desvio de qualidade e mudança planejada em uma ou mais etapas de obtenção, processamento do produto ou controle de qualidade foram avaliados e aprovados pelas pessoas competentes;

- todas as verificações e testes foram realizados, incluindo investigações decorrentes de desvios de qualidade ou mudanças planejadas em uma ou mais etapas de obtenção ou processamento das células e tecidos; e

- toda a documentação referente aos processos de obtenção, manipulação e controle de qualidade está corretamente preenchida, corresponde ao lote de produto liberado e foi verificada pela pessoa competente.

b) Os seguintes documentos e condições foram avaliados:

Referentes ao doador

- Resultado da triagem clínica, social, física e laboratorial.

- Resultado da autópsia, quando realizada.

- Cálculo de hemodiluição, quando realizado.

- Termo(s) de consentimento livre e esclarecido (TCLE) assinados.

- Outras informações obtidas com o propósito de triagem do doador.

- Aprovação da elegibilidade do doador pela pessoa responsável.

Referentes ao processo de manipulação

- Registros que comprovem que as células e tecidos foram manipulados de acordo com o estabelecido em POPs.

- Registros dos locais onde foram realizadas as etapas de coleta, processamento e armazenamento.

- Identificação do profissional que realizou cada etapa de manipulação.

- Data e hora de início e término de cada etapa de manipulação, conforme os limites de tempo estabelecidos e, quando necessário, a duração de etapas intermediárias.

- Registro de paradas no processo de manipulação, com as respectivas justificativas.

- Verificação se a relação de reagentes, materiais, embalagens e demais produtos para a saúde utilizados está corretamente preenchida, contendo todos os números de lote e datas de validade, e correlacionada ao lote do produto liberado.

- Verificação se os parâmetros ambientais requeridos para a manipulação foram registrados e se as condições ambientais (temperatura, umidade, iluminação e diferenciais de pressão) durante a manipulação estavam de acordo com o determinado em POPs.

- Assinatura ou comprovação de que as operações de manipulação e embalagem foram verificadas pela pessoa responsável.

- Verificação de desvios de qualidade ou mudanças planejadas no processo de manipulação das células e tecidos. Em caso de desvios, deve-se avaliar a documentação de investigação e o impacto na qualidade do produto. Em caso de mudanças planejadas, a pessoa responsável pela liberação do lote deve avaliar se as alterações foram executadas com base em justificativas técnicas e em conformidade com os POPs, além de analisar a documentação referente à análise de impacto na qualidade do produto.

Referentes ao controle de qualidade

- Verificação da presença de laudos analíticos de controle de qualidade e de análises de controle em processo.

- Constatação de que os critérios de aceitação para a liberação do lote de células ou tecidos (definidos na legislação específica) foram conferidos e estão satisfatórios/aceitáveis. Deve haver um documento que comprove a realização dessa checagem, devidamente assinado pelo responsável pela sua emissão. Em complemento, o inspetor sanitário pode solicitar ao pessoal do estabelecimento inspecionado que demonstre o processo de liberação de um produto em quarentena, com o objetivo de verificar que os produtos não podem ser liberados sem as conferências adequadas e a aprovação dos responsáveis.

Os certificados de liberação de células e tecidos devem ser emitidos apenas após a avaliação da pessoa responsável pelo controle de qualidade, conforme os **Capítulos 5 e 6** deste guia. Para tecidos, o banco deve emitir um certificado de liberação para cada lote de tecido processado contendo, no mínimo, os seguintes itens:

- identificação do banco de tecidos;

- código de identificação do doador;
- código de identificação do lote de tecido;
- data de emissão do certificado;
- comprovação da qualificação do lote de tecido; e
- identificação e assinatura do responsável pela liberação.

LIBERAÇÃO EXCEPCIONAL

Liberação excepcional: fornecimento, para uso, de células que não atendem totalmente aos critérios de qualidade e segurança definidos pelo estabelecimento e em desacordo ao previsto em POP.

Após a realização dos testes de controle de qualidade e a avaliação dos demais critérios de qualidade com base nas Boas Práticas em Células, o centro de processamento celular deve classificar esses produtos na categoria "liberados com excepcionalidade".

O banco de células deve manter um POP que preveja a possibilidade de liberação excepcional de produtos, especialmente em situações médicas emergenciais ou em circunstâncias clínicas especiais do receptor. O POP deve incluir a manutenção dos registros de liberações excepcionais, contendo avaliações de risco documentadas e justificativas que comprovem a necessidade iminente de uso, além do relato do risco de prejuízo ao receptor. Além disso, deve haver uma previsão para que, assim que disponível, o resultado da análise laboratorial faltante, quando aplicável, seja registrado e comunicado ao médico responsável pelo paciente receptor.

Não é considerada liberação excepcional o fornecimento de um produto para uso antes da obtenção de um determinado teste de controle de qualidade, quando essa situação está descrita em um POP e é justificada por uma impossibilidade técnica comprovada, estando previamente acordada entre o centro de processamento celular e a equipe responsável pelo paciente. Um exemplo clássico dessa situação, que não se enquadra em liberação excepcional, é a liberação de células progenitoras hematopoéticas para infusão a fresco ou imediatamente após o processamento, quando as bolsas podem ser fornecidas para infusão antes da obtenção do resultado da análise microbiológica.

Ressalta-se que a liberação excepcional não se aplica no caso de tecidos.

ROTULAGEM

O rótulo nas embalagens de células e tecidos liberados deve ser inviolável e permanecer íntegro durante todo o período de armazenamento, até a data de vencimento do produto celular (se houver, dependendo do tipo de armazenamento) ou tecido. Ele deve conter obrigatoriamente as informações previstas na legislação específica, incluindo:

- tipo de célula ou tecido e código de identificação;
- identificação do banco de células e tecidos;
- código de identificação único do lote do produto;

- nome completo do receptor (quando conhecido no momento da rotulagem pós-processamento);
- data de validade, ou indicação de validade indeterminada quando o produto final (especialmente o produto celular) é mantido em temperatura igual ou inferior a -150°C;
- medida em área, massa ou medida linear, e quantidade (volume, resultados de contagem de células por tipo de marcador de superfície e concentração celular, como CD34+, CD3+, CD19-, etc.), conforme aplicável;
- forma de apresentação (grânulo, moído, em cubos etc.), conforme aplicável;
- tipo de processamento (a fresco, congelado, criopreservado, liofilizado etc.), conforme aplicável;
- data da criopreservação, em caso de produto criopreservado;
- data do processamento, se pertinente, em caso de produtos não criopreservados infundidos ou utilizados a fresco;
- presença de resíduos potencialmente prejudiciais ao receptor (por exemplo, DMSO);
- resultados dos testes para marcadores de infecções transmissíveis pelo sangue, em caso de produto celular;
- tipagem ABO e RhD, quando aplicável;
- especificações relativas às condições de armazenamento e transporte que sejam importantes para a qualidade e segurança das células ou tecidos; e
- a informação “Apenas para uso autólogo”, em caso de doação autóloga.

Caso não seja possível incluir no rótulo todas as informações obrigatórias, segundo a legislação vigente específica para cada tipo de produto, essas informações poderão ser fornecidas em um documento separado, que acompanhará a célula ou o tecido durante o transporte para o serviço que o utilizará.

DISPONIBILIZAÇÃO

Disponibilização: ato de comunicar ao órgão do Ministério da Saúde responsável pela distribuição do produto, ou ao profissional que o utilizará, que determinado produto está disponível para uso.

O banco de células e tecidos deve disponibilizar apenas produtos que estejam em conformidade com as Boas Práticas em Células e Tecidos descritas na legislação específica vigente e neste guia.

Antes de disponibilizar células ou tecidos para uso em seres humanos, o estabelecimento deve checar os requisitos necessários para garantir a qualidade e a segurança dos mesmos, incluindo

a avaliação do certificado de qualificação das células e tecidos emitido no ato da liberação do produto e a validade do produto.

Determinados tecidos podem ser disponibilizados para fins específicos, de acordo com suas características e utilidades. Por exemplo, tecidos oculares podem não atingir a qualidade necessária para serem usados em um transplante óptico, mas podem ser liberados e disponibilizados para outros usos terapêuticos, como transplantes tectônicos ou curativos.

As células e os tecidos também podem ser disponibilizados para pesquisa, ensino, treinamento e/ou validação de processos.

A disponibilização de células e tecidos para uso em projetos de pesquisa deve seguir as disposições do Conselho Nacional de Saúde (CNS) quanto aos aspectos éticos de sua utilização. Além disso, deve ser observada a legislação do Ministério da Saúde sobre o fornecimento de células e tecidos para pesquisa, considerando a demanda de pacientes em lista de espera para transplante.

Os testes de controle de qualidade necessários para a liberação e disponibilização de cada tipo de célula e tecido estão discriminados na legislação específica vigente.

DISTRIBUIÇÃO E SAÍDA DO PRODUTO DO BANCO DE CÉLULAS E TECIDOS

Distribuição: ato de orientar a transferência ou transferir um produto com o objetivo de atender a um uso determinado.

O banco de células e tecidos deve fornecer células e tecidos apenas mediante solicitação documentada do órgão do Ministério da Saúde responsável pela distribuição ou do profissional solicitante, contendo as seguintes informações:

- código de identificação do receptor, quando aplicável;
- identificação do transplantador ou do profissional solicitante, com nome legível, assinatura e número de registro no conselho de classe; em se tratando de material para ensino, treinamento ou validação de processos, pode ser informado apenas o nome da instituição de destino;
- características e, quando couber, quantidade do material solicitado;
- motivo da indicação do uso do produto;
- local onde será utilizado;
- data da solicitação e data prevista para utilização do produto;
- quando da solicitação de produto para uso em projeto de pesquisa, comprovação de que o projeto está aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) responsável;
- quando da solicitação de produto para uso em projeto de pesquisa básica, ensino, treinamento ou validação de processo, declaração do profissional ou da instituição solicitante de que o material fornecido não será destinado para uso em seres humanos.

Pode ocorrer a ausência de uma ou mais das informações acima no ato da solicitação. Nesse caso, é imprescindível que, assim que possível, a informação faltante seja repassada ao banco, para manutenção da rastreabilidade do produto.

Imediatamente antes da distribuição e saída do produto do banco de células e tecidos, deve ser realizada a avaliação final dos respectivos rótulo, embalagem e aparência do conteúdo da embalagem, mantendo-se os registros dessa avaliação para garantir a rastreabilidade, precisão e integridade do produto terapêutico fornecido para uso.

Células ou tecidos fornecidos para uma instituição ou profissional não devem ser enviados a um terceiro estabelecimento ou profissional sem que haja a devida autorização para distribuição e, ainda, a manutenção da rastreabilidade do produto.

Os produtos distribuídos, ao saírem do banco de células e tecidos, devem ser acompanhados de documentação com informações complementares às do rótulo e que sejam importantes para a manutenção da qualidade e segurança:

- certificado de liberação do produto, conforme definido na legislação específica;
- utilização do produto uma única vez e em apenas um receptor ou unicamente no projeto de pesquisa para o qual foi solicitado. Cabe destacar que essa situação também se aplica às córneas separadas em lamelas: cada lamela deve ser utilizada apenas uma vez e em apenas um receptor;
- condições para armazenamento antes do uso;
- condições de transporte, incluindo o armazenamento temporário, quando houver;
- procedimentos a realizar antes da utilização do produto (descongelamento, lavagem, diluição etc.), caso necessário;
- informações sobre possíveis riscos biológicos presentes no produto, assim como resultados de testes laboratoriais reagentes para doenças transmissíveis ou de testes microbiológicos positivos;
- obrigatoriedade de informar ao banco de células e tecidos se o uso do produto ocorreu conforme as instruções do estabelecimento ou se houve alterações ou intercorrências, com o relato de quais foram;
- obrigatoriedade de informar ao banco de células e tecidos e demais órgãos competentes a ocorrência de eventos adversos relacionados ao uso do produto, principalmente as reações adversas, e sua descrição;
- informações sobre a necessidade de descarte caso o produto não seja utilizado ou seja utilizado parcialmente. Deve ser enviado ao banco de células e tecidos um relatório comunicando o fato, acompanhado de justificativa; e
- especificação se as células ou tecidos podem retornar para o estabelecimento fornecedor caso não sejam abertos ou utilizados (por exemplo, se o paciente não estiver bem para fazer a cirurgia ou se o procedimento cirúrgico for cancelado por outra razão).

A transferência de células e tecidos para outros bancos, para composição de inventários destes últimos e conforme interesses políticos e/ou dos registros de doadores, deve ser devidamente documentada. Isso inclui a data da transferência, as condições de transporte, o pessoal envolvido, a verificação da identidade do produto, entre outras informações necessárias para a manutenção de rastreabilidade. Quando o produto chegar ao serviço de destino, ele deverá ser mantido em quarentena até que sua avaliação seja realizada e uma nova liberação seja feita.

DEVOLUÇÃO DE CÉLULAS E TECIDOS

Deve haver uma reavaliação das células ou tecidos entregues para uso que precisarem retornar ao banco de células e tecidos de origem, cabendo ao banco decidir o seu destino, ou seja, se o produto será reintegrado ao estoque, se terá outra destinação não terapêutica ou se será descartado como resíduo de serviço de saúde.

O banco de células e tecidos deve estabelecer POP referentes à aceitação e reintegração ao estoque, ou a outra destinação não terapêutica de células e tecidos devolvidos, ou até mesmo ao descarte. O motivo da devolução deve ser sempre registrado. As células e tecidos devolvidos devem ser mantidos em quarentena até que seja feita uma avaliação criteriosa acerca da sua qualidade e segurança.

Essa avaliação deve incluir a observação da integridade da embalagem, do rótulo e da caixa ou contêiner de transporte, além da realização de análises laboratoriais e outros testes, quando cabível, para buscar evidências de contaminação, adulteração ou perda de qualidade do produto. No caso de evidência de contaminação, adulteração ou má conservação, ou comprovação de perda de qualidade que impossibilite o uso (por exemplo, evidência de que a temperatura de armazenamento saiu dos limites aceitáveis), o produto devolvido não deve ser reintegrado ao estoque do banco de células e tecidos.

DESCARTE OU OUTRA DESTINAÇÃO NÃO TERAPÊUTICA

As razões mais comuns para o descarte ou a destinação não terapêutica de células e tecidos, como ensino, treinamento e validação de processos, são as seguintes:

- produtos não utilizados ou parcialmente usados, ou com prazo de validade expirado, danificados ou inadequados para uso;

- morte do paciente destinatário: neste caso, o banco de células e tecidos deve ser, idealmente, notificado por um documento assinado pelo médico responsável pelo paciente. Caso a notificação do médico seja difícil de obter, por alguma razão, o banco pode dispor de outra forma válida que comprove o óbito;

- produtos que deixaram de ser necessários: sob certas circunstâncias, como em casos de constatação de cura, o médico responsável pelo paciente pode determinar que o produto não é mais necessário. Nestas condições, o estabelecimento pode optar por oferecer ao paciente a oportunidade de transferência do produto para outra unidade de armazenamento, caso haja interesse e o outro serviço possa receber o produto;

- descarte com o objetivo de cumprir acordos formais com registros de doadores, em especial em se tratando de células: os registros de doadores, a exemplo do Registro Nacional de Sangue de Cordão Umbilical (Renacord), podem ter padrões de qualidade

específicos para a guarda do produto. Nestes casos, os bancos de sangue de cordão umbilical e placentário, como integrantes da Rede Nacional de Bancos Públicos de Sangue de Cordão Umbilical e Placentário para Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas (BrasilCord), devem obedecer aos padrões de qualidade definidos pela coordenação da rede.

Quando necessário, o descarte de células ou tecidos pode ser providenciado pelo profissional que solicitou o produto, pela central de transplantes ou por um banco de células e tecidos (que pode ser tanto o banco de origem quanto o que recebeu o produto distribuído; neste último caso, o banco de origem deve ser comunicado do descarte).

Os possíveis motivos para o descarte ou a destinação não terapêutica de células e tecidos devem ser definidos em POPs. O termo de consentimento livre e esclarecido da doação deve prever o descarte ou a utilização dos produtos em atividades de ensino, treinamento ou validação de processos, quando não atenderem aos critérios de utilização terapêutica.

REFERÊNCIAS

EUROPEAN DIRECTORATE FOR THE QUALITY OF MEDICINES & HEALTHCARE – EDQM. **Guide to the quality and safety of tissues and cells for human application.** Chapter 11, 5th Edition, 2022. <https://www.edqm.eu/en/guide-to-the-quality-and-safety-of-tissues-and-cells-for-human-application1>

PORTUGAL. Autoridade para os Serviços de Sangue e Transplantação. Ministério da Saúde. **Manual de Boas Práticas.** Unidades de Colheita, Bancos de Tecidos e Células, Unidades de Aplicação. Lisboa, 2011.

RESOLUÇÕES SANITÁRIAS DE BANCOS DE CÉLULAS E TECIDOS (Anexo deste Guia).

UNITED STATES. American Association of Tissue Banks – AATB. **Standards for Tissue Banking**. Also contains: Accreditation Policies and Guidance Documents. 14th ed. Jul. 31, 2022.

5.9. CAPÍTULO 23

LIMPEZA E DESINFECÇÃO DE SUPERFÍCIES EM BANCOS DE CÉLULAS E TECIDOS

Este capítulo aborda, de forma resumida, os conceitos de limpeza e desinfecção, considerando essas atividades como elementos primários e eficazes para o desenvolvimento de processos controlados nos bancos de células e tecidos. Nesse contexto, as atividades relacionadas à limpeza e desinfecção visam proporcionar um ambiente com a menor carga microbiana possível, a fim de romper a cadeia epidemiológica das infecções e promover a manutenção da qualidade e da segurança das células e tecidos disponibilizados para uso terapêutico.

Limpeza: remoção de sujidades orgânicas e inorgânicas, com consequente redução da carga microbiana presente nas superfícies e equipamentos que estão sendo limpos. Utiliza-se água, detergentes, produtos e acessórios de limpeza, por meio de ação mecânica (manual ou automatizada), para preparar a superfície para a desinfecção ou esterilização.

Desinfecção: processo físico ou químico que destrói a maioria dos microrganismos patogênicos em objetos inanimados e superfícies, exceto a maioria dos esporos bacterianos. Pode ser de baixo, intermediário ou alto nível.

Biolimpeza: termo adotado na legislação e em guias internacionais de Boas Práticas em Células e Tecidos. É definida como um processo que combina limpeza e desinfecção para reduzir a contaminação das superfícies.

Esterilização: processo validado que utiliza agentes químicos ou físicos para destruir todas as formas de vida microbiana, inclusive as esporuladas, aplicando-se especificamente a objetos inanimados.

Entre os fatores que favorecem a contaminação do ambiente, citam-se:

- mãos contaminadas dos profissionais de saúde em contato com as superfícies;
- utilização de técnicas inapropriadas pelos profissionais de saúde;
- falta de treinamento ou atualização dos profissionais sobre a importância da manutenção da limpeza do ambiente;
- superfícies mantidas úmidas ou molhadas;
- superfícies empoeiradas;
- condições precárias de revestimentos;
- resíduos de matéria orgânica.

Portanto, é crucial implementar um processo de limpeza sistemático e contínuo para manter o ambiente agradável e remover sujidades das superfícies. A limpeza é considerada a etapa ouro do processo, proporcionando condições ideias para o sucesso das etapas seguintes, como a desinfecção ou, no caso de artigos, a esterilização.

A limpeza e desinfecção completas de superfícies e objetos de alto toque (por exemplo, maçanetas de portas, telefones, botões de elevador) são essenciais para evitar a propagação de microrganismos potencialmente patogênicos, como parte de um programa que inclui a higiene das mãos.

Embora a limpeza não elimine microrganismos, ela remove sujidades, reduzindo a carga contaminante das superfícies. No entanto, é importante o cuidado para não espalhar a carga contaminante, evitando a contaminação de outros ambientes.

Em ambientes limpos, definidos e concebidos conforme o **Capítulo 10** deste guia, a limpeza consiste basicamente em limpar o que não se vê, já que as partículas viáveis e não viáveis relevantes são contaminantes invisíveis a olho nu.

ATRIBUIÇÕES DO PESSOAL

As responsabilidades dos profissionais encarregados da limpeza e desinfecção podem variar conforme o tipo de banco de células e tecidos. Para garantir a segurança biológica das atividades desenvolvidas pelo estabelecimento, é essencial que os profissionais recebam capacitação específica e periódica sobre os procedimentos de limpeza e desinfecção. O uso de técnicas ou diluições incorretas, assim como o manejo inadequado dos resíduos, pode levar à contaminação do ambiente, das células e dos tecidos.

Se os serviços de limpeza e desinfecção, limpeza da caixa d'água e outros similares forem terceirizados, o contrato entre as partes deve ser devidamente firmado, conforme abordado no **Capítulo 13** deste guia.

PRODUTOS SANEANTES: INDICAÇÕES E MODO DE USO

Para que os processos de limpeza e desinfecção atinjam os objetivos propostos, é imprescindível utilizar produtos saneantes, como sabões, detergentes e desinfetantes, conforme as condições de uso recomendadas pelo fabricante e disponibilizadas no rótulo do produto, além de seguir as disposições da legislação vigente.

Produto saneante: substância ou preparação destinada à aplicação em objetos, tecidos, superfícies inanimadas e ambientes, com finalidade de limpeza e afins, desinfecção, desinfestação, sanitização, desodorização e odorização, além de desinfecção de água para o consumo humano, hortifrutícolas e piscinas.

Definição da RDC nº 59, de 17 de dezembro de 2010.

Todos os produtos saneantes utilizados devem estar devidamente regularizados junto à Anvisa, segundo os critérios determinados pela RDC nº 59, de 17 de dezembro de 2010, e pelas RDCs específicas por categorias de produto, ou as que vierem a substituí-las.

Fatores que influenciam a eficácia de um saneante:

- carga orgânica presente nas superfícies a serem desinfetadas;
- tipo e nível de contaminação microbiana;

- pré-limpeza, enxágue e secagem da superfície;
- ingredientes ativos que constituem o produto químico;
- concentração do produto químico;
- tempo de exposição ao produto químico;
- configuração física da superfície a ser desinfetada;
- temperatura e pH do produto químico;
- dureza da água; e
- presença de surfactantes ou tensoativos.

Como mencionado anteriormente, para alcançar uma desinfecção eficaz, é essencial realizar uma limpeza prévia vigorosa. A maioria dos produtos desinfetantes é inativada na presença excessiva de matéria orgânica.

Ressalta-se que existem produtos no mercado que combinam limpeza e desinfecção em um único procedimento. Nesse caso, é recomendável avaliar a necessidade de repetir o procedimento, dependendo do nível de sujidade da superfície a ser limpa e desinfetada.

Se for utilizado um produto exclusivo para a etapa de limpeza, a desinfecção deve ser realizada somente após a conclusão da limpeza.

A limpeza prévia à desinfecção, ou aquela realizada simultaneamente, deve sempre considerar o tipo de superfície e o risco de contaminação e potencial de transmissão de patógenos. Superfícies frequentemente tocadas pelos profissionais, como bancadas, maçanetas, interruptores, botões de elevadores e pias, devem ser limpas e desinfetadas rotineiramente e com alta frequência.

Quando os saneantes são retirados da embalagem original (em caso de diluição, por exemplo), devem ser armazenados em embalagens previamente limpas e rotuladas com, no mínimo, as seguintes informações: nome do produto, concentração, prazo de validade e identificação do responsável pelo procedimento de diluição ou aliquotagem.

Quanto aos cuidados com os detergentes e desinfetantes utilizados em ambientes limpos (aqueles ambientes definidos no **Capítulo 10** deste guia), esses incluem:

- assegurar que, para uso em ambiente limpo ISO classe 5, os produtos sejam esterilizados ou tenham sua esterilidade comprovada antes de serem postos em uso. A comprovação da esterilidade pode ser atestada pelo fabricante, por meio de um documento ou certificação. Quando os detergentes ou desinfetantes forem esterilizados após a aquisição, esse processo deve ser validado;
- manter as diluições em recipientes previamente limpos e por um período de tempo definido, preferencialmente para uso imediato. As diluições não devem ser guardadas por longos períodos, a menos que sejam esterilizadas.

- assegurar que recipientes parcialmente esvaziados não sejam completados; o conteúdo deve ser descartado e o recipiente higienizado antes de novo abastecimento. Nesse sentido, orienta-se o uso racional do produto para evitar desperdício;

- utilizar utensílios que não liberem partículas, previamente aprovados para a limpeza de áreas limpas, como esfregões, mop e panos de tecido sintético.

Quando o produto de limpeza/desinfecção utilizado no ambiente limpo estiver devidamente regularizado junto à Anvisa e possuir esterilidade comprovada pelo fabricante, indicada no rótulo, não é necessário o monitoramento da sua esterilidade, desde que o produto seja empregado conforme as instruções do fabricante, incluindo o manejo e fracionamento adequados para evitar a contaminação (abertura somente no ambiente limpo) e o prazo de utilização após abertura.

Quando o saneante não é adquirido estéril, o banco de células e tecidos poderá:

i. realizar a esterilização, que pode ser feita por filtração da solução diluída na concentração de uso (mediante a validação do procedimento de filtração e estipulação de um prazo de validade da solução filtrada);

ii. realizar o monitoramento do produto para verificar a esterilidade; e/ou

iii. realizar o monitoramento ambiental de microrganismos para comprovar a eficácia do produto saneante e garantir que não haja introdução ou disseminação de microrganismos no ambiente limpo.

É importante que o estabelecimento justifique a dificuldade em cumprir o item da legislação sanitária que exige que os desinfetantes e detergentes utilizados no ambiente ISO 5 tenham sua esterilidade comprovada antes do uso, devido a uma eventual escassez de produtos estéreis no mercado. Nessa situação, o inspetor deve avaliar as alternativas apresentadas pelo estabelecimento para mitigação do risco, como por exemplo, a descrita no item iii. acima.

É importante lembrar que os desinfetantes categorizados como de uso geral não são indicados para uso em estabelecimentos de saúde, como bancos de células e tecidos, pois não é exigida a comprovação de sua eficácia contra o microrganismo *Pseudomonas aeruginosa*. Por outro lado, produtos categorizados como “desinfetantes hospitalares para superfícies fixas e artigos não críticos” são indicados exclusivamente para serviços de saúde e podem ser usados em todas as áreas/superfícies, sejam elas críticas, semicríticas ou não críticas.

O Quadro 1 a seguir traz um resumo demonstrativo dos produtos de limpeza/desinfecção, suas indicações e modo de uso. As superfícies podem ser enxaguadas ou não, conforme a orientação do rótulo do produto.

Quadro 1 - Produtos de limpeza e desinfecção de superfícies em serviços de saúde.

Produtos de limpeza/desinfecção	Indicação de uso	Modo de usar
Sabão ou detergente	Limpeza para remoção de sujidade de materiais, equipamentos e superfícies	Técnica de varredura úmida ou retirada de pó (usar água ou detergente).
		Friccionar o sabão ou detergente sobre a superfície.
		Enxaguar com água e secar.
Álcool a 70%	Desinfecção de materiais*, equipamentos e superfícies	Friccionar sobre a superfície a ser desinfetada.**
Compostos fenólicos		Após limpeza, imersão ou fricção. Enxaguar com água e secar.
Quaternário de amônio		Após limpeza, imersão ou fricção. Enxaguar com água e secar.
Ácido peracético e peróxido de hidrogênio)		Após limpeza, imersão ou fricção. Enxaguar com água e secar.
Compostos liberadores de cloro ativo	Desinfecção de materiais* e superfícies não metálicas	Após limpeza, imersão ou fricção. Enxaguar com água e secar.

* Para desinfecção, os materiais devem ser imersos na solução pelo tempo determinado no rótulo do produto. Antes da imersão, os materiais devem estar bem limpos e secos para evitar a perda de eficácia e a diluição excessiva do produto saneante. ** Equipamentos e superfícies devem ser friccionados com a solução desinfetante, permanecendo úmidos pelo tempo determinado no rótulo do produto. Portanto, a aplicação deve ser repetida quantas vezes for necessário.
Fonte: *Manual Limpeza e Desinfecção de Superfícies*. Anvisa, Brasília. 2010.

Não se deve misturar ou combinar desinfetantes, pois isso pode causar efeitos negativos, como a neutralização do poder desinfetante ou uma reação química que dê origem a subprodutos tóxicos. Ademais, é bom lembrar que a eficácia do produto não foi comprovada na mistura.

Destaca-se que um produto saneante deve ser descartado quando a concentração estiver abaixo da recomendada, mesmo que a solução esteja dentro do prazo de validade. Como apenas os desinfetantes de alto nível possuem fita-teste para a mensuração da concentração, orienta-se que a solução seja preparada somente para uso imediato, evitando assim o desperdício.

Sempre que desinfetantes forem usados, é recomendável empregar mais de um tipo em esquema rotacional. A alternância de desinfetantes deve ser incluída no programa de desinfecção para evitar qualquer efeito de resistência a antibióticos devido a biocidas e para cobrir toda a gama de microrganismos que possam estar presentes no ambiente. Idealmente, o esquema rotacional deve prever o uso de produtos com agentes químicos de amplo espectro, como compostos de quaternário de amônio, peróxido de hidrogênio e hipoclorito de sódio.

Ressalta-se que os ambientes limpos devem ser submetidos ao monitoramento ambiental de microrganismos (conforme detalhado no **Capítulo 10** deste guia) de forma regular, segundo a frequência definida em POP pelo estabelecimento, para constatar a efetividade do procedimento de sanitização empregado e detectar o desenvolvimento de cepas resistentes.

Todos os procedimentos relacionados à limpeza e desinfecção devem estar discriminados em POPs e disponibilizados para consulta pelos profissionais da área e autoridades sanitárias.

Se o banco de células e tecidos funcionar dentro de um serviço de assistência à saúde, é importante que os profissionais envolvidos na elaboração dos POPs contem com o apoio e a orientação da Comissão de Controle de Infecção (CCIH) do serviço de saúde.

Para a confecção dos POPs de limpeza e desinfecção, o estabelecimento deve sempre seguir as orientações dos fabricantes dos produtos saneantes, disponíveis nos rótulos dos respectivos produtos.

A leitura do rótulo do produto é imprescindível, pois traz informações relevantes para seu uso como: diluição, tempo de contato, temperatura da água para diluição, tempo de uso do produto diluído, equipamentos de proteção individual (EPI) necessários para seu manuseio, e contraindicações ou advertências de uso.

Exemplos de frases advertências que podem estar presentes nos rótulos de produtos saneantes incluem:

“Atenção: não colocar materiais ou equipamentos molhados na solução de desinfecção, pois isso levará à maior diluição do produto, podendo torná-lo impróprio para o procedimento.”

“Não misturar produtos. Lembrar que a eficácia do produto foi realizada na diluição de uso e não na mistura de produtos saneantes.”

Os seguintes cuidados com produtos saneantes devem estar descritos em POPs:

- armazenar os produtos em local específico, como prateleiras;
- não expor ao sol, chuva etc.;
- manter os frascos ou recipientes com o produto diluído tampados e identificados;
- monitorar a concentração do produto, quando indicado (só existe fita-teste para desinfetantes de alto nível; antes de utilizar a fita-teste, verificar a data de validade da mesma). Neste caso, o procedimento deve ser realizado diariamente, antes do início das atividades;

- não misturar produtos, já que a eficácia do produto não foi testada na mistura;
- não reutilizar frascos vazios para outros fins.

Os POPs também devem descrever os cuidados relacionados à manipulação dos saneantes, visto que são produtos químicos destinados ao uso em superfícies inanimadas:

- preparo deve ser realizado por profissional capacitado;
- uso de EPIs (luvas, máscaras, aventais, protetores dos pés) adequados para a categoria do produto (ex.: luvas nitrílicas ou butílicas, máscaras contra fumos para manipular o glutaraldeído);
- o local onde o produto é preparado deve ser ventilado;
- procedimento para descarte do produto, segundo as orientações do fabricante e da legislação sanitária vigente.

PRINCIPAIS PRODUTOS SANEANTES

Dado o crescente número e variedade de produtos saneantes comerciais, as categorias ou composições dos produtos devem ser escolhidas cuidadosamente conforme as necessidades específicas.

Para a escolha do desinfetante químico a ser adotado ou padronizado pelo estabelecimento para determinado processo de desinfecção, alguns fatores devem ser considerados, como:

- possuir registro ou notificação vigentes na Anvisa;
- indicação para o uso pretendido, constante no rótulo;
- estabilidade;
- facilidade de uso;
- tempo necessário para o processo de desinfecção;
- poder de corrosão, odor e ocorrência de manchas na superfície onde o produto será utilizado.

Características do desinfetante ideal

A atividade germicida de muitos produtos químicos desenvolve-se melhor e mais rapidamente com o aumento da temperatura. Contudo, temperaturas altas podem acelerar a evaporação e provocar a degradação desses produtos. É necessário um cuidado especial ao utilizar e armazenar esses produtos químicos em regiões tropicais, onde a validade pode ser comprometida devido às temperaturas ambientais mais elevadas.

Quando não houver matéria orgânica nos pisos, paredes, materiais e mobiliário, a limpeza regular dessas superfícies deve ser feita com água, sabão ou detergente. Atenção especial deve ser dada na presença de microrganismos multirresistentes em determinada superfície ou ao

manipular produtos biológicos sabidamente contaminados, situação em que é recomendada a limpeza seguida da desinfecção.

O uso correto dos produtos saneantes contribui para a segurança no local de trabalho, reduz o risco de agentes infecciosos e evita a contaminação do meio ambiente.

A seguir, são descritas as classes de germicidas químicos comumente utilizados, com informações gerais sobre suas aplicações e perfis de segurança. Se não houver outras indicações, as concentrações de germicida são dadas em peso/volume (g/L).

Compostos à base de cloro

Os produtos à base de cloro são desinfetantes químicos de baixo custo, fáceis de usar, com baixa toxicidade, ampla atividade microbiana e ação rápida. Eles se dividem em compostos orgânicos e inorgânicos, sendo liberadores de cloro ativo. Os compostos inorgânicos, como hipoclorito de sódio, cálcio e lítio, são os mais comuns no mercado.

Um dos desinfetantes para superfícies fixas e artigos não críticos mais utilizado nos serviços de saúde contém, no máximo, 1% de cloro ativo. Em casos de derramamentos que representem riscos biológicos e na presença de grandes quantidades de matéria orgânica, recomenda-se remover a matéria orgânica com papel absorvente ou pano, limpar e, em seguida, desinfetar. É importante destacar que esses produtos não possuem ação simultânea de limpeza e desinfecção. Existem produtos no mercado categorizados como desinfetantes de uso específico que, quando indicados para salas limpas, podem ter concentração acima de 1%, desde que não sejam indicados concomitante para uso na Assistência à Saúde.

Os grânulos ou comprimidos de hipoclorito de cálcio ($Ca(ClO)_2$) geralmente contêm cerca de 70% de cloro ativo. Assim, soluções preparadas com grânulos ou comprimidos de 1,4 g/L contêm 1 g/L de cloro ativo.

O uso racional de produtos químicos, especialmente os derivados de cloro, deve ser estimulado, pois o uso excessivo pode causar efeitos tóxicos para os seres humanos, danos aos equipamentos e superfícies, além de impactos negativos ao meio ambiente.

Por serem corrosivos, esses produtos não devem ser utilizados em metais. Embora sejam ótimos alvejantes, concentrações acima de 200 ppm podem danificar têxteis. Eles são incompatíveis com detergentes, mas compatíveis com plásticos, vidros, acrílicos e borrachas. Além disso, são instáveis e não devem ser expostos à luz solar, temperaturas acima de 25°C ou a pH ácido. Possuem odor desagradável e podem causar irritação nos olhos, mucosas do trato respiratório e pele, necessitando de enxágue abundante após o uso. Por outro lado, são compostos de baixo custo, com ação rápida e ampla atividade microbicida.

Concentrações baixas, como 100 ppm, já apresentam atividade microbicida eficaz contra microrganismos em estado vegetativo, atendendo aos requisitos para registro de desinfetantes hospitalares para superfícies fixas e artigos não críticos. No entanto, é essencial verificar no rótulo a concentração de uso recomendada pelo fabricante, pois essa foi testada e comprovada laboratorialmente.

Recomenda-se o uso de EPI durante a manipulação. Esses produtos devem ser armazenados em recipientes escuros e sempre tampados, para evitar degradação pela luz ultravioleta.

Dicloroisocianurato de sódio

O dicloroisocianurato de sódio (NaDCC) é comumente encontrado na forma de pó ou comprimido, o que facilita e torna seu armazenamento seguro. Ele possui um pH mais estável, favorecendo a liberação gradual do íon hipoclorito.

Cloraminas

Considerando que as cloraminas liberam cloro mais lentamente que os hipocloritos, as concentrações iniciais devem ser mais altas para alcançar eficácia equivalente.

As soluções de cloramina são praticamente inodoras. Contudo, os artigos imersos nessas soluções devem ser bem lavados com água corrente para a remoção de qualquer resíduo dos agentes adicionados aos pós de cloramina-T (tosilcloramida de sódio).

Os compostos clorados atuam como bactericidas, fungicidas, tuberculicidas e virucidas, podendo também apresentar atividade esporicida, dependendo da concentração e do tempo de contato. Devido a essas características, são a escolha ideal para superfícies contaminadas com *Clostridim difficile.*

Como qualquer produto saneante, recomenda-se que os profissionais de saúde façam a diluição no momento do uso. No entanto, a maioria dos produtos disponíveis no mercado já vem na diluição recomendada de 1%.

Formaldeído

O formaldeído foi proibido no Brasil devido à sua reconhecida carcinogenicidade e classificação toxicológica pela *International Agency for Research on Cancer* (IARC).

A RDC nº 35, de 3 de junho de 2008, proibiu o uso do formaldeído em produtos saneantes no Brasil. Já a RDC nº 91, de 28 de novembro de 2008, e a RDC nº 652, de 24 de março de 2022, que a revogou, proibiram o uso isolado de produtos contendo paraformaldeído ou formaldeído, e determinou que esses produtos somente fossem usados quando associados a um equipamento de esterilização registrado na Anvisa e obedecendo às condições de uso exigidas pelo fabricante do equipamento, garantindo a segurança e a eficácia do processo de esterilização. No mercado, o formaldeído é encontrado na forma de pastilhas, grânulos ou líquido, destinado exclusivamente ao uso como esterilizante em equipamentos.

A lista de conservantes permitidos na formulação de produtos saneantes está estabelecida na RDC nº 685, de 13 de maio de 2022, ou outra que vier a substitui-la.

Glutaraldeído

O glutaraldeído ($C_5H_8O_2$) possui potente ação biocida, é ativo contra bactérias vegetativas, esporos, alguns fungos e vírus (lipídicos e não lipídicos), incluindo os vírus da hepatite B e HIV. Não é corrosivo para a maioria dos materiais. É utilizado na desinfecção de instrumentos como endoscópios, instrumentos odontológicos, equipamentos de borracha ou plástico e outros que não podem ser submetidos ao calor. No entanto, não é recomendado para pulverizações ou como solução para descontaminação de superfícies do ambiente.

O glutaraldeído é fornecido em soluções de 2% a 3,4% (cerca de 20 g/L). A maioria dos produtos precisa ser ativada antes do uso, através da alcalinização (pH 7,5-8,5) com a adição de um composto de bicarbonato fornecido com o produto, o que confere ação esporicida.

Existem no mercado produtos já ativados, prontos para uso. O recipiente com a solução ativada deve ser mantido tampado durante todo o período de utilização e protegido da luz, pois o glutaraldeído é fotossensível. Deve-se utilizar uma fita-teste específica para cada marca de produto (fornecida junto com o produto) para verificar a concentração diariamente, antes do primeiro uso.

Não é corrosivo para metais e não danifica equipamentos óticos, borracha ou plásticos. A solução ativada pode ser reutilizada por 14, 28 ou 30 dias (verificar informação no rótulo), dependendo da fórmula e do tipo e frequência de uso. A atividade antimicrobiana do glutaraldeído não depende apenas do tempo de validade descrito pelo fabricante, mas também das condições de uso, como diluição e teor de material orgânico presente na solução. A solução deve ser descartada após a sua ativação, independentemente do tempo de validade, se a fita-teste detectar um nível inferior ao descrito no rótulo ou se a solução estiver turva. Nunca utilize a fita-teste para prolongar o tempo de uso do produto.

O glutaraldeído é tóxico e irritante para a pele e membranas mucosas, devendo-se evitar a exposição ao produto. Ele deve ser manipulado em salas com exaustão e com o uso de EPI, como respirador com filtro químico, luvas de borracha butílica ou nitrílica, avental plástico, óculos ou protetor de face de acrílico e sapato fechado impermeável.

É importante ressaltar que a esterilização química por imersão, utilizando agentes esterilizantes líquidos, está suspensa para instrumental cirúrgico e produtos para saúde usados em procedimentos cirúrgicos e diagnósticos por videoscopias com penetração de pele, mucosas adjacentes, tecidos sub-epiteliais e sistema vascular, cirurgias abdominais e pélvicas convencionais, cirurgias plásticas com o auxílio de ópticas, mamoplastias e procedimentos de lipoaspiração. Essa suspensão não se aplica ao instrumental óptico utilizado nos procedimentos endoscópicos para acesso às cavidades corporais por orifícios naturais, segundo dispõe a RDC nº 08, de 27 de fevereiro de 2009, ou outra que vier a substitui-la.

A RDC nº 701, de 13 de maio de 2022, proíbe o registro na Anvisa de produtos saneantes na categoria “Esterilizante”, para aplicação por imersão, sejam eles à base de glutaraldeído, ácido peracético ou qualquer outro ativo. As únicas exceções são o registro de produtos para uso exclusivo em equipamentos que realizam esterilização por ação físico-química, em dialisadores e em linhas de hemodiálise, devidamente registrados na Anvisa.

Compostos fenólicos

Os compostos fenólicos, um grupo extenso de agentes, foram dos primeiros germicidas utilizados. Contudo, estão em desuso devido à sua toxicidade e impacto ambiental. Eles são eficazes contra bactérias vegetativas, fungos e vírus lipídicos e, na concentração correta, também mostram atividade contra micobactérias. Não são eficazes contra esporos e sua atividade contra vírus não lipídicos é variável.

Esses compostos são utilizados em artigos não críticos ou superfícies em concentrações de 2 a 5%, devendo ser diluídos no momento do uso. São pouco afetados por matéria orgânica. Podem ser absorvidos pela borracha e penetrar na pele, causando despigmentação após contatos

repetidos, por isso devem ser manipulados com luvas. Além disso, podem impregnar superfícies porosas e o ambiente, apresentando efeito cumulativo e difícil degradação.

Seu uso é proibido em áreas de contato com alimentos devido à toxicidade oral, além de apresentarem toxicidade ocular e dérmica.

Compostos quaternários de amônio

Muitos tipos de compostos quaternários de amônio são utilizados como misturas, frequentemente em combinação com outros germicidas, como álcoois e biguanidas. Exemplos desse grupo incluem cloretos de alquildimetilbenzilamônio e cloretos de dialquildimetiamônio. Essas substâncias são pouco corrosivas e de alta compatibilidade.

São bastante ativos contra certas bactérias vegetativas, vírus lipídicos e fungos, mas não são esporicidas, tuberculicidas, micobactericidas ou virucidas contra vírus não lipídicos (apenas contra vírus lipofílicos ou envelopados). São pouco afetados pela presença de matéria orgânica, e, com a adição de um tensoativo, podem ser usados como limpadores e desinfetantes, principalmente os quaternários de última geração, que têm um espectro de ação ampliado.

Como bactérias potencialmente nocivas podem se desenvolver em soluções de compostos quaternários de amônio, orienta-se realizar a diluição imediatamente antes do uso. Devido à fraca biodegradação, esses compostos podem se acumular no meio ambiente.

Na presença de água dura (contendo carbonato de cálcio, sulfato de cálcio ou sulfato de magnésio), os compostos quaternários de amônio têm ação limitada ou perdem a eficiência microbiológica, principalmente contra bactérias Gram-negativas. A presença de sequestrantes na sua formulação ajuda a diminuir o efeito da dureza da água.

Álcoois

O etanol (álcool etílico, C_2H_5OH) e o 2-propanol (álcool isopropílico, $(CH_3)2CHOH$) têm propriedades desinfetantes similares. São ativos contra bactérias vegetativas, Gram-positivas e Gram-negativas, fungos e vírus lipídicos, mas não contra esporos. O álcool isopropílico tem menor ação virucida contra os vírus não lipídicos.

Para maior eficácia, a concentração ideal do álcool etílico é de 70% (setenta por cento expresso em massa por massa, m/m) ou 70° INPM, com um espectro de ação eficaz em concentrações entre 60 e 90% em água (m/m). Já a concentração ótima do álcool isopropílico é próxima de 90%. Concentrações mais altas ou mais baixas podem reduzir o poder germicida. Uma vantagem importante das soluções aquosas de álcoois é que não deixam resíduos nas superfícies tratadas.

Os álcoois são amplamente utilizados como desinfetantes nos serviços de saúde devido ao seu baixo custo, facilidade de uso e baixa toxicidade em contato com a pele, além de serem compatíveis com artigos metálicos. No entanto, eles evaporam facilmente e podem causar ressecamento e enrijecimento de borracha, instrumentos óticos e plástico, dissolver certos tipos de cola e opacificar acrílicos. Além disso, podem ressecar a pele, tornando o uso de luvas importante durante a manipulação. Por serem voláteis e inflamáveis, devem ser armazenados em recipientes fechados, em ambientes ventilados e frescos, longe de fontes de faísca. As soluções de trabalho devem ser mantidas em recipientes tampados para evitar a evaporação.

Uma solução aquosa de etanol a 70% pode ser utilizada em superfícies de trabalho, cabines de segurança biológica e como banho para pequenas peças de instrumentos cirúrgicos.

Destaca-se que o álcool utilizado em procedimentos de desinfecção é categorizado como desinfetante para superfícies fixas e artigos não críticos. O tempo de contato e a forma de uso (por fricção) devem estar especificados nas orientações de uso no rótulo do produto.

O álcool utilizado para higienização das mãos é registrado junto à Anvisa como medicamento ou cosmético, e não como produto saneante; portanto, não é indicado para uso em superfícies inanimadas.

Biguanidas

As biguanidas são um grupo de antimicrobianos potentes e versáteis, com destaque para a clorexidina (biguanida monomérica) e o cloridrato de polihexametileno biguanida (PHMB).

A PHMB possui um amplo espectro de ação microbicida, sendo eficaz contra bactérias Gram-positivas, Gram-negativas e vírus, mesmo em condições adversas, como presença de matéria orgânica, água dura e variações de pH.

As biguanidas mantêm sua eficácia na presença de matéria orgânica, o que pode permitir a limpeza e desinfecção em uma única etapa. É importante verificar se essa informação consta no rótulo do produto. Elas apresentam baixa corrosividade e toxicidade, além de baixa formação de espuma.

Peróxido de hidrogênio

Assim como o cloro, o peróxido de hidrogênio (H_2O_2) é um forte oxidante e pode ser um potente germicida de amplo espectro. Ele é seguro para a manipulação pelos profissionais e para o meio ambiente, pois não há evidências de toxicidade. Apresenta um odor bem aceito pelos profissionais.

Geralmente, é utilizado em concentrações de 3 a 7,5%. A solução estabilizada a 7% apresenta ação esporicida, micobactericida, fungicida e virucida, com tempos de ação variados. No rótulo do produto deve constar o maior tempo de contato observado entre todos os microrganismos testados.

No mercado, existem formulações de peróxido de hidrogênio associado ao ácido peracético, que proporcionam um efeito sinérgico para a ação esporicida. Atualmente, os produtos à base de peróxido de hidrogênio contêm componentes estabilizantes que aceleram sua ação germicida e os tornam menos corrosivos. No entanto, após diluição, o peróxido de hidrogênio se torna instável, podendo ter sua atividade antimicrobiana reduzida.

O peróxido de hidrogênio pode ser utilizado para descontaminação de bancadas de trabalho em laboratórios e cabines de segurança biológica. Soluções mais fortes podem ser indicadas para desinfetar instrumentais médicos ou odontológicos sensíveis ao calor. A utilização de peróxido de hidrogênio em vaporização para descontaminar ambientes exige equipamento especializado; como esse equipamento (vaporizador) não é considerado produto para a saúde, não é passível de registro ou cadastro junto à Anvisa.

Deve ser sempre armazenado longe de fontes de calor e protegido da luz.

Ácido Peracético

A síntese mais conhecida é a partir da associação de ácido acético, peróxido de hidrogênio e água. Ele possui rápida ação micobactericida e é eficaz contra Gram-positivos, Gram-negativos, vírus e fungos.

As soluções comerciais, em equilíbrio, variam de 0,3% a 40% em peso de ácido peracético, enquanto as não equilibradas variam de 25% a 40% em temperatura abaixo de 0°C para retardar a reação de hidrólise. Concentrações de 1% a 15% são utilizadas como desinfetantes e esterilizantes na indústria alimentícia e em estabelecimentos de saúde.

Como todo produto saneante, a concentração é fórmula-dependente, e várias formulações podem ser encontradas no mercado nacional.

O ácido peracético tem a grande vantagem de produzir resíduos com baixa toxicidade, pois sua decomposição gera ácido acético, água, oxigênio e peróxido de hidrogênio. No entanto, ele apresenta como desvantagem poder corrosivo em cobre, latão, bronze, aço comum e ferro galvanizado, o que pode ser corrigido com adição de neutralizantes à formulação. Além disso, causa irritação nos olhos e trato respiratório, exigindo o uso de EPIs.

Monopersulfato de potássio

É um desinfetante com boa indicação para uso em superfícies e artigos não críticos. Não é corrosivo para metais, sendo uma boa opção para maçanetas, suportes de soro, pisos e balcões. Uma desvantagem é o tempo de exposição mais prolongado, dependendo da concentração utilizada.

Apresenta atividade bactericida, virucida (contra vírus lipofílicos e não lipofílicos) e fungicida, atuando pela oxidação dos componentes físicos e químicos dos microrganismos. Pode ser utilizado na presença de matéria orgânica, sendo fortemente indicado para limpeza e desinfecção, desde que essa informação esteja presente no rótulo do produto.

DESINFECÇÃO DE SUPERFÍCIES E DE OBJETOS, DIANTE DA PANDEMIA DE COVID-19

A Covid-19 é uma doença infecciosa causada pelo novo coronavírus, denominado SARS-CoV-2 e suas variantes. Detectada pela primeira vez em dezembro de 2019, na China, foi posteriormente declarada uma pandemia.

Os vírus são classificados com base em sua estrutura, o que pode influenciar a eficácia dos desinfetantes utilizados para eliminá-los. Durante a pandemia de COVID-19, não houve recomendações diferenciadas para a limpeza e desinfecção de superfícies. Era suficiente manter as boas práticas de limpeza e desinfecção, com POPs revisados e atualizados, além da disponibilidade de EPIs.

A limpeza seguida de desinfecção é fundamental para eliminar microrganismos em superfícies com alto risco de contaminação por contato com as mãos, como áreas frequentemente tocadas, equipamentos, superfícies com matéria orgânica e aquelas com microrganismos multirresistentes. Portanto, a frequência de limpeza e desinfecção dessas superfícies deve ser aumentada.

O mercado nacional oferece alguns produtos com eficácia comprovada contra o novo coronavírus. A **Nota Técnica nº 47/2020/SEI/COSAN/GHCOS/DIRE3/ANVISA** lista uma relação de ativos de produtos alternativos ao álcool 70% que podem ser usados para desinfecção de artigos e superfícies, incluindo:

- hipoclorito de sódio a 0,1% (concentração recomendada pela OMS);
- alvejantes contendo hipoclorito (de sódio, de cálcio) a 0,1%;
- dicloroisocianurato de sódio (concentração de 1.000 ppm de cloro ativo);
- iodopovidona (1%);
- peróxido de hidrogênio 0,5%;
- ácido peracético 0,5%;
- quaternários de amônio, por exemplo, o cloreto de benzalcônio 0,05%;
- compostos fenólicos;
- desinfetantes de uso geral aprovados pela Anvisa.

Outros esclarecimentos estão disponíveis:

Nota Técnica nº 47/2020/SEI/COSAN/GHCOS/DIRE3/ANVISA. Recomendações sobre produtos saneantes que possam substituir o álcool 70% e desinfecção de objetos e superfícies, durante a pandemia de COVID-19. Anvisa, mai. 2020. Acessível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/arquivos-noticias-anvisa/586json-file-1>

Nota Técnica GVIMS/GGTES/ANVISA nº 04/2020. Orientações para Serviços de Saúde: Medidas de prevenção e controle que devem ser adotadas durante a assistência aos casos suspeitos ou confirmados de infecção pelo novo Coronavírus (Sars-Cov-2). Em sua versão mais atual. Acessível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/servicosdesaude/notas-tecnicas?b_start:int=20>

Acessos em 26 de mar. 2025.

Recomenda-se que a vigência, atualização ou revogação das Notas Técnicas mencionadas neste capítulo, bem como das demais Notas Técnicas citadas ao longo deste guia, sejam sempre verificadas diretamente no Portal da Agência, acessando os links indicados.

LIMPEZA E DESINFECÇÃO DE AMBIENTES E EQUIPAMENTOS NO ENFRENTAMENTO DE *CANDIDA AURIS*

As infecções invasivas por qualquer espécie de *Candida* podem ser fatais. Estudos recentes indicam que 30% a 60% dos pacientes com infecções de corrente sanguínea por *Candida auris,* que já possuíam doenças de base graves, evoluíram para óbito. A *Candida auris* se destaca das

outras espécies de *Candida* pela sua alta transmissibilidade e resistência aos antifúngicos. Seu comportamento é semelhante ao do *Clostridioides difficile* em termos de resistência no ambiente e dificuldade de erradicação.

O ambiente parece ser o principal reservatório de *Candida auris*, levando à contaminação das mãos e roupas dos profissionais de saúde e à disseminação por superfícies e equipamentos através do contato direto com mãos ou utensílios e insumos contaminados.

Como esse microrganismo é capaz de formar biofilme, ele pode permanecer viável em dispositivos plásticos por até 14 dias e em superfícies ambientais de saúde por cerca de 7 dias.

Estratégias adequadas de limpeza e desinfecção de superfícies ambientais, onde há suspeita ou confirmação da presença de *Candida auris,* são essenciais para o controle. Embora não exista um nível padrão de atividade germicida para superfícies ambientais, a maioria dos desinfetantes testados que demonstraram uma redução de pelo 3 Log_{10} são provavelmente indicados para a desinfecção de ambientes com suspeita ou presença de *Candida auris,* quando usado conforme as recomendações do fabricante.

Em um estudo comparando a eficácia de vários desinfetantes contra espécies de *Candida* e *Staphylococcus aureus* multiressistentes (sigla em inglês - MRSA), o hipoclorito de sódio e o peróxido de hidrogênio mostraram a maior redução de Unidades Formadoras de Colônias (UFC) de *Candida auris*. Em contraste, compostos de ácido acético, álcool etílico e quaternário de amônio apresentaram menor redução nas UFC. Dados de alguns estudos indicam que produtos dependentes exclusivamente de quaternários de amônio não são eficazes contra *Candida auris*.

Considerando que a *Candida auris* é um microrganismo emergente no Brasil, até o momento, esse fungo não faz parte da relação de microrganismos para os quais são exigidos ensaios de eficácia para o registro de desinfetantes na Anvisa. A espécie de fungo com teste obrigatório para o registro de um produto de uso na assistência à saúde (categorias Desinfetante de Nível Intermediário e Desinfetante de Alto Nível) é a *Candida albicans*.

Recomenda-se intensificar a limpeza das superfícies, tanto de rotina quanto terminal, incluindo equipamentos e o ambiente, com água e sabão/detergente, seguida de desinfecção. Nesse caso, o hipoclorito de sódio a 0,1% parece ser o agente mais eficaz. Da mesma forma, produtos à base de peróxido de hidrogênio também são bem indicados.

Existe uma lista dinâmica de produtos registrados na Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos (EPA), que comprovam eficácia contra *Candida auris*. Conhecida como Lista P, *EPA's Registered Antimicrobial Products Effective Against Candida auris*, inclui produtos à base de cloro, peróxido de hidrogênio, álcool etílico e isopropílico, e ácido peracético.

Estes e outros esclarecimentos estão disponíveis na **Nota Técnica GVIMS/GGTES/ANVISA nº 02/2022**. **Orientações para identificação, prevenção e controle de infecções por *Candida auris* em serviços de saúde**. Em sua versão mais atual. Disponível em:

<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/servicosdesaude/notas-tecnicas?b_start:int=0> Acesso em 24 de fev. 2025.

CRITICIDADE DOS AMBIENTES

O objetivo de definir a criticidade dos ambientes do banco de células e tecidos é facilitar o desenvolvimento de estratégias para minimizar a contaminação dos produtos por microrganismos e a contaminação cruzada, permitindo a padronização dos procedimentos de limpeza e desinfecção.

Embora as áreas sejam classificadas como críticas, semicríticas e não críticas (ou de baixo, médio ou alto risco), os desinfetantes utilizados são os mesmos, independentes dessa classificação. No entanto, a criticidade da área, o nível de biossegurança do ambiente, o tipo de célula e tecido manipulado e suas particularidades, e as características das superfícies a serem limpas e desinfetadas devem ser considerados pelo banco de células e tecidos ao estabelecer o tipo de procedimento a ser realizado, sua periodicidade, e os produtos saneantes e afins que serão empregados, assim como o dimensionamento de equipamentos, profissionais e materiais.

Para esse fim, os ambientes devem ser classificados em críticos, semicríticos e não críticos.

Ambientes críticos: aqueles onde ocorre o processamento ou manipulação de material biológico, com risco de contaminação do produto a ser fornecido para uso terapêutico/pesquisa clínica ou de transmissão de infecção para o profissional que o manipula ou trabalha no local. Exemplos incluem salas técnicas ou laboratoriais (incluindo a sala de armazenamento), o centro de material e esterilização (CME) e a área suja da lavanderia.

Ambientes semicríticos: aqueles onde não há a manipulação de material biológico, mas que fazem a transição entre um ambiente crítico e não crítico, ou que não podem ser completamente considerados isentos de risco ao profissional, como o vestiário de barreira.

Ambientes não críticos: teoricamente, são aqueles que não se enquadram como ambientes críticos ou semicríticos, como copas, salas administrativas, arquivos documentais, almoxarifados e outros.

Essa classificação é didática e facilita o treinamento e o entendimento da equipe de limpeza, composta basicamente por profissionais de nível médio, bem como dos demais profissionais do banco de células e tecidos, quanto à sistematização dos processos de limpeza e desinfecção.

PROCESSOS DE LIMPEZA E CRONOGRAMA

Os processos de limpeza envolvem a limpeza concorrente e a terminal. A limpeza concorrente deve ser realizada diariamente para limpar e organizar o ambiente. Isso inclui a reposição de materiais de consumo diário e o recolhimento de resíduos, conforme sua classificação. Esse processo deve abranger a limpeza de todas as superfícies horizontais, mobiliários e equipamentos, portas e maçanetas, parapeitos de janelas, além do piso e das instalações sanitárias.

A limpeza terminal é mais completa, abrangendo todas as superfícies horizontais e verticais, internas e externas, e deve ser realizada conforme o cronograma estabelecido pelo banco de células e tecidos, sendo recomendável sua realização, no mínimo, semanalmente. O procedimento de limpeza terminal inclui a limpeza de paredes, pisos, teto, painel de gases, equipamentos, todos os mobiliários, portas, janelas, luminárias e grades de ar-condicionado.

O banco de células e tecidos deve definir em POP o cronograma para a realização dos processos de limpeza concorrente e terminal, especificando a frequência de cada tipo de limpeza, com datas e horários preestabelecidos. A execução de cada procedimento deve ser registrada e conter a identificação e a rubrica do funcionário responsável, além das datas e horários de início e término. Limpezas eventuais, decorrentes de situações imprevistas, também devem ser registradas e justificadas.

O Quadro 2 a seguir traz exemplos da programação de limpeza de alguns equipamentos e superfícies. Essa programação deve ser confirmada pela assinatura do chefe do setor e do responsável pela equipe de limpeza.

Quadro 2. Modelo ilustrativo - programação de limpeza (exemplo).

Equipamentos/ instalações	Frequência	Material de limpeza/antisséptico	Modo de limpeza
Equipamentos	Semanal ou após contaminação	Pano limpo/papel descartável absorvente	Remover a contaminação.
		Álcool a 70%	Friccionar, deixando a superfície úmida pelo tempo recomendado no rótulo.
Cabines de segurança biológica	Antes e após o uso	Álcool a 70%	Friccionar, deixando a superfície úmida pelo tempo recomendado no rótulo.
Geladeiras e freezers	Semestral	Água e sabão ou detergente	Transferir conteúdo; degelar/esfregar/enxaguar/ secar.
Bancadas	Diária	Álcool a 70%	Friccionar, deixando a superfície úmida pelo tempo recomendado no rótulo.
	Após contaminação	Hipoclorito de sódio 1%	Adicionar no local, deixar em contato pelo tempo recomendado no rótulo e, se necessário, enxaguar.
		Álcool a 70%	Friccionar, deixando a superfície úmida pelo tempo recomendado no rótulo.
Filtros de ar-condicionado (de parede) *	Mensal	Água e sabão	Retirar o filtro; esfregar/enxaguar; recolocar o filtro.
Paredes	Mensal	Água e sabão	Esfregar/enxaguar/secar.
	Após contaminação no local de respingo	Hipoclorito de sódio 1% e álcool a 70%	Friccionar, deixando a superfície úmida pelo tempo recomendado no rótulo.

*De acordo com a **Portaria nº 3.523 do Ministério da Saúde, de 28 de agosto de 1998**, é permitida apenas a limpeza dos equipamentos e filtros de ar-condicionado, sendo proibida a desinfecção.

Outros exemplos de especificações de uso

Mop: utilizado para limpar pisos de forma mecânica, deve ser passado uma vez de um lado e depois do outro, em movimento unidirecional.

Tecido aprovado para limpeza: ideal para limpar acessórios como cadeiras, bancadas, maçanetas, bancos, locais de difícil acesso. Deve ser dobrado duas vezes e passado uma única vez de cada lado, totalizando quatro aplicações.

Cada etapa de limpeza/desinfecção deve ter um POP específico para cada área, superfície ou equipamento, conforme necessário para atender suas especificidades. É importante que os desenhos das áreas, superfícies e equipamentos sejam avaliados minuciosamente, juntamente com os resíduos do produto e possíveis contaminantes – que devem ser removidos –, os agentes de limpeza e desinfecção, e as técnicas a serem utilizadas.

Os POPs devem ser detalhados o suficiente para evitar quaisquer inconsistências durante o processo de limpeza/desinfecção e devem abordar:

- parâmetros da área, equipamento e superfície: identificação da área ou equipamento, dificuldade de limpeza em toda a extensão, propriedade dos materiais, desmontagem do equipamento (quando for o caso) etc. Se um procedimento de limpeza for adequado para mais de uma área, equipamento ou tipo de superfície, é necessário apenas um POP para os objetos afins;
- resíduos: limites de limpeza, solubilidade, duração de cada limpeza etc.;
- parâmetros dos agentes de limpeza e desinfecção: classe de limpeza e função, solubilidade, considerações ambientais, considerações de saúde e segurança etc.;
- técnicas e instruções de limpeza: limpeza manual, semiautomática, automática, local onde a limpeza será realizada (no equipamento, no laboratório de processamento ou fora dele), considerações de tempo, número dos ciclos de limpeza etc.

Para assegurar que o procedimento seja reprodutível, a documentação de limpeza e desinfecção deve incluir os seguintes itens:

- definição detalhada do tipo de processo de limpeza e desinfecção a ser realizado e sua periodicidade;
- descrição detalhada dos procedimentos de limpeza e desinfecção;
- verificação visual da limpeza da área/equipamento antes dos processos de desinfecção;
- etapas necessárias para proteger a área/equipamento de contaminação após a limpeza e desinfecção.

O inspetor deve avaliar o programa de limpeza e desinfecção do banco de células e tecidos, bem como os registros que comprovem a sua execução. É essencial verificar se a escolha das técnicas, produtos e materiais utilizados, bem como a periodicidade da limpeza e desinfecção (principalmente antes do início das atividades do dia, entre cada processamento e ao final das

atividades diárias em ambientes limpos), está alinhada com os processos, o fluxo de trabalho desenvolvido e os produtos oferecidos pelo estabelecimento.

Além disso, recomenda-se que o inspetor, sempre que possível, acompanhe a execução dos procedimentos de limpeza e desinfecção no estabelecimento inspecionado. Isso é importante para garantir que os produtos saneantes estejam sendo utilizados conforme os POPs definidos pelo estabelecimento, e em conformidade com a legislação vigente e as instruções do fabricante presentes nos rótulos dos produtos.

O **Manual de Segurança do Paciente em Serviços de Saúde - Limpeza e Desinfecção de Superfícies**, publicado pela Anvisa em 2010, está acessível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/servicosdesaude/manuais/outros-manuais>

REFERÊNCIAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA – Anvisa. **Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 8**, de 27 de fevereiro de 2009. Dispõe sobre as medidas para redução da ocorrência de infecções por Micobactérias de Crescimento Rápido - MCR em serviços de saúde.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA – Anvisa. **Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 59**, de 17 de dezembro de 2010. Dispõe sobre os procedimentos e requisitos técnicos para a notificação e o registro de produtos saneantes e dá outras providências.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA – ANVISA. NOTA TÉCNICA GVIMS/GGTES/ANVISA Nº 02/2022 - ORIENTAÇÕES PARA IDENTIFICAÇÃO, PREVENÇÃO E CONTROLE DE INFECÇÕES POR *CANDIDA AURIS* EM SERVIÇOS DE SAÚDE.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA – Anvisa. **Segurança do paciente em serviços de saúde – limpeza e desinfecção de superfícies**. 1. ed. Brasília, DF: Anvisa. 2010.

ANNA JEFFERY-SMITH *et al*. ***Candida auris*: a Review of the Literature.** Clin Microbiol Rev. 15;31(1)65; Nov. 2017.

ASSOCIATION OF PERIOPERATIVE REGISTERED NURSES – AORN. **Guidelines for Perioperative Practice.** 2020.

EUROPEAN DIRECTORATE FOR THE QUALITY OF MEDICINES & HEALTHCARE – EDQM. Premises. In: **Guide to the quality and safety of tissues and cells for human application. Chapter 7**, 4th Edition, 2019.

Infection Prevention and Control for *Candida auris*: https://www.cdc.gov/fungal/candida-auris/c-auris-infection-control.html https://www.epa.gov/pesticide-registration/list-p-antimicrobial-products-

JENNIFER L CADNUM et al. **Effectiveness of disinfectants against *Candida auris* and other *Candida species***. Infect Control Hosp Epidemiol 2017 Oct;38(10):1240-1243.

LIST P: **Antimicrobial Products Registered with EPA for claims against *Candida auris.*** https://www.epa.gov/pesticide-registration/list-p-antimicrobial-products-registered-epa-claims-against-candida-auris#products

MESIANO, R. A. B. **Saneantes. Legislações sobre Saneantes para Limpeza de Superfícies.** In: Silva Torres e Teresinha Covas Lisboa. (Org.). Gestão dos Serviços LIMPEZA E DESINFECÇÃO DE SUPERFÍCIES e PROCESSAMENTO DE ROUPAS em Serviços de Saúde. 4ed.São Paulo: Sarvier Editora de Livros Médicos Ltda, 2014, v. 1, p. 103-108.

MESIANO, R.A.B. **Uso racional de antissépticos e saneantes.** IN: Dirceu Carrara; Tânia Mara Varejão Strabelli; David Everson UIP (Org.). Controle de Infecção – a prática no terceiro milênio. ISBN: 9788527730778. Guanabara Koogan. 2017. V.1, p.165-180.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE (OPAS). **Manual de Biossegurança Laboratorial**. 4. ed. Brasília, 2021.

PORTUGAL. Autoridade para os Serviços de Sangue e Transplantação. Ministério da Saúde. **Manual de Boas Práticas.** Unidades de Colheita, Bancos de Tecidos e Células, Unidades de Aplicação. Lisboa, 2011.

PSALTIKIDIS, E. M.; RICARTE, M. C.; FAGNANI, R. **Desinfecção de Superfícies Ambientais em Serviços de Saúde**. In: Torres, S.; Lisboa, T. C. *Gestão dos Serviços* - Limpeza e Desinfecção de Superfícies e Processamento de Roupas em Serviços de Saúde. 4. ed. São Paulo: Sarvier. 2014.

SPADÃO, F. S.; OSHIRO, I. C. V. S. **Produtos utilizados na limpeza e desinfecção do ambiente (detergentes e germicidas): indicações, critérios de uso, meio ambiente, vantagens e desvantagens e novas tecnologias**. In: Felix, A. M. D. S.; Silva, A. M. C. (eds.). *Higiene, desinfecção ambiental e resíduos sólidos em serviços de saúde*. 3. ed. São Paulo: Associação Paulista de Estudos e Controle de Infecção Hospitalar, 2013. p.83-92.

TORRES, Silvana. **Limpeza e desinfecção de superfícies ambientais em tempos de pandemia de COVID-19**. Sarvier. 2020.

UNITED STATES. Centers for Disease Control and Prevention – CDC. **Guideline for hand hygiene in health-care settings:** recommendations of the healthcare infection control practices advisory committee and the HIPAC/SHEA/APIC/IDSA Hand hygiene Task Force. V. 51, RR-16. Atlanta, 2002.

UNITED STATES. Centers for Disease Control and Prevention – CDC. **Guideline for Disinfection and Sterilization in Healthcare Facilities**. Atlanta, 2008.

WILLIAM A. RUTALA *et al*. **Susceptibility of *Candida auris* and *Candida albicans* to 21 germicides used in healthcare facilities**. Infection Control & Hospital Epidemiology, Volume 40 Issue 3. 2019.

6. GLOSSÁRIO

As definições a seguir são uma compilação das definições presentes nos Capítulos deste Guia. Os conteúdos foram fundamentados nas Resoluções Sanitárias de Bancos de Células e Tecidos (Anexo 7 deste Guia) e nas demais referências citadas ao longo dos capítulos. Recomenda-se que o leitor considere eventuais atualizações nas respectivas referências, sempre que aplicável.

Acondicionamento: processo pelo qual células, tecidos e amostras biológicas são colocados em embalagens e rotulados com a finalidade de transporte e armazenamento, com o objetivo de proteger o material, as pessoas e o meio ambiente.

Ação corretiva: medida adotada que remete a uma contenção reativa, para tratar e eliminar a causa raiz de um desvio ou não conformidade já ocorrida, a fim de prevenir recorrências.

Ação preventiva: ação para eliminar ou reduzir a causa de uma potencial não conformidade, de outra situação potencialmente indesejável ou para aproveitar oportunidades de melhoria.

Alogênico (uso alogênico): quando as células ou tecidos utilizados terapeuticamente provêm de outro indivíduo (doador), que pode ser aparentado ou não.

Ambiente: espaço fisicamente delimitado e especializado para o desenvolvimento de determinadas atividades, caracterizado por dimensões e instalações diferenciadas, podendo consistir em uma sala ou uma área.

Ambiente limpo: ambiente (sala ou área) com controle ambiental definido em termos de contaminação por partículas viáveis e não viáveis, projetado, construído e utilizado para reduzir a introdução, geração e retenção de partículas em seu interior. Outros parâmetros relevantes, como temperatura, umidade e pressão, são controlados conforme necessário.

Amostras biológicas: sangue, células, fragmentos de tecidos, esfregaços, lavados, entre outros, provenientes de doadores, receptores ou do produto, destinados à realização de exames laboratoriais ou testes de controle de qualidade.

Antecâmara: espaço fechado com duas ou mais portas, interposto entre duas ou mais áreas de classes de limpeza distintas, com o objetivo de controlar o fluxo de ar entre elas quando acessadas. A antecâmara é projetada de forma a ser utilizada para pessoas, materiais ou equipamentos.

Área: ambiente delimitado, aberto, sem paredes em uma ou mais de uma das faces, que possui condições ambientais específicas. Essa definição inclui a cabine de segurança biológica.

Autólogo (uso autólogo): quando as células ou tecido utilizados terapeuticamente são do próprio indivíduo tratado (paciente).

Banco de sangue de cordão umbilical e placentário: centro de processamento celular que realiza atividades com células oriundas do sangue de cordão umbilical e placentário. É responsável pelo fornecimento desse tipo de material biológico para fins de transplante convencional de células progenitoras hematopoéticas.

Banco de tecidos: estabelecimento que dispõe de infraestrutura física, equipamentos, técnicas e recursos humanos, tendo como competências a busca de doadores, entrevista familiar ou

com o próprio doador, triagem clínica, social, física e laboratorial de doadores, retirada, identificação e transporte de tecidos para o banco, avaliação, processamento, acondicionamento, armazenamento e disponibilização de um ou mais tipos de tecidos de origem humana para uso terapêutico. Também pode fornecer tecidos para pesquisa, ensino, treinamento, controle de qualidade ou validação de processos.

Biocarga: do inglês *bioburden*, é o número total de microrganismos viáveis presentes no tecido antes da esterilização.

Biolimpeza: termo adotado na legislação e em guias internacionais de Boas Práticas em Células e Tecidos. É definida como um processo que combina limpeza e desinfecção para reduzir a contaminação das superfícies.

Biossegurança: conjunto de medidas e procedimentos técnicos necessários para a manipulação de agentes e materiais biológicos, capaz de prevenir, reduzir, controlar ou eliminar riscos inerentes às atividades que possam comprometer a saúde humana, animal e vegetal, bem como o meio ambiente.

Biovigilância: constitui um conjunto de ações de monitoramento e controle que abrange todo o ciclo doação-uso terapêutico de células, tecidos e órgãos, em nível local, regional ou nacional, com o objetivo de obter e disponibilizar informações para toda a rede que a compõe sobre a frequência, os tipos e os riscos dos eventos adversos relacionados, desde a doação até o uso terapêutico destes produtos, a fim de prevenir a ocorrência ou recorrência desses eventos, melhorar a qualidade dos processos e produtos, e aumentar a segurança do doador e do receptor. É um dos componentes do gerenciamento de risco no âmbito do Sistema Vigipós.

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

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

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

Capacitação (ou treinamento): consiste na atualização, complementação e/ou ampliação de conhecimentos, competências e habilidades necessárias à atuação nos processos de trabalho aos quais a pessoa está vinculada. Pode ser definida como uma ação presencial voltada ao desenvolvimento de habilidades predominantemente motoras e ao aprendizado de atividades operacionais, sem dispensar a parte cognitiva.

Células ou tecidos desqualificados para uso terapêutico e pesquisa clínica: aqueles não conformes com suas especificações, conforme previsto na legislação sanitária.

Células ou tecidos disponibilizados para uso terapêutico e pesquisa clínica: aqueles liberados para uso terapêutico, cuja disponibilidade foi comunicada ao profissional interessado em utilizá-los ou ao órgão responsável do Sistema Nacional de Transplantes.

Células ou tecidos distribuídos: aqueles que saíram do banco de células e tecidos.

Células ou tecidos liberados para uso terapêutico e pesquisa clínica: aqueles que estão em conformidade com suas especificações, seguros e com qualidade, conforme previsto na legislação sanitária.

Células ou tecidos não liberados para uso terapêutico e pesquisa clínica: aqueles em quarentena ou desqualificados para uso terapêutico.

Centro de Processamento Celular (CPC): estabelecimento que possui infraestrutura física, equipamentos, técnicas e recursos humanos, podendo ter como atribuições a captação e seleção de doadores, incluindo a triagem clínica, social, física e laboratorial, coleta, identificação, transporte, avaliação, processamento, acondicionamento, armazenamento e disponibilização de células de origem humana para uso terapêutico. Também pode fornecer células para pesquisa, ensino, treinamento, controle de qualidade ou validação de processos.

Centro de Reprodução Humana Assistida (CRHA): estabelecimento de saúde especializado, de natureza pública ou privada, destinado a selecionar, coletar, processar, armazenar, descartar, transportar e disponibilizar células, tecidos germinativos e embriões humanos para uso terapêutico, com vistas a uso próprio ou doação.

Contaminação cruzada: transferência de parte do conteúdo de um lote de célula ou tecido para outro lote de célula ou tecido, seja entre lotes provenientes de um mesmo doador ou de doadores diferentes.

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

Controle de mudanças: conjunto de ações que objetivam manter sob controle as alterações que possam ter impacto sobre equipamentos qualificados ou seus componentes, bem como sobre sistemas, processos ou procedimentos já validados. Essas mudanças podem ou não influenciar a qualidade das células e tecidos fornecidos para uso terapêutico ou pesquisa clínica.

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

Controle em processo: um tipo de controle de qualidade em que os testes são realizados durante o ciclo das células e tecidos, utilizando especificações e métodos preestabelecidos. O objetivo do controle em processo é monitorar o processo continuamente e, por isso, pode ser considerado ainda mais importante que os resultados do controle de qualidade do produto final.

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

Desinfecção: processo físico ou químico que destrói a maioria dos microrganismos patogênicos em objetos inanimados e superfícies, exceto a maioria dos esporos bacterianos. Pode ser de baixo, intermediário ou alto nível.

Disponibilização: ato de comunicar ao órgão do Ministério da Saúde responsável pela distribuição do produto, ou ao profissional que o utilizará, que determinado produto está disponível para uso.

Dispositivos de armazenamento: equipamentos como refrigeradores, congeladores, *freezers*, ultracongeladores e contêineres, além de outros locais de armazenamento definidos pelo banco de células e tecidos, como armários.

Dispositivos médicos (produtos para a saúde) passíveis de processamento: aqueles fabricados a partir de matérias-primas e conformação estrutural que permitem repetidos processos de limpeza, preparo e desinfecção ou esterilização, até que percam a sua eficácia e funcionalidade.

Distribuição: ato de orientar a transferência ou transferir um produto com o objetivo de atender a um uso determinado.

Doador: indivíduo vivo ou falecido cujo corpo é a fonte de obtenção do material biológico.

Documento: informação e seu meio de suporte, físico ou eletrônico, com o qual se prova, se estabelece ou se faz constar alguma coisa. Exemplos: documentos da qualidade como manuais e guias, POPs, instruções de trabalho e planos de trabalho; registros diversos como prontuários e formulários preenchidos, declarações, certificados, atestados, resultados brutos e laudos laboratoriais/de controle de qualidade, diagramas de fluxo, tabelas, figuras, gravações magnéticas, fotografias, etiquetas e rótulos, atas de reuniões.

Documentos críticos: aqueles que se relacionem diretamente à manutenção da rastreabilidade dos processos críticos do banco de células e tecidos.

Documentos da qualidade: documentos formais elaborados no âmbito do sistema de gestão da qualidade do banco de células e tecidos. Esses documentos podem incluir: documentos estratégicos (política, manual da qualidade, regimento interno); procedimentos gerenciais e operacionais (POP, IT); além de formulários e registros da qualidade (formulários, listas, manuais, entre outros).

Embalagem interna ou primária: embalagem que está em contato direto com o material biológico, constituindo recipiente, envoltório ou qualquer outra forma de proteção, removível ou não, que se destina a envasar, manter, cobrir ou empacotar.

Embalagem intermediária ou secundária: embalagem à prova de vazamento localizada entre a embalagem primária e a embalagem terciária, com o fim de conter a embalagem primária.

Embalagem externa ou terciária: embalagem utilizada exclusivamente para a proteção externa da carga nas operações de deslocamento (embarque, desembarque e transporte) e armazenagem.

Em operação: condição na qual um ambiente e todos seus sistemas e equipamentos estão em pleno funcionamento, com a presença de pessoal trabalhando conforme as condições especificadas em POP, incluindo a presença de material biológico.

Em repouso: condição na qual um ambiente está completo, com infraestrutura física, todos os sistemas/equipamentos necessários instalados e operando conforme projetado, porém sem a presença de pessoal e de materiais/produtos.

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

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

Esterilização: processo validado que utiliza agentes químicos ou físicos para destruir todas as formas de vida microbiana, inclusive as esporuladas, aplicando-se especificamente a objetos inanimados.

Evento adverso (em biovigilância): qualquer ocorrência desfavorável associada à atividade de obtenção de células, tecidos e órgãos humanos de doador vivo ou falecido, bem como à avaliação, processamento, armazenamento, liberação, distribuição, transporte e uso terapêutico do material biológico, podendo ou não resultar na ocorrência de uma reação adversa. Um evento adverso pode ser classificado nas diferentes etapas do ciclo de células e tecidos como: “quase-erro”, incidente ou reação adversa.

Garantia da qualidade: conjunto de ações organizadas adotadas com o objetivo de garantir que as células e os tecidos disponibilizados para uso terapêutico atendam às especificações técnicas previamente definidas, garantindo a qualidade necessária para seu uso pretendido.

Gerenciamento de risco à qualidade (GRQ): processo sistemático para avaliação, controle, comunicação e revisão dos riscos para a qualidade do produto ao longo do seu ciclo de vida.

Gerenciamento de tecnologias em saúde: conjunto de procedimentos de gestão, planejados e implementados a partir de bases científicas e técnicas, normativas e legais, com o objetivo de garantir a rastreabilidade, qualidade, eficácia, efetividade, segurança e, em alguns casos, o desempenho das tecnologias de saúde utilizadas na prestação de serviços de saúde, desde sua entrada no estabelecimento de saúde até seu descarte, visando à proteção dos trabalhadores, à preservação da saúde pública e do meio ambiente e à segurança do paciente.

Incidente: desvio de procedimento operacional ocorrido durante ou após a doação, e antes, durante ou após o uso terapêutico de tecidos e células, que podem ou não levar a reações adversas. Podem ser classificados em dois tipos: os incidentes que provocam reações adversas e os que não as provocam.

Inspeção: processo de avaliação e verificação da capacidade técnico-operacional do estabelecimento, bem como do cumprimento dos critérios técnicos e legais relacionados à seleção do doador/paciente, coleta/retirada, processamento, acondicionamento, armazenamento, transporte, distribuição e implementação das Boas Práticas em Células e

Tecidos, entre outras atividades pertinentes aos bancos de células e tecidos sujeitos ao regime de vigilância sanitária.

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

Laboratório de processamento de medula óssea e sangue periférico: centro de processamento celular que realiza atividades com células oriundas da medula óssea e sangue periférico, sendo o responsável pelo fornecimento deste tipo de material biológico para transplante convencional de células progenitoras hematopoéticas.

Liberação: determinação de que um produto atendeu às exigências pertinentes e está pronto para o uso pretendido.

Liberação excepcional: fornecimento, para uso, de células que não atendem totalmente aos critérios de qualidade e segurança definidos pelo estabelecimento e em desacordo ao previsto em POP.

Limpeza: remoção de sujidades orgânicas e inorgânicas, com consequente redução da carga microbiana presente nas superfícies e equipamentos que estão sendo limpos. Utiliza-se água, detergentes, produtos e acessórios de limpeza, por meio de ação mecânica (manual ou automatizada), para preparar a superfície para a desinfecção ou esterilização.

Lote: quantidade específica do produto final destinada a ter caráter e qualidade uniformes, dentro de limites específicos, produzida de acordo com um protocolo de processamento único durante o mesmo ciclo de processamento e, se for o caso, de congelamento ou criopreservação, evitando ou impedindo a mistura de células ou tecidos de dois ou mais tipos ou doadores.

Manipulação mínima: processamento das células ou tecidos que não altera de maneira significativa as suas características biológicas relevantes, dentre as quais se incluem estado de diferenciação e ativação, potencial de proliferação e atividade metabólica. São exemplos de manipulação mínima os atos de cortar, separar, centrifugar, imergir ou preservar em soluções antibióticas, concentrar, purificar, filtrar, liofilizar, irradiar, congelar, criopreservar ou vitrificar, entre outros que atenderem a esta definição.

Manipulação extensa: todo processamento de células e tecidos que não configura manipulação mínima. Todo tipo de cultivo e expansão celular é considerado manipulação extensa.

Manual da qualidade: documento que estabelece e descreve o sistema de gestão da qualidade, incluindo seu escopo, objetivos e responsabilidades de gestão. Deve conter as ações de garantia da qualidade (GQ), a identificação dos processos que fazem parte da GQ e a forma como as exigências da qualidade serão alcançadas (sequência e interação entre os processos). Também deve prever a infraestrutura e os recursos necessários, incluindo o pessoal designado para realizar as atividades de GQ.

Manutenção corretiva: manutenção realizada por meio de reparos de defeitos funcionais ocorridos durante a utilização do equipamento.

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

Metodologia própria (*in house*): compreende os reagentes e os sistemas analíticos produzidos e validados pelo banco de células e tecidos exclusivamente para uso próprio.

Nível de Biossegurança 2: adequado para qualquer trabalho que envolva sangue humano, líquidos corporais, células ou tecidos humanos onde a presença de um agente infeccioso pode ser desconhecida.

Nível de segurança de esterilidade: do inglês *sterility assurance level (SAL)*, é a probabilidade de que um único microrganismo viável esteja presente no produto após a esterilização.

Notificação (de eventos adversos): ato obrigatório de informar à autoridade sanitária competente do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS), por meio de um sistema informatizado, sobre a ocorrência de eventos adversos relacionados ao ciclo de células, tecidos e órgãos humanos.

Notificação imediata: comunicação obrigatória realizada em até 24 (vinte e quatro) horas, a partir do conhecimento da ocorrência de eventos adversos graves e óbitos relacionados ao ciclo de células, tecidos e órgãos humanos, à autoridade sanitária competente do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS) e aos demais entes que necessitem iniciar ações corretivas ou preventivas imediatas, pela via mais rápida, incluindo telefone, fax, meio eletrônico, meio físico ou outra via.

Objetivos da qualidade: um meio de traduzir a política e estratégias de qualidade em atividades mensuráveis. Geralmente estão expressos no Manual da Qualidade.

Plano de contingência: planejamento de caráter preventivo e alternativo que deve ser elaborado pelo banco de células e tecidos com o objetivo de assegurar que o estabelecimento tenha políticas, processos e procedimentos que garantam a continuidade das operações em situações de risco. Esse plano deve também assegurar a manutenção da qualidade, segurança e rastreabilidade dos materiais biológicos armazenados em casos de eventos inesperados.

Plano mestre de validação (PMV): documento geral que estabelece as estratégias e as diretrizes de qualificação e validação adotadas pelo banco de células e tecidos. Provê informações sobre o programa de trabalho de qualificação e validação, além de definir detalhes, responsabilidades e cronograma para o trabalho a ser realizado.

Política da qualidade: política que descreve as intenções e o direcionamento do estabelecimento em relação à qualidade, incluindo a expectativa de atendimento aos requisitos regulamentares vigentes, bem como de provimento da melhoria contínua do sistema de gestão da qualidade. Deve estar descrita em um documento formalmente expresso e autorizado pela direção do banco de células e tecidos.

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

Procedimento operacional padrão (POP): instrução ou procedimento escrito, devidamente autorizado e controlado, que estabelece instruções detalhadas para a realização de

procedimentos específicos no banco de células e tecidos e de outras atividades de natureza geral.

Processamento (de células e tecidos) em sistema aberto: quando há a exposição do material biológico ou produto ao ambiente. A inserção de agulha ou equivalente em dispositivo de perfuração e vedação de bolsas plásticas, para coleta de alíquotas, pode não ser considerada como uma abertura de sistema desde que realizada no interior de um ambiente limpo ISO 5.

Processamento (de células e tecidos) em sistema fechado: quando não há a exposição do material biológico ou produto ao ambiente. Considera-se processamento em sistema fechado, por exemplo, a transferência de componente(s) do material biológico entre bolsas plásticas e bolsas plásticas satélites ou bolsas plásticas de transferência unidas por meio de equipamento de conexão estéril de tubos, quando a selagem é um processo controlado.

Processamento de dispositivos médicos (produtos para a saúde): conjunto de ações relacionadas à pré-limpeza, recepção, limpeza, secagem, avaliação da integridade e da funcionalidade, preparo, desinfecção ou esterilização, armazenamento e distribuição para as unidades consumidoras.

Produto final: consiste no produto terminado, que tenha completado todas as fases de produção pelo banco de células e tecidos.

Produto saneante: substância ou preparação destinada à aplicação em objetos, tecidos, superfícies inanimadas e ambientes, com finalidade de limpeza e afins, desinfecção, desinfestação, sanitização, desodorização e odorização, além de desinfecção de água para o consumo humano, hortifrutícolas e piscinas.

Profissional qualificado: profissional com formação necessária para a realização das atividades que lhe competem, ou seja, possui atributos qualificativos que envolvem conhecimentos teórico, técnico e operacional necessários à possibilidade do exercício profissional. Inclui, por exemplo, a escolaridade, a experiência profissional e cursos realizados.

Profissional legalmente habilitado: profissional com formação de nível médio ou superior, inscrito no respectivo conselho de classe, com competências atribuídas por lei.

Protocolo de Validação/Qualificação: documento que descreve as atividades a serem realizadas em um processo de validação/qualificação específico, incluindo o cronograma, as responsabilidades de cada parte envolvida, os parâmetros críticos de processo, os atributos críticos de qualidade, os critérios de aceitação associados para a aprovação da respectiva qualificação/validação de um processo produtivo, de um método analítico, de um sistema computadorizado, de um sistema de utilidade, de um equipamento crítico, de um processo de transporte, de um fornecedor de serviço ou produto crítico etc.

Qualidade: há diferentes abordagens para definição da qualidade, que vão desde o atendimento a requisitos de produção até a percepções do cliente quanto à qualidade. Para fins deste Guia, será utilizada a abordagem "baseada na produção (ou manipulação)", portanto, a qualidade "é o grau em que um produto específico está de acordo com o projeto ou sua especificação".

Qualificação: conjunto de ações realizadas para fornecer evidências documentadas de que todas as instalações, equipamentos, utilidades, materiais e reagentes críticos usados para a obtenção do produto e que possam afetar a sua qualidade ou segurança funcionam corretamente e realmente conduzem aos resultados esperados.

Qualificação de fornecedores: processo pelo qual uma instituição determina se um fornecedor é capaz de atender a requisitos pré-estabelecidos.

Quarentena: período em que as células ou tecidos permanecem aguardando: a) o resultado dos testes de triagem laboratorial do doador; b) o resultado dos testes de controle de qualidade; c) o término do processamento, embalagem, preservação, etiquetagem e assinatura final para liberação; ou d) a definição quanto ao seu destino, no caso de produtos envolvidos em *recall* ou que não atendam a todas as especificações de qualidade definidas pelo banco de células e tecidos.

Quase-erro (near-miss): Qualquer desvio de um procedimento padrão ou de uma política que poderia levar à obtenção, ao uso terapêutico de tecidos e células de forma incorreta, inapropriado ou inútil, mas que é detectado antes do início da doação ou do procedimento. No caso dos transplantes, poderia resultar em reação adversa no doador vivo, troca do produto (tecido, célula ou órgão) ou, até mesmo, em uma rejeição hiperaguda.

Queixa técnica: qualquer notificação de suspeita de alteração/irregularidade de um produto/empresa relacionada a aspectos técnicos ou legais, e que poderá ou não causar dano à saúde individual e coletiva.

Rastreabilidade relacionada ao produto – lote de células ou tecido: capacidade de recuperar o histórico, desde a seleção do doador/paciente e coleta/retirada do material biológico até a liberação para uso, e vice-versa, por meio de identificações e registros.

Reação adversa (ou Evento adverso grave): tipo de evento adverso caracterizado por uma resposta não intencional ou inesperada em uma pessoa (doador vivo ou no receptor), associada aos procedimentos que envolvem a obtenção do material biológico ou o uso terapêutico de células e tecidos, que resulte em transmissão de infecções ou doenças neoplásicas, óbito ou risco à vida, deficiência ou condições de incapacitação, necessidade de intervenção médica ou cirúrgica, hospitalização ou prolongamento da hospitalização e morbidade, dentre outros.

Receptor: indivíduo que recebe o transplante, a infusão, o implante ou o enxerto de células/tecidos.

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

Relatório de inspeção sanitária: documento formal, elaborado pela equipe de inspeção, que descreve as condições do estabelecimento inspecionado a partir de uma inspeção sanitária realizada para verificação do cumprimento das Boas Práticas e dos demais requisitos previstos na legislação vigente, aplicáveis.

Responsável legal: pessoa física que assume legalmente a administração do banco de células e tecidos.

Responsável técnico: profissional legalmente habilitado, com formação de nível superior e inscrito no respectivo conselho de classe, que assume a responsabilidade técnica do banco de células e tecidos, bem como a responsabilidade final pela qualidade e pela segurança das células e dos tecidos fornecidos para uso terapêutico e para pesquisa clínica.

Revalidação: repetição total ou parcial das validações de processo ou sistema para assegurar que esses continuam produzindo os resultados esperados.

Sala: ambiente delimitado por paredes em todo o seu perímetro, com uma ou mais portas, podendo conter janelas ou dispositivos para visualização externa do seu interior.

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

Sistema CEP/Conep: sistema integrado pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (Conep) do Conselho Nacional de Saúde (CNS) do Ministério da Saúde e pelos comitês de ética em pesquisa (CEPs), compondo um sistema que utiliza mecanismos, ferramentas e instrumentos próprios de inter-relação, num trabalho cooperativo que visa, especialmente, a proteção dos participantes de pesquisa do Brasil, de forma coordenada e descentralizada, por meio de um processo de acreditação.

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

Sistema de Ação Corretiva e Ação Preventiva (CAPA): processo de trabalho que pode utilizar diversas ferramentas, tanto de gestão da qualidade, quanto do gerenciamento de risco. Aplica-se à identificação, avaliação e investigação de eventos passados (desvios, não conformidades etc.); à definição de um plano de ação; à implementação das ações definidas no plano de ação; e, por último, à verificação da efetividade das ações implementadas. O objetivo é cessar a causa raiz de eventos passados, evitando reincidências (ações corretivas), ou prevenir a ocorrência de eventos futuros (ações preventivas). Esse sistema é um componente do sistema da qualidade que, quando conduzido de maneira consistente e eficaz pelo estabelecimento, auxilia na promoção da melhoria contínua do Sistema da Qualidade.

Tecnovigilância: sistema de vigilância de eventos adversos e queixas técnicas de produtos para saúde, conhecidos como dispositivos médicos, na fase de pós-comercialização/pós-mercado, com vistas a recomendar a adoção de medidas que garantam a proteção e a promoção da saúde da população.

Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE): documento no qual é explicitado o consentimento livre e esclarecido do indivíduo ou de seu responsável legal, de forma escrita, devendo conter todas as informações necessárias, em linguagem clara e objetiva, de fácil entendimento, para o mais completo esclarecimento sobre determinado procedimento.

Transplante convencional de células progenitoras Hematopoéticas (CPH): tipo de terapia celular com finalidade de tratamento ou de resgate após quimioterapia para tratamento de doenças oncológicas, hematológicas ou imunológicas.

Uso terapêutico: transferência de células ou de tecidos em um mesmo indivíduo (uso autólogo) ou entre diferentes indivíduos (uso alogênico), com o objetivo de obter propriedades terapêuticas; é sinônimo de transplante, infusão, implante ou enxerto.

Validação: conjunto de ações utilizadas para provar que processos ou sistemas produzam o resultado esperado.

Vestiário de barreira: local que deve possuir áreas para higienização das mãos e para paramentação, e servir de barreira à sala de processamento, de forma a assegurar o acesso dos profissionais portando roupas de uso exclusivo. Caso o vestiário de barreira seja projetado para servir de antecâmara, não deve possuir pia.

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

7. ANEXO

RESOLUÇÕES SANITÁ RIAS DE BANCOS DE CÉLULAS E TECIDOS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA - Anvisa. **Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 836**, de 13 de dezembro de 2023. Dispõe sobre as Boas Práticas em Células Humanas para uso terapêutico e pesquisa clínica e dá outras providências.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA - Anvisa. **RDC nº 771**, de 26 de dezembro de 2022. Dispõe sobre as Boas Práticas em Células Germinativas, Tecidos Germinativos e Embriões Humanos, para uso terapêutico, e dá outras providências.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA - Anvisa. **RDC nº 707**, de 1º de julho de 2022. Dispõe sobre as Boas Práticas em Tecidos humanos para uso terapêutico.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA - Anvisa. **RDC nº 32**, de 11 de junho de 2012. Dispõe sobre as diretrizes para embalagens primárias utilizadas no acondicionamento de tecidos humanos para fins terapêuticos e dá outras providências.

Como as resoluções sanitárias podem sofrer alterações ou revisões, deve-se verificar sempre se estão vigentes no momento de sua aplicação ou consulta, por meio de acesso ao link AnvisaLegis.

Disponível no Portal da Anvisa em:
<https://anvisalegis.datalegis.net/action/ActionDatalegis.php?acao=apresentacao&cod_menu=9434&cod_modulo=310#/> Acesso em 17 de fev. 2025.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa

SIA Trecho 5, Área Especial 57, Lote 200

CEP: 71205-050

Brasília – DF

www.anvisa.gov.br

www.twitter.com/anvisa_oficial

Anvisa Atende: 0800-642-9782

ouvidoria@anvisa.gov.br