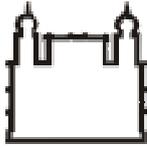


FUNDAÇÃO OSWALDO C RUZ
INSTITUTO DE TECNOLOGIA EM IMUNOBIOLOGICOS
MESTRADO PROFISSIONAL EM TECNOLOGIA DE IMUNOBIOLOGICOS

ESTABELECIMENTO DAS CONDIÇÕES DE ARMAZENAMENTO DE
AMOSTRAS BIOLÓGICAS PROVENIENTES DE ESTUDOS CLÍNICOS
DESENVOLVIDOS PELO INSTITUTO DE TECNOLOGIA EM
IMUNOBIOLOGICOS BIO-MANGUINHOS/FIOCRUZ

MAYRA MARTHO MOURA DE OLIVEIRA

Rio de Janeiro
2015



Ministério da Saúde

FIGRUZ
Fundação Oswaldo Cruz



Instituto de Tecnologia
em Imunobiológicos

Bio-Manguinhos

INSTITUTO DE TECNOLOGIA EM IMUNOBIOLOGICOS

Mestrado Profissional em Tecnologia de Imunobiológicos

MAYRA MARTHO MOURA DE OLIVEIRA

Estabelecimento das condições de armazenamento de amostras biológicas provenientes de estudos clínicos desenvolvidos pelo Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos Bio-Manguinhos/Fiocruz

Dissertação apresentada ao Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Tecnologia de Imunobiológicos.

RIO DE JANEIRO
2015

Ficha catalográfica elaborada pela
Biblioteca de Ciências Biomédicas/ ICICT / FIOCRUZ - RJ

O48 Oliveira, Mayra Martho Moura de

Estabelecimento das condições de armazenamento de amostras biológicas provenientes de estudos clínicos desenvolvidos pelo Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos Bio-Manguinhos/Fiocruz / Mayra Martho Moura de Oliveira. – Rio de Janeiro, 2015.

xv, 168 f. : il. ; 30 cm.

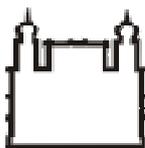
Dissertação (Mestrado) – Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos, Pós-Graduação em Tecnologia de Imunobiológicos, 2015.

Bibliografia: f. 119-123

1. Biorrepositório. 2. Amostra biológica. 3. Pesquisa clínica. 4. Armazenamento. I. Título.

CDD 616.075

Trabalho realizado na Assessoria Clínica do Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos Bio-Manguinhos, Fundação Oswaldo Cruz, sob a orientação da Prof^a. Dr^a. Denise Cristina de Souza Matos.



Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz



Instituto de Tecnologia
em Imunobiológicos

Bio-Manguinhos

INSTITUTO DE TECNOLOGIA EM IMUNOBIOLOGICOS
Mestrado Profissional em Tecnologia de Imunobiológicos

MAYRA MARTHO MOURA DE OLIVEIRA

**Estabelecimento das condições de armazenamento de amostras biológicas
provenientes de estudos clínicos desenvolvidos pelo Instituto de Tecnologia
em Imunobiológicos Bio-Manguinhos/Fiocruz**

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Denise Cristina de Souza Matos

Dissertação aprovada em 17 de abril de 2015

Examinadores:

Prof^a. Dr^a. Elezer Monte Blanco Lemes
Fiocruz - Presidente

Prof. Dr. Cláudio Gustavo Stefanoff
INCA

Prof^a. Dr^a. Jennifer Braathen Salgueiro
Fiocruz

RIO DE JANEIRO
2015

À minha querida e amada mãe, que sempre incentivou e apoiou todas as minhas escolhas. Obrigada por ser minha fortaleza.

Minha eterna gratidão.

AGRADECIMENTOS

- À Deus, por manter-me firme em meus propósitos e renovando minha fé diariamente.
- À Fiocruz, na figura de seu presidente, Paulo Ernani Gadelha Vieira, pela oportunidade.
- À Bio-Manguinhos, na figura de seu diretor, Artur Couto, pela iniciativa de crescimento profissional.
- À Dra. Maria de Lourdes de Sousa Maia pelo incentivo e apoio para que eu iniciasse e concluísse essa jornada
- Ao MPTI, nas figuras da Dra. Sheila Farage e Zaíra Antunes pelo auxílio e cuidado durante todo o curso.
- À minha orientadora Dra. Denise Cristina de Sousa Matos, pela participação nessa dissertação, incentivo, paciência, prontidão e orientação.
- À Dra. Elezer Monte Blanco Lemes, pela preciosa contribuição.
- À equipe da Assessoria Clínica que compreendeu minha ausência em alguns momentos e me auxiliou prontamente quando precisei, especialmente ao Robson Leite de Souza Cruz que foi muito mais do que um colega de trabalho ou de turma, foi um amigo que me socorreu nos momentos de maior medo e ansiedade.
- A equipe de Enfermagem e Amostras Biológicas da Assessoria Clínica, nas figuras de Miriam Mariano, Ricardo Brum, Clara Lucy Vasconcellos, Leonardo Secundino, Beatriz Rangel e Ana Paula Souza da Silva, pela compreensão, apoio, incentivo, parceria e por me ajudarem diretamente na construção deste trabalho.
- À turma do MPTI 2013, porque sem eles eu não teria conseguido alcançar esse objetivo.
- A minha mãe, Dalva M^a Martho de Moura, pela grande paciência, incentivo e apoio durante toda a minha vida.
- Ao Daniel Simões, meu grande amor e companheiro que me deu segurança, apoio e força para que eu concluísse esse trabalho.
- À Ana Maria Teixeira pelo cuidado e carinho prestados.
- Aos meus amigos, pelo companheirismo, paciência, incentivo e apoio nos momentos difíceis, especialmente à Erika Fruhvald que ofereceu ajuda no momento em que eu mais precisava.

ÍNDICE

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	x
LISTA DE TABELAS E QUADROS	xii
LISTA DAS FIGURAS	xii
RESUMO.....	xiv
ABSTRACT	xv
1 INTRODUÇÃO	16
1.1 Pesquisa Clínica.....	17
1.1.1 A história da Pesquisa Clínica	18
1.1.2 Marcos legais da Pesquisa Clínica no Brasil.....	20
1.2 Ética na Pesquisa Clínica.....	22
1.3 Diretrizes Éticas para Armazenamento de Amostras Biológicas	24
1.3.1 Premissas da Resolução CNS 441, de 12 de maio de 2011	26
1.3.2 Premissas da Portaria nº 2.201, de 14 de setembro de 2011	28
1.4 Armazenamento das amostras biológicas.....	30
1.4.1 RDC/ANVISA nº 33, de 17 de fevereiro de 2006	31
1.5 Gerenciamento de Risco à Qualidade (GRQ).....	35
1.5.1 Ferramentas de análise de risco.....	37
1.6 Gerenciamento da qualidade das amostras Biológicas.....	41
1.7 Justificativa.....	43
2 OBJETIVOS	45
2.1 Objetivo geral	45
2.2 Objetivos específicos	45
3 METODOLOGIA.....	46
3.1 Coleções	46
3.2 Requerimentos técnicos operacionais.....	48
3.2.1 Infraestrutura e instalações.....	48
3.2.2 Gerenciamento de Amostra.....	48
3.2.3 Procedimento Operacional Padrão (POP).....	54
3.3 Regulamento	55
3.4 Ferramenta da qualidade.....	55
3.4.1 Fluxogramas	55
3.5 Ferramenta de Gerenciamento de Risco à Qualidade (GRQ).....	57
3.5.1 Ferramenta escolhida: “E Se” (<i>What if</i>)	57
3.6 Busca bibliográfica	58
4 RESULTADOS E DISCUSSÕES	59
4.1 Mapeamentos dos preceitos legais e éticos para armazenamento das amostras biológicas.....	59
4.2 Definição dos Requerimentos Técnicos Operacionais	61
4.2.1 Infraestrutura	62
4.3 Qualidade da Amostra Biológica.....	94
4.3.1 Controle de Qualidade da Amostra.....	94

4.3.2 Análise de risco à qualidade da área de armazenamento de amostra biológica.....	96
4.4 Elaboração do modelo de Regulamento para Biorrepositório.....	115
4.5 Adequação do TCLE para armazenamento de amostras biológicas.....	116
5. CONCLUSÕES.....	118
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	120
7. ANEXOS.....	125

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AESTM	Assessoria de Engenharia e Segurança do Trabalho e Meio Ambiente
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AR	Análise de Risco
ASCLIN	Assessoria Clínica
BCTG	Banco de Células e Tecidos Germinativos
BPC	Boas Práticas Clínicas
BPL	Boas Práticas de Laboratório
BPLC	Boas Práticas de Laboratórios Clínicos
CEAPA	Central de Armazenamento de Produtos Acabados
CE	Comunicado Especial
CEI	Comitê de Ética Independente
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CNS	Conselho Nacional de Saúde
CONEP	Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
DEPEM	Departamento de Engenharia e Manutenção
DIAUT	Divisão de Auditorias e Treinamentos
DIDOC	Divisão de Documentos da Qualidade
DITIN	Divisão de Tecnologia da Informação
EPI	Equipamento de Proteção Individual
EMA	<i>European Medicines Agency</i> (Agência Europeia de Medicina)
FDA	<i>Food and Drug Administration</i> (Administração Federal de Alimentos e Medicamentos)
Fiocruz	Fundação Oswaldo Cruz
FMEA	<i>Failure Mode Effects Analysis</i> (Análise de Modo e Efeito de Falha)
FTA	<i>Fault Tree Analysis</i> (Análise de Árvore de Falhas)
GCP	<i>Good Clinical Practice</i> (Boas Práticas Clínicas)
GRQ	Gerenciamento de Risco à Qualidade
HACCP	<i>Hazard Analysis and Critical Control Points</i> (Análise de Perigos e Pontos Críticos de Controle)
HAZOP	<i>Hazard Operability Analysis</i> (Análise de Perigos de Operabilidade)
ICH Q9	<i>International Conference on Harmonization</i> (Conferência Internacional de Harmonização)
INCA	Instituto Nacional do Câncer
IPEC	Instituto de Pesquisa Evandro Chagas
ISBER	<i>International Society for Biological and Environmental Repositories</i> (Sociedade Internacional para Repositórios Biológicos e Ambientais)
LAMEV	Laboratório de Metrologia e Validação
LIMS	<i>Laboratory information management system</i> (Sistema de gerenciamento de informação laboratorial)
MPTI	Mestrado Profissional de Tecnologia em Imunobiológicos
NBIOS	Núcleo de Biossegurança
OMS	Organização Mundial de Saúde
OPAS	Organização Pan-Americana de Saúde
PHA	<i>Preliminary Hazard Analysis</i> (Análise Preliminar de Risco)
PEC	Programa de Estágio Curricular
PINF	Programa de Integração de Novo Funcionário

POP	Procedimento Operacional Padrão
RDC	Resolução de Diretoria Colegiada
RIB	Regimento Interno do Biobanco
SEDES	Seção de Desenvolvimento de Sistemas
SECAL	Setor de Calibração
SGA	Sistema de Gerenciamento de Amostra
SEOPE	Seção de Operação
SEPAT	Seção de Controle, conservação e segurança patrimonial
TCLE	Termos de Consentimento Livre e Esclarecido
TI	Tecnologia da Informação
TQS	Treinamento de Qualidade em Serviço
TRI	Termo de Responsabilidade Institucional
TTMB	Termo de Transferência de Material Biológico
UCSF	<i>University of California, San Francisco</i> (Universidade da Califórnia, São Francisco)

LISTA DE TABELAS E QUADROS

Tabela 1-1 Diferenças entre Biorrepositório e Biobanco.....	28
Tabela 1-2 Fatores de variação pré-analítica (Adaptado de Chaigneau et al. 2007).....	42
Tabela 3-1 Previsão de Amostras Biológicas para armazenamento na Plataforma de Biorrepositórios.	47
Tabela 3-2 Requisitos para customização do sistema de gerenciamento de amostras biológicas.....	50
Tabela 3-3 Principais elementos utilizados na elaboração do Fluxograma.....	56
Tabela 3-4 E se? (What if). (Adaptado de Lemes, 2014).....	57
Tabela 4-1 Referencial Nacional utilizado para estabelecer a área específica para armazenamento de amostras biológicas (Adaptado de Fernandes, 2010).....	60
Tabela 4-2 Referencial Internacional utilizado para estabelecer a área específica para armazenamento de amostras biológicas (Adaptado de Fernandes, 2010).....	61
Tabela 4-3 Lista de Procedimentos Operacionais Padrão da Plataforma de Biorrepositórios.	92
Tabela 4-4 Relação das Análises Laboratoriais.....	95
Tabela 4-5 Análise de Risco do fluxograma de recebimento de amostras processadas por outros laboratórios.	102
Tabela 4-6 Análise de Risco do fluxograma de recebimento de amostras processadas pela ASCLIN.....	105
Tabela 4-7 Análise de Risco do fluxograma de envio das amostras.	108
Tabela 4-8 Análise de Risco do fluxograma de descarte de amostras.....	110
Tabela 4-9 Análise de Risco do fluxograma de re-rotulagem.....	112
Tabela 4-10 Análise de Risco do fluxograma de Freezer.....	114

LISTA DAS FIGURAS

Figura 1-1. Fluxo das Amostras Biológicas (Adaptado de U.S. Department of Health & Human Services. 2014).	25
Figura 1-2 Visão geral de um típico processo de gerenciamento de risco da qualidade. (Extraído do ICH Q9, 2005).....	37

Figura 4-1 Organograma da Plataforma de Biorrepositórios.	64
Figura 4-2 <i>Layout</i> do 2º pavimento da sala de <i>freezers</i>	67
Figura 4-3 Termômetro para verificação de temperatura ambiente e documento para registro.	68
Figura 4-4 Saída de ar refrigerado da sala de <i>freezer</i>	69
Figura 4-5 Luzes fluorescentes da área de armazenamento de amostras biológicas.	71
Figura 4-6 Equipamento que controla o acesso à sala de <i>freezers</i>	74
Figura 4-7 Vista ampliada do controle de acesso à sala de <i>freezers</i>	74
Figura 4-8 Delimitação da área da Plataforma de Biorrepositórios ASCLIN.	75
Figura 4-9 Identificação do <i>freezer</i> – TAG.	76
Figura 4-10 Documento Interno padrão para verificação de temperatura de equipamento.	77
Figura 4-11 Etiqueta certificadora da validação realizada pelo LAMEV.	79
Figura 4-12 Plataforma de Biorrepositórios ASCLIN.	80
Figura 4-13 Identificações e documentos que são afixadas externamente ao <i>freezer</i>	80
Figura 4-14 Display de controle e monitoramento do <i>freezer</i>	82
Figura 4-15 Carta Gráfica.	82
Figura 4-16 Guarda Corpo.	84
Figura 4-17 Mobiliário previsto para Plataforma de Biorrepositórios.	84
Figura 4-18 EPI para ambientes frios.	85
Figura 4-19 Luvas criogênicas.	85
Figura 4-20 EPI: Óculos e protetores auriculares.	86
Figura 4-21 Lava Olhos.	87
Figura 4-22 Pia seca.	87
Figura 4-23 Recebimento de amostras processadas por outros laboratórios.	101
Figura 4-24 Recebimentos de Amostras processadas pela ASCLIN.	104
Figura 4-25 Envio das Amostras para os laboratórios de análise.	107
Figura 4-26 Descarte de Amostras.	109
Figura 4-27 Re-Rotulagem da amostra biológica.	111
Figura 4-28 <i>Freezer</i>	113

RESUMO

Nas últimas décadas houve um crescimento significativo no número de pesquisas clínicas realizadas no Brasil nas mais diversas áreas do conhecimento. Paralelo a este crescimento, ocorreu um incremento ético e regulatório dos projetos de pesquisa, principalmente no tocante ao armazenamento de amostras biológicas provenientes dos estudos clínicos. O Conselho Nacional de Saúde através da Resolução nº 441, de 12 de maio de 2011 e o Ministério da Saúde através da Portaria nº 2.201 de 14 de setembro de 2011, determinaram que o armazenamento das amostras biológicas é de responsabilidade da Instituição ou Pesquisador Responsável e deve-se garantir as questões éticas e estruturais do local onde serão armazenadas, para preservar os direitos do participante de pesquisa bem como as informações associadas às amostras biológicas. Portanto, a elaboração de procedimentos bem definidos permitem garantir a qualidade das amostras, a confidencialidade do participante de pesquisa e dos resultados das análises laboratoriais. Por estas razões, este trabalho teve como objetivo estabelecer as condições de armazenamento das amostras biológicas provenientes dos estudos clínicos com base em levantamento bibliográfico dos preceitos éticos e legais, definição dos requerimentos técnicos, sistema de gerenciamento de amostras, procedimentos operacionais padrões (POP) específicos da área de armazenamento e elaboração do modelo de regulamento. Para execução deste projeto foi realizado o levantamento e leitura das normas, legislações e diretrizes de diversos países e avaliar a experiência de Instituições nacionais que possuem uma área de armazenamento de amostras biológicas de acordo com as exigências brasileiras. Optou-se por organizar um local onde ficariam os Biorrepositórios de diferentes estudos clínicos, o qual recebeu o nome de Plataforma de Biorrepositórios. Uma área com suporte de energia de emergência foi destinada para essa estruturação, seis freezers foram adquiridos e um sistema de gerenciamento de amostras foi desenvolvido. Toda a parte de infraestrutura foi adaptada ou planejada conforme as Boas Práticas de Repositórios. Sete POPs foram elaborados especificamente para atender às atividades da área. Foi desenvolvido um modelo de regulamento para atender a legislação que está sendo utilizado a cada submissão aos CEPs de um novo estudo clínico. Para a análise de risco à qualidade, utilizou-se a ferramenta E Se? (*What if*) e foi necessária a construção de seis fluxogramas que serviram para a aplicação da ferramenta, norteando a avaliação das atividades realizadas na área. Como resultado deste trabalho, estabeleceu-se a estruturação e regulamentação da área e implantação do sistema de gerenciamento da Plataforma de Biorrepositórios destinada ao armazenamento e controle de amostras biológicas provenientes de estudos clínicos patrocinados por Bio-Manguinhos, conforme preconiza a resolução normativa em vigência.

ABSTRACT

In the last decades there was a significative growthing of clinical trial research conducted in diferents areas in Brazil. Parallel to this growth, there was an ethical and regulatory increase in clinical trials projects, especially regarding storage of biological samples from clinical studies. The Health Nacional Council throught theResolution nº441, May 12, 2011 and Ministry of Health throught ordinance nº2.201, September, 14, 2011 determined the biological samples storage is Institution or Principal Investigator responsability and should ensure ethical and structural issues of the area where will be stored, to preserve the study participant´s rights and information

associated to the biological samples. Therefore, the development of well-defined procedures guarantee the samples quality, the study participant´s and laboratory results confidentiality. For these reasons, this study aimed to establish the conditions of clinical trials biological samples storage based on literature review of the ethical and legal requirements, defining technical requirements, management system samples, specific standard operating procedures (SOP) to the storage area and preparation the regulation model. For the implementation of this project we performed a study and reading of the rules, laws and guidelines from different countries and evaluate national institutions experience that have a biological sample storage area according to the Brazilian requirements. We decided to organize a place where the different clinical trials Biorepositories would be, which was named as Biorepositories Platform. An area with emergency power was intended to support this structure six freezers were acquired and sample management system was developed. All infrastructure has been adapted or planned following the Good Practices of Repositories. Seven SOPs were developed specifically to atend the area activities. A regulation model that follows the legislation has been used every Ethical Comitee submission of a new clinical trial. For the quality assessment risk, we used the tool What If and was necessary the construction of six flow charts which served to the application of the tool to guide the evaluation of activities in the area. As a result of this work, it was established the area structure and regulation and implementation of the management system Biorepositories Platform intended for storage and control of biological samples from clinical studies sponsored by Bio-Manguinhos, as recommended by the resolution rules in effect.

1 INTRODUÇÃO

O Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos Bio-Manguinhos, criado em maio de 1976 é uma Unidade Técnico Científica da Fundação Oswaldo Cruz, responsável pelo desenvolvimento tecnológico, produção de vacinas, reativos e biofármacos, voltados para atender, prioritariamente, às demandas da saúde pública nacional, tendo como missão “Contribuir para a melhoria dos padrões de saúde pública brasileira, por meio de inovação, desenvolvimento tecnológico, produção de imunobiológicos e prestação de serviços para atender prioritariamente às demandas de saúde do país” (Fiocruz, 2014).

Para que Bio-Manguinhos possa comercializar seus produtos é requisito mandatório estar de acordo com a Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) nº 55 de 16 de dezembro de 2010 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), que dispõe sobre o registro de produtos biológicos novos e produtos biológicos. Para obtenção desse registro, a Anvisa estabelece a apresentação de relatórios dos ensaios clínicos, como parte do dossiê técnico para obtenção do registro do produto.

Em cada ensaio clínico, a forma com que cada medicamento é avaliado varia de acordo com a especificidade deste produto investigacional, ou seja, dependendo do medicamento a avaliação de eficácia pode ser através de uma amostra de sangue, urina ou outros métodos analíticos que se façam necessários. Em se tratando de novos imunobiológicos fabricados pelo Instituto de Tecnologia de Imunobiológicos Bio-Manguinhos/Fiocruz, para possibilitar a avaliação de imunogenicidade, são necessárias avaliações laboratoriais, utilizando amostras de sangue cedidas voluntariamente por participantes de pesquisa. Entende-se por amostra biológica “parte representativa de um espécime” (Marodin et al, 2013). Diante destas razões, o armazenamento de amostras biológicas provenientes de estudos clínicos vem recebendo atenção de importantes instituições em todo o mundo e têm sido estruturados locais destinados exclusivamente para a guarda deste tipo de material. Para tanto, há um esforço de diversas instituições mundiais objetivando a elaboração de boas práticas, diretrizes e recomendações com o objetivo de nortear as atividades realizadas nestes locais. Instituições essas como o Fórum de Organizações Internacionais de Biobancos (FIBO) e a *International Society for Biological and Environmental Repositories* - ISBER (Sociedade Internacional para Repositórios Biológicos e Ambientais (Ashton-Prolla, 2009).

O armazenamento das amostras biológicas, segundo a Resolução do Conselho Nacional de Saúde (CNS) nº 441, de 12 de maio de 2011 e a Portaria do Ministério da Saúde nº 2.201 de 14 de setembro de 2011, é de responsabilidade da Instituição ou Pesquisador Responsável pelo ensaio clínico. Entretanto, as mesmas regulamentações estabelecem que a amostra biológica continua pertencendo ao participante de pesquisa, e só poderá ser utilizada para os fins por ele autorizados, pré definidos no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) do Estudo Clínico nele determinado.

Deste modo, este local de armazenamento de amostras biológicas deve assegurar uma organização apropriada e regulamentação que permita proteger os direitos dos participantes de pesquisa, manter a qualidade da amostra e cumprir com os objetivos do estudo clínico (Cabrera et al, 2010).

1.1 Pesquisa Clínica

Pesquisa Clínica, ensaio clínico ou estudo clínico são sinônimos utilizados para denominar quando uma investigação científica está sendo realizada envolvendo seres humanos, o antigo European Medicines Agency (EMA) define como pesquisa clínica “Qualquer investigação em seres humanos, objetivando descobrir ou verificar os efeitos farmacodinâmicos, farmacológicos, clínicos e/ou outros efeitos de produto(s) e/ou identificar reações adversas ao produto(s) em investigação com o objetivo de averiguar sua segurança e/ou eficácia” (EMEA, 1997).

De acordo com o documento das Américas de 2005, “os ensaios clínicos são necessários para descobrir novas respostas terapêuticas às doenças”. O grande progresso na farmacologia das últimas décadas só foi possível por meio da pesquisa científica, fundamentada em estudos conduzidos em seres humanos.

Desta forma, um ensaio clínico tem como objetivo “descobrir ou confirmar os efeitos e/ou identificar as reações adversas ao produto investigado e/ou estudar a farmacocinética dos ingredientes ativos, de forma a determinar sua eficácia e segurança” (OPAS - Organização Pan-Americana da Saúde, 2005).

A obrigatoriedade da realização de ensaios clínicos para obtenção de registro não é uma exclusividade do Brasil essa também é uma exigência de âmbito internacional.

A pesquisa clínica é classificada em 4 fases: I, II, III e IV, e deve estar fundamentada em experimentação prévia realizada em animais ou em outros modelos.

Fase I - Um estudo de fase I é o primeiro momento em que o produto investigacional é avaliado, e, por essa razão, esta fase tem como objetivo principal analisar a segurança desse

produto. O grupo de voluntários costuma ser pequeno, até 30, e costuma ser composto de adultos saudáveis (Brasil, 2014a).

Fase II – Nesse momento, o objetivo é avaliar a eficácia do produto investigacional e obter informações mais detalhadas sobre a segurança. O número de pacientes que participa desta fase é maior (70 - 100) (Brasil, 2014a).

Fase III - Nessa fase, o objetivo é avaliar eficácia e segurança no público alvo, aquele a que se destina o produto investigacional. O número de voluntários aumenta, chegando a milhares. Os resultados desse estudo, caso favoráveis ao produto, possibilita ao fabricante solicitar a obtenção de registro do produto (Brasil, 2014a).

Fase IV – Os estudos nessa fase ocorrem após a obtenção de registro e têm como finalidade acompanhar a utilização do produto em larga escala e o surgimento de novas reações adversas (Brasil, 2014a).

1.1.1 A história da Pesquisa Clínica

Já em 3.000 a.C., foi encontrado um papiro, no qual se propunha a comparação de duas técnicas de trepanação, o que, hoje, definimos como pesquisa clínica (Kesseiring, 2012).

Em 1906, após a publicação do livro “*Jungle*” por Upton Sinclair, que descreve as condições de insalubridade utilizadas no processamento da carne em Chicago, a população norte americana protesta e faz com que o Congresso, ainda naquele ano, crie a Lei “*Pure Food and Drug Act*” que estabelece a Farmacopeia Americana como padrão oficial nos Estados Unidos. Esta Lei obrigava a correta etiquetagem dos medicamentos com informação de seus ingredientes e permitia a retirada de produtos do mercado por adulteração ou problemas na rotulagem. Entretanto, ainda não eram exigidos testes de segurança e eficácia dos medicamentos antes de sua comercialização (Brasil, 2014b).

Em 1929, é criado o FDA (*Food and Drug Administration*), órgão federal responsável pela vigilância sanitária nos Estados Unidos.

O Congresso norte americano, após a morte de 107 pessoas que consumiram “*Strep Elixir*”, contendo sulfanilamida e dietilenoglicol, aprova em 1938, a Lei “*US Food, Drug and Cosmect Act*” e passa a exigir provas científicas de segurança para qualquer medicamento antes de sua comercialização, mas ainda não exige evidências científicas relacionadas à eficácia do produto (Kesseiring, 2012).

Apenas em 1947 foi elaborado o primeiro documento de caráter internacional, o Código de Nuremberg, que definiu normas para pesquisa clínica, ou seja, pesquisa envolvendo seres humanos. Esse documento foi elaborado por médicos dos Estados Unidos,

visando ao fornecimento de subsídios aos juízes do Tribunal de Nuremberg para os julgamentos dos chamados crimes contra a humanidade, os experimentos nazistas conduzidos nos campos de concentração. Além disso, esse documento tinha como propósito prevenir novas atrocidades (Castilho e Kalil, 2005).

Entre 1950 e 1960, na Europa, nos Estados Unidos e na América Latina, milhares de crianças nasceram com más formações congênitas. As mães haviam tomado um sedativo chamado Talidomida durante a gestação e, como consequência, as crianças nasceram com facomelia (má formação nos membros superiores). Esse evento motivou diversos países a criar, em 1962, leis que exigissem estudos de segurança e eficácia para cada novo medicamento antes de seu registro (Brasil, 2014b).

Além do Código de Nuremberg, tem-se como diretrizes e normas para pesquisa clínica a Declaração de Helsinki, elaborada pela Associação Médica Mundial, em junho de 1964, como uma declaração dos princípios éticos para pesquisas médicas que envolvessem seres humanos, incluindo material humano identificável e as informações relacionadas a este material (Castilho e Kalil, 2005).

A declaração de Helsinki introduziu conceitos, como, por exemplo, a avaliação do protocolo da pesquisa por um comitê de ética independente; o bem-estar do paciente é mais importante do que o benefício da ciência e da sociedade e o consentimento informado por escrito, entre outros (Kesseiring, 2012).

Mesmo após várias revisões, tendo sua última revisão ocorrida em Fortaleza em 2013, a declaração mantém-se com o nome de Declaração de Helsinki. O Brasil foi signatário somente até 2005, pois é contrário à realização de estudos que utilizam placebo quando existe tratamento eficaz.

Em 1996, com a intenção de criar um padrão de qualidade científica e evitar duplicação de trabalho em diferentes países do mundo, houve uma Conferência Internacional de Harmonização (ICH), com representantes das agências regulatórias e das companhias farmacêuticas dos Estados Unidos, Japão e Europa, contanto com observadores da Organização Mundial de Saúde (OMS). Em consequência desse esforço, surgiram as Diretrizes para Boas Práticas Clínicas, que “estabelecem uma série de critérios para planejamento, implementação, auditoria, conclusão, análise e relato de ensaios clínicos, de forma a assegurar sua confiabilidade” (OPAS, 2005).

A aderência a esses padrões garante que os princípios da Declaração de Helsinki sejam mantidos, como a segurança do paciente, por exemplo, e que os dados do estudo clínico sejam confiáveis (EMEA, 1997).

O impacto dessas regulações internacionais na pesquisa clínica é poder melhorar a qualidade da investigação clínica sob o ponto de vista ético e científico, criar padrões para os ensaios clínicos, facilitando o processo de globalização e a confiabilidade dos dados, e, conseqüentemente o desenvolvimento de novos medicamentos, com o objetivo de aumentar a expectativa e a qualidade de vida da população mundial.

1.1.2 Marcos legais da Pesquisa Clínica no Brasil

A primeira regulamentação em pesquisa clínica no Brasil foi publicada em 1988. A Resolução do CNS nº 01 de 14 de junho de 1988, teve como objetivo normatizar a pesquisa em saúde, apresentando aspectos éticos da pesquisa clínica com seres humanos. Porém, esse documento não foi implantado da forma desejada; acredita-se que o motivo seria a abordagem pouco abrangente nos aspectos éticos de pesquisa médica, de biossegurança e de Vigilância Sanitária (Castilho e Kalil, 2005).

O Brasil, fundamentado em documentos internacionais que emanaram declarações e diretrizes sobre pesquisas que envolvem seres humanos, publicou a Resolução do CNS nº196 em 10 de outubro de 1996. Esta Resolução tem como referenciais básicos de bioética, os princípios da autonomia, não maleficência, beneficência e justiça, visando a assegurar os direitos e deveres da comunidade, sujeitos de pesquisa e Estado (Brasil, 1996).

Através da Resolução CNS 196/1996, o Conselho Nacional de Saúde cria uma Comissão para Ética em Pesquisa, conhecida como CONEP (Comissão Nacional de Ética em Pesquisa), que é uma instância colegiada, de natureza consultiva independente de influências corporativas e institucionais, educativa, formuladora de diretrizes e estratégias no âmbito do CNS e de composição multi e transdisciplinar (Brasil, 2014c).

A CONEP é criada para avaliar os aspectos éticos das pesquisas que envolvem seres humanos com a missão de elaborar e atualizar diretrizes e normas para a proteção dos participantes de pesquisa, além de coordenar a rede de Comitês de Ética em Pesquisa (CEP) das instituições. A avaliação e acompanhamento pela CONEP ocorre quando há “os protocolos de pesquisa em áreas temáticas e especiais como: genética e reprodução humana; novos equipamentos; dispositivos para a saúde; novos procedimentos; população indígena, projetos ligados à biossegurança e como participação estrangeira”. Os protocolos que não se enquadram nesses critérios, serão avaliados apenas pelo CEP (Brasil, 2014c).

Com a publicação da Resolução CNS 196/1996, foram criados, também, os Comitês de Ética em Pesquisa, os CEPs. De acordo com essa Resolução, “toda pesquisa envolvendo seres humanos deverá ser submetida à apreciação de um CEP” (Brasil, 1996; Brasil, 2014c).

A atividade do CEP, que deve ser composto por um colegiado multi e interdisciplinar, é apreciar um protocolo de pesquisa para identificar conflitos de valores e analisar a eticidade da pesquisa, tendo como foco principal a proteção e dignidade do ser humano (Brasil, 2007).

Todos os ensaios clínicos são primeiramente avaliados por um CEP e, se necessário, pela CONEP, quando se enquadrar em um dos casos citados anteriormente. De acordo com as RDC nº 39, de 5 de junho de 2008 da Anvisa, que regulamenta a obtenção do Comunicado Especial Único para a realização de pesquisa clínica em território nacional e a RDC nº 36, de 27 de junho de 2012, que altera alguns artigos da RDC nº 39/2008, após a avaliação ética, “qualquer investigação em seres humanos, envolvendo intervenção terapêutica e diagnóstica com produtos registrados ou passíveis de registro, objetivando descobrir ou verificar os efeitos farmacodinâmicos, farmacocinéticos, farmacológicos, clínicos e/ou outros efeitos do(s) produto(s) investigado(s), e/ou identificar eventos adversos ao(s) produto(s) em investigação, averiguando sua segurança e/ou eficácia, que poderão subsidiar o seu registro ou a alteração deste junto à Anvisa, devem ser submetidos à aprovação pela Anvisa, para a obtenção do Comunicado Especial (CE) único para a realização de pesquisa clínica em território nacional.

Após dezesseis anos sendo referência para estudos clínicos, a Resolução CNS 196/1996 foi revogada pela Resolução CNS nº 466, de 12 de dezembro de 2012. Essa resolução continua considerando os documentos internacionais que deram origem às diretrizes para a pesquisa envolvendo seres humanos, mas acrescenta a Constituição Federal do Brasil. Outros documentos internacionais também passam a ser considerados como a Declaração Universal sobre o genoma humano, a Declaração Internacional sobre os dados genéticos humanos e a Declaração Universal sobre bioética e direitos humanos (Brasil, 2008; Franco, 2014).

Muitas foram as alterações e inclusões quando se comparam as Resoluções CNS 196/1996 e 466/2012, mas destaque-se as mais importantes.

A nova Resolução passa a ter vinte e cinco definições enquanto a anterior trazia dezesseis. As mais relevantes inclusões foram:

- Assentimento livre e esclarecido: anuência do participante de pesquisa, quer seja criança, adolescente ou legalmente incapaz. Importante é que esse assentimento seja realizado na medida da compreensão do participante e em suas singularidades;

– Assistência ao participante da pesquisa que pode ser integral quando “prestada para atender complicações e danos decorrentes, direta ou indiretamente, da pesquisa” e “assistência imediata quando for emergencial e sem ônus de qualquer espécie ao participante da pesquisa, em situações em que este dela necessite” (Brasil, 1996);

– Nova denominação para “sujeito de pesquisa”. Ele agora é chamado de participante de pesquisa, na qual o sujeito da pesquisa que se define como “indivíduo que, de forma esclarecida e voluntária, ou sob o esclarecimento e autorização de seu(s) responsável(is) legal(is), aceita ser pesquisado. A participação deve se dar de forma gratuita, ressalvadas as pesquisas clínicas de Fase I ou de bioequivalência” (Brasil, 1996);

– Complementação da definição para patrocinador, que era definido apenas como pessoa física ou jurídica que apoia financeiramente a pesquisa, mas a Resolução CNS 466/2012 incluiu a possibilidade de apoio mediante ações de financiamento, infraestrutura, recursos humanos ou apoio institucional.

Outra alteração bastante importante foi a definição do TCLE. A Nova Resolução CNS 466/2012 o define como “processo de consentimento livre e esclarecido” e não mais apenas como um termo, mas também um processo que envolve “todas as etapas a serem necessariamente observadas para que o convidado a participar de uma pesquisa possa se manifestar, de forma autônoma, consciente, livre e esclarecida”. Tal modificação torna responsabilidade do pesquisador o momento, o local e a condição mais adequada para realização do esclarecimento e, também, a responsabilidade de informar e esclarecer o participante na pesquisa de forma clara e acessível, considerando fatores, como cultura, idade e condição socioeconômica, além da responsabilidade de conceder tempo adequado para que o convidado reflita e decida se quer participar da pesquisa (Brasil, 1996).

1.2 Ética na Pesquisa Clínica

Levando em consideração os aspectos abordados nos tópicos anteriores e de acordo com o Documento das Américas de 2005, surge a necessidade da padronização dos métodos utilizados na condução de um ensaio clínico como padrões e aspectos que garantam tanto a solidez científica quanto a solidez ética do estudo.

Os ensaios clínicos possuem o objetivo de obter evidências quanto à eficácia e à segurança de produtos, mas os princípios éticos baseados primariamente na Declaração de Helsinki devem ser a base para a aprovação e condução dos ensaios clínicos, tendo os três princípios éticos básicos, quais sejam, o respeito pelas pessoas, a beneficência e a justiça para condução do estudo. Para garantir os princípios éticos, o Documento das Américas cria o

Comitê de Ética Independente (CEI) que tem como responsabilidade a avaliação da pesquisa biomédica para ajudar a salvaguardar a dignidade, os direitos, a segurança e o bem-estar de todos os participantes de pesquisa atuais e em potencial, com atenção especial aos estudos que envolvem pessoas vulneráveis. CEI, no Brasil, denomina-se CEP (Comitê de Ética em Pesquisa).

O Conselho Nacional de Saúde cria o Conselho Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) e o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) determinando que toda e qualquer pesquisa realizada com seres humanos seja submetida ao Sistema CEP/CONEP para sua apreciação. Esse sistema “utiliza mecanismos, ferramentas e instrumentos próprios de inter-relação, num trabalho cooperativo que visa, especialmente, à proteção dos participantes de pesquisa do Brasil, de forma coordenada e descentralizada por meio de um processo de acreditação” (Brasil, 2012b).

Em uma pesquisa clínica, na qual o ser humano é o participante da pesquisa, o Sistema CEP/CONEP deve atentar para questões éticas ao avaliar o projeto, como: 1) consentimento do participante; 2) manutenção da privacidade das informações do participante; 3) aprovação pela comunidade. De acordo com a Resolução CNS 466/2012, “Quando, no interesse da comunidade, houver benefício real em incentivar ou estimular mudanças de costumes ou comportamentos, o protocolo de pesquisa deve incluir, sempre que possível, disposições para comunicar tal benefício às pessoas e/ou comunidades”.

Avalia-se também “a relevância da questão científica, a relação entre o benefício da informação que será obtida com a pesquisa e o risco do sujeito e a qualidade científica da proposta para responder as questões levantadas” (Castilho e Kalil, 2005).

Como conceito, participante da pesquisa é aquele que “de forma esclarecida e voluntária ou sob esclarecimento e autorização de seus responsáveis legais aceita ser pesquisado” (Brasil, 2012b).

O pesquisador ou pessoa delegada por ele deverá esclarecer o convidado a participar da pesquisa de forma a prestar as informações “utilizando-se das estratégias mais apropriadas à cultura, faixa etária, condição socioeconômica e autonomia” destes convidados. Neste momento, é feita a leitura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), que é um documento no qual explicar-se-á o objetivo do estudo, de que forma o participante da pesquisa irá contribuir, se algum procedimento invasivo ou medicamento será realizado e quais os riscos e benefícios de sua participação. Tão importante quanto essas informações, é garantir a plena liberdade ao participante da pesquisa de recusar-se a participar ou retirar seu consentimento a qualquer momento sob nenhuma pena. Deve-se também, garantir o sigilo e privacidade deste participante durante todas as fases da pesquisa (Brasil, 2012b).

A assinatura do TCLE é a “anuência do participante da pesquisa e/ou de seu representante legal, livre de vícios (simulação, fraude ou erro), dependência, subordinação ou intimidação, após esclarecimento completo e pormenorizado sobre a natureza da pesquisa, seus objetivos, métodos, benefícios previstos, potenciais riscos e o incômodo que esta possa acarretar” (Brasil, 2012b).

Em se tratando de armazenamento de material biológico, de acordo com a Resolução CNS 466/2012, deve-se atender aos fundamentos éticos. Entre eles estão: “utilizar o material biológico e os dados obtidos na pesquisa exclusivamente para a finalidade prevista no seu protocolo, ou conforme o consentimento dado pelo participante da pesquisa e prever procedimentos que assegurem a confidencialidade e a privacidade do sujeito de pesquisa”. Este consentimento deve ser dado pelo participante, isso quer dizer que essa informação deve estar contida no TCLE.

Entretanto, os detalhes para regulamentar o armazenamento e utilização de material biológico humano no âmbito de projetos de pesquisa foi estabelecido, inicialmente em 2005 com a publicação da Resolução CNS 347/2005, que foi revogada pela Resolução CNS 441/2011, a qual está em vigor até hoje. O CNS entendeu que por se tratar de um tópico de grande importância para o desenvolvimento das ciências da saúde e, por isso, de grande valia, era preciso regulamentar o armazenamento correta deste material.

Logo após a publicação da Resolução CNS 441/2011, o Ministério da Saúde publicou a Portaria nº 2.201/2011 que Estabelece as Diretrizes Nacionais para Biorrepositório e Biobanco de Material Biológico Humano com Finalidade de Pesquisa e complementa a Resolução CNS 441/2011.

Até o momento, não existem leis específicas no Brasil sobre o armazenamento e utilização do material biológico humano em pesquisa, e essa ausência fragiliza o controle do CNS e do Poder Executivo Federal em relação à manipulação de amostras biológicas oriundas de pesquisa envolvendo seres humanos. Por este motivo, a Resolução CNS 441/2011 e a Portaria nº 2.201/2011 são de grande importância para a regulamentação desta atividade, sobretudo, quando se considera a constituição e o funcionamento de locais de armazenamento desse material com fins de pesquisa (Marodin et al, 2013).

1.3 Diretrizes Éticas para Armazenamento de Amostras Biológicas

Em um estudo clínico, o Pesquisador Responsável determina, em protocolo clínico, quantas amostras biológicas do participante de pesquisa devem ser coletadas e quais os

ensaios deverão ser realizados para que seja possível responder aos objetivos do estudo clínico. A análise deste material biológico é fundamental para avaliar a segurança e eficácia dos produtos em investigação.

O armazenamento destas amostras biológicas pode acontecer durante a execução do estudo, onde o Pesquisador Responsável opta por aguardar a última coleta de sangue para enviar todas as amostras sorológicas para os laboratórios que procederão com as análises em uma única remessa ou, uma outra situação, são as amostras de memória (*back up*) que podem ser produzidas para armazenamento e serem retestadas caso necessário, como confirmação de um resultado, por exemplo. Em ambos os casos, é necessário que o pesquisador defina no protocolo do estudo o que se pretende com as amostras biológicas e, também, solicite consentimento do participante da pesquisa através do TCLE.

Conforme a figura 1-1, o material biológico é coletado nos centros de pesquisa, armazenado no Biorrepositório ou Biobanco e, depois, enviado para os laboratórios para análises e resultados. Os resultados destas análises responderão às perguntas do protocolo de pesquisa.



Figura 1-1. Fluxo das Amostras Biológicas (Adaptado de U.S. Department of Health & Human Services. 2014).

O armazenamento das amostras biológicas só poderá ocorrer se previsto em protocolo de estudo, TCLE e autorizado pelo CEP.

De acordo com a Resolução CNS 441/2011 e com a Portaria nº 2.201/2011, há duas definições para o local de armazenamento de amostras biológicas, Biobanco ou Biorrepositório.

Biobanco: coleção organizada de material biológico humano e informações associadas, coletada e armazenada para fins de pesquisa, conforme regulamento ou normas

técnicas, éticas e operacionais pré-definidas, sob responsabilidade e gerenciamento institucional, sem fins comerciais.

Biorrepositório: coleção de material biológico humano, coletado e armazenado ao longo da execução de um projeto de pesquisa específico, conforme regulamento ou normas técnicas, éticas e operacionais pré-definidas, sob responsabilidade institucional e sob gerenciamento do pesquisador, sem fins comerciais.

1.3.1 Premissas da Resolução CNS 441, de 12 de maio de 2011

O CNS, por meio da Resolução CNS 441/2011, aprova as “diretrizes para análise ética de projetos de pesquisas que envolvam armazenamento de material biológico humano ou uso de material armazenado em pesquisas anteriores” e determina que “sempre que houver previsão de armazenamento de material biológico humano, no País ou no exterior, visando à possibilidade de utilização em investigações futuras devem ser apresentados (...):

- I. Justificativa quanto à necessidade e oportunidade para utilização futura;
- II. Consentimento do sujeito de pesquisa, autorizando a coleta, o depósito, o armazenamento e a utilização do material biológico humano;
- III. Declaração de que toda nova pesquisa a ser realizada com o material armazenado será submetida para aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) institucional e, quando for o caso, da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP);
- IV. Regulamento aprovado pela instituição depositária destinado à constituição e ao funcionamento do banco de material biológico humano.

Com relação ao Regulamento da área de armazenamento de amostras biológicas, exigido pela Resolução CNS 441/2011, quando o local for considerado Biobanco, segundo as definições trazidas anteriormente, o Regulamento corresponderá ao seu protocolo de desenvolvimento, necessário para credenciamento do Biobanco e deverá ser apreciado e aprovado pelo CEP institucional ou indicado e, após aprovação, será analisado pela CONEP para receber o parecer final. O Biobanco, após credenciamento, estará sujeito à inspeção sanitária pelos órgãos competentes (Brasil, 2011a).

Em se tratando de um Biorrepositório, a Resolução CNS 441/2011, diz que “as condições associadas ao armazenamento de material biológico humano devem ser explicitadas no Projeto de Pesquisa respectivo, devendo seu Regulamento ser apreciado pelo CEP institucional ou por CEP indicado pela CONEP (...)”.

Para respeitar as questões éticas, só é possível o armazenamento de amostras biológicas após consentimento do participante de pesquisa. A cada projeto de pesquisa o TCLE deve se referir à coleta, ao depósito, ao armazenamento, à utilização e ao descarte do material biológico. O projeto deve ser submetido, juntamente com o protocolo clínico e outras documentações, ao CEP para ser avaliado em relação às questões éticas.

No caso de um Biorrepositório, as amostras biológicas têm sua utilização autorizada através do consentimento do participante de pesquisa via TCLE, mas a autorização vale apenas para as análises previstas em protocolo do projeto de pesquisa ao qual esse TCLE se refere. Na intenção de utilizar essas amostras biológicas em novas pesquisas, é necessário enviar para o CEP uma justificativa para utilização do material, TCLE específico para nova pesquisa ou solicitação de sua dispensa quando fundamentada a impossibilidade de obtenção do consentimento específico para a nova pesquisa. Caberá ao CEP autorizar ou não a utilização das amostras biológicas (Brasil, 2011a).

Em um Biobanco, a autorização do participante de pesquisa para o armazenamento por tempo indeterminado e a utilização de seu material biológico em estudos ainda não definidos também é concedida através do TCLE, mas este termo deve ser específico para o Biobanco e não, necessariamente, relacionado ao estudo em que o participante está incluído (Brasil, 2011a).

O período de armazenamento de amostras biológicas variará de acordo com a definição em que se enquadrar o local de armazenamento das amostras. Uma vez a área sendo classificada como Biobanco, o prazo para armazenamento é indeterminado ou até que o material se apresente viável, fazendo-se necessário um controle de qualidade afim de garantir a confiabilidade do material biológico a ser utilizado nas pesquisas (Marodin et al, 2013).

Caso a área seja um Biorrepositório, o tempo de armazenamento, se justificado, deve estar de acordo com o cronograma do estudo, previsto no Protocolo da pesquisa em questão e pode ser autorizado pelo CEP por até 10 anos (Brasil, 2011a).

Caso seja necessário ampliar o período de armazenamento, uma justificativa deverá ser elaborada e encaminhada para o CEP juntamente com o relatório das atividades de pesquisa que serão desenvolvidas com o material durante o período solicitado. Somente com a autorização do CEP, o armazenamento poderá prosseguir (Brasil, 2011a).

Após o prazo autorizado para armazenamento do material, as amostras podem, entre outras opções, serem descartadas. Para tal procedimento, a Resolução CNS 441/2011 exige que a confidencialidade e a autonomia do participante de pesquisa sejam respeitadas.

Cabe ressaltar que a qualquer momento o participante de pesquisa pode retirar o consentimento de armazenamento e utilização do material biológico e, de acordo com a Resolução CNS 441/2011, esta amostra biológica deverá ser devolvida para o mesmo.

Essas principais diferenças entre Biobanco e Biorrepositório estão apresentadas na Tabela 1-1.

Tabela 1-1 Diferenças entre Biorrepositório e Biobanco

	BIORREPOSITÓRIO	BIOBANCO
TCLE	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Específico para cada pesquisa; ✓ Novas Pesquisas: justificativa, novo TCLE ou dispensa. 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Específico para armazenamento em Biobanco.
Regulamento	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Específico para cada pesquisa; ✓ Aprovado pela Instituição depositária; ✓ Aprovação do CEP. 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Corresponde ao Protocolo de Desenvolvimento; ✓ Parte da documentação para credenciamento do Biobanco; ✓ Analisado e aprovado pela CONEP.
Tempo de Armazenamento	<ul style="list-style-type: none"> ✓ De acordo com cronograma; ✓ Por até 10 anos. 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Indeterminado; ✓ De acordo com a viabilidade do material.

1.3.2 Premissas da Portaria nº 2.201, de 14 de setembro de 2011

A Portaria nº 2.201/2011 foi redigida em paralelo à elaboração da Resolução CNS 441/2011 e publicada um pouco depois do mesmo ano. Ambos os documentos estão em vigor e se complementam. Não há nenhuma divergência entre eles; a diferença é que a Portaria é um pouco mais completa, uma vez que aborda alguns pontos não relacionados na Resolução CNS 441/2011.

Nos tópicos abaixo serão abordados os itens não contemplados da Resolução CNS 441/2011.

- Diferente da Resolução CNS 441/2011, a Portaria 2201/2011, em seu Art.10, traz um ponto importante quando diz que “O Biorrepositório e o Biobanco devem adotar um conjunto de práticas, equipamentos e instalações voltado à prevenção, minimização ou eliminação de riscos inerentes às atividades de pesquisa, visando à saúde humana, à preservação do meio ambiente e à qualidade dos resultados”, na qual fica explícito que “a utilização comercial e o patenteamento de material biológico humano armazenado em Biorrepositório ou Biobanco são vedados, nos termos da legislação vigente” (Brasil, 2011b).
- Em relação ao Biobanco, essa Portaria descreve o conteúdo do Protocolo de Desenvolvimento que deve conter:
 - I - Procedimentos Operacionais Padrão (POPs) aplicáveis ao material biológico humano armazenado;
 - II – TCLE específico para o Biobanco;
 - III - Termo de Responsabilidade Institucional (TRI) e;
 - IV - Regimento Interno do Biobanco (RIB).

Além disso, o Protocolo de Desenvolvimento do Biobanco deve conter “a descrição das políticas de segurança para os sistemas de acesso às amostras armazenadas no Biobanco e às informações associadas, com níveis de permissão diferenciados e formas de evitar, por meio de processos de codificação e decodificação, a identificação do sujeito da pesquisa por pessoal não autorizado”.

Esse protocolo também deve descrever a política de utilização do material biológico armazenado com objetivo de evitar o esgotamento desnecessário das amostras, garantindo o uso dessas amostras para fins sociais e científicos (Brasil, 2011b).

- O Art. 12 da Portaria 2.201/2011 proíbe a utilização comercial do material biológico armazenado. Entretanto, Em seu Art.28, Capítulo IV, sessão III, permite o ressarcimento dos gastos de manutenção do Biobanco conforme citação: “As despesas inerentes à coleta, processamento e armazenamento das amostras são passíveis de ressarcimento, ao Biobanco, pelo pesquisador interessado no uso do material biológico humano”.
- O Art. 29. Capítulo IV, sessão III prevê o direito da instituição responsável pelo Biobanco de receber os dados gerados a partir da utilização das amostras cedidas aos pesquisadores com a finalidade de ampliar o conjunto de informações associadas a estas amostras. A Portaria nº 2.201/2011 também define que,

quando a transferência de um material biológico e suas informações associadas for feita a um pesquisador, este procedimento deve ser formalizado por meio do Termo de Transferência de Material Biológico (TTMB).

- A instituição responsável pelo Biobanco deve apresentar, no prazo estabelecido em resolução do CNS sobre material biológico humano, relatório de atividades ao Sistema CEP/CONEP, no qual conste o número de sujeitos incluídos no período e a relação de pesquisas que utilizaram amostras biológicas.

1.4 Armazenamento das amostras biológicas

Um Biorrepositório ou um Biobanco devem prover de espaço físico adequado para armazenar, as amostras biológicas, de forma que garanta sua conservação. Deve ser um local organizado, com suporte técnico necessário para gerenciar, conservar e transferir o material biológico, devendo o pesquisador agir de acordo com as normas de qualidade que garantam a confiabilidade das amostras biológicas a serem utilizadas nas pesquisas clínicas, preferencialmente, através de um sistema dinâmico de gerenciamento dessas amostras. Todos esses parâmetros são fundamentais e devem ser considerados para a criação de uma área de armazenamento de amostras biológicas, mas sempre seguindo com muito rigor os preceitos éticos (Martínez et al 2012; Marodin et al, 2013).

Do ponto de vista funcional, tanto o Biorrepositório como o Biobanco devem cumprir seu propósito: receber amostras biológicas e garantir seu armazenamento adequado (Martínez et al 2012).

No capítulo 1.3, página 24 conceituou-se Biorrepositório e Biobanco e evidenciaram-se suas diferenças de acordo com os documentos nacionais que regem sobre amostras biológicas oriundas de estudos clínicos. Entretanto, essa diferenciação não acontece em outros lugares do mundo (Brasil, 2009).

Como exemplo temos o manual “*Biobanks for Europe*”, que diferencia dois tipos de Biobanco: um para grande escala que, pela definição, seriam Biobancos “usados para projetos de pesquisas prospectivas e longitudinais” e enquadrar-se-iam como Biobanco pela resolução brasileira. Por sua vez, o Biobanco definido como de pequena escala pelo “*Biobanks for Europe*”, estabelecido para projetos de pesquisa específicos, entender-se-ia Biorrepositório. Desta forma, entende-se que a área física de um Biorrepositório e de um Biobanco deve seguir as mesmas especificações em relação à edificação. Ou seja, a área de um Biobanco e de um Biorrepositório deve ter os mesmos cuidados em relação à biossegurança, aos controles de

temperatura e ao acesso, ao gerenciamento de dados, e necessitaria da mesma infraestrutura e equipamentos.

Contudo, não existem no Brasil leis, resoluções ou guias que definam os critérios e orientem como devem ser seguidos para estruturação da área física de um Biorrepositório/Biobanco. A Resolução CNS 441/2011 e a Portaria nº 2.201/2011, em vigor, estabelece diretrizes nacionais para Biorrepositórios e Biobancos, mas não abordam essas questões estruturais, restringindo-se a questões éticas, como segurança, confidencialidade e autonomia do participante de pesquisa (Brasil, 2009).

Portanto, na ausência de uma regulamentação específica para Biobancos e Biorrepositórios, existe uma orientação para adotar o que está preconizado na RDC 33/2006, resolução que regulamenta o funcionamento do Banco de Células e dos Tecidos Germinativos (BCTG), e que, acredita-se, estar mais próximo dos requisitos que seriam necessários para a área de armazenamento de amostras biológicas (Brasil, 2009).

1.4.1 RDC/ANVISA nº 33, de 17 de fevereiro de 2006

A RDC 33/2006, lei que regulamenta o funcionamento técnico dos BCTG, foi aprovada pela ANVISA no exercício de suas competências, e identificou a necessidade de “garantir padrões técnicos e de qualidade em todo o processo de obtenção, transporte, processamento, armazenamento, liberação, distribuição, registro e utilização de células e tecidos germinativos com fins terapêuticos reprodutivos”.

Dentre os objetivos da RDC, está o de “garantir a disponibilidade de células e tecidos germinativos provenientes de doação voluntária e anônima para fins terapêuticos de terceiros ou para manutenção da capacidade reprodutiva do próprio doador, com qualidade e segurança.” (Brasil, 2006).

Nos itens que se seguem, abordar-se-ão requisitos definidos pela RDC 33/2006 que, também, poderiam ser utilizados em uma área destinada para a construção de Biorrepositório ou Biobanco.

1.4.1.1 Manual Técnico Operacional

A Resolução CNS 441/2011 e a Portaria nº 2.201/2011 preconizam que tanto o Biobanco quanto o Biorrepositório devem ter um regulamento ou normas técnicas, éticas e operacionais pré-definidas, mas não definem qual conteúdo desse regulamento. Avaliando-se a RDC 33/2012, o item que mais se aproximaria do objetivo do regulamento é o manual

técnico operacional. De acordo com a RDC 33/2012, o manual técnico operacional deve conter com detalhes todos os POPs, como, por exemplo procedimentos técnicos operacionais para transporte, processamento, armazenamento, liberação, descarte, registro, entre outros que se julguem necessários. Esse manual também deverá apresentar a matriz de atribuições e responsabilidades dos profissionais para cada procedimento, descrever normas de biossegurança, condutas frente às não conformidades, e, por último, o armazenamento de material biológico de participante de pesquisa deve respeitar as questões éticas. Portanto, deve ser abordada em um capítulo neste manual, citando a Resolução CNS 441/2011 e a Portaria nº 2.201/2011, esclarecendo quais são os motivos do armazenamento deste material biológico.

1.4.1.2 Recursos humanos

A área de instalação do Biorrepositório ou Biobanco deve ter um responsável técnico com formação de nível superior na área da saúde ou ciências biológicas. Além do responsável técnico, outros profissionais de nível médio com formação na área laboratorial ou afins, são necessários para a operacionalização do local. É necessário que esses profissionais tenham capacitação comprovada para atuar na área (Brasil, 2006).

1.4.1.3 Infraestrutura

1.4.1.3.1 Área física

Com relação à infraestrutura, a RDC 33/2006 estabelece que a RDC/ANVISA nº 50, de 21 de fevereiro de 2002 deve ser atendida, já que é ela que determina as Normas para Projetos Físicos de Estabelecimentos Assistenciais de Saúde.

Além de seguir as especificações da RDC 50/2002, exige-se que a área seja de uso e acesso exclusivo para a finalidade e que seus ambientes permitam uma circulação com fluxo adequado (Brasil, 2006).

A área prevista na RDC 50/2002 mais próxima às características da área para um Biorrepositório ou Biobanco seria a destinada para hemoterapia e hematologia, que possui uma área de estocagem de hemoderivados. Para esse local, a RDC 50/2002 determina que deve haver 2m por *freezer* e, também, um *layout* da área, discriminando os equipamentos.

O Guia para uso de material biológico humano em pesquisa (*Guide for the Research Use of Human Biological Specimens*) da UCSF também aponta a importância de espaço

suficiente para abertura de portas dos *freezers* e, também, espaço para os procedimentos operacionais, como recebimento, armazenamento, registro das informações e transferências das amostras.

Outro ponto, não menos importante, é a previsão de um sistema elétrico de emergência, previsto pela RDC 50/2002. Além disso, para os *freezers*, é necessário um sistema de alarme *in loco* e remoto, capaz de alertar a equipe responsável pela área a qualquer momento, 24 horas por dia, 7 dias na semana em caso de a temperatura atingir grau fora dos padrões estipulados (Brasil, 2002; UCSF, 2005)

A RDC 33/2006 preconiza parâmetros de controle de temperatura do ambiente para quando o material armazenado estiver sob congelamento igual ou inferior a 135°C negativos. Em se tratando de amostras biológicas para estudos clínicos, a temperatura de armazenamento não é inferior a 90° C negativos, portanto, não se enquadrariam neste requisito. Entretanto, de acordo com o fabricante dos *freezers*, a temperatura do local deve ser controlada para melhor funcionamento dos equipamentos (*Thermo Scientific*, 2011).

De acordo com o manual do fabricante de *Ultrafreezers*, para que os equipamentos tenham um bom desempenho e cumpram o que se propõem, a temperatura da área não deve ser superior a +25°C.

1.4.1.3.2 Sistema informatizado de gerenciamento de amostras biológicas

Um Biorrepositório ou Biobanco de sucesso deve contar com um sistema informatizado de gerenciamento efetivo para registrar, controlar e rastrear as operações de recepção, armazenamento e distribuição das amostras biológicas (UCSF, 2005).

O material biológico deve ser armazenado em um local fixo, pré-determinado, que permita a sua localização com facilidade, rapidez e segurança. Vale ressaltar a importância de um local em um *freezer* exclusivo para amostras com problemas, como duplicidade, contaminação e outros motivos (Brasil, 2006).

Com relação à identificação da amostra, a RDC 33/2006 solicita uma identificação numérica ou alfanumérica que acompanhe o material durante o armazenamento, transporte, descongelamento, realização de testes, a fim de possibilitar sua identificação em todos estes processos. Essa identificação deve ser feita com etiquetas resistentes a baixas temperaturas e impermeáveis. Essa numeração pode ser fornecida pelo sistema ou nele inserida no momento do recebimento da amostra.

1.4.1.3.3 Controle de temperatura de armazenamento das amostras biológicas

O armazenamento em grande quantidade de amostras biológicas implica desafios técnicos, logísticos e éticos de grande complexidade, desde a obtenção do consentimento do participante da pesquisa até o momento em que a área de destino assegure que as amostras estarão armazenadas de forma adequada e sob condições normais, o que permitirá resultados comparáveis e de confiança (Martínez et al 2012).

Procedimentos de tomada de temperatura periódica dos *freezers* devem ser cumpridos. O indicado é avaliar a temperatura a cada oito horas, registrando em documento próprio. Aqueles equipamentos que tiverem registrador automático devem passar por revisão preventiva periodicamente. Os registros de temperatura devem ser armazenados e revisados por uma pessoa qualificada (Brasil, 2006).

Os equipamentos devem ter alarmes e estes devem ser testados periodicamente, no mínimo a cada três meses, devendo haver um procedimento escrito, definindo a conduta a ser tomada em relação ao armazenamento das amostras, para o caso de falta de energia ou defeito nos equipamentos de armazenamento (Brasil, 2006).

1.4.1.3.4 Registros e arquivos

Por se tratar de uma área de armazenamento de amostras biológicas de estudos clínicos e as regulamentações éticas exigirem privacidade e confidencialidade dos dados do participante de pesquisa, documentos, como a aprovação ética do protocolo e os TCLEs deverão ficar guardados em locais trancados e com acesso restrito. Portanto, devem ser arquivados juntamente aos outros documentos da pesquisa (UCSF, 2005).

Documentos específicos da área, como registros referentes ao transporte, recebimento, distribuição, temperatura dos *freezers*, manual técnico operacional, certificação de treinamento nos procedimentos da área e outros que se façam necessários, devem ser arquivados, preferencialmente, em papel e meio eletrônico (Brasil 2006; UCSF 2005).

1.4.1.3.5 Equipamentos de Proteção Individual

É previsto pela RDC 33/2006 vestuários de barreira que, para a área de um Biorrepositório ou Biobanco, entende-se como Equipamento de Proteção Individual (EPI). Esses equipamentos seriam jupon e luva para temperaturas negativas.

1.4.1.3.6 Sistema de Gestão de Qualidade

O Biorrepositório ou Biobanco deve manter um Sistema de Gestão da Qualidade. Esse sistema deve estar documentado, ser de conhecimento do pessoal administrativo e técnico-científico e deve incluir: a) elaboração e revisão periódica dos POPs, que constam no manual técnico-operacional; b) treinamento periódico de pessoal; c) auditorias internas periódicas para verificar conformidade com as normas técnicas; d) procedimentos para detecção, registro, correção e prevenção de erros e não conformidades; e) cumprimento das normas de biossegurança; f) sistema de avaliação e controle de insumos, materiais e equipamentos (Brasil, 2006).

1.4.1.3.7 Biossegurança

Biossegurança, de acordo com a Anvisa, “é a condição de segurança alcançada por um conjunto de ações destinadas a prevenir, controlar, reduzir ou eliminar riscos inerentes às atividades que possam comprometer a saúde humana, animal e o meio ambiente”. Algumas premissas da Comissão Interna de Biossegurança do Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos Bio-Manguinhos/Fiocruz, para avaliação de áreas para armazenamento de material biológico em *freezers* -80°C, são as seguintes: (1) Sinalização de risco biológico com o nome e contato do responsável pela área; (2) Acesso controlado à área; (3) Área deve possuir armários exclusivos para guarda de EPI; (4) Instalação de equipamento para higienização das mãos; (5) Presença de lixeiras brancas com simbologia para risco biológico; (6) Paredes, tetos e pisos devem ser lisos, com cantos arredondados, com acabamentos impermeáveis permitindo a fácil limpeza e desinfecção; (7) Recomenda-se que os *freezers* estejam ligados a um gerador de energia de emergência (Neves et al. 2007; Correa et al, 2011).

1.5 Gerenciamento de Risco à Qualidade (GRQ)

Gerenciamento de Risco à Qualidade, de uma maneira proativa, identifica e controla questões que interferem ou poderão interferir na qualidade do produto. De acordo com o Guia do ICH Q9, Gerenciamento de Risco, quando aplicado, garante a qualidade do produto. O Gerenciamento de Risco também atua melhorando as tomadas de decisão caso apareça um problema na qualidade (ICH Q9, 2005).

O Gerenciamento de Riscos a Qualidade (GRQ) é uma abordagem sistêmica de identificação e análise, controle, comunicação e revisão dos riscos a qualidade de um produto farmacêutico. Pode ser aplicada a todas as etapas do ciclo de vida do produto, incluindo desenvolvimento, produção e descontinuidade.

Os dois princípios básicos do Gerenciamento de Riscos a Qualidade são: a) a avaliação do risco deve ser baseada no conhecimento científico e estar prioritariamente relacionada com a proteção ao usuário; b) o nível de esforço, formalidade e documentação do processo de gerenciamento de determinado risco deve ser proporcional ao nível deste risco (ICH Q9, 2005).

Como definição de risco, entende-se que é a combinação da probabilidade de ocorrência e da severidade de um determinado dano (ICH Q9, 2005).

A premissa para entender a importância do gerenciamento de risco à qualidade (GRQ), é entender que a qualidade do produto deve ser mantida durante todo seu ciclo de vida, e, para este trabalho, o produto é a amostra biológica.

O GRQ é um processo sistemático para acesso, controle, comunicação e revisão dos riscos à qualidade do produto durante todo o ciclo de vida inclusive o armazenamento de amostras biológicas (Biobanco ou Biorrepositório) oriundo dos estudos clínicos (ICH Q9, 2005).

Um diagrama muito utilizado como modelo para gerenciamento de risco está demonstrado na Figura 1-2.

Para iniciar um processo de GRQ, é preciso fazer uma Avaliação de Risco. Esta etapa é dividida em 3 fases: identificação do risco, análise do risco e classificação do risco. A Avaliação de Risco é quando se inicia um processo de avaliação de possibilidades de erros, qual seria a probabilidade de ocorrência, e qual a gravidade do problema caso aconteça. Para essa análise, utilizam-se ferramentas escolhidas de acordo com a situação (ICH Q9, 2005).

Após feita a Avaliação de Risco, inicia-se a fase de controle de risco. Neste momento, baseando-se nos resultados da etapa anterior, avalia-se se os riscos encontrados seriam aceitáveis e que medidas tomar-se-iam para reduzi-los ou eliminá-los (ICH Q9, 2005).

A revisão dos riscos deverá ter uma frequência proporcional à severidade do risco. É o momento de avaliar se as medidas propostas e implantadas foram satisfatórias, se houve

mudança no processo que afetaria o risco e se há o surgimento de novos riscos (ISO 31000, 2009).



Figura 1-2 Visão geral de um típico processo de gerenciamento de risco da qualidade. (Extraído do ICH Q9, 2005).

1.5.1 Ferramentas de análise de risco

O processo de avaliação de riscos pode ser conduzido em vários graus de profundidade e detalhamento, podendo utilizar um ou muitos métodos que vão do simples ao complexo. Em muitos casos, existe a necessidade de combinação desses métodos, que chamamos de ferramentas (ABNT, 2012).

As ferramentas de análise de risco não são aplicáveis em todas as situações; faz-se necessário que, antes de iniciar a Análise de risco, observe-se qual o processo mais adequado. As ferramentas mais utilizadas na análise de risco são: (1) ferramentas básicas (Mapeamento de processos, Fluxogramas, Ishikawa, *Check list*); (2) Análise de Modo e Efeitos de Falha (*Failure Mode Effects Analysis – FMEA*); (3) Análise de Modo, Efeito e Criticidade de Falha (*Failure Mode, Effects and Criticality Analysis – FMECA*); (4) Análise de Árvore de Falhas (*Fault Tree Analysis – FTA*); (5) Análise de Perigos e Pontos Críticos de Controle (*Hazard*

Analysis and Critical Control Points – HACCP); (6) Análise de Perigos de Operabilidade (*Hazard Operability Analysis – HAZOP*); (7) Análise Preliminar de Risco (*Preliminary Hazard Analysis – PHA*) (ICH Q9, 2005).

Além dessas, uma ferramenta de análise de risco também bastante utilizada, mas não citada no ICH Q9 é a E Se (*What If*).

1.5.1.1 Métodos Básicos de Gerenciamento de Risco

São técnicas simples utilizadas para estruturar o gerenciamento de risco através da organização de dados. São elas: mapeamento de processos, fluxogramas, diagrama de Ishikawa e *check list* (ICH Q9, 2005).

1.5.1.2 Análise de Modo e Efeito de Falha (*Failure Mode Effects Analysis – FMEA*)

O FMEA prevê uma avaliação dos potenciais modos de falha e seus prováveis efeitos nos resultados ou no desempenho do produto. Uma vez que os modos de falha estão estabelecidos, a redução de risco pode ser utilizada para eliminar, conter, reduzir ou controlar as falhas potenciais (ICH Q9, 2005).

O FMEA é uma ferramenta poderosa que possibilita a análise de processos complexos através da divisão desses processos em etapas mais manejáveis, facilitando a identificação dos modos de falha, dos fatores que levam às possíveis falhas e dos prováveis efeitos.

Para uma eficaz análise de risco em áreas de equipamentos e instalações, a ferramenta mais adequada é a FMEA. No entanto, essa ferramenta também pode ser utilizada para analisar uma fabricação e o seu efeito sobre o produto ou processo (ICH Q9, 2005).

1.5.1.3 Análise de Modo, Efeito e Criticidade de Falha (*Failure Mode, Effects and Criticality Analysis - FMECA*)

O FMECA é uma extensão do FMEA com o objetivo de acrescentar a investigação o grau de severidade das consequências, suas respectivas probabilidades de ocorrência e sua detectabilidade. Utilizando essa ferramenta, é possível identificar ações preventivas adicionais que poderão ser mais apropriadas para minimizar os riscos (ICH Q9, 2005).

As áreas de potencial uso desta ferramenta são indústrias farmacêuticas e riscos associados a processo de fabricação. O resultado de FMECA é uma pontuação de risco

relativo de cada modo de falha, e que se utiliza para classificar os modos em função dos riscos relativos (ICH Q9, 2005).

1.5.1.4 Análise de Árvore de Falhas (*Fault Tree Analysis – FTA*)

O FTA assume a falha da funcionalidade de um produto ou processo. Este método permite avaliar as falhas individualmente ou combinando múltiplas causas de falha. Os resultados são apresentados em forma de árvore de falha, utilizando “E” ou “OU” para combinar os modos de falha (ICH Q9, 2005).

Esta ferramenta pode ser utilizada para estabelecer o caminho até a causa-raiz da falha. Por ser uma ferramenta visual, pois representativa dos modos de falha, é uma ferramenta que pode ser utilizada para gerenciamento de risco e desenvolvimento de monitoramento de programas (ICH Q9, 2005).

1.5.1.5 Análise de Perigos e Pontos Críticos de Controle (*Hazard Analysis and Critical Control Point – HACCP*)

O HACCP é uma ferramenta sistemática com o objetivo de garantir a qualidade, confiança, e segurança. É uma estrutura que utiliza princípios técnicos e científicos para analisar, avaliar, prevenir e controlar o risco. A HACCP consiste em 7 passos: (1) análise de perigos e identificação de medidas preventivas para cada etapa do processo; (2) determinação dos pontos críticos; (3) definição dos limites críticos; (4) estabelecimento de um sistema para monitorar os pontos críticos de controle; (5) definição de ações corretivas para quando o monitoramento indicar que os pontos críticos não estão sob controle; (6) desenvolvimento de um sistema para verificação do desempenho de HACCP e (7) estabelecimento de um sistema de manutenção dos registros (ICH Q9, 2005).

A ferramenta do HACCP pode ser utilizada para identificar e gerenciar os riscos associados a perigos físicos, químicos e biológicos, desde que haja profundo conhecimento do produto e do processo, para uma adequada identificação dos pontos críticos de controle (ICH Q9, 2005).

1.5.1.6 Análise de Perigos de Operabilidade (*Hazard Operability Analysis – HAZOP*)

A ferramenta do HAZOP é baseado na teoria que assume que os riscos são causados por desvios no desenho ou intenção de operação. É uma técnica sistemática de

“*brainstorming*” para identificar os perigos, na qual se utilizam palavras guias como: não, mais, parte de e outras. O resultado de uma análise HAZOP é uma lista de operações críticas para o gerenciamento de riscos (ICH Q9, 2005).

1.5.1.7 Análise Preliminar de Risco (*Preliminary Hazard Analysis – PHA*)

O método do PHA é uma ferramenta amplamente utilizada para identificar e classificar os possíveis riscos em um sistema pela análise prévia dos perigos, situações perigosas e eventos que possam futuramente afetar atividades, utilidades, produtos ou sistemas. A PHA utiliza a experiência e conhecimento para analisar as situações (ICH Q9, 2005).

Ela não exclui a necessidade de outros tipos de avaliações de riscos. Ao contrário, é uma precursora de outras análises.

A metodologia do PHA consiste em: (1) identificação das possibilidades do risco acontecer, (2) avaliação qualitativa da extensão da possibilidade do dano à saúde, (3) classificação relativa do perigo, usando uma combinação de severidade e probabilidade de ocorrência e 4) a identificação de possíveis medidas corretivas (ICH Q9, 2005).

1.5.1.8 E Se (*What if*)

Apesar desta ferramenta não ser abordada no Guia ICH Q9, vem sendo bastante utilizada para determinar os perigos de um processo de análise de risco.

A ferramenta “*What if*”, em português “E se”, é um método estruturado para um “*brainstorm*” no qual se busca determinar o que daria errado e assim, julgar a causa e consequência de um perigo identificado (Dougherty, 1999). O método é recomendado como um primeiro passo para a identificação de perigos gerais sendo, portanto, considerado como um procedimento preliminar para a realização de um estudo de análise de riscos mais detalhado.

Para a realização de uma análise utilizando essa ferramenta, o primeiro pré-requisito é uma equipe multidisciplinar com conhecimento sobre o processo e devida experiência. A experiência no assunto, erros passados e potenciais problemas que poderiam acontecer dão à análise uma realidade maior (Dougherty, 1999).

O segundo pré-requisito é coletar as informações necessárias. A realização desta análise não é possível em um processo desconhecido. É necessário que todos os integrantes do “*brainstorm*” conheçam muito bem o assunto. Além disso, documentos, como procedimentos

operacionais e diagramas são fundamentais para nortear os questionamentos “E se”. Sem esses documentos, a análise não pode ser iniciada (Dougherty, 1999).

Segundo Dougherty (1999), as perguntas “E se” podem ser formuladas em torno de erros humanos, transtornos de processo e falhas de equipamento. Tais erros e falhas seriam considerados durante as operações normais de produção, durante a construção, bem como durante atividades de manutenção.

As perguntas podem abordar qualquer uma das seguintes situações:

- O não cumprimento dos procedimentos ou procedimentos seguidos incorretamente;
- Procedimentos incorretos ou procedimentos mais recentes não utilizados;
- Operadores desatentos ou operador não treinado;
- Erros de falha de equipamento;
- Instrumentação descalibrada;
- Falhas das utilidades, como energia, vapor e gás;
- Influências externas, como clima, vandalismo e fogo;
- Combinação de eventos, tais como múltiplas falhas de equipamentos.

O objetivo de se aplicar o GRQ é garantir a qualidade da amostra biológica de tal forma que, ao ser analisada, não haverá vieses nos resultados decorrentes do armazenamento. Por isso, uma das ferramentas acima será escolhida para que esses riscos possam ser definidos, avaliados e tratados quando necessário.

1.6 Gerenciamento da qualidade das amostras Biológicas

O objetivo primário de um Biorrepositório ou Biobanco não é meramente armazenamento, mas também o de distribuir amostras biológicas conservadas de forma a garantir a qualidade das informações a elas associadas para as pesquisas. A qualidade das amostras biológicas é crucial para o sucesso em termos de viabilidade e reprodutibilidade de métodos imunobiológicos, bioquímicos, moleculares e para confiabilidade dos resultados de estudos clínicos. (Chaigneau et al. 2007).

Portanto, o local físico escolhido para este armazenamento deve ter uma estrutura, organização, procedimentos estabelecidos, funcionários dedicados e seu Regulamento elaborado e aprovado conforme a característica da área, Biobanco ou Biorrepositório (Souza, 2012).

O objetivo principal de uma área dedicada ao armazenamento de amostras biológicas é atrasar o processo de degradação, para isso é necessária a uniformidade da manutenção de temperatura (Hall e Chaffey, 2014).

Entretanto, o controle de temperatura durante o armazenamento das amostras biológicas não é o único fator de interferência na qualidade do material. Segundo Chaigneau, (2007), variações biológicas e pré-analíticas estão diretamente relacionadas a qualidade das amostras.

A variação pré-analítica pode ser classificada como associada a fatores relacionados ao paciente, ao espécime e à amostra, exemplificados na Tabela 1-1.

Tabela 1-2 Fatores de variação pré-analítica (Adaptado de Chaigneau et al. 2007).

Associado ao Paciente	Associado a Espécime	Associado a Amostra
Tempo	Tipo de Espécime	Tipo de Amostra
Exercício	Sítio de Coleta	Hemólise
Álcool	Tempo de Torniquete	Bilirrubinemia
Ingestão Alimentar	Tipo do Tubo para Coleta	Lipidemia
Medicação	Aditivo do Tubo	Diluição
	Tempo de contato com Coágulo	Calor
	Transporte	Células sanguíneas
	Centrifugação	Tubo de aliquotagem
		Armazenamento:
		Tempo entre aliquotagem e congelamento
		Temperatura de armazenamento e protocolo
		Duração do armazenamento
		Número de ciclos de descongelamento-congelamento

De acordo com a Tabela 1-2, fatores que interfeririam na qualidade da amostra, relacionados ao armazenamento são: (1) tempo entre aliquotagem e congelamento; (2) temperatura de armazenamento e protocolo; (3) duração do armazenamento e (4) número de ciclos de descongelamento-congelamento.

De acordo com os autores, fatores relacionados ao espécime, como a coleta, centrifugação, segregação (aliquotagem) e transporte também interferem na qualidade da amostra biológica e, conseqüentemente, na validade dos resultados laboratoriais (Chaigneau et al. 2007).

Portanto a área destinada para a construção do Biobanco ou Biorrepositório não se limita apenas a guarda da amostra biológica, mas também a um local para manipulação deste material, um laboratório com nível de biossegurança II ou III, variando de acordo com os patógenos manuseados (Paoli,2005).

Entretanto, apesar de autores como Chaigneau e colaboradores (2007) e Paoli (2005) ressaltarem a importância dos profissionais responsáveis pela coleta, transporte e processamento serem os mesmos pelo armazenamento e conservação, a área de

armazenamento de amostras biológicas de estudos clínicos proposta nesta dissertação não dispõe de um laboratório para realização dos procedimentos pré analíticos associados a espécime. Para estes casos, Paoli (2005) recomenda que procedimentos padronizados sejam estabelecidos de forma a assegurarem que a amostra biológica será coletada, identificada, transportada, processada e aliqüotada corretamente.

Caberia ao responsável pelo local de armazenamento das amostras biológicas elaborar estes procedimentos para garantir a qualidade do armazenamento, considerando as boas práticas clínicas, laboratoriais e de biossegurança (Ashton-Prolla, 2009).

Esses procedimentos variarão de acordo com cada análise realizada com aquele material. Por exemplo, estudos mostram que marcadores micromoleculares, como aminoácidos, sódio e colesterol não sofrem variação mesmo após 30 ciclos de descongelamento-congelamento. Por outro lado, hormônios como estradiol e prolactina não são mais estáveis após 3 anos de conservação em temperatura de -80°C . Isso quer dizer que pode haver uma regra geral de armazenamento que englobe, com segurança, todos os ensaios laboratoriais previstos de acordo com os protocolos clínicos, mas haverá especificidades, como quantidade de descongelamento ou volume restante das amostras, que irão variar de ensaio para ensaio e, por isso, a importância de procedimentos estabelecidos para cada análise (Chaigneau et al. 2007).

Para tanto, o autor Paoli (2005) recomenda que cada pesquisador ou laboratório responsável pela análise defina os parâmetros que devem ser seguidos em relação a coleta, transporte, processamento e armazenando para que os procedimentos possam ser escritos e seguidos, contribuindo para a manutenção da qualidade da amostra biológica.

1.7 Justificativa

Desde 2005, o Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos Bio-Manguinhos/Fiocruz realiza estudos clínicos através de sua Assessoria Clínica (ASCLIN). Para a avaliação dos mesmos, é necessária a obtenção de um grande quantitativo de amostras biológicas, que, até pouco tempo, eram armazenadas nos respectivos laboratórios que procediam as análises laboratoriais, inclusive em laboratórios do próprio Instituto. Porém, desde 2011 a ASCLIN, já tentando se adequar à Resolução 347/2005, iniciou um levantamento geral do quantitativo e procedência dessas amostras, além disso, identificou quais seriam os próximos estudos para planejar um espaço físico adequado para o armazenamento de todo material biológico, respeitando-se as BPCs, os aspectos éticos e regulatórios referentes às questões relacionadas à qualidade do material.

Corroborando com o processo de adequação da ASCLIN, em janeiro de 2014, uma carta circular nº. 014/2014 CONEP/CNS/GB/MS, enviada pela CONEP aos CEPs, recomendava que nenhum protocolo clínico de instituição sem regularização de seu Biobanco fosse analisado, uma vez que a Resolução CNS 441/2011 estabeleceu um período de dois anos para que as todas as instituições se adequassem.

Diante do exposto, tornou-se real a necessidade de um procedimento operacional padrão que estabeleça e regule a adequação da área de armazenamento de amostras clínicas, para o cumprimento das normas ética e regulatória (Resolução CNS 441/2011 e Portaria MS 2201/2011), permitindo, assim, a continuidade dos estudos clínicos desenvolvidos em Bio-Manguinhos.

Dentre as diferentes ações propostas para o cumprimento regulatório surgiu o tema deste trabalho “Estabelecimento das condições de armazenamento de amostras biológicas provenientes de estudos clínicos desenvolvidos pelo Instituto Bio-Manguinhos” com o intuito de preencher uma lacuna importante ao fornecer as informações necessárias aos profissionais envolvidos no monitoramento do armazenamento das diferentes amostras dos Biorrepositórios da
Instituição.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Estabelecer as condições de armazenamento das amostras biológicas provenientes dos estudos clínicos realizados pelo Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos Bio-Manguinhos/Fiocruz, considerando-se diretrizes e normas de funcionamento, bem como padrões éticos e legais aplicáveis ao armazenamento e segurança das amostras.

2.2 Objetivos específicos

- Realizar levantamento bibliográfico dos preceitos legais e éticos para criação de área específica para armazenamento de amostras biológicas provenientes de estudos clínicos;
- Estabelecer requerimentos técnicos operacionais para área de armazenamento de amostras biológicas provenientes de estudos clínicos, através de um procedimento operacional padrão (POP);
- Implantar sistema informatizado de gerenciamento de amostras biológicas de estudos clínicos;
- Estabelecer procedimentos operacionais padrões (POP) dos processos envolvidos na área de armazenamento de amostras biológicas de estudos clínicos;
- Realizar análise de risco à qualidade da área de armazenamento de amostra biológica, aplicando a metodologia;
- Elaborar Regulamento da área para sua regularização, de acordo com a Resolução CNS 441/2011 e Portaria 2201/2011.

3 METODOLOGIA

3.1 Coleções

As amostras biológicas foram produtos de estudos clínicos conduzidos pela ASCLIN. Com base em um levantamento realizado nos protocolos clínicos de estudos já finalizados, em andamento ou que ainda serão iniciados, identificaram-se as amostras que possuíam protocolo clínico e TCLE que mencionavam o armazenamento de material biológico.

Foram listados doze estudos clínicos que atendem esses critérios de armazenamento. A Tabela 3-1 apresenta quais os estudos que possuem amostras biológicas que foram produzidas, estão previstas e que constituirão as coleções da área de armazenamento proposta.

Para cada análise prevista em protocolo a ser realizada com a amostra biológica, uma alíquota foi ou será produzida. Essa quantidade representa o número total de alíquotas produzidas. Em algum momento esse total poderá ficar armazenado na área de guarda proposta neste trabalho, uma vez que este local também pode ser intermediário entre a coleta do material no centro de pesquisa e as análises laboratoriais. Mas para todos os estudos clínicos é previsto uma alíquota extra (*back up*), nomeada como memória ASCLIN, que ficará permanentemente armazenada neste local até o período previsto no cronograma no estudo específico. Ao todo, o total de alíquotas *back up* previstas são 44.430 (quarenta e quatro mil quatrocentos e trinta). Todo esse material é oriundo de coleta de sangue venoso.

Essas amostras foram produzidas em momentos distintos, uma vez que cada estudo clínico tem um período e local de condução diferente e específico. A condição da coleta de cada amostra biológica não é exatamente igual, isso porque os profissionais responsáveis pela atividade de coleta não são os mesmos, porém possuem formação técnica específica e são treinados por uma única equipe que define os padrões para este procedimento, propiciando uma padronização.

A definição do volume a ser coletado e aliquotado foi feita pelo pesquisador responsável em protocolo clínico e este considerou as necessidades de cada laboratório analítico. Entretanto, a equipe da área de armazenamento preferiu estipular um volume

mínimo, de 200 uL, para as alíquotas em conjunto com os laboratórios analíticos mais frequentemente utilizados para avaliação do material proveniente de estudos clínicos.

A determinação de condições de armazenamento também foi definida pelos laboratórios analíticos, e também, em acordo entre a equipe da área e os laboratórios, convencionou-se que esta temperatura seria de -70°C .

Baseado nessas informações planejou-se a aquisição de seis *freezers* de temperatura ultrabaixa (-86°C) para serem os depósitos das amostras biológicas.

Tabela 3-1 Previsão de Amostras Biológicas para armazenamento na Plataforma de Biorrepositórios.

Estudo Clínico	Fase	Tipo de amostra biológica	Temperatura conservação	Ano de recebimento no repositório	Número total de alíquotas produzidas	Número de alíquotas <i>back up</i> (memória ASCLIN) para reteste
Biofármaco alfapeginterfero na 2b	II/III	Soro Sangue total Plasma	-70°C	2014/2017	13320	6660
Kit diagnóstico HIV criança	IV	Soro Plasma	-70°C	2015/2018	200	200
Kit diagnóstico Sífilis	IV	Soro Plasma	-70°C	2014/2015	2160	1080
Vacina Febre Amarela duas doses	III	Soro Plasma	-70°C	2015	4400	2750
Vacina Febre Amarela Criança	IV	Plasma	-70°C	2015	200	100
Vacina Dupla Viral	I	Soro	-70°C	2015	960	480
Vacina Dupla Viral	II/III	Soro	-70°C	2016	27600	13800
Vacina Meningocócica B	II	Soro	-70°C	2013	840	280
Vacina Meningocócica C	I	Soro	-70°C	2014	1560	240
Vacina Meningocócica C	III	Soro	-70°C	2016	58500	9000
Vacina Tríplice Viral	III	Soro	-70°C	2012	1440	480
Vacina Tríplice Viral	III	Soro	-70°C	2015	23400	9360

3.2 Requerimentos técnicos operacionais

3.2.1 Infraestrutura e instalações

Foi realizado um levantamento da infraestrutura considerando as orientações da RDC 33/2006 e da ISBER (2012) em relação a: (1) Temperatura Ambiente da área; (2) Fluxo e Circulação de ar; (3) Iluminação; (4) Piso; (5) Energia de Emergência; (6) Controle de Acesso à área; (7) Sistema de Segurança; (8) Plano de Contingência.

3.2.2 Gerenciamento de Amostra

No primeiro momento foi elaborada uma planilha em Plataforma Excel em substituição ao livro de registro de controle de amostras biológicas.

Foi criada uma planilha para cada estudo clínico com as seguintes informações:

- Data de recebimento da amostra na Plataforma;
- Número de Identificação da amostra;
- Local de destino da amostra;
- Número do Freezer em que a amostra será armazenada;
- Identificação do Prateleira, Rack, Gaveta, Caixa e Posição da amostra;
- Data de saída (data em que foi enviada para o laboratório para análise ou descarte);
- Local de Envio;
- Motivo do envio;
- Responsável pela liberação da amostra;
- Observações.

Para garantir a rastreabilidade das amostras biológicas, um sistema de gerenciamento foi customizado junto à equipe da divisão de Tecnologia da Informação (TI). Foi feito um levantamento prévio junto ao técnico de TI a fim de avaliar a existência na Unidade de um sistema que poderia ser customizado de forma a atender todas as necessidades da área de armazenamento de amostra biológica. Desta forma, não houve gastos com compra de novos sistemas, e a customização pode começar imediatamente; a manutenção e possíveis melhorias poderão ser realizadas pela própria equipe de TI, não caracterizando custo à Unidade, além de

contribuir para agregar maior conhecimento aos técnicos de TI que participaram desse processo.

O processo foi dividido em: (1) Identificação de um sistema na Unidade que pudesse ser adaptado conforme as necessidades da área de armazenamento das amostras biológicas; (2) Reuniões periódicas com técnicos da equipe TI para definição das necessidades da área; (3) Reuniões de acompanhamento das adequações solicitadas; (4) Validação do sistema de gerenciamento de amostras.

Após a identificação de um sistema existente na Unidade com possibilidades de customização, realizaram-se reuniões junto aos técnicos da equipe de TI para a definição do objetivo, metas e requisitos do sistema.

O objetivo definido foi desenvolver uma ferramenta onde foi possível realizar o controle de consumo, movimentação, organização e localização das amostras com detalhes de cada ação.

Como metas, o sistema deve ser capaz de:

- Cadastrar o tipo de material;
- Cadastrar os locais de destinos;
- Cadastrar os locais onde são realizados os estudos;
- Cadastrar os estudos realizados;
- Cadastrar os recipientes para armazenamento das amostras;
- Cadastrar os tipos de depósitos;
- Cadastrar os elementos de depósito;
- Cadastrar os depósitos para o armazenamento das amostras;
- Associar o tipo de depósito com os elementos de depósitos;
- Associar o sangue com os determinados recipientes;
- Associar o sangue com os determinados tipos de depósitos;
- Registrar as entradas de amostras em seus respectivos lotes;
- Movimentar os lotes;
- Emitir relatórios de depósitos e ocupações;
- Emitir relatórios de Históricos de ocupações;
- Controlar os usuários de acesso ao sistema;
- Controlar os perfis de acesso;
- Cadastrar os responsáveis pelas ações dos lotes de amostras e
- Visualização de logs e auditorias.

Os requisitos são divididos em funcionais e não funcionais. Os requisitos funcionais foram aqueles definidos de acordo com as necessidades da área de armazenamento de amostras biológicas, apresentados na Tabela 3-2.

Tabela 3-2 Requisitos para customização do sistema de gerenciamento de amostras biológicas.

Número de ordem	Tipo do Requisito	Requisito – Descrição
RF001 Liberar Acesso	Acesso	O sistema deve apresentar dois campos antes de liberar o acesso ao sistema. Um campo o usuário deve digitar o seu login, e no outro a sua senha. Caso o usuário erre a senha, o sistema deverá emitir um aviso de erro de senha e avisar que após 3 tentativas o login ficará bloqueado por 5 minutos. Nesta tela o sistema deve apresentar também a possibilidade do usuário recuperar a sua senha automaticamente, utilizando o email previamente cadastrado. O usuário utilizara o link de atalho “Esqueci minha senha”, na tela de login.
RF002 Montar Menu	Acesso	O sistema deverá montar o menu de acordo com o perfil do usuário. Telas que o usuário não tem acesso.
RF003 Tipo de Material	Cadastros	O sistema deve habilitar o grid com todos os tipos de materiais previamente cadastrados, e possibilitar a inclusão de novos tipos, assim como a alteração e a exclusão de tipos já cadastrados, desde que eles não estejam sendo usados em outros registros. O sistema deve apresentar os campos “Nome” e “Ativo”. Os campos obrigatórios devem estar destacados.
RF004 Local de Destino	Cadastros	O sistema deve habilitar o grid com todos os Locais de Destinos previamente cadastrados, e possibilitar a inclusão de novos locais, assim como a alteração e a exclusão de locais já cadastrados, desde que eles não estejam sendo usados em outros registros. O sistema deve apresentar os campos “Nome”, “Observação” e “Ativo”.
RF005 Local de Estudo	Cadastros	O sistema deve habilitar o grid com todos os Locais de Estudos previamente cadastrados, e possibilitar a inclusão de novos locais, assim como a alteração e a exclusão de locais já cadastrados, desde que eles não estejam sendo usados em outros registros. O sistema deve apresentar os campos “Nome”, “Observação” e “Ativo”.
RF006 Estudo	Cadastros	O sistema deve habilitar o grid com todos os Estudos previamente cadastrados, e possibilitar a inclusão de novos estudos, assim como a alteração e a exclusão de estudos já cadastrados, desde que eles não estejam sendo usados em outros registros. Quando houver a necessidade de uma nova inclusão ou alteração de registro, o sistema deve apresentar os

		campos “Início do Estudo”, “Quantidade de Sujeito”, “Quantidade de Coleta por Sujeito”, “Locais de Destinos”, “Locais de Estudos”, “Observação” e “Ativo”. Através do estudo é informado se a data da coleta será controlada por “Registro de amostras” ou “Alíquotas”.
RF007 Recipiente	Cadastrros	O sistema deve habilitar um grid com os recipientes previamente cadastrados e permitir a inclusão de novos recipientes, assim como a alteração e exclusão dos registros já cadastrados, desde que não estejam associados a outros registros. O sistema deve apresentar os campos “Nome”, “Descrição”, “Observação” e “Ativo”
RF008 Tipo de Depósito	Cadastrros	O sistema deve habilitar um grid com os tipos de depósitos já cadastrados e possibilitar a inclusão de novos tipos, assim como a alteração e exclusão dos tipos previamente cadastrados, desde que o registro não esteja associado a outros registros. O sistema deve apresentar os campos “Nome”, “Observação” e “Ativo”.
RF009 Elemento de Depósito	Cadastrros	O sistema deve habilitar um grid com os elementos de depósitos já cadastrados e possibilitar a inclusão de novos elementos, assim como a alteração e exclusão dos elementos previamente cadastrados, desde que o registro não esteja associado a outros registros. O sistema deve apresentar os campos “Nome”, “Matriz”, “Quantidade de Linhas”, “Quantidade de Colunas” e “Ativo”.
RF010 Depósito	Cadastrros	O sistema deve habilitar um grid com os depósitos já cadastrados e possibilitar a inclusão de novos depósitos, assim como a alteração e exclusão dos depósitos previamente cadastrados, desde que o registro não esteja associado a outros registros. O sistema deve apresentar os campos “Nome”, “Matriz”, “Quantidade de Linhas”, “Quantidade de Colunas” e “Ativo”.
RF011 Tipo de Depósito x Elemento de Depósito	Associações	O sistema deve habilitar o grid com todos os tipos de depósito cadastrados e possibilitar a alteração da associação com os elementos de depósito e exclusão dos responsáveis já cadastrados, desde que eles não estejam sendo usados em outros registros.
RF012 Tipo de Material x Tipo de Depósito	Associações	O sistema deve habilitar o grid com todos os relacionamentos entre Tipo de Material e tipo de depósito, e possibilitar a inclusão de novos relacionamentos, assim como a alteração e a exclusão dos já cadastrados, desde que eles não estejam sendo usados em outros registros. Quando houver a necessidade de uma nova inclusão ou alteração de registro, o sistema deve apresentar os campos “Tipo de Material”, “Tipo de Depósito”.
RF013 Registrar Amostras	Movimentação	O sistema deve habilitar o grid com todas as Amostras já registradas com as últimas movimentações. Ele deve possibilitar a inclusão de novas produções, e também

		<p>alterar ou excluir uma amostra registrada, desde que o registro não esteja associado a outro registro.</p> <p>O sistema deve apresentar os campos “Estudo”, “Tipo de Material”, “Data de Recebimento”, “Responsável”, “Data da Coleta”, “Recipiente”, “PID/Nº Coleta”, “Prioridade”, “Volume”, “ID de Alíquota”, “Data Validade”. Após o usuário cadastrar todas as informações, ele pode alocar a Amostra e o sistema deve mostrar os depósitos disponíveis para as alíquotas, e o usuário deve escolher o depósito e a localização dentro do depósito.</p> <p>Emitir comprovante alocação.</p>
RF014 Transferir e Consumir	Movimentação	<p>O sistema deve habilitar o grid com todas as amostras já cadastradas, e possibilitar a transferência e o consumo da amostra no estoque.</p> <p>Se for uma transferência, o sistema deve apresentar os depósitos onde esse lote está armazenado, para o usuário poder escolher quais itens serão transferidas, e escolher também a nova localização.</p> <p>Se for um consumo, o sistema deve apresentar os depósitos onde esse lote está armazenado, para o usuário escolher quais itens serão consumidos.</p>
RF015 Depósito e Ocupações	Relatórios	<p>O sistema deve habilitar o grid com todos os depósitos cadastrados. Ao escolher um depósito, o sistema deve mostrar a estrutura do depósito, e o usuário deve escolher a matriz que ele deseja visualizar. Após a escolha, o sistema deve mostra a matriz, e em cada célula devem aparecer às informações do lote (Alíquota, PID/Nº Coleta, Estudo, Tipo de Material, Prioridade, Volume, Validade, Data Recebimento e Data coleta). O sistema deve exibir um ícone para a exportação para pdf.</p>
RF016 Histórico de Ocupação	Relatórios	<p>O sistema deve habilitar os filtros “Tipo de Movimentação, Período, Alíquota, PIN/Nº da Coleta, Estudo, Depósito e Local de Destino”. Após o usuário escolher os filtros, o sistema deve mostrar as informações de cada Amostra: Data, Usuário, Responsável, Tipo de Movimentação, Localização anterior, Localização nova e justificativa.</p> <p>Emitir histórico e impressão em formato PDF.</p>
RF017 Usuário	Segurança	<p>O sistema deve habilitar o grid com todos os usuários cadastrados, e possibilitar a inclusão de novos usuários, assim como a alteração e a exclusão de usuários já cadastrados, desde que eles não estejam sendo usados em outros registros.</p> <p>O sistema deve apresentar os campos “Nome”, “Email”, “Login”, “Perfil” e “Acesso Bloqueado”. A senha é gerada de forma automática e enviada para o e-mail do usuário.</p>
RF018 Perfil	Segurança	<p>O sistema deve habilitar o grid com todos os perfis cadastrados, e possibilitar a inclusão de novos perfis, assim como a alteração e a exclusão dos já</p>

		<p>cadastrados, desde que eles não estejam sendo usados em outros registros.</p> <p>Quando houver a necessidade de uma nova inclusão ou alteração de registro, o sistema deve apresentar os campos "Nome", "Ativo" e a relação de menus disponíveis. Ao lado de cada menu, deve vir a opção "L" (Leitura), "G" (Gravação), "E" (Exclusão), ou seja, a permissão que cada perfil terá, para cada item do menu.</p>
RF019 Responsável	Segurança	<p>O sistema deve habilitar o grid com todos os responsáveis cadastrados e possibilitar a inclusão de novos responsáveis, assim como a alteração e exclusão dos responsáveis já cadastrados, desde que eles não estejam sendo usados em outros registros. O sistema deve apresentar os campos "Nome" e "Ativo".</p>
RF020 Auditoria	Segurança	<p>O sistema deve habilitar os filtros com o período inicial e final, a ação, o usuário, a classe, o atributo e o ID da entidade, para o usuário escolher um ou mais campos antes de gerar as informações.</p> <p>Após o usuário clicar em avançar, o sistema deve apresentar as informações referentes aos filtros escolhidos pelo usuário, mostrando o tipo de ação executada, a data, o usuário que realizou a ação. Se a ação for uma exclusão ou inclusão o sistema deve mostrar também a chave do registro e a descrição. Se for uma alteração, o sistema deve mostrar o valor anterior e o novo valor do campo.</p>
RF021 Home	Menu Topo	<p>O sistema deve exibir o Dashboard com as informações "Últimas Movimentações", "Amostras Alocadas", "Depósitos Ocupados" e "Amostras Vencidas".</p>
RF022 Meus dados	Menu Topo	<p>O Sistema deve exibir os dados de cadastro do usuário, informando os campos "Perfil", "Nome", "E-mail" e "Login". Também apresentará a opção para o usuário alterar a senha, caso necessário. O Usuário também terá acesso à visualização da data para expirar a senha.</p>
RF023 Histórico de Acesso	Menu Topo	<p>O sistema deve habilitar um grid com os acessos realizados</p> <p>O sistema deve apresentar os campos "Nome", "Usuário", "Data do Login", "IP", "data do Logout" e "Ação".</p>
RF024 Ajuda	Menu Topo	<p>Acesso ao Manual do sistema para ajudar nas operações do Gerenciamento de Amostras.</p>

O SGA foi desenvolvido na Plataforma .NET da Microsoft, em C# através da IDE Visual Studio e seu banco de dados é o SQL SERVER 2008 da Microsoft.

3.2.3 Procedimento Operacional Padrão (POP)

Para a elaboração dos procedimentos, primeiramente, confeccionaram-se os fluxogramas das atividades essenciais da Plataforma de Biorrepositórios. Estes fluxogramas foram importantes para ilustrar as etapas de cada processo, facilitando a construção do POP. Com base neste instrumento, elaboraram-se os POPs de acordo com as instruções estabelecidas no POP nº 6812, revisão 01 “Procedimento Operacional Padrão, Instrução de Trabalho, Manual, Programa, Plano, Plano Mestre de Validação, Ficha de informação e segurança de produto, Protocolos de Validação, Qualificação e Estudo Clínico”, que tem como objetivo estabelecer os itens necessários para a elaboração dos documentos internos citados no título do POP.

O POP nº6812 determina que todo procedimento operacional padrão deve seguir uma estrutura definida e a ordem dos itens não pode ser alterada. Estes itens são:

- Alterações;
- Objetivos;
- Campo de Aplicação;
- Siglas;
- Referências;
- Definições;
- Responsabilidades;
- Pré-requisitos;
- Procedimento;
- Relação de cópias distribuídas;
- Treinamento;
- Anexos;
- Folha de Aprovação.

Os POPs elaborados são relacionados as seguintes atividades da área:

- Verificação dos *freezers*;
- Recebimento e armazenamento s amostras biológicas;
- Envio das amostras biológicas para os laboratórios analíticos;
- Utilização da pia seca localizada na área;

- Reetiquetagem das amostras biológicas;
- Plano de Contingência da área;
- Diretrizes e normas de funcionamento da área.

Os POPs foram elaborados e revisados pela equipe multidisciplinar envolvida com a área de armazenamento de amostras biológicas que é constituída por sete colaboradores, sendo três enfermeiras, um biólogo, um acadêmico de biologia e duas técnicas em análise clínica. Esta equipe é responsável pela manutenção e organização da área onde as amostras ficam armazenadas, elaboração e revisão dos POPs e discussão e revisão de protocolos clínicos e TCLE dos estudos que pretendem ter amostras armazenadas.

3.3 Regulamento

O Regulamento da área de armazenamento de amostras biológicas foi elaborado a partir da experiência de outras Instituições. Adequou-se o Regulamento compartilhado pela Unidade Fiocruz Bahia (Centro de Pesquisas Gonçalo Muniz) às necessidades da Assessoria Clínica de Bio-Manguinhos. O documento foi composto pelos seguintes elementos:

1. Capa;
2. Objetivo;
3. Campo de Aplicação;
4. Definições;
5. Responsabilidades;
6. Pré-requisitos;
7. Procedimentos;
8. Referências.

Seguindo as determinações da Resolução CNS 441/2011 e da Portaria Nº 2.201/2011, a cada novo estudo clínico o Regulamento é elaborado a partir do modelo determinado.

3.4 Ferramenta da qualidade

3.4.1 Fluxogramas

Para conhecer melhor os processos envolvidos em uma área de armazenamento de amostra biológica de estudos clínicos, elaboraram-se fluxogramas destes processos que

serviram como base para a elaboração dos POPs. Tanto o fluxograma como os POPs serviram como documentos-base para a aplicação da ferramenta de GRQ, E Se? (*What If*).

Os fluxogramas foram elaborados através do programa Bizagi, com o auxílio de colaboradores da área de estatística da ASCLIN e revisados por todos os envolvidos Plataforma de Biorrepositórios. Entre esses colaboradores, contou-se com biólogos, acadêmicos em biologia, técnicos em análises clínicas e enfermeiras.

Os elementos foram utilizados de acordo com a descrição apresentada na Tabela 3-3.

Tabela 3-3 Principais elementos utilizados na elaboração do Fluxograma.

Elementos	Significado
	Simboliza que o início de um processo.
	Simboliza o fim de um processo.
	Fluxo de sequência – é usado apenas para mostrar a ordem em que as atividades serão executadas em um processo.
	Simboliza uma mensagem chega de um participante e aciona o início do processo.
	Um momento ou ciclo específico podem ser definidos para iniciar o processo.
	Usado para criar caminhos dentro do fluxo de trabalho. Neste instante, apenas um caminho poderá ser seguido. Também conhecido como momento de decisão.
	Simboliza que dois caminhos poderão seguir em paralelo.
	Prevê a utilização de sistema informatizado.
	Representa a atividade a ser executada.
	É a representação de documentos e formulários que são usados e atualizados durante a execução do processo.

3.5 Ferramenta de Gerenciamento de Risco à Qualidade (GRQ)

3.5.1 Ferramenta escolhida: “E Se” (*What if*)

Para a análise de risco à qualidade, utilizou-se a ferramenta “*What if*”, com o objetivo de apontar os riscos presentes na área de armazenamento de amostras biológicas. Essa análise abordou questões de infraestrutura, equipamentos, biossegurança e processos.

Através da técnica do questionamento “E se?” (*What if*) seis tabelas foram elaboradas com os perigos identificados, suas causas, consequências e quais seriam as recomendações para evitar tais perigos (Tabela 4-1).

Tabela 3-4 E se? (*What if*). (Adaptado de Lemes, 2014).

E se? (<i>What if</i>)				
Atividade	E se?	Causas	Consequências	Recomendações

A coluna “Atividades” foi preenchida com cada atividade ilustrada no fluxograma a ser avaliado, por exemplo, no fluxograma “recebimento de amostras biológicas” a atividade de solicitar o carro com 24 horas de antecedência é uma atividade necessária para a realização correta deste fluxo. A coluna seguinte foi preenchida com o questionamento do grupo multidisciplinar sobre o que aconteceria se algo desse errado em relação àquela atividade. Depois, o motivo que levaria a esse acontecimento e suas consequências foram apontadas e, por último, quais foram as recomendações do grupo para que os riscos fossem evitados.

O *brainstorm* foi realizado entre os integrantes da equipe da Plataforma de Biorrepositórios, constituída por enfermeiros, biólogos, acadêmicos de biologia e técnicos em análise clínica, avaliando cada etapa ilustra no fluxograma e considerando lições aprendidas com outros projetos.

3.6 Busca bibliográfica

Foi realizada busca bibliográfica, de forma qualitativa, relativo ao tema do trabalho, área de armazenamento de amostras biológicas. Para isso, utilizou-se a Plataforma CAPES e as bases de dados Pubmed e Scielo. A busca foi realizada com as palavras “*biobank*”, “*biorepository*”, “*clinical trials*”, “*ethics*”, “*bioethics*”, “*human specimen*”, “*biosafety*”, “*quality*”, “biossegurança”, “biobanco”, “biorrepositório”, “pesquisa clínica”, “material biológico” e “qualidade”. Foram consultadas, também, legislações nacional e internacional, pertinentes ao tema do trabalho bem como manuais e procedimentos específicos.

4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

As amostras biológicas coletadas dos participantes de pesquisa incluídos nos ensaios clínicos precisam estar armazenadas até a realização de suas análises e ou por períodos maiores até que o pesquisador responsável determine que testes para contraprova devem ser realizados. Baseado na necessidade de armazenamento de amostras clínicas e na legislação vigente, incluindo documentos normativos, que estabelecem critérios para a guarda deste tipo de material, foi definido pontos a serem seguidos de forma a propiciar um armazenamento, conforme as regulamentações éticas, garantindo a qualidade e segurança da amostra seja preservada.

4.1 Mapeamentos dos preceitos legais e éticos para armazenamento das amostras biológicas

Foram mapeadas leis, normas e resoluções com o objetivo de auxiliar e direcionar as regras relacionadas a questões (1) Éticas; (2) Estruturais; (3) Operacionais, para a regulamentação do armazenamento de amostras biológicas de estudos clínicos de Bio-Manguinhos.

A tabela 4-1 apresenta os documentos encontrados em âmbito nacional que foram utilizados para melhor compreensão de quais critérios para este tipo de armazenamento devem ser atendidos. Entretanto, percebeu-se que a maioria dos documentos aborda mais a questão ética, enquanto não existem normativos específicos para direcionar em relação às questões estruturais e operacionais.

Diante deste fato, verificou-se a necessidade de um levantamento de referências internacionais para que fosse possível estabelecer os requerimentos técnicos e operacionais da área de armazenamento de amostras biológicas, apresentados na Tabela 4-2.

O mapeamento de documentos Nacionais e Internacionais permitiu a identificação de uma área mais próxima do adequado para a estruturação e implantação de um local de armazenamento e gerenciamento de amostras biológicas, foi possível determinar as atividades realizadas neste local e baseado nisso, quais POPs deveriam ser elaborados. Também

possibilitou a tomada de decisão sobre em qual definição a área seria enquadrada, Biobanco ou Biorrepositório, para que então a área fosse regulamentada conforme sua classificação, atendendo a exigência da Resolução CNS nº 441/2011.

Tabela 4-1 Referencial Nacional utilizado para estabelecer a área específica para armazenamento de amostras biológicas (Adaptado de Fernandes, 2010).

Documento	Espécie	Objeto	Ano
Resolução nº 01	Resolução da Administração	Normas de Pesquisa em Saúde.	1988
Resolução nº 196	Resolução da Administração	Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos.	1996
RDC nº 50	Resolução de Diretoria Colegiada	Regulamento técnico para planejamento, programação, elaboração e avaliação de projetos físicos de estabelecimentos assistenciais de saúde.	2002
Resolução nº 347	Resolução da Administração	Regulamentar o Armazenamento e Utilização de Material Biológico Humano no âmbito de Projetos de Pesquisa.	2005
-	Manual Operacional	Manual Operacional para Comitês de Ética em Pesquisa.	2007
RDC nº 39	Resolução de Diretoria Colegiada	Regulamento para a Realização de Pesquisa Clínica.	2008
RDC nº 55	Resolução de Diretoria Colegiada	Registro de Produtos Biológicos Novos e Produtos Biológicos e dá outras providências.	2010
RDC nº 33	Resolução de Diretoria Colegiada	Regulamento técnico para o funcionamento dos bancos de células e tecidos germinativos.	2010
Resolução nº 441	Resolução da Administração	Diretrizes para análise ética de projetos de pesquisas que envolvam armazenamento de material biológico humano ou uso de material armazenado em pesquisas anteriores.	2011
Portaria MS 2201	Portaria do Ministério da Saúde	Estabelece as Diretrizes Nacionais para Biorrepositório e Biobanco de Material Biológico Humano com Finalidade de Pesquisa.	2011
RDC nº 36	Resolução de Diretoria Colegiada	Regulamento para a Realização de Pesquisa Clínica	2012
Resolução nº 466	Resolução da Administração	Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos.	2012

Tabela 4-2 Referencial Internacional utilizado para estabelecer a área específica para armazenamento de amostras biológicas (Adaptado de Fernandes, 2010).

Documento Internacional	Origem	Ano
Towards Norms for Accreditation of Biobanks for Human Health and Medical Research: Compilation of existing Guidelines into an ISO Certification/Accreditation Norm-Compatible Format	Diversos autores de países como França, Estados Unidos, Espanha, Holanda, Reino Unido e Canada	2008
NCI Best Practices for Biospecimen Resources	National Cancer Institute – Estados Unidos	2011
A challenge for Governance. Biobanks for Europe	European Comission - Europa	2012
2012 Best Practices for Repositories	ISBER – Internatonal Society for Biological and Environmental Repositories	2012
Los Biobancos en la Universidad de California	NIH – National Institutes of Health - Estados Unidos	-
Código de Buenas Prácticas aplicables a biobancos de investigación biomédica em España	Red Biobancos – Instituto de Salud Carlos III - Espanha	2012

4.2 Definição dos Requerimentos Técnicos Operacionais

Para a definição dos requerimentos técnicos operacionais foi preciso classificar a área de armazenamento. Optou-se por um Biorrepositório.

Como se tratam de milhares de amostras biológicas de diferentes estudos clínicos armazenadas no mesmo local, a área foi nomeada como Plataforma de Biorrepositórios.

Chamou-se de Plataforma pelos motivos descritos acima e também porque a área é composta por equipamentos, infraestrutura e profissionais capacitados para atender as demandas necessárias para um armazenamento de amostra biológica seguro e de qualidade.

Existem muitos benefícios em se ter um Biobanco, como a possibilidade de utilização das amostras biológicas para outros estudos clínicos com finalidade de pesquisa ou aprimoramento da assistência (Ashton-Prolla, 2009). Contudo, há discussões sobre como seria o gerenciamento de um Biobanco de uma Unidade, como Bio-Manguinhos, que pertence a uma Instituição maior, a Fiocruz.

Para resolver o problema de local de armazenamento das amostras biológicas dos estudos clínicos da ASCLIN e regularizar essa guarda, optou-se por estabelecer e estruturar

uma Plataforma de Biorrepositórios seguindo as normas das Boas Práticas de Repositórios seja ele um Biobanco ou um Biorrepositório.

O local de armazenamento de amostras biológicas também pode ser conhecido como repositório que, por definição, contém uma coleção de material biológico e informações associadas e, independente da classificação deste local de armazenamento, deve-se respeitar, em primeiro lugar, os requerimentos éticos, mas, para garantir sua qualidade, ou seja, para que elas mantenham suas características iniciais no momento da análise laboratorial, outros pontos devem ser observados (Yuille et al, 2007).

A decisão de seguir as Boas Práticas de Repositórios segundo a ISBER também foi importante para estruturar uma área que, após as definições da Instituição Fiocruz em relação à divisão e gerenciamento dos Biobancos de suas unidades, será regularizada como Biobanco, em um futuro próximo.

4.2.1 Infraestrutura

Iniciou-se o planejamento da estruturação da Plataforma de Biorrepositórios seguindo as orientações do autor Fernandes e colaboradores (2010) que relacionam as diretrizes da RDC 33/2006, no que tange às regras de instalações e funcionamento, pois esta seria a Resolução em âmbito nacional mais próxima do que se propõe para a área.

Entretanto, Mayol-Health e colaboradores (2011), afirmam que aprender com a experiência do próximo é uma ferramenta muito importante, e, por isso, buscou-se contato com instituições que já possuem uma área de armazenamento de amostras biológicas provenientes de estudos clínicos, preferencialmente Biobancos credenciados oficialmente, para adquirir conhecimento com quem já passou pelo processo de planejamento e estruturação desse tipo de área. Em contato com os responsáveis pelo Biobanco do Instituto Nacional do Câncer (INCA) encontrou-se o guia de Boas Práticas para Repositórios amplamente utilizado, inclusive, internacionalmente.

O guia de Boas Práticas para Repositórios estabelece as boas práticas em relação as questões de infraestrutura de um repositório, mas também faz menção de que o termo infraestrutura não inclui somente local, equipamentos e insumos, mas também pessoal capacitado e treinado para execução das atividades (Parreira, 2012).

Sendo assim, foi definido como itens a serem desenvolvidos dentro do conceito de Infraestrutura:

- Organograma da Plataforma de Biorrepositórios;

- Instalações;
- Segurança;
- Recursos Humanos;
- Registros e Arquivos;
- Procedimento Operacional Padrão (POP);
- Sistema de Gerenciamento de Amostra.

4.2.1.1 Organograma da Plataforma de Biorrepositórios

Com a instalação da Plataforma de Biorrepositórios as responsabilidades devem ser definidas (Cohen et al, 2013). No caso de Bio-Manguinhos, atualmente, a Plataforma de Biorrepositório está sendo gerenciada pela coordenação da ASCLIN, assessoria responsável pelo planejamento e execução de estudos clínicos dos produtos desenvolvidos por esta Unidade. Também é responsabilidade da coordenação da ASCLIN a definição do coordenador da área, assim como, dos operadores da área.

Para a manutenção da segurança e qualidade do material biológico armazenado na Plataforma de Biorrepositórios, o coordenador responsável pela área necessita do suporte de outros setores de Bio-Manguinhos, nomeadas como áreas de suporte nos documentos da Plataforma. Entre esses setores estão:

- DEPEM: Departamento de Engenharia e Manutenção. Possui diversas seções que dão suporte na manutenção dos equipamentos, rede elétrica da área, gerador que alimenta a área, refrigeração do local e manutenção da infraestrutura;
- DIDOC: Divisão de Documentação da Qualidade. Verifica e libera os POPs elaborados para a Plataforma;
- LAMEV: Laboratório de Metrologia e Validação. Realiza as validações e calibrações do equipamento;
- DIAUT: Divisão de Auditoria de Treinamentos. Realiza auditorias no local;
- SEOPE: Seção de Operação. Responsável pela verificação de temperatura dos equipamentos em finais de semana e feriados, além de comunicar os responsáveis da área quando houver algum problema;
- CEAPA: Central de Armazenamento de Produtos Acabados. Local onde está instalada a Plataforma de Biorrepositórios;

- NBIOS: Núcleo de Biossegurança. Inspecciona a área, determina as ações cabíveis de acordo com as atividades do local, orienta e recomenda os procedimentos, insumos ou equipamentos que devem ser adotados;
- DITIN: Divisão de Tecnologia da Informação. Apoia na construção e manutenção do sistema de gerenciamento de amostras e dá suporte a problemas com os equipamentos de informática e rede de internet;
- AESTM: Assessoria de Engenharia e Segurança do Trabalho e Meio Ambiente. Inspecciona a área, determina as ações cabíveis de acordo com as atividades do local, orienta e recomenda os procedimentos, insumos ou equipamentos que devem ser adotados;
- SEPAT: Seção de controle, conservação e segurança patrimonial. Responsável pela manutenção da limpeza da Plataforma de Biorrepositórios.

A Figura 4-1 apresenta a hierarquia dos cargos da Plataforma de Biorrepositórios e os setores de apoio.

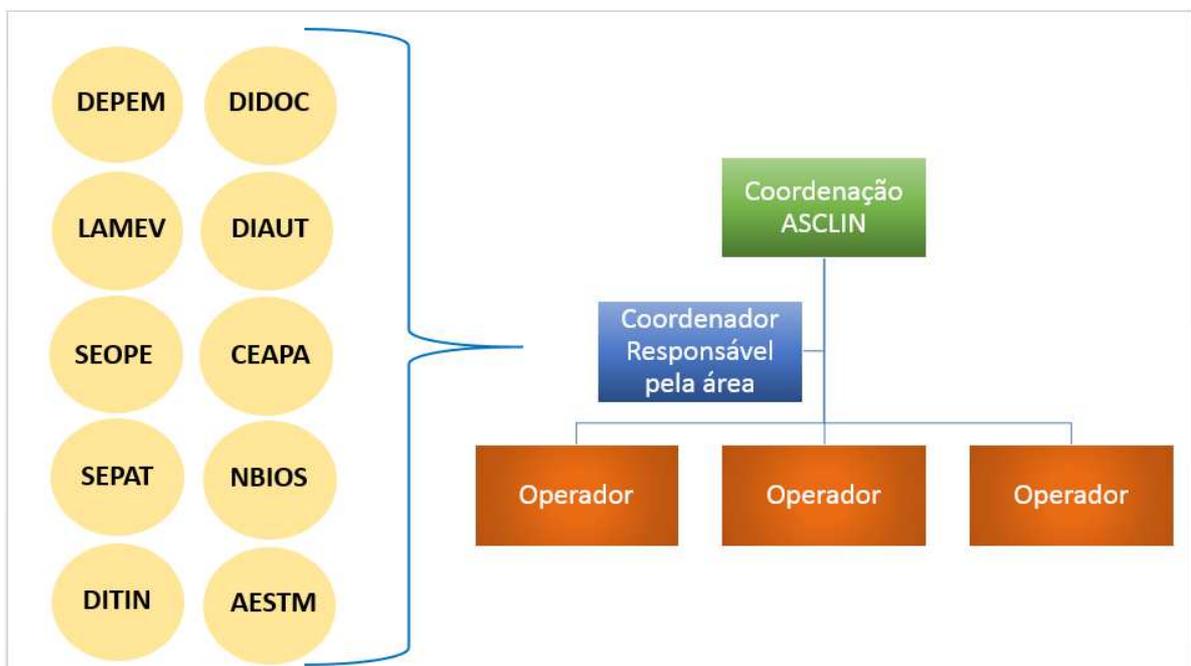


Figura 4-1 Organograma da Plataforma de Biorrepositórios.

4.2.1.2 Instalações

O grupo responsável pela construção da Plataforma de Biorrepositórios precisou avaliar as necessidades atual e futura de amostras biológicas a serem armazenadas e que tipo de material compõe essas amostras. Tal preocupação impactou diretamente no formato dessa área.

As Boas Práticas para Repositórios recomendam que, ao planejar a estruturação de uma área com esta finalidade, é necessário conhecer os objetivos deste local pensando, preferencialmente, em possíveis novas utilizações no futuro. As instalações necessárias dependerão do tipo de material a ser armazenado, as condições necessárias para armazenamento, período de retenção deste material, quantidade de amostras a serem armazenadas, além de garantir espaço seguro para deslocamento dos funcionários e equipamentos (ISBER, 2012).

Yuille e colaboradores (2007) também ressaltam que para a construção adequada do local de armazenamento, o primeiro passo é planejamento. Recurso, tecnologia e expertise devem ser considerados.

Após o entendimento da necessidade de se estabelecer uma área com essa finalidade em Bio-Manguinhos, procurou-se dentro da Unidade um local que pudesse ser utilizado, que respeitasse as características mínimas exigidas pela RDC 33/2006 e o Guia de Boas Práticas para Repositórios.

Os itens especificados para o estabelecimento de instalações adequadas a um repositório, conforme preconizam a RDC 33/2006 e as Boas Práticas para Repositórios, foram:

- Temperatura ambiente;
- Fluxo e circulação de ar;
- Iluminação;
- Piso;
- Energia de Emergência;
- Acesso à área;
- Sistema de segurança;
- Plano de Contingência;
- Equipamentos (manutenção, validação e calibração)
- Controle de Temperatura dos Equipamentos;

Bio-Manguinhos possuía uma sala com dois pavimentos apenas para acondicionamento de *freezers* que pertenciam a diferentes setores da Unidade. Esta sala é um anexo do setor onde se localizam as câmaras frias dos produtos acabados de Bio-Manguinhos, o CEAPA (Central de Armazenamento de Produtos Acabados), e foi escolhida para alocar estes *freezers* por dispor de eletricidade de emergência através de geradores.

A ASCLIN solicitou uma área nesse espaço, onde foram colocados *freezers* destinados ao armazenamento das amostras biológicas clínicas, estabelecendo a Plataforma de Biorrepositórios. Nessa área, com 24m², foram instalados seis *freezers* com temperaturas de -80°C. A Figura 4-2 ilustra a disposição dos *freezers* no segundo pavimento, onde a área destinada para a ASCLIN está ilustrada no retângulo vermelho.

Em razão do trabalho, objeto desta dissertação, foi possível identificar quais eram as necessidades que, impreterivelmente, deveriam ser atendidas e as que poderiam ser atendidas parcialmente sem prejudicar a qualidade das amostras, a segurança dos operadores da área e a confidencialidade dos dados relacionados às amostras. Ademais, POPs foram elaborados, questões éticas foram atendidas e a área foi adequada para que fosse possível a criação de da Plataforma de Biorrepositórios neste local.

Entretanto, não foi possível dispor de uma área de laboratório para processamento e aliquotagem de amostras no mesmo ambiente da Plataforma; esse local foi destinado apenas para armazenamento e distribuição das amostras biológicas. De acordo com Cortés e colaboradores (2010) e Mayol-Health e colaboradores (2011), os procedimentos de coleta, processamento e aliquotagem interferem diretamente na qualidade das amostras e para que a interferência desses procedimentos seja a menor possível, os responsáveis pelo repositório definem a cada estudo clínico de que forma a coleta, o processamento e a aliquotagem devem ser realizados, sempre considerando as determinações dos laboratórios analíticos no que diz respeito ao tipo de aditivo utilizado nos tubos de coleta, à temperatura durante repouso após coleta, ao tempo entre coleta e processamento, ao tempo entre processamento e congelamento e volume de cada alíquota. Isso é imprescindível para certificar-se de que as diferenças encontradas entre os grupos de amostras sejam devido a diferenças reais do que se pesquisa, e não de viés de manipulação desse material (Parreira, 2012).

Foi possível identificar que a área possui algumas limitações como a impossibilidade de adicionar mais equipamentos e construir um laboratório, mas procedeu-se com a adequação dos itens mais críticos e planejou-se o ajuste de outros pontos levantados através das referências bibliográficas de forma que a área atenda ao máximo as boas práticas de repositórios;

Ronda. Esses profissionais verificam a temperatura e umidade do ambiente e registram em documento padrão da Unidade, conforme procedimento escrito para essa atividade. É importante ressaltar que esses termômetros são calibrados anualmente pelo Laboratório de Metrologia e Validação (LAMEV).

A ISBER (2012) preconiza que deve haver controle da temperatura ambiente, para o bom funcionamento dos equipamentos. Segundo essa instituição, a temperatura ambiente não deve ultrapassar $+22^{\circ}\text{C}$. Desta forma, estaremos prevenindo o desgaste e consequente falha dos compressores.

Por esse motivo, faz-se necessária a verificação diária da temperatura ambiente e, também por essa razão, solicitou-se aos profissionais da Ronda que, ao verificarem temperaturas acima de $+22^{\circ}\text{C}$, estes deveriam comunicar ao coordenador responsável pela Plataforma de Biorrepositórios. Além disso, os operadores da área também foram treinados para sempre que estiverem na área, verificarem a temperatura ambiente e avaliarem os registros anteriores.

Em situações em que a temperatura esteja acima do determinado, estabeleceu-se um fluxo, que o operador da área deverá comunicar o problema por e-mail ao coordenador responsável e ao responsável do Departamento de Engenharia e Manutenção (DEPEM) pela área de refrigeração, e acompanhar o processo de correção a até que seja resolvido.



Figura 4-3 Termômetro para verificação de temperatura ambiente e documento para registro.

4.2.1.2.2 Fluxo e Circulação de ar

A circulação do ar é essencial para manter a temperatura ambiente adequada, evitando calor excessivo, o que afetaria o funcionamento dos compressores e o controle da umidade, que pode propiciar o crescimento de fungos, o que impactaria negativamente na integridade das amostras armazenadas e poderia causar problemas de saúde dos funcionários da área. A manutenção da circulação de ar também se faz importante para manter os níveis de oxigênio adequados, sobretudo, quando há manuseio de gelo seco, que libera dióxido de carbono e pode acarretar asfixia daqueles que trabalham no local. Para garantir a circulação de ar, recomendam-se dispositivos de monitoramento dos níveis de oxigênio da área e dos sistemas de exaustão (ISBER, 2012). Calçados no guia de Boas Práticas para Repositórios, solicitou-se à equipe do DEPEM uma avaliação de carga da sala de *freezers* para verificar se a quantidade de saídas de ar condicionado era suficiente para a adequada circulação de ar e refrigeração do local. Após esta avaliação, o DEPEM entendeu que seria necessário instalar mais oito saídas de ar (Figura 4-4).



Figura 4-4 Saída de ar refrigerado da sala de *freezer*.

Em relação ao sistema de exaustão, foi solicitada uma avaliação à Assessoria de Engenharia e Segurança do Trabalho e Meio Ambiente (AESTM) sobre os níveis de dióxido de carbono e oxigênio, principalmente nos momentos em que os operadores manuseiam gelo seco, mas os resultados ainda não chegaram. De qualquer forma, por ser uma orientação da ISBER,

solicitou-se a compra de monitor de níveis de oxigênio para realizar o monitoramento do gás a todo tempo, e não somente na presença de dióxido de carbono. A compra foi autorizada, mas ainda não foi concluída e, portanto, o equipamento ainda não pode ser instalado na área.

4.2.1.2.3 Iluminação

Conforme as diretrizes da ISBER, a iluminação do repositório deve ser suficiente para a realização das atividades com segurança. O nível de iluminação variará com os procedimentos desenvolvidos na área, local de armazenamento das amostras e do tipo de codificação (códigos de barras e identificação por sistema ou manual). Um planejamento adequado deve identificar a sensibilidade das amostras à luz para o tipo de iluminação a ser adquirida.

Sobre a sensibilidade das amostras à luz, os laboratórios analíticos informaram que as amostras de soro não são fotossensíveis. Portanto, decidiu-se manter as luzes instaladas na área, lâmpadas do tipo fluorescentes, conforme demonstrado na Figura 4-5.

Como boa prática, recomendam-se luzes de emergência, indicando a saída e, também, para auxiliar o monitoramento dos equipamentos ou atividades emergenciais que se façam necessárias nessas condições, como, por exemplo, o remanejamento das amostras para outro local (ISBER, 2012). No caso da sala de *freezers* em Bio-Manguinhos, já havia luzes de emergência na área.



Figura 4-5 Luzes fluorescentes da área de armazenamento de amostras biológicas.

4.2.1.2.4 Piso

De acordo com a ISBER, a superfície do piso deve ser adequada ao tipo de equipamento utilizado para as atividades diárias do repositório. Deve ser de fáceis limpeza e deslocamento dos equipamentos. Entretanto, como a área já estava construída e era utilizada, não seria possível, neste momento, a troca do piso caso ele fosse inadequado. Não havia preocupação em relação à resistência do piso, uma vez que era amplamente utilizado para deslocamento e armazenamento de freezers de grande capacidade e, conseqüentemente, de peso elevado. No entanto, por precaução, solicitou-se uma avaliação do Núcleo de Biossegurança (NBIOS).

Após a avaliação, NBIOS constatou que o piso estava adequado, pois não havia rachaduras e era de fácil limpeza. Apenas recomendou que fosse lavado semanalmente e a limpeza fosse registrada em documento interno (DI) apropriado.

4.2.1.2.5 Energia de Emergência

De acordo com a RDC 33/2006 e a ISBER, áreas que estão destinadas ao armazenamento de amostras biológicas sensíveis à temperatura, devem, preferencialmente, ter um sistema de energia elétrica permanente, ou seja, um gerador. Normalmente, os geradores

são alimentados por combustível a diesel e são programados para substituir a corrente elétrica normal tão logo seja interrompida. De acordo com o Guia de Boas Práticas para Repositórios, um gerador deve possuir combustível suficiente para manutenção de energia por 48 horas e com possibilidade de reabastecer com combustível para manutenção do equipamento em funcionamento.

Para que a área seja atendida pelos geradores, as tomadas onde os equipamentos estão ligados também devem estar conectadas à rede elétrica de emergência que será abastecida pela energia fornecida automaticamente pelo gerador, nos casos de interrupção ou falha na rede elétrica de transmissão. Esse desenho de instalação permite a manutenção de uma corrente elétrica ininterrupta mesmo com falha de distribuição de energia pela companhia elétrica, atendendo, assim, as Boas Práticas determinadas pela ISBER.

Foi solicitado ao responsável da Manutenção Elétrica (DEPEM) uma avaliação para verificação das voltagens adequadas das tomadas, de forma que contribuam com o bom funcionamento dos *freezers* e demais equipamentos e, também, a confirmação por escrito de que todos os equipamentos na área da plataforma estavam conectados a rede do gerador. Os técnicos do DEPEM confirmaram que toda instalação da rede elétrica estava de acordo e foi esclarecido que, por se tratar de uma área de armazenamento de produtos acabados e de alto custo para a Unidade, existe um contrato para fornecimento ininterrupto de diesel

Dessa forma, a autonomia dos geradores é bastante superior à preconizada pela ISBER, que é de 48 horas. Além disso, a área conta com dois geradores, para, no caso de um falhar, o outro ser acionado. Justamente por se tratar de uma área crítica, pois armazena os produtos acabados de Bio-Manguinhos, produtos estes que serão fornecidos para o Ministério de Saúde e, muitas vezes, exportados para outros países, e contar com a alimentação de geradores, escolheu-se a sala anexa para montar a sala de *freezers*, e a ASCLIN solicitou uma área nessa sala para estruturar a Plataforma de Biorrepositórios.

4.2.1.2.6 Acesso à área

De acordo com as recomendações da ISBER, os repositórios devem ser equipados com sistema de controle de acesso, limitando o acesso à equipe designada para atuar na área e protegendo contra o acesso de pessoas não autorizadas na área. As portas devem ser trancadas, o acesso às chaves deve ser controlado com um registro de cada pessoa que acessou a área, que deve ser mantido.

Para que as pessoas autorizadas possam ter acesso à sala de *freezers*, tem que se passar primeiramente pela barreira de entrada da porta principal do CEAPA. Na sala dos *freezers* está sendo instalado um controle de acesso com senha (Figuras 4-6 e 4-7). Portanto, para que as exigências regulatórias não sejam descumpridas, a equipe do setor da Qualidade de Bio-Manguinhos elaborou um documento, que deve ser preenchido pelos profissionais com autorização de acesso à sala de *freezers*, inclusive à Plataforma de Biorrepositórios, respondendo informações como: nome, empresa ou setor de filiação, propósito da visita, hora de entrada e hora de saída. Esses dados foram definidos pela ISBER como fundamentais para controle e registro do acesso. Esse controle está sendo válido para qualquer pessoa. Seja funcionário da área, seja visitante, todos devem preencher o formulário cada vez que acessarem a área. Além disso, a ISBER recomenda um controle exclusivo da área de repositórios, o que ainda não foi possível para a Plataforma de Biorrepositórios da ASCLIN, pois, para que o controle ocorra adequadamente, é necessário que a área esteja isolada por um gradil, já planejado e solicitado, mas que, ainda, não foi adquirido e instalado. Apenas a área foi delimitada para futura instalação do gradil (Figura 4-8). Por essas razões, a área da Plataforma de Biorrepositórios utiliza o registro de controle de acesso à sala de *freezers*. A sala de *freezers* também possui duas portas para entrada de equipamentos, uma em cada pavimento, utilizadas em situações de emergência, entrada ou saída de equipamentos e para acesso à área em horários fora do expediente, quando não for possível acessá-la pela entrada principal do CEAPA. As chaves dessas portas ficam na guarita de segurança do prédio, mas para entregá-las, há que se consultar uma lista com os nomes das pessoas autorizadas.

A ISBER determina que deve existir um segundo controle para a realização do controle de acesso ao conteúdo interno dos *freezers*, que também devem ser trancados e com controle de registro de abertura. Os *freezers* adquiridos para compor a Plataforma de Biorrepositórios possuem como acessório, cartões magnéticos que funcionam como chave. Então, o responsável pela Plataforma distribui um cartão cadastrado com o nome do operador e número do(s) *freezer(s)* que poderá acessar. Através da conexão de um computador à saída serial do equipamento, é possível gerar relatórios de quem, quando e por quanto tempo o equipamento ficou com a porta aberta. Note-se que os *freezers* são programados para abrir somente com cartões cadastrados, evitando que pessoas não autorizadas tenham acesso.



Figura 4-6 Equipamento que controla o acesso à sala de *freezers*.



Figura 4-7 Vista ampliada do controle de acesso à sala de *freezers*.



Figura 4-8 Delimitação da área da Plataforma de Biorrepositórios ASCLIN.

4.2.1.2.7 Sistema de Segurança

Segundo o Guia de Boas Práticas para Repositórios, elaborado pela ISBER em 2012, o sistema de segurança tem como objetivo proteger as amostras biológicas armazenadas no repositório. Esse sistema deve conter sistema de alarme e ser monitorado vinte e quatro horas por dia, sete dias por semana, de forma que os responsáveis sejam contatados e possam tomar as ações necessárias num período de tempo que previna ou minimize a perda ou o dano dos materiais guardados.

O sistema de segurança automatizado está sendo providenciado, por esta razão, foi implantado um programa de monitoramento da Plataforma de Biorrepositórios, executado por profissionais que visitam a área a cada três horas, sete dias por semana, ao longo das vinte e quatro horas. Esta foi a melhor solução adotada para minimizar os danos de qualquer problema que possa ocorrer.

Todos equipamentos foram identificados conforme o padrão da Unidade, incluído número de patrimônio do bem e também uma numeração interna, chamada de TAG (Figura 4-

9). Através do TAG, os setores de engenharia e de garantia da qualidade de Bio-Manguinhos acessam as especificações do equipamento, necessárias nas solicitações de serviços de manutenção preventiva ou corretiva.

O SEOPE disponibiliza um serviço de ronda que passou a ser solicitado pelo coordenador responsável pela área da plataforma, através de correspondência eletrônica (email) para o responsável da SEOPE, com informações de TAG, a localização do *freezer*, e a especificação da faixa de temperatura, o nome e contato daqueles que devem ser comunicados, via telefone, no caso de a temperatura sair da faixa estabelecida ou quando o profissional da ronda identificar algo fora do padrão, como acúmulo de água perto do equipamento, tomada desligada e qualquer outra situação que não esteja dentro da normalidade.

A cada visita da ronda, a temperatura do *freezer* deve ser registrada em documento padrão, afixado no equipamento (Figura 4-10) e em planilha própria de controle e arquivo do SEOPE.



Figura 4-9 Identificação do *freezer* – TAG.



Figura 4-10 Documento Interno padrão para verificação de temperatura de equipamento.

4.2.1.2.8 Plano de Contingência

As situações de emergências variam conforme a localização do repositório. As emergências podem ser várias, alagamento, incêndios, falta de energia elétrica, quebra de equipamentos entre outras. Devem-se avaliar quais tipos de emergência o repositório está submetido para elaborar um plano de contingência, prevendo todas as ações necessárias de forma a garantir a integridade e qualidade das amostras biológicas armazenadas. Conforme descrito pela ISBER (2012) um plano de contingência deve ser testado periodicamente para avaliar eficácia e necessidade de alterações em seus procedimentos.

Para estabelecer um plano de ação adequado e específico para a área de atividades operacionais na Plataforma de Biorrepositórios de Bio-Manguinhos, utilizou-se a ferramenta *What if*, que permitiu avaliar e qualificar quais seriam os problemas envolvidos, o que possibilitou um gerenciamento mais adequado dos riscos. Com aplicação da ferramenta de risco constatou-se que o maior grau de risco é a falta de energia elétrica e a eminente exposição das amostras biológicas a uma temperatura superior a -50°C , o que poderia acarretar a perda da qualidade do material.

A área da Plataforma de Biorrepositórios foi planejada para equipamentos com geradores de energia, que trabalham em redundância um do outro, mas, mesmo assim, o plano de contingência foi elaborado para uma situação que os geradores não funcionem. A princípio, pensou-se em transferir as amostras para uma caixa térmica com gelo seco, mas, para isso, seria necessário que a empresa fornecedora do gelo seco entregasse o insumo em qualquer dia ou hora, já que não é possível fazer um estoque por causa da evaporação.

Entretanto, a empresa informou que não presta esse serviço. Diante dessa situação, contactou-se novamente o responsável pela Elétrica do DEPEM, que declarou que é baixa a probabilidade de “parada” desses tipos de equipamentos, e apenas ocorrem em episódios de baixa frequência. Caso, numa eventualidade haja alguma falha, os profissionais vigilantes durante vinte e quatro horas por dia na Unidade, são capacitados e instruídos para operar manualmente o gerador e normalizar o funcionamento em até quinze minutos. De posse dessas informações, estabeleceu-se no plano de contingência que, se o funcionamento do gerador não ocorrer automaticamente, em até 15 minutos os responsáveis pela plataforma de biorepositórios devem comunicar-se com os funcionários responsáveis pela operação do geradores. Foi por essa razão que as informações e forma de contato com esses operadores foram incluídas no procedimento. Também adicionou-se a este POP o dever dos profissionais da ronda em comunicar, imediatamente, os responsáveis pela plataforma o interrompimento da energia elétrica, para que possa monitorar o funcionamento ou não do gerador.

Quando o problema for em um equipamento específico, a recomendação dada pela ISBER é que 10% dos equipamentos estejam vazios para atuar como *back up*. A Plataforma de Biorrepositórios é composta por seis *freezers* a -80°C , designando-se um somente para *back up*.

O plano de contingência também descreve como deve ser o acesso dos responsáveis vinte e quatro horas por dia, sete dias por semana e possui um *check list* das atividades que devem ser realizadas em cada situação de emergência específica.

4.2.1.2.9 Equipamentos

A escolha dos equipamentos aconteceu após a coleta de informações com os gerentes dos laboratórios analíticos, os quais determinaram que a condição de temperatura mais adequada aos diferentes tipos de amostras biológicas a serem armazenadas era a de -80° para o armazenamento a longo prazo. A partir dessa informação, verificou-se quais equipamentos com essa descrição seria, comprados pela Unidade. Foram adquiridos *freezers* de marca padrão utilizada pela Unidade e, após avaliação do responsável, por equipamentos do DEPEM. Dessa forma, a assistência, manutenção preventiva e corretiva foram garantidas.

De acordo com a ISBER, o repositório deve ter um plano de manutenção preventiva e corretiva, de preferência, com contrato com a assistência técnica que contemple ambas as manutenções. Esse contrato também deve contemplar reposição imediata das peças consideradas essenciais para funcionamento do *freezer*. A cada manutenção, a empresa deverá

fornecer documentação, relatando o tipo de manutenção realizada, itens inspecionados ou substituídos e data da próxima manutenção.

Em se tratando de *freezers*, há variedade de tamanho, capacidade, configurações e voltagem. Alguns modelos contam com sistema de *back up*, que pode ser através de ligações a cilindros de gás carbônico (CO₂) ou nitrogênio (N₂). Esses sistemas manteriam o equipamento funcionando quando não houvesse energia elétrica (ISBER, 2012). Entretanto, após avaliação, o DEPEM entendeu não ser necessário tal sistema, pois a área onde os equipamentos ficariam instalados possui sistema de emergência, através de geradores.

Com relação ao tamanho dos equipamentos, foi feita uma análise da área cedida para ASCLIN, considerando os modelos existentes no mercado e o espaço mínimo entre os equipamentos, que deve ser de cinquenta centímetros segundo a RDC 50/2002.

Não menos importante é a validação do equipamento que segundo a ISBER deve ocorrer antes de o equipamento ser colocado em uso. Assim que os *freezers* chegaram e, depois, da devida identificação (TAG), solicitou-se a validação dos seis equipamentos para a equipe do Setor de Calibração (SECAL/LAMEV), realizada conforme procedimento elaborado pelo SECAL, que determina a validação com frequência anual ou após manutenção dos equipamentos. O registro da validação foi fixado na porta dos equipamentos com a data em que o procedimento foi realizado e quando deveria ser repetido (Figura 4-11).

A Plataforma de Biorrepositórios é composta por seis *freezers* -80°C (Figura 4-12). Externamente, alguns adesivos e documentos estão afixados conforme determinação dos setores responsáveis da Unidade (Figura 4-13).



Figura 4-11 Etiqueta certificadora da validação realizada pelo LAMEV.



Figura 4-12 Plataforma de Biorrepositórios ASCLIN.



Figura 4-13 Identificações e documentos que são afixadas externamente ao freezer.

4.2.1.2.10 Controle de Temperatura dos Equipamentos

A faixa de temperatura dos *freezers* de -50°C a -70°C foi determinada pelo coordenador responsável da área em acordo com os laboratórios que realizam as análises para os estudos clínicos. Evidentemente, que muitas análises não exigem uma faixa de temperatura tão rígida, mas firmou-se essa faixa para todas as amostras a fim de diminuir os riscos de exposição a uma temperatura mais quente de algum material biológico, que deveria ficar entre -50°C e -70°C , o que interferiria diretamente na análise e, conseqüentemente, no resultado.

Uma vez que o equipamento tenha sido configurado com base nessa faixa de temperatura e colocado no repositório para funcionar, sua temperatura deve ser monitorada o tempo todo. Para isso esses equipamentos contam com dispositivos que propiciam a leitura de sua temperatura em *display*. Adicionalmente a este monitoramento, deveria haver um sistema automatizado para verificação e registro contínuo de temperatura, mas a área ainda não possui esse sistema.

O LAMEV elaborou um POP no qual determinou-se que apenas pessoas indicadas poderão manipular o *display* do *freezer*, e somente o LAMEV está autorizado a fazer qualquer alteração de configuração. Desta forma, reduz-se o risco de alterações na configuração do equipamento o que acarretaria em desvio de temperatura. A equipe da Ronda está autorizada apenas para visualizar o *display* (Figura 4-14).

Os *freezers* adquiridos para a Plataforma de Biorrepositórios possuem uma saída serial e de USB para conexão de um computador ou *pendrive*, permitindo o arquivamento do histórico de registro de temperatura. O *freezer* faz a leitura automática e, a cada minuto, registra-a. Entretanto, para maior segurança, o DEPEM, no momento de planejamento de compra do equipamento, solicitou que viesse com o acessório de carta gráfica acoplado (Figura 4-15). A carta gráfica registra as temperaturas, possibilitando leitura imediata. A carta tem sido trocada semanalmente e ao ser retirada do *freezer*, é identificada no verso com o TAG e a data do registro. Todas as cartas são arquivadas juntamente com as planilhas de controle de temperatura do *freezer*.

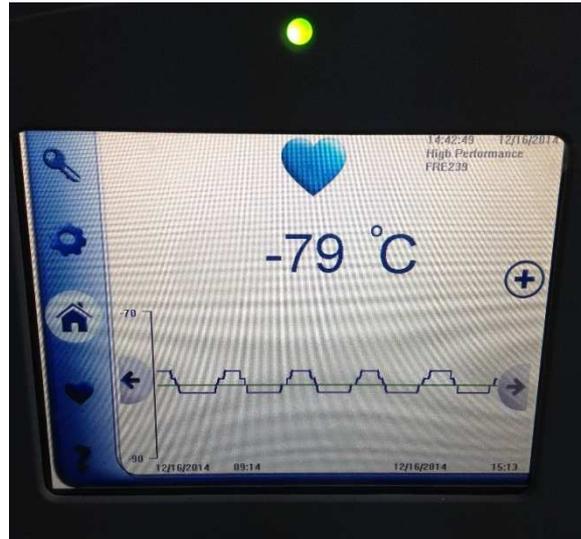


Figura 4-14 Display de controle e monitoramento do freezer.



Figura 4-15 Carta Gráfica.

4.2.1.3 Segurança

Questões relacionadas à segurança da Plataforma de Biorrepositório são complexas e depende de atividades específicas. É importante e necessário conhecer as regulamentações, nacional, regional, local e da própria instituição para determinar um planejamento correto. Desta forma, os riscos de acidentes de trabalhos aos funcionários da área serão minimizados, avaliados e tratados de forma preventiva (ISBER, 2012).

A segurança física dos trabalhadores deve ser considerada. Ela vai desde prevenção de quedas até a garantia de que o funcionário não está sendo lesionado por qualquer outro

motivo, o que envolve a manutenção da área física, equipamentos e insumos. Também, entende-se por segurança física a garantia de mobiliário adequado para as atividades da área, garantindo a execução dos procedimentos com segurança e prevenção de problemas ergonômicos. Procedimentos bem estabelecidos e avaliação da necessidade de intervalos entre as atividades ou troca funcionário são importantes para evitar lesões por esforço repetitivo (ISBER, 2012).

Para atender a essas boas práticas, providenciou-se um guarda-corpo, instalado em um vão que finalizava em uma escada, evitando possíveis quedas (Figura 4-16).

A área foi avaliada de acordo com as atividades que serão realizadas, e o mobiliário necessário foi estabelecido conforme a Figura 4-17. A área contará com uma bancada, um armário suspenso para guarda de EPI, um gaveteiro, um armário de chão com duas portas e duas banquetas.

Alguns EPI também são necessários para garantir a segurança dos funcionários e visitantes da área. Todos, sem exceção devem usar roupas e sapatos apropriados como calças compridas e sapatos fechados. A temperatura ambiente deve ser mantida até +22°C o que exige casacos (japonas) apropriados. Também são disponibilizados gorro ninja e luva (Figura 4-18).

Luvas apropriadas para manusear as amostras biológicas e os insumos internamente nos equipamentos com temperaturas ultra baixas são necessárias. Para as atividades onde o *freezer* estará aberto ou para manusear gelo seco são necessárias luvas criogênicas (Figura 4-19).

As atividades realizadas na área envolvem riscos, sobretudo, riscos biológicos por envolver o manuseio de amostras biológicas. Por este motivo, é necessária a utilização de proteção de mucosas, principalmente ocular. Portanto, óculos de proteção, disponíveis na área, são utilizados sempre que as amostras biológicas são manipuladas. A proteção respiratória só se faz necessária se houver exposição a vapores de químicos tóxicos que se excedam aos limites padrões especificados, o que é o caso quando há presença de gelo seco em alguma atividade na área.



Figura 4-16 Guarda Corpo.

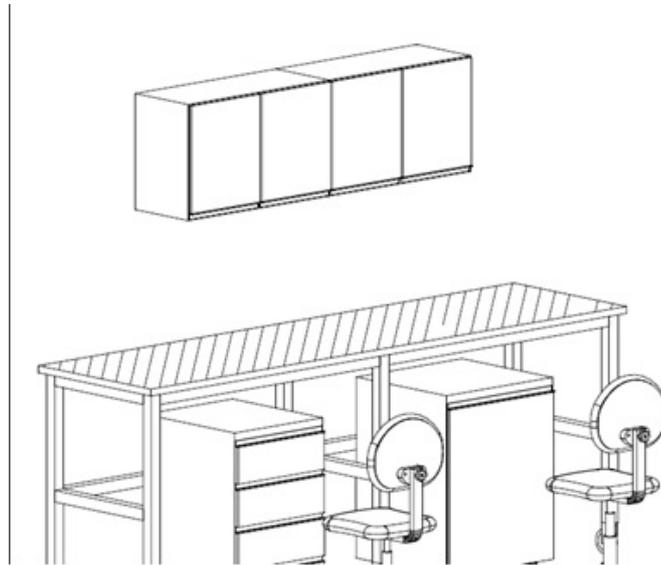


Figura 4-17 Mobiliário previsto para Plataforma de Biorrepositórios.



Figura 4-18 EPI para ambientes frios.



Figura 4-19 Luvas criogênicas.

Todos os EPIs têm sua necessidade avaliada pela AESTM e é esta mesma assessoria que disponibiliza o que for necessário. Além de todos os itens citados acima, a AESTM identificou que o barulho na área é alto, em virtude da grande quantidade de equipamentos em funcionamento e recomendou e disponibilizou protetores auriculares (Figura 4-20).



Figura 4-20 EPI: Óculos e protetores auriculares.

4.2.1.3.1 Biossegurança

Todo material humano ou animal, independentemente se em lâmina, parafina, refrigerado ou congelado, oferece um potencial de risco biológico, e, portanto devem ser tratados com precauções (ISBER, 2012).

Para minimizar os riscos, os funcionários devem ser treinados nos procedimentos e orientados quanto aos possíveis sintomas em caso de exposição (ISBER, 2012).

A seção do Núcleo de Biossegurança (NBIOS), no exercício de sua missão, busca implantar, acompanhar e avaliar o Sistema da Biossegurança e da Biosseguridade na Unidade. No exercício técnico de suas atribuições visando, particularmente, a garantir confiabilidade da segurança biológica das instalações, equipamentos, instrumentos, materiais, processos, serviços, resíduos e efluentes gerados, realizou uma avaliação na área da Plataforma de Biorrepositórios e recomendou que o lava olhos (Figura 4-21) e uma pia seca (Figura 4-22) estivessem disponíveis na área para serem utilizados em caso de acidentes e consequente exposição ao material biológico. Além disso, foi solicitado que a área dos *freezers* da Plataforma de Biorrepositório fosse segregada com um gradil e que até lá a área fosse delimitada.



Figura 4-21 Lava Olhos.



Figura 4-22 Pia seca.

4.2.1.3.2 Segurança Química

Em uma área destinada a repositórios, como a proposta para a Plataforma de Biorrepositórios, podem existir riscos químicos relacionados a produtos químicos e gases. Na Plataforma de Biorrepositórios não haverá procedimentos em que produtos químicos sejam necessários, e o único gás presente é o dióxido de carbono liberado pelo gelo seco.

Exposição prolongada ao gelo seco pode causar severo dano à pele e sua sublimação libera grandes quantidades de dióxido de carbono, o que pode causar asfixia. Por esse motivo,

a manipulação de gelo deveria ocorrer em áreas abertas ou muito bem ventiladas. Adequações na área devem ser providenciadas para assegurar ventilação adequada, mas o monitoramento do nível de dióxido de carbono na área deve ocorrer para garantir a segurança do local para os funcionários que atuam no local, já que este gás é incolor, inodoro e não inflamável (ISBER, 2012).

Apesar de a AESTM ter recomendado o equipamento de monitoramento do nível de dióxido de carbono, pois a área é fechada, não possui sistema de exaustão e procede operações com gelo seco, o resultado final da avaliação não está pronto para saber se existem riscos e quais as medidas deverão ser tomadas. Se, além do equipamento de monitoramento, um equipamento de exaustão deve ser instalado, ou se seria mais adequada a instalação de uma capela de segurança química.

5.2.1.4 Recursos Humanos

O responsável técnico da Plataforma de Biorrepositórios, conforme o organograma é o coordenador responsável pela área. Este, de acordo com a RDC 33/2006 deve ter formação de nível superior na área da saúde ou de ciências biológicas. Os operadores podem ter nível médio ou superior com formação na área laboratorial ou afins.

Entretanto, esses são apenas pré-requisitos para compor os integrantes da equipe. Além de uma formação específica, também é necessário que a equipe tenha conhecimento e compreensão da dinâmica dos processos desse tipo de área onde são armazenadas amostras biológicas de estudos clínicos (Cortés et al, 2010).

Atualmente, o coordenador responsável pela Plataforma de Biorrepositórios possui nível superior em biologia e sua equipe é composta por três operadores de nível médio, com formação em análises clínicas. Toda a equipe vem sendo treinada e capacitada para trabalhar na área

Segundo Cortés e colaboradores (2010), encontrar profissionais que atendam todos os requisitos pode ser difícil, mas, com treinamento eficiente e contínuo sobre os procedimentos da área e controle de qualidade, o bom funcionamento da área é alcançado e, por essa razão, há treinamentos de acordo com a função de cada profissional. Ressalte-se que os treinamentos são necessários independentemente da capacitação prévia para a contratação do colaborador, porque, os treinamentos capacitam aqueles que ainda não possuem conhecimento específico,

também são necessários para aprimoramento do profissional de forma mantê-lo sempre qualificado para desenvolver suas funções.

Bio-Manguinhos possui ações permanentes de treinamento, capacitação e desenvolvimento de seus colaboradores. Através de ações de Desenvolvimento de Pessoas, anualmente, a Unidade investe em treinamentos planejados, através do Programa de Integração do Novo Funcionário (PINF); Programa de Estágio Curricular (PEC); Curso de Inglês; Curso de pós-graduação; Treinamento Externo; Treinamento Interno; Treinamento *in company*; Mestrado Profissional em Tecnologia de Imunobiológicos (MPTI).

Para os todos os treinamentos são seguidas as orientações do Sistema de Qualidade de Bio-Manguinhos que determina o registro de treinamento de todos os profissionais envolvidos na atividade descrita em um determinado POP. O registro deve seguir o padrão de documento para este fim que recebe o nome de Treinamento de Qualidade em Serviço (TQS). O sistema da qualidade determinou que todos os POPs devem ser revisados a cada dois anos ou a cada alteração do procedimento, e, sempre que ocorrer uma revisão, um novo treinamento deverá ser realizado e registrado. Os registros de TQS assinados pelo instrutor e funcionário que recebeu o treinamento ficam arquivados no próprio setor.

Os treinamentos incluem instruções de uso de equipamentos, biossegurança, Boas Práticas de Laboratório Clínico (BPLC), conceitos de controle e garantia da qualidade e em todos os POPs referentes aos procedimentos da área.

4.2.1.5 Registros e Arquivos

Os registros das atividades realizadas na Plataforma de Biorrepositórios devem ser criados e mantidos de forma a garantir a rastreabilidade de todas as atividades nesta área. Desta forma é possível obter a cadeia de custódia da amostra para cada alíquota armazenada, atendendo as BPL.

Dentre os registros estão contidos: documentos de treinamento, POPs, TCLE, manutenção de equipamentos, controle de temperatura, documentos de auditoria, informações de localização do armazenamento das amostras biológicas, documentos sobre distribuição das amostras, atividades de controle de qualidade (ISBER, 2012).

Parte do arquivo da plataforma de biorrepositório é guardado em pastas identificadas dentro da área e outra parte junto ao arquivo da ASCLIN. Os POPs, controles de temperatura e outros documentos internos utilizados para operacionalização da área estão em pastas no

próprio local. Documentos como TCLE e registros de treinamentos ficam arquivados no arquivo central da ASCLIN.

4.5.1.6 Procedimento Operacional Padrão (POP)

Os procedimentos operacionais padrão desenvolvidos a partir deste trabalho foi de extrema importância, para que a equipe que compõe a Plataforma do Biorrepositório pudesse realizar com segurança e qualidade todas as atividades, sendo assim vital para o sucesso da estruturação desta área.

A definição de quais devem ser esses procedimentos depende das características do material armazenado e das atividades necessárias para seu armazenamento com qualidade e segurança (Mayol-Heath et al, 2011).

De acordo com a Organização Mundial de Saúde, os procedimentos devem estar por escrito e seguir um formato padronizado. Os POPs da Plataforma de Biorrepositórios seguem o formato padrão estabelecido pelo sistema de qualidade de Bio-Manguinhos, que determina a elaboração e revisão por profissionais capacitados para estabelecer a metodologia da atividade a ser realizada. Neste caso, objeto desta dissertação, os POPs foram elaborados e revisados pela equipe da Plataforma de Biorrepositórios.

Verificou-se junto a equipe da DIAUT, ao colaborador especialista em BPLC e nos guias e artigos publicados sobre a organização de repositórios, quais os POPs necessários. Como muitas das atividades desenvolvidas na Plataforma de Biorrepositórios também fazem parte da rotina de outros setores dentro da Unidade, não foi necessária a elaboração de todos os procedimentos requisitados.

A equipe da área identificou quais os POPs existentes na Unidade que teriam aplicabilidade na Plataforma de Biorrepositórios, aqueles que ainda não haviam sido produzidos por serem específicos para as atividades da Plataforma, foram elaborados.

A Tabela 4-3 elenca todos os POPs definidos como necessários para os procedimentos realizados na área. Além disso, aponta quais já haviam sido elaborados por outras unidades e quais foram elaborados especificamente pela equipe da Plataforma de Biorrepositórios.

4.2.1.7 Sistema Informatizado de Gerenciamento de Amostra

A primeira ferramenta construída para substituir o livro que era o controle das amostras biológicas, foram planilhas na Plataforma Excel. Foram elaboradas planilhas para cada estudo e as colunas são divididas com as seguintes informações:

- Data de recebimento da amostra na Plataforma;
- Número de Identificação da amostra;
- Local de destino da amostra;
- Número do Freezer em que a amostra será armazenada;
- Identificação do Prateleira, Rack, Gaveta, Caixa e Posição da amostra;
- Data de saída (data em que foi enviada para o laboratório para análise ou descarte);
- Local de Envio;
- Motivo do envio;
- Responsável pela liberação da amostra;
- Observações.

A inserção dos dados das amostras em uma planilha facilitou a rastreabilidade, possibilitou um controle mais estruturado dos materiais biológicos que entram e saem da Plataforma de Biorrepositórios. Apesar de não ser o controle ideal, mas, não muito diferente de muitos lugares, o controle das amostras biológicas armazenadas em repositórios vem sendo realizado através de planilhas de Excel (Cohen et al, 2013).

Contudo, a gestão da Divisão de Tecnologia da Informação de Bio-Manguinhos determina estratégias de utilização da informática para garantir o melhor desempenho de cada um dos setores da Unidade. Tendo em vista a importância do gerenciamento de dados e a rastreabilidade de amostras biológicas em um repositório, foi imprescindível estabelecer uma parceria com a equipe de Seção de Desenvolvimento de Sistemas da Divisão de Tecnologia da Informação (SEDES/DITIN). Em 2014, Liu descreve em sua publicação que a principal função do Sistema de gerenciamento do repositório é rastrear as amostras biológicas recebidas, sua localização no *freezer*, o controle de distribuição e gerenciar todas as informações a elas relacionadas. Com esta intenção, buscou-se desenvolver um Sistema de gerenciamento em conjunto com a equipe de desenvolvimento de sistemas da DITIN, que possibilitasse rastrear a localização e controlasse a distribuição das amostras biológicas arquivadas na Plataforma de Biorrepositórios. Esse sistema recebeu o nome de SGA, Sistema de Gerenciamento de Amostras.

Tabela 4-3 Lista de Procedimentos Operacionais Padrão da Plataforma de Biorrepositórios.

NOME DO PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO	POP DA UNIDADE	POP EXCLUSIVO DA ÁREA
Notificação e Gerenciamento de Desvios/ Não conformidades utilizando o sistema STARNET PHAMA – USUÁRIO	X	
Descarte de resíduo biológico	X	
Utilização e Controle de Chuveiro e Lava- Olhos de Emergência.	X	
Operação e limpeza do freezer -20°C, -30°C, -40°C, -70°C, -80°C.	X	
Monitoramento de temperatura, umidade e pressão.	X	
Utilização e preenchimento do log-book	X	
Treinamento em controle de documentos para clientes internos.	X	
Aplicação dos requisitos de boas práticas de laboratório – BPL, nos estudos, laboratórios e processos da VDTEC.	X	
Diretrizes para solicitação, uso, conservação, manutenção e armazenamento dos cadernos de experimentação, dos cadernos gestores e dos cadernos tipo Ata, para uso em BPL nos estudos, processos laboratórios da VDTEC.	X	
Registros de dados brutos para emissão de resultados, relatórios e laudos em BPL.	X	
Sistema da qualidade para laboratórios que analisam amostras provenientes de ensaios clínicos.	X	
Procedimento Geral em Situação de Emergência em Caso de Derramamento de Material com Risco Biológico.	X	
Transporte de substância biológica por via aérea.	X	
Gerenciamento das estações de trabalho dedicadas a equipamentos analíticos e seus resultados.	X	
Utilização de mecanismo de backup de dados de estações de trabalho dedicadas a equipamentos analíticos.	X	
Utilização de antivírus em estações de trabalho dedicadas à equipamentos analíticos.	X	
Reetiquetagem de amostras e alíquotas provenientes de estudos clínicos		X
Recebimento, conferência e armazenamento de amostras biológicas		X
Envio de amostras biológicas do Biorrepositório para os Laboratórios		X
Utilização da Pia Seca do Biorrepositório, localizada no 2º pavimento mezanino CEAPA e descarte da água contida na bombona de recepção		X
Verificação dos Ultrafreezers -86°C marca Thermo Forma Scientific localizados na sala dos freezers CEAPA		X
Plano de Contingência para a área de armazenamento de amostras biológicas (Plataforma de Biorrepositório) da Assessoria Clínica de Bio-Manguinhos		X
Diretrizes e normas de funcionamento da Plataforma de Biorrepositórios		X

Segundo Liu, 2014, um sistema pode ser construído ou customizado *in house* ou comprado de uma versão comercial disponível, desde que seja seguro, rastreável, de acordo com as Boas Práticas de Laboratório (BPL) e tenha acesso restrito.

Para a construção do SGA, optou-se por uma customização de um sistema já existente na Unidade. Uma decisão para atender as necessidades da Plataforma de Biorrepositórios, sem onerar Bio-Manguinhos.

Foram necessários oito meses para desenvolver o SGA da Plataforma de Biorrepositórios, que ficou pronto em novembro de 2013. Finalizada esta etapa, o sistema precisaria ser validado antes de entrar em produção, mas a Unidade possui muitos outros sistemas com a mesma necessidade e que fizeram essa solicitação anteriormente.

Durante a espera para a validação do SGA, um projeto específico realizado em parceria com uma instituição estrangeira estruturou um Biorrepositório segregado e a instituição parceira solicitou que as planilhas de Excel fossem substituídas por um sistema *Laboratory information management system* (LIMS), um sistema que possibilita o acompanhamento da amostra desde o momento em que é produzida, ainda no centro de pesquisa, até o resultado de sua análise, no laboratório analítico. A primeira reunião para avaliação deste sistema ocorreu em outubro de 2013.

Em julho de 2014, ficou definido que este projeto específico adquiriria o sistema LIMS para gerenciamento das amostras de seu Biorrepositório, uma vez que o SGA é um sistema restrito à área de armazenamento, não podendo fazer interface com outras áreas, como os laboratórios analíticos, por exemplo. Isso significa que, no momento em que a amostra é distribuída, ou seja, sai da área de armazenamento, sua rastreabilidade fica comprometida, diferentemente do que aconteceria se o sistema adquirido fosse de empresas especializadas em LIMS.

Diante deste fato, o SEDES avaliou que não seria adequado à Unidade possuir dois sistemas diferentes com a mesma finalidade, o gerenciamento de amostras biológicas.

Sendo assim, a equipe do SEDES e a coordenação da ASCLIN decidiram que o SGA deveria ser substituído pelo sistema LIMS.

A utilização do LIMS, quando implantado, será vantajosa, pois o sistema está sendo desenvolvido em módulos. Inicialmente será elaborado o módulo do repositório, que funcionará como o que o SGA se propunha.

Além dessa vantagem, o LIMS possibilitará o gerenciamento de outros elementos que participam dessa cadeia de custódia da amostra, como os equipamentos. No próprio sistema, é

possível registrar a data de realização e expiração da validação, e a ocorrência de uma manutenção.

Ao optar pelo LIMS, a equipe do SEDES pensa na projeção que esse sistema pode ter, o que não aconteceria com o SGA, que ficaria restrito ao gerenciamento das amostras biológicas na Plataforma de Biorrepositórios sem ser possível criar módulos para gerenciá-las desde sua produção, nos centros de pesquisa, até sua análise no laboratório analítico. Além disso, o LIMS funcionará como um protótipo para, no futuro, ser utilizado por todos os laboratórios de Bio-Manguinhos.

4.3 Qualidade da Amostra Biológica

4.3.1 Controle de Qualidade da Amostra

A qualidade das amostras biológicas é um dos fatores mais importantes a ser controlado em um repositório (Chaigneau et al, 2007).

Os fatores de variação pré-analítica relacionados aos procedimentos de coleta e processamento, apresentados na Tabela 1, representam um dos muitos fatores que podem interferir na qualidade antes da análise. De acordo com as Boas Práticas orientadas pela ISBER, para melhor controle dos procedimentos de coleta e processamento, estas atividades devem ser realizadas na área do repositório ou pelo profissional desta área. Entretanto, a área que foi destinada para a estruturação da Plataforma de Biorrepositórios da ASCLIN não é adequada para a construção de um laboratório, de acordo com inspeção realizada por NBIOS em 2014. Por esse motivo, os procedimentos de coleta e processamento das amostras que ficarão armazenadas na Plataforma de Biorrepositórios são realizados em outro local.

Para minimizar os riscos e possíveis problemas com a qualidade da amostra oriundos dos procedimentos de coleta e processamento, a cada ensaio clínico, o coordenador responsável pela Plataforma de Biorrepositórios e o gestor de cada laboratório analítico definiram a execução do processamento das amostras biológicas, seguindo critérios previamente estabelecidos (tempo e temperatura que a amostra deve ficar em repouso antes da centrifugação, tipo de centrífuga, velocidade e tempo de centrifugação, números e volume de alíquotas, tempo entre alíquotagem e congelamento e temperatura que devem ser ficar armazenadas). Todos estes detalhes foram descritos no POP elaborado pelo coordenador responsável pela Plataforma de Biorrepositórios. Além dessas informações, deve estar previsto em POP para os operadores da Plataforma de Biorrepositórios qual o tempo que

podem ficar armazenadas e número de ciclos e congelamento e descongelamento, que são possíveis, sem interferir na qualidade da amostra (Chaigneau et al, 2007).

Determinou-se também que sempre se produzirão minimamente duas alíquotas excedentes às solicitadas pelo laboratório analítico para ficarem de *back up* caso o laboratório necessite refazer algum teste. Essas alíquotas excedentes são chamadas de memória ASCLIN e, pelo menos uma alíquota fica armazenada em *freezer* diferente do destinado para aquele determinado estudo, seguindo o que determina a Sociedade Internacional para Biorrepositórios (ISBER, 2012).

A qualidade da amostra está diretamente relacionada às questões biológicas e pré-analíticas, mas a missão da Plataforma de Biorrepositórios é controlar os fatores ambientais que também podem interferir nesta qualidade (Chaigneau et al, 2007).

O controle da temperatura é de extrema importância para a manutenção da qualidade da amostra biológica, principalmente, porque muitos trabalhos demonstram a influência da temperatura. Ciclos de congelamento e descongelamento são os fatores mais citados, mas de acordo com Souza e colaboradores (2012) os dados em relação aos efeitos dos ciclos de congelamento e descongelamento são ainda limitados. Por este motivo, decidiu-se sempre que possível, produzir uma alíquota para cada análise prevista. O laboratório analítico determina o volume de cada alíquota, mas como um dos fatores que também pode interferir na qualidade da amostra biológica é o volume a ser estocado, não devendo este ser inferior a 10 uL, de acordo com Souza e colaboradores (2012) determinou-se que, minimamente, todas alíquotas teriam volume de 200 uL.

Segundo os autores Chaigneau e colaboradores (2007) um repositório necessita de parâmetros para controle de qualidade das suas amostras. Para isso são necessários marcadores que, seriam analisados em periodicidade definida, a fim de avaliar a qualidade da amostra biológica. Um bom marcador seria aquele que demonstra 100% de perda de eficácia quando em condições inadequadas de armazenamento. Entretanto, esses marcadores variariam de acordo com a análise realizada. Esse tipo de controle de qualidade com marcadores ainda não pôde ser definido para a Plataforma de Biorrepositórios. Realizou-se um levantamento das análises previstas em cada protocolo clínico dos estudos realizados e planejados para se iniciar, junto a cada laboratório analítico, uma avaliação de quais seriam esses marcadores. A Tabela 4-4 traz as análises laboratoriais planejadas para cada estudo clínico.

Tabela 4-4 Relação das Análises Laboratoriais.

Estudo Clínico	Fase	Tipo de amostra	Ano	Análises Laboratoriais Previstas em Protocolo Clínico
----------------	------	-----------------	-----	---

		Biológica		
Biofármaco alfaepiginterferona 2b	II/III	Soro Sangue total Plasma	2013-2016	Ácido úrico, ureia, creatinina, AST, ALT, GGT, F. alcalina, Bilirrubinas TF, albumina, alfa-fetoproteína, anticorpos anti-interferon, anti-HCV, anti-HIV 1/2, anti-TPO, BHCG (mulheres), ferritina, glicose, genotipagem IL28B, HBsAg, hemograma completo, insulina e índice de HOMA, PCR quantitativo do HCV, T4 livre, TAP, TSH, genotipagem para HCV,
Kit diagnóstico HIV criança	IV	Soro Plasma	2015	Teste rápido DPP HIV. NAT e ELISA (será feito com o material da rotina do centro)
Kit diagnóstico Sífilis	IV	Soro Plasma	2014	TPHA, VDRL, Teste rápido DPP sífilis, BHCG (mulheres).
Vacina Febre Amarela duas doses	III	Soro	2014/2015	Imunidade celular, PRNT, Dengue IgG
Vacina Febre Amarela Criança	IV	Soro Plasma	2015	Imunidade celular, PRNT
Vacina Dupla Viral	I	Soro	2015	Elisa para sarampo e rubéola
Vacina Dupla Viral	II/III	Soro	2016	Elisa para sarampo e rubéola
Vacina Meningocócica B	II	Soro	2012	Atividade bactericida e opsonizantes dos anticorpos frente às cepas vacinais; Indução de anticorpos totais contra os antígenos vacinais; ELISA específico para pesquisa de anticorpos (IgG e IgM) contra a endotoxina
Vacina Meningocócica C	I	Soro	2014	Bactericida para meningococo C; Sorologia para Tétano
Vacina Meningocócica C	III	Soro	2015	Bactericida para meningococo C; Sorologia para Tétano
Vacina Tríplice Viral	III	Soro	2012	Dosagem de IgG para Sarampo, Rubéola e Caxumba) pelo método ensaio imunoenzimático (EIE)
Vacina Tríplice Viral	III	Soro	2015	Dosagem de IgG para Sarampo, Rubéola e Caxumba) pelo método ensaio imunoenzimático (EIE)

4.3.2 Análise de risco à qualidade da área de armazenamento de amostra biológica

Para realizar a análise de risco, utilizando a ferramenta E Se (*What If*), foi necessário definir quais as atividades executadas na Plataforma de Biorrepositórios. Para cada atividade, desenvolveram-se fluxogramas, utilizando o programa Bizagi. Os fluxogramas elaborados foram:

1. Recebimento de amostras processadas por outros laboratórios;

A atividade de recebimento das amostras processadas por outros laboratórios, é bastante complexa e necessita um planejamento prévio, já que outras áreas precisam ser envolvidas no processo. Além disso, é preciso que as equipes da Plataforma e do laboratório que enviará as amostras estejam alinhadas em relação a data e horário para o agendamento do transporte. Outro ponto importante é a conferência das amostras recebidas. Registrar o recebimento de uma amostra não recebida é um erro que compromete o gerenciamento de toda a Plataforma. O fluxograma e a análise de risco estão ilustrados e descritos na Figura 4-23 e Tabela 4-5.

2. Recebimentos de Amostras processadas pela ASCLIN;

Quando o processamento das amostras é de responsabilidade da ASCLIN, a atividade de recebimento na Plataforma se torna um pouco menos complexa, porque a equipe responsável pelo processamento, transporte e recebimento na Plataforma é a mesma. Entretanto, como as amostras ainda estão conservadas em temperatura refrigerada, esse monitoramento e registro é fundamental para evitar vieses na análise ou, caso o desvio de temperatura aconteça, o registro seja feito podendo ser consultado na avaliação dos resultados obtidos deste material. O fluxograma e a análise de risco estão ilustrados e descritos na Figura 4-24 e Tabela 4-6.

3. Envio de Amostras para os laboratórios de análise;

Ainda mais complexa é a atividade de envio das amostras da Plataforma para o laboratório analítico. Dependendo de onde serão realizadas as análises, o procedimento é diferente, inicialmente. Este detalhe requer atenção e planejamento da equipe da Plataforma, pois estão precisarão alinhar, em diferentes ferramentas, com os laboratórios, quando as amostras poderão ser transportadas. Definido a data, a equipe precisará solicitar gelo seco e carro. Na ausência de um destes itens o envio não poderá ser realizado, impactando no planejamento para análise do laboratório. O fluxograma e a análise de risco estão ilustrados e descritos na Figura 4-25 e Tabela 4-7.

4. Descarte de amostras;

Apesar de o descarte ser um procedimento relativamente simples, quando comprado às atividades anteriores, envolve grande responsabilidade. Como uma amostra ou um conjunto delas será descartado, a organização no armazenamento e controles da Plataforma é vital. O desconhecimento da localização da amostra, e a falta de atenção ao verificar a codificação da mesma podem acarretar no descarte de outras amostras, o que poderia interferir em uma análise por insuficiência de material, nos resultados que subsidiarão as conclusões do estudo clínico e até mesmo na segurança e respeito ao participante de pesquisa que autorizou a utilização de seu material biológico, se submeteu a todos os procedimentos descritos no protocolo clínico e não terá seus resultados. O fluxograma e a análise de risco estão ilustrados e descritos na Figura 4-26 e Tabela 4-8.

5. Re-rotulagem da amostra biológica (Figura 4-27);

Este procedimento acontece quando a identificação da amostra está comprometida e sua identificação fica impossibilitada ou quando uma nova codificação deve ser feita antes do envio para o laboratório. Existe a mesma preocupação do procedimento de descarte, o confundimento das amostras e a re-rotulagem do material errado. Como consequência tem-se a interferência no resultado da análise e nas conclusões finais do estudo clínico. O fluxograma e a análise de risco estão ilustrados e descritos na Figura 4-27 e Tabela 4-9.

6. Freezer

Este fluxograma engloba as atividades relacionadas ao equipamento, o *freezer*. Como este equipamento é o cerne da Plataforma de Biorrepositórios, já que as amostras biológicas ficam armazenadas em seu interior, identificou-se a necessidade de instituir procedimentos específicos relacionados ao *freezer*. A não verificação e registro da temperatura do equipamento podem resultar em desvio de temperatura das amostras e, conseqüentemente, possíveis interferências nas análises com este material. O mesmo aconteceria se não fosse seguido o procedimento de abertura de porta, onde a porta poderia ser esquecida aberta ou perder-se-ia o registro do tempo de porta aberta e os motivos pelas quais ela vem sendo aberta. Informações importantes para rastrear uma possível causa de falha do equipamento ou desvio de temperatura das amostras biológicas. O fluxograma e a análise de risco estão ilustrados e descritos na Figura 4-28 e Tabela 4-10.

Após a definição e elaboração dos fluxogramas foi aplicada a ferramenta *What if* (E Se) para analisar os riscos.

A ferramenta *What If* (E Se) foi escolhida por não haver dados retrospectivos, uma vez que a área não existia e porque utiliza informações prospectivas advindas de um *brainstorm*. Os fluxogramas foram fundamentais para orientar a direção em que as discussões deveriam seguir.

Para cada atividade apresentada no fluxograma foi feita uma análise do que aconteceria se houvesse uma interrupção do fluxo e quais seriam suas possíveis causas.

Portanto, realizou-se análise de risco de cada fluxograma, resultando em seis planilhas, descrevendo os riscos, causas, conseqüências e recomendações de cada atividade dentro de cada fluxo.

Para cada dupla de fluxograma e tabela de análise risco, discutiu-se os resultados encontrados.

1. Recebimento de amostras processadas por outros laboratórios

Nesta análise percebe-se que 44,5% das recomendações foram referentes a treinamento em POP, desta forma um controle maior por parte da área de treinamento precisa ser implantado. Como uma boa prática, o autor Duarte (2005) recomenda que anualmente sejam feitas análises críticas sobre a aplicabilidade dos procedimentos e se eles continuam sendo seguidos. Também faz parte da melhoria continua repetir o treinamento. Aplicando essas estratégias é possível reduzir os riscos e evitar não conformidades desnecessárias.

2. Recebimentos de Amostras processadas pela ASCLIN

Nesta análise demonstrou-se que 63% das recomendações são referentes a treinamento em POP, também demonstrando a grande importância e impacto de procedimentos bem estabelecidos e equipe sempre treinada. Contudo, também chama atenção as recomendações relacionadas a dois insumos, a etiqueta de identificação da amostra biológica e a impressora utilizada para sua confecção, ambos têm bastante influência. Foi observado que a compra do material inadequado pode prejudicar a identificação das amostras e conseqüentemente, sua rastreabilidade. A etiqueta e a tinta da impressora devem resistir a temperaturas ultrabaixas (- 70°C).

3. Envio de Amostras para os laboratórios de análise

Nesta análise foi observado que 100% das recomendações são referentes a treinamento em POP, ou seja, todos os riscos poderiam ser evitados se a equipe estiver bem treinada. Entretanto, demonstrou-se ser importante o responsável pela área observar a frequência de erros cometidos por um mesmo colaborador da equipe, e avaliar se a ocorrência repetitiva de erros do mesmo colaborador foi consequência de problemas da área ou dos procedimentos, ou se foi inerente ao profissional. Esta avaliação foi importante para desenhar melhor o perfil da vaga para uma possível substituição e futuras contratações.

4. Descarte de amostras

Nesta análise também foram encontradas 100% das recomendações referentes a treinamento em POP, ressaltando a importância da revisão e atualização dos procedimentos e treinamentos periódicos como parte da melhoria contínua.

5. Re-rotulagem da amostra biológica

Nesta análise a única recomendação não referente a treinamento em POP foi em relação a estabelecer um procedimento para conferência das etiquetas de identificação das amostras biológicas após serem impressas. O restante das recomendações, 89%, reafirmam a importância de uma equipe bem treinada para executar as atividades.

6. Freezer

Das treze recomendações feitas para o fluxograma referente ao *freezer*, 69% foram referentes a treinamento em POP. Entretanto, foi evidenciada uma recomendação tão importante quanto, relacionada ao equipamento. Para a adequada utilização dos *freezers* e com isso assegurar a conservação das amostras biológicas armazenadas, é fundamental o treinamento contínuo da equipe, mas deve haver uma preocupação com o funcionamento do equipamento. Com estas observações, ficou entendido que o controle de manutenções periódicas preventivas demonstra ser de suma importância.

Após a análise de risco (AR) utilizando a ferramenta E Se (*What if*), foi possível observar que grande parte dos riscos são originados de erro humano e falha no procedimento, indicando que a avaliação dos POPs e a capacitação eficiente dos operadores da área demonstraram ser pontos críticos. A AR fornece ao coordenador responsável pela área dados que poderão ser utilizados para avaliar a necessidade de novos procedimentos, revisão daqueles já existentes e a necessidade de elaborar estratégias com um foco maior nos principais problemas.

Ao todo foram feitas 55 (cinquenta e cinco) recomendações, destas 10 (dez) não se referem a POP e treinamento. Observou-se que 100% destas recomendações são possíveis de serem implementadas facilmente e imediatamente.

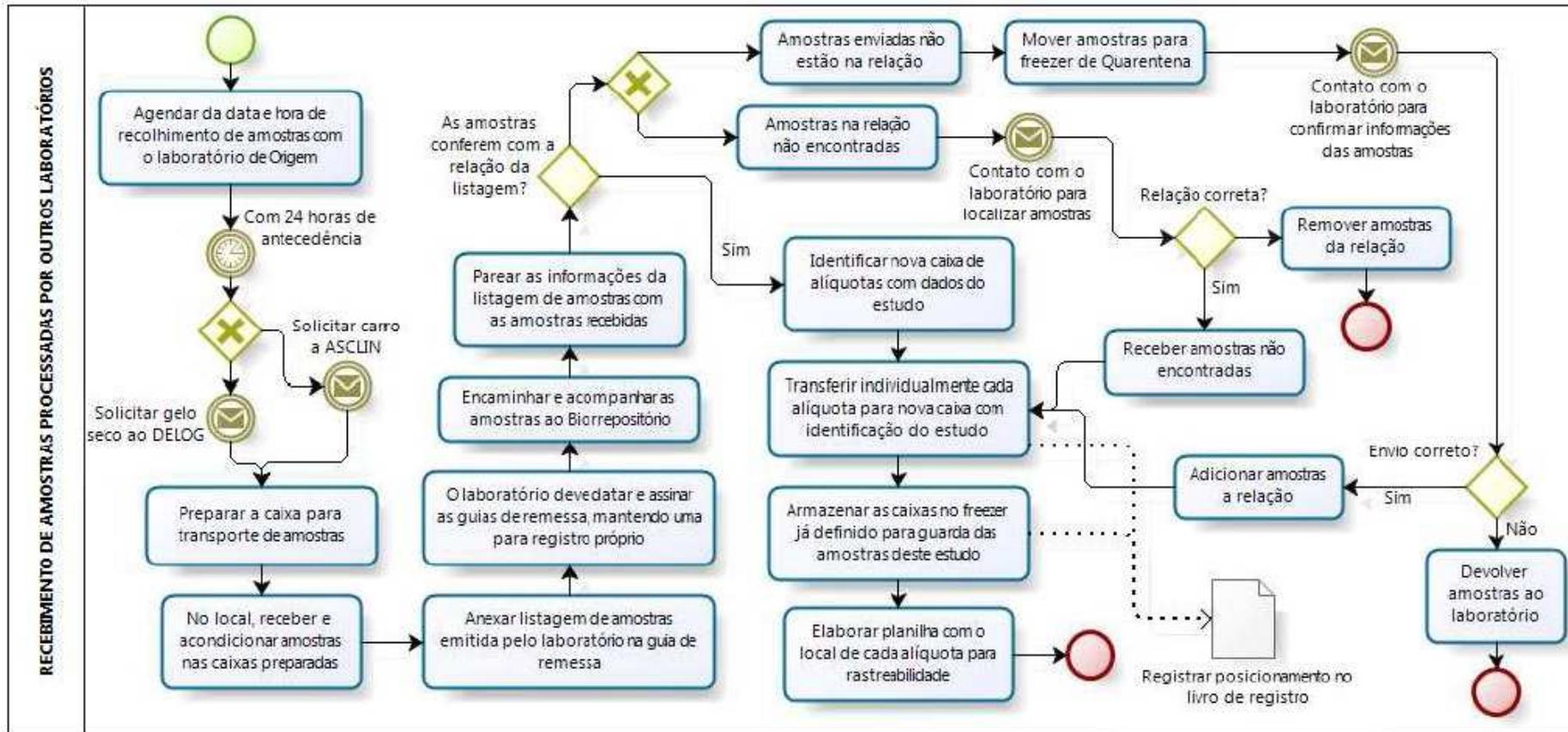


Figura 4-23 Recebimento de amostras processadas por outros laboratórios.

Tabela 4-5 Análise de Risco do fluxograma de recebimento de amostras processadas por outros laboratórios.

E se? (What if)				
Atividade	E se?	Causas	Consequências	Recomendações
Agendamento do carro para transporte das amostras	O carro para transporte das amostras do laboratório para o Biorrepositório não fosse agendado com 24 horas de antecedência?	Erro Humano Falta de Treinamento	- Impossibilidade de transportar as amostras biológicas - Não recebimento das amostras - Atraso no início das análises laboratoriais previstas em protocolo clínico	- Treinar a equipe no POP referente à atividade de recebimento de amostras
Agendamento do gelo seco	Não ocorresse o agendamento prévio do gelo seco?	Erro Humano Falta de Treinamento	- Impossibilidade de preparar caixa para transporte das amostras biológicas. - Não recebimento das amostras	- Treinar a equipe no POP referente à atividade de recebimento de amostras
Verificação da documentação de transporte	Não houver documentação de transporte?	Falha do laboratório Falta de Treinamento	- Atraso no processo de conferência das amostras	- Realizar contato com o laboratório para regularização da documentação
	Inconsistência entre a documentação (relação das amostras transportadas) e as amostras recebidas?	Falha do Laboratório	- Atraso no processo de conferência das amostras	- Realizar contato com o laboratório para regularização das amostras
Verificação das amostras	A etiqueta de identificação individual da amostra não estiver legível?	Falha na impressão Escolha de material inadequado (etiqueta não resistente a baixas temperaturas)	- Erro da identificação da amostra	- Avaliar se a etiqueta é adequada para a temperatura baixa - Avaliar se a impressora está funcionando adequadamente - Verificar se processo de impressão está correto - Capacitar laboratório para correta colocação da etiqueta no criotubo

	Não houver etiqueta de identificação da amostra?	Falha do Laboratório Escolha de material inadequado (etiqueta não resistente a baixas temperaturas)	- Erro da identificação da amostra	- Avaliar se a etiqueta é adequada para a temperatura baixa - Capacitar laboratório para correta colocação da etiqueta no criotubo - Treinar a equipe do laboratório no POP de processamento, alíquotagem e identificação das alíquotas
Acondicionamento das amostras não relacionadas na documentação	As amostras não pareadas com a relação não forem movidas para a área de quarentena?	Erro Humano Falta de Treinamento	- Atraso na resolução do problema - Erro na localização das amostras	- Treinar a equipe no POP referente à atividade de recebimento de amostras
Transferência das amostras da caixa de transporte para caixa do <i>freezer</i>	As caixas para armazenar as alíquotas não estiverem identificadas com o nome do estudo clínico?	Erro Humano Falta de Treinamento	- Erro na localização da caixa e, conseqüentemente, das amostras - Falha na identificação das amostras dentro do <i>freezer</i>	- Treinar a equipe no POP referente às atividades da Plataforma de Biorrepositórios
	As amostras forem acondicionadas em <i>freezer</i> errado?	Erro Humano Falta de Treinamento	- Erro na localização da caixa e conseqüentemente das amostras	- Treinar a equipe no POP referente às atividades da pPlataforma de Biorrepositórios
	As amostras forem misturadas com amostras de outros estudos?	Erro Humano Falta de Treinamento	- Erro na localização das amostras	- Treinar a equipe no POP referente às atividades da Plataforma de Biorrepositórios
Registro da entrada de amostras no biorrepositório	A planilha com o local de cada alíquota não for elaborada?	Erro Humano Falta de Treinamento	- Erro na localização das amostras	- Treinar a equipe no POP referente às atividades da Plataforma de Biorrepositórios
	A planilha com o local de cada alíquota for elaborada com a posição errada de cada alíquota?	Erro Humano Falta de Treinamento	- Erro na localização das amostras	- Treinar a equipe no POP referente às atividades da Plataforma de Biorrepositórios
Arquivo da documentação de transporte	O arquivamento ocorrer em local incorreto?	Erro Humano Falta de Treinamento	- Atraso na localização da documentação	- Treinar a equipe no POP referente às atividades da Plataforma de Biorrepositórios

Tabela 4-6 Análise de Risco do fluxograma de recebimento de amostras processadas pela ASCLIN.

E se? (What if)				
Atividade	E se?	Causas	Consequências	Recomendações
Verificação da documentação de transporte	As amostras não viessem acompanhadas da guia de remessa?	Erro Humano Falta de Treinamento	- Atraso no processo de conferência das amostras	- Treinar a equipe do laboratório no POP de processamento, alíquotagem e identificação das alíquotas
	Inconsistência entre a documentação (relação das amostras transportadas) e as amostras recebidas	Falha do Responsável pelo envio Falta de Treinamento	- Atraso no processo de conferência das amostras	- Realizar contato com o responsável pelo envio para regularização das amostras
Verificação da temperatura das amostras	A temperatura não estiver entre +2°C e +8°C?	Falha do Responsável pelo envio Falta de Treinamento	- Aumento da possibilidade de perda da qualidade da amostra	- Treinamento para montagem correta da caixa de transporte
	Não for aberto desvio de temperatura conforme DI 0002	Erro Humano Falta de Treinamento	- Descumprimento Regulatório - Perda de rastreabilidade	- Treinamento no DI de abertura de desvio
Verificação das amostras	A etiqueta de identificação individual da amostra não estiver legível	Falha na impressão Escolha de material inadequado (etiqueta não resistente a baixas temperaturas)	- Erro da identificação da amostra	- Avaliar se a etiqueta é adequada para a temperatura baixa - Avaliar se a impressora está funcionando adequadamente - Verificar se processo de impressão está correto - Capacitar responsável pelo processamento e identificação da alíquota para correta colocação da etiqueta no criotubo
	Não houver etiqueta de identificação da amostra	Falha do Laboratório Escolha de material inadequado (etiqueta não resistente a baixas temperaturas)	- Erro da identificação da amostra	- Avaliar se a etiqueta é adequada para a temperatura baixa - Capacitar responsável pelo processamento e identificação da alíquota para correta colocação da etiqueta no criotubo - Treinar a equipe no POP de

				processamento, alíquotagem e identificação das alíquotas
Acondicionamento das amostras não relacionadas na documentação	As amostras não pareadas com a relação não forem movidas para a área de quarentena?	Erro Humano Falta de Treinamento	- Atraso na resolução do problema - Erro na localização das amostras	- Treinar a equipe no POP referente à atividade de recebimento de amostras
Transferência das amostras da caixa de transporte para caixa do <i>freezer</i>	As caixas para armazenar as alíquotas não estiverem identificadas com o nome do estudo clínico?	Erro Humano Falta de Treinamento	- Erro na localização da caixa e, conseqüentemente, das amostras - Falha na identificação das amostras dentro do <i>freezer</i>	- Treinar a equipe no POP referente às atividades da Plataforma de Biorrepositórios
	As amostras forem acondicionadas em <i>freezer</i> errado?	Erro Humano Falta de Treinamento	- Erro na localização da caixa e, conseqüentemente, das amostras	- Treinar a equipe no POP referente às atividades da Plataforma de Biorrepositórios
	As amostras forem misturadas com amostras de outros estudos	Erro Humano Falta de Treinamento	- Erro na localização das amostras	- Treinar a equipe no POP referente às atividades da Plataforma de Biorrepositórios
Registro da entrada de amostras no biorrepositório	A planilha com o local de cada alíquota não for elaborada?	Erro Humano Falta de Treinamento	- Erro na localização das amostras	- Treinar a equipe no POP referente às atividades da Plataforma de Biorrepositórios
	A planilha com o local de cada alíquota for elaborada com a posição errada de cada alíquota?	Erro Humano Falta de Treinamento	- Erro na localização das amostras	- Treinar a equipe no POP referente às atividades da Plataforma de Biorrepositórios
Arquivo da documentação de transporte	O arquivamento ocorrer em local incorreto	Erro Humano Falta de Treinamento	- Atraso na localização da documentação	- Treinar a equipe no POP referente às atividades da Plataforma de Biorrepositórios
Descarte de amostras	O descarte não for realizado de acordo com o POP	Erro Humano Falta de Treinamento	- Descumprimento regulatório	- Treinar a equipe no POP referente às atividades da Plataforma de Biorrepositórios

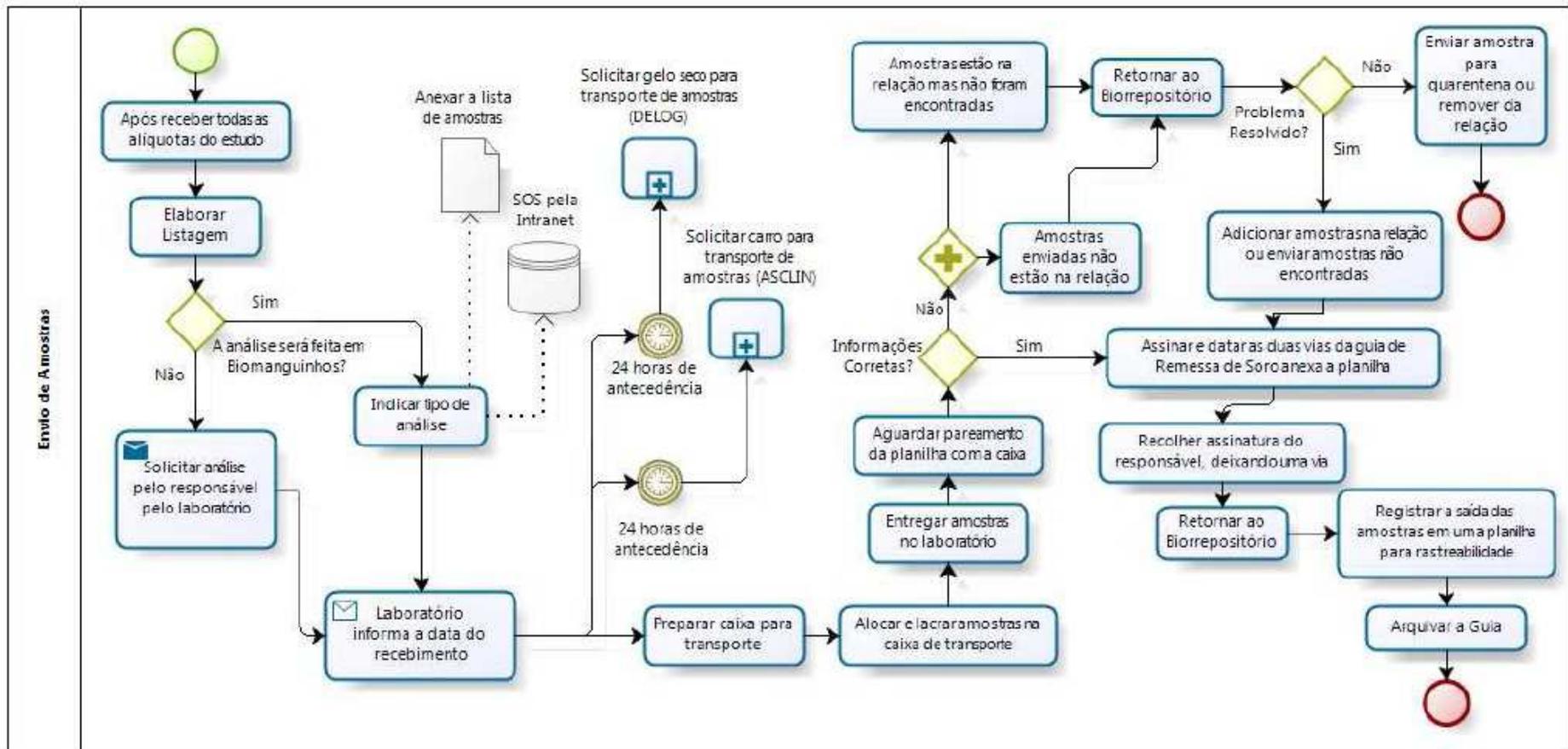


Figura 4-25 Envio das Amostras para os laboratórios de análise

Tabela 4-7 Análise de Risco do fluxograma de envio das amostras.

E se? (What if)				
Atividade	E se?	Causas	Consequências	Recomendações
Organização das amostras a serem enviadas para os laboratórios	A listagem das amostras a serem enviadas não estiver de acordo com o material biológico segregado?	Erro Humano Falha na localização das amostras	- Atraso no envio das amostras	- Treinar a equipe no POP referente às atividades da Plataforma de Biorrepositórios
Agendamento do carro para transporte das amostras	O carro para transporte das amostras do laboratório para o Biorrepositório não fosse agendado com 24 horas de antecedência?	Erro Humano Falta de Treinamento	- Impossibilidade de transportar as amostras biológicas - Não recebimento das amostras - Atraso no início das análises laboratoriais previstas em protocolo clínico	- Treinar a equipe no POP referente à atividade de recebimento de amostras
Agendamento do gelo seco	Não ocorrer o agendamento prévio do gelo seco?	Erro Humano Falta de Treinamento	- Impossibilidade de preparar caixa para transporte das amostras biológicas. - Não recebimento das amostras	- Treinar a equipe no POP referente à atividade de recebimento de amostras
Verificação da documentação de transporte	Inconsistência entre a documentação (relação das amostras transportadas) e as amostras recebidas?	Falha do Responsável pelo envio Falta de Treinamento	- Atraso no processo de conferência das amostras - Atraso no início das análises laboratoriais	- Treinar a equipe no POP referente às atividades da Plataforma de Biorrepositórios
Registro da saída de amostras do biorrepositório	A planilha com o local de cada alíquota não for atualizada com a saída das amostras?	Erro Humano Falta de Treinamento	- Erro no inventário das amostras	- Treinar a equipe no POP referente às atividades da Plataforma de Biorrepositórios
	A planilha com o local de cada alíquota for atualizada com a saída de amostras erradas?	Erro Humano Falta de Treinamento	- Erro no inventário das amostras - Perda de rastreabilidade das amostras	- Treinar a equipe no POP referente às atividades da Plataforma de Biorrepositórios
Arquivo da documentação de transporte	Os registros de envio não forem arquivados?	Erro Humano Falta de Treinamento	- Perda de rastreabilidade das amostras	- Treinar a equipe no POP referente às atividades da Plataforma de Biorrepositórios
	O arquivamento ocorrer em local incorreto?	Erro Humano Falta de Treinamento	- Atraso na localização da documentação	- Treinar a equipe no POP referente às atividades da Plataforma de Biorrepositórios

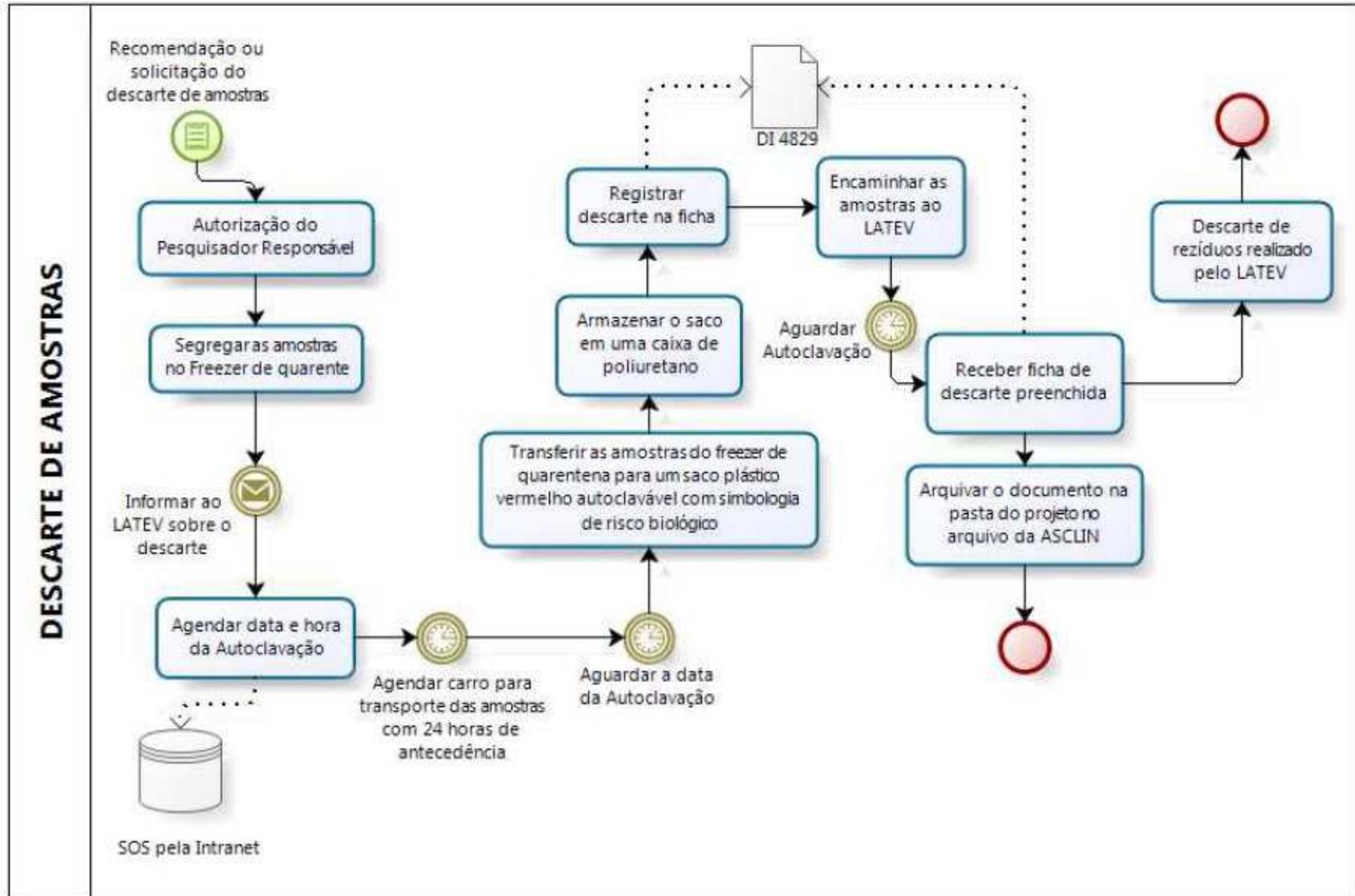


Figura 4-26 Descarte de Amostras.

Tabela 4-8 Análise de Risco do fluxograma de descarte de amostras.

E se? (What if)				
Atividade	E se?	Causas	Consequências	Recomendações
Autorização para descarte de amostras	As amostras segregadas para descarte não tiverem a autorização do pesquisador responsável?	Erro Humano Falta de Treinamento	- Descumprimento regulatório	- Treinar a equipe no POP de descarte de amostra
Segregação das amostras que devem ser descartadas	As amostras segregadas não forem as que devem ser descartadas?	Erro Humano Falta de Treinamento	- Descarte de amostras não autorizadas - Prejuízo na análise laboratorial - Impacto nos resultados do estudo clínico	- Treinar a equipe no POP de descarte de amostra
Agendamento do carro para transporte das amostras	O carro para transporte das amostras do laboratório para o Biorrepositório não for agendado com 24 horas de antecedência?	Erro Humano Falta de Treinamento	- Impossibilidade de transportar as amostras biológicas para dar seguimento ao fluxo de descarte	- Treinar a equipe no POP de descarte de amostra
Preenchimento do DI 4829	O registro de descarte no DI 4829 for realizado inadequadamente?	Erro Humano Falta de Treinamento	- Registro errado do descarte - Perda de Rastreabilidade da amostra	- Treinar a equipe no POP de descarte de amostra e DI 4829
Registro da saída de amostras do biorrepositório	A planilha com o local de cada alíquota não for atualizada com a saída das amostras?	Erro Humano Falta de Treinamento	- Erro no inventário das amostras	- Treinar a equipe no POP referente às atividades da Plataforma de Biorrepositórios
	A planilha com o local de cada alíquota for atualizada com a saída de amostras erradas?	Erro Humano Falta de Treinamento	- Erro no inventário das amostras - Perda de rastreabilidade das amostras	- Treinar a equipe no POP referente às atividades da Plataforma de Biorrepositórios
Arquivo da documentação de transporte	Os registros de descarte não forem arquivados?	Erro Humano Falta de Treinamento	- Perda de rastreabilidade das amostras	- Treinar a equipe no POP referente às atividades da Plataforma de Biorrepositórios
	O arquivamento ocorrer em local incorreto?	Erro Humano Falta de Treinamento	- Descumprimento regulatório - Atraso na localização da documentação	- Treinar a equipe no POP referente às atividades da Plataforma de Biorrepositórios

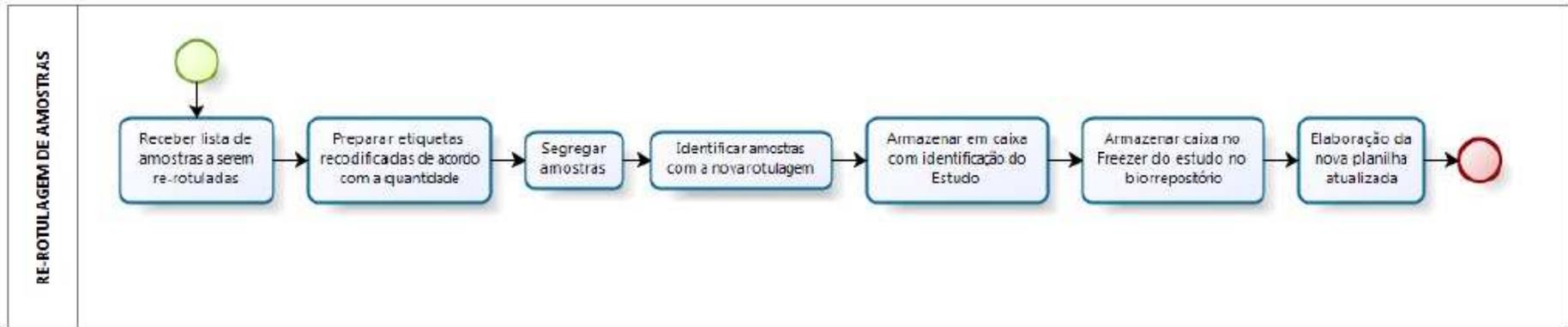


Figura 4-27 Re-Rotulagem da amostra biológica.

Tabela 4-9 Análise de Risco do fluxograma de re-rotulagem.

E se? (What if)				
Atividade	E se?	Causas	Consequências	Recomendações
Preparação das novas etiquetas	As etiquetas forem impressas com codificação errada	Erro Humano Falta de Treinamento	- Falha na identificação das amostras - Prejuízo na análise laboratorial - Impacto nos resultados do estudo clínico	- Treinar a equipe no POP referente à re-rotulagem - Estabelecer processo de conferência após a impressão das etiquetas
Segregação das amostras que necessitam ser re-rotuladas	As amostras segregadas para re-rotulagem não forem as que estão na relação para o procedimento	Erro Humano Falta de Treinamento	- Erro da codificação das amostras - Falha na identificação das amostras - Prejuízo na análise laboratorial - Impacto nos resultados do estudo clínico	- Treinar a equipe no POP referente à re-rotulagem
Identificação das amostras com nova etiqueta	O procedimento não for realizado corretamente	Erro Humano Falta de Treinamento	- Erro da codificação das amostras - Falha na identificação das amostras - Prejuízo na análise laboratorial - Impacto nos resultados do estudo clínico	- Treinar a equipe no POP referente re-rotulagem
Alocação das amostras na caixa do <i>freezer</i>	As caixas para armazenar as alíquotas não estiverem identificadas com o nome do estudo clínico?	Erro Humano Falta de Treinamento	- Erro na localização da caixa e, conseqüentemente, das amostras - Falha na identificação das amostras dentro do <i>freezer</i>	- Treinar a equipe no POP referente às atividades da Plataforma de Biorrepositórios
	As amostras forem acondicionadas em <i>freezer</i> errado?	Erro Humano Falta de Treinamento	- Erro na localização da caixa e, conseqüentemente, das amostras	- Treinar a equipe no POP referente às atividades da Plataforma de Biorrepositórios
	As amostras forem misturadas com amostras de outros estudos?	Erro Humano Falta de Treinamento	- Erro na localização das amostras	- Treinar a equipe no POP referente às atividades da Plataforma de Biorrepositórios
Registro da localização das amostras recodificadas	A planilha com o local de cada alíquota não for atualizada?	Erro Humano Falta de Treinamento	- Erro na localização das amostras	- Treinar a equipe no POP referente às atividades da Plataforma de Biorrepositórios
	A planilha com o local de cada alíquota for atualizada com a posição errada das amostras?	Erro Humano Falta de Treinamento	- Erro na localização das amostras	- Treinar a equipe no POP referente às atividades da Plataforma de Biorrepositórios

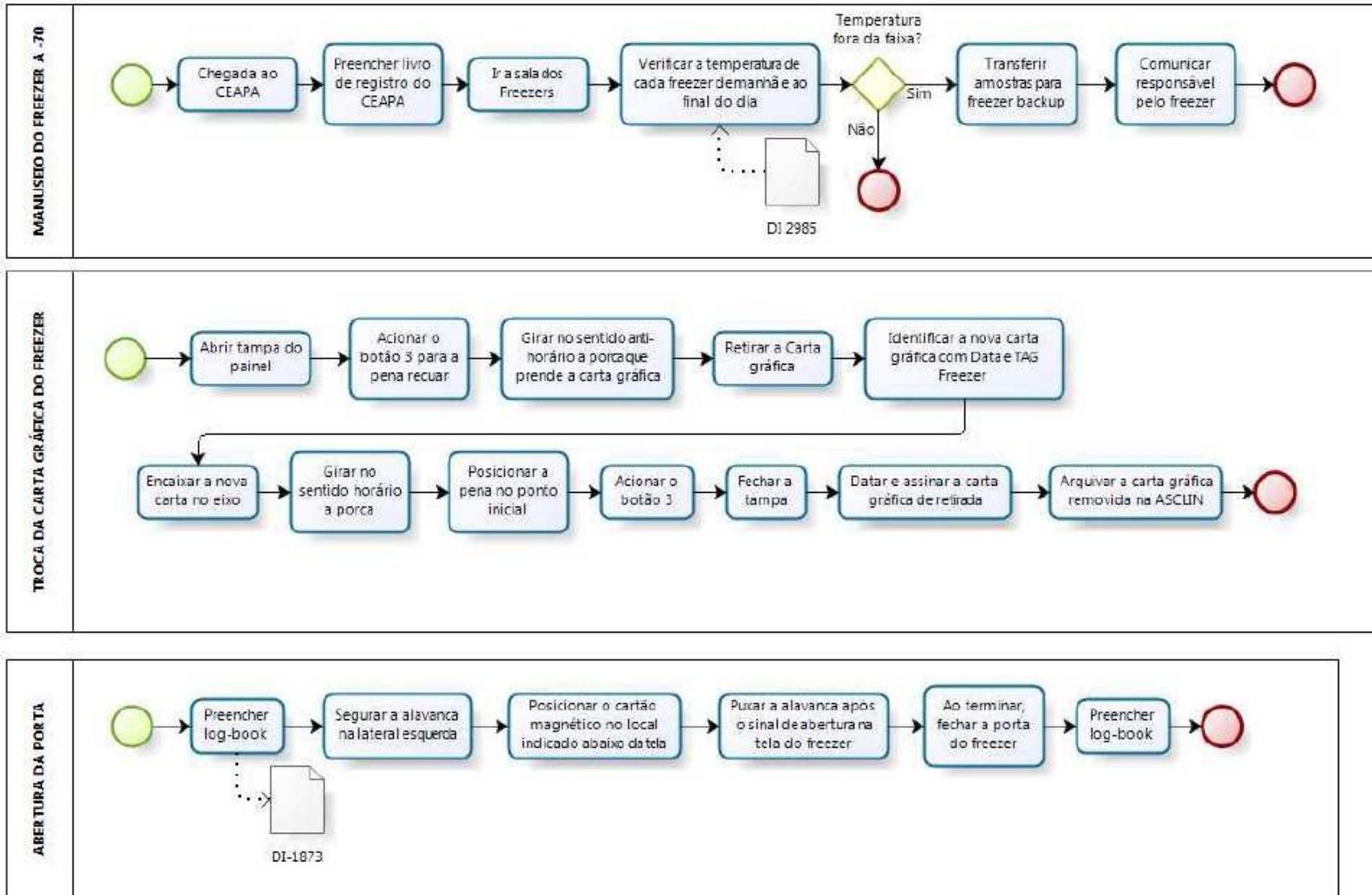


Figura 4-28 Freezer.

Tabela 4-10 Análise de Risco do fluxograma de Freezer.

E se? (What if)				
Atividade	E se?	Causas	Consequências	Recomendações
Acesso a Plataforma de Biorrepositórios	O livro de controle de acesso não fosse preenchido a cada acesso?	Erro Humano Falta de Treinamento	- Perda do controle de acesso - Descumprimento regulatório	- Treinar a equipe no POP referente às atividades da Plataforma de Biorrepositórios
Verificação da temperatura das amostras	A temperatura não estiver entre -50°C e -70°C?	Falha do Equipamento	- Aumento da possibilidade de perda da qualidade da amostra	- Providenciar manutenção do equipamento - Transferir as amostras para <i>freezer-back up</i>
	A temperatura não for verificada e registrada?	Erro Humano Falta de Treinamento	- Perda de rastreabilidade de temperatura de armazenamento - Aumento da possibilidade de perda da qualidade da amostra	- Baixar os dados de temperatura do <i>datalogger</i> do equipamento - Treinar a equipe no POP referente às atividades da Plataforma de Biorrepositórios
	Não for aberto desvio de temperatura conforme DI 0002?	Erro Humano Falta de Treinamento	- Descumprimento Regulatório - Perda de rastreabilidade	- Treinamento no DI de abertura de desvio
Troca da carta gráfica	A carta gráfica não for trocada semanalmente?	Erro Humano Falta de Treinamento	- Perda do controle de temperatura	- Treinar a equipe no POP referente às atividades da Plataforma de Biorrepositórios
	Operador não souber trocar a carta gráfica?	Falta de Treinamento	- Perda do controle de temperatura - Possível quebra do equipamento	- Treinar a equipe no POP referente às atividades da Plataforma de Biorrepositórios
	Não houver nova carta gráfica para troca?	Erro Humano Falta de planejamento	- Perda do controle de temperatura	- Planejar quantidade necessária x tempo de entrega do insumo
	A carta gráfica retirada não for identificada?	Falta de Treinamento	- Falha do registro de temperatura	- Treinar a equipe no POP referente às atividades da Plataforma de Biorrepositórios
	A carta gráfica retirada não for arquivada?	Falta de Treinamento	- Perda do controle de temperatura - Descumprimento regulatório	- Treinar a equipe no POP referente às atividades da Plataforma de Biorrepositórios
Abertura do <i>freezer</i>	O <i>log book</i> não for preenchido	Falta de Treinamento	- Falha do controle de acesso ao <i>freezer</i> e atividades realizadas com o mesmo	- Treinar a equipe no POP referente ao preenchimento do <i>log book</i>
	Operador não tiver cartão cadastrado para abrir o <i>freezer</i>	Erro Humano	- Atraso nas atividades relacionadas às amostras armazenadas neste equipamento	- Providenciar junto ao coordenador responsável pela área o cadastro do cartão

4.4 Elaboração do modelo de Regulamento para Biorrepositório

Foi elaborado o regulamento para Biorrepositório tendo como base este formato de documento de outras Instituições, adequando à realidade dos projetos de pesquisa de Bio-Manguinhos/Fiocruz.

Foi criado um modelo padrão para a elaboração do regulamento com os títulos:

1. Capa:
 - a. Logos da Fiocruz e Bio-Manguinhos;
 - b. Título do projeto de pesquisa clínica;
 - c. Mês e Ano.
2. Objetivo: Estabelecer as diretrizes para o armazenamento das amostras biológicas clínicas provenientes do estudo (nome do estudo). Estudo realizado no Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos da Fundação Oswaldo Cruz (Bio-Manguinhos).
3. Campo de Aplicação:
4. Definições:
 - a. Biorrepositório;
 - b. Material Biológico;
 - c. Alíquota.
5. Responsabilidades:
 - a. Pesquisador Principal;
 - b. Instituição Depositária;
 - c. Equipe local do centro de pesquisa clínica;
 - d. Equipe do Biorrepositório.
6. Pré-requisitos
7. Procedimentos
 - a. Dados Gerais do Estudo
 - i. Vigência (previsão de início e término do estudo);
 - ii. Instituição Responsável/depositária;
 - iii. Pesquisador gestor;
 - iv. Instituição proponente;
 - v. Instituição co-participante;
 - vi. Participação estrangeira.
 - b. Delineamento do estudo clínico;

- c. Resumo do material a ser depositado:
 - i. Quantidade de alíquotas;
 - ii. Tipo de material;
 - iii. Volume de Alíquotas;
 - iv. Tipo de recipiente;
 - v. Forma de armazenamento;
 - vi. Temperatura do armazenamento.
 - d. Gerenciamento das amostras biológicas no Biorrepositório;
 - e. Gerenciamento dos equipamentos do Biorrepositório;
 - f. Descarte das amostras biológicas;
 - g. Lista de POPs.
8. Referências

Os autores Mayol-Heath (2011) sugere que sejam realizadas visitas a Biobancos para que se absorva conhecimento a partir da experiência do outro, permitindo compreender os procedimentos aplicados e explorar o sistema de gerenciamento utilizados.

Partindo deste princípio, a elaboração do Regulamento modelo, que está sendo utilizado para o cadastro de todos os biorrepositórios dos estudos clínicos da ASCLIN, foi baseado em Regulamentos já estruturados por outras Instituições.

Este modelo de Regulamento foi submetido para o departamento de qualidade de Bio-Manguinhos para ser avaliado em que modelo dos documentos internos ele se aplicaria. Ficou definido que ele seria escrito em formato de manual.

Diante desta decisão, passou a fazer parte do planejamento de um estudo clínico a elaboração de seu respectivo Regimento, em máscara de manual e este deve ser submetido para revisão e aprovação da Divisão de Documentação da Qualidade (DIDOC), conforme determinação da Resolução CNS 441, onde determina que o Regulamento deve ser aprovado pela instituição depositária. Somente após aprovado pela DIDOC, o regulamento é submetido para avaliação do CEP, juntamente com a submissão do projeto de pesquisa clínica.

4.5 Adequação do TCLE para armazenamento de amostras biológicas

Em todos os protocolos de pesquisa e seus respectivos TCLEs, foi definido um parágrafo com informações relacionadas ao armazenamento de material biológico. Para que isso seja garantido, antes da submissão desses documentos ao CEP, via Plataforma Brasil, o

protocolo e o TCLE deverão passar pela revisão dos responsáveis da Plataforma de Biorrepositórios, que incluirão o seguinte parágrafo-padrão: “As amostras de sangue coletadas neste estudo serão utilizadas para os exames previstos neste projeto de pesquisa e ficarão armazenadas sob a responsabilidade de Bio-Manguinhos/Fiocruz por até 10 anos para possíveis retestes com objetivo de responder às perguntas previstas em protocolo clínico deste projeto. Após este prazo, as amostras serão descartadas conforme normas técnicas, respeitando a confidencialidade dos participantes de pesquisa ou caso seja necessário uma nova utilização dessas amostras, um novo projeto será submetido ao CEP e um novo TCLE será elaborado para re consentimento”.

Com a implantação da Plataforma de Biorepositórios, Bio-Manguinhos, garantirá que todos os estudos clínicos coordenados pela ASCLIN estarão respeitando as normativas vigentes relacionadas ao armazenamento de amostra biológica.

Ficou definido também que, por não se tratar de um Biobanco, na necessidade de utilizar as amostras para outras análises, que não estejam previstas no protocolo do estudo, um novo consentimento deverá ser solicitado para a realização destas (Brasil, 2011a).

5. CONCLUSÕES

– Foram elaborados sete POPs, sendo um macro que definiu as “Diretrizes e Normas de funcionamento de Plataforma de Biorrepositórios”, importante para reunir todas as atividades executadas na área e definir quais outros POPs devem ser seguidos de acordo com cada situação. Os outros seis POPs foram elaborados especificamente para atender às atividades operacionais da Plataforma, com a finalidade de estabelecer os procedimentos referentes a verificação dos freezers, utilização da pia seca, recebimento, conferência, armazenamento, envio e reetiquetagem de amostras biológicas e plano de contingência para a área, procedimentos estes que ainda não existiam na Unidade Bio-Manguinhos e precisavam ser criados para sistematizar operações chaves, de forma a definir fluxos e minimizar os riscos.

– Foi desenvolvido uma ferramenta para gerenciamento das amostras biológicas armazenadas utilizando a plataforma Excel e um sistema, o SGA, em Plataforma .NET da Microsoft, em C# através da IDE Visual Studio com o objetivo de atender às demandas da Plataforma de Biorrepositórios. Este processo foi importante para definir os requisitos mínimos de um sistema informatizado de forma a atender as necessidades de gerenciamento da Plataforma de Biorrepositórios.

– Foi implementado um modelo de Regulamento para Biorrepositório, com base em modelos de regulamentos elaborados por outras Unidades da Fiocruz. Desta forma, estabeleceu-se a regularização do armazenamento de amostras biológicas em Biorrepositório, de acordo com o exigido pela Resolução 441/2001 e Portaria nº2201/2011. Este modelo está sendo utilizado pela ASCLIN em todas as submissões ao CEP dos seus estudos clínicos.

– A avaliação da análise de risco utilizando a ferramenta *What if* permitiu identificar que a falha humana e falta e/ou não eficiência do treinamento foram os pontos críticos que poderiam acarretar uma não conformidade de um processo.

– Obteve-se como produto a área de armazenamento de amostras biológicas implantada como Plataforma de Biorrepositórios, atendendo às solicitações da Resolução 441/2001 e Portaria nº2201/2011.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Agência Europeia para Avaliação de Produtos Medicinais (EMEA). **Manual para Boa Prática Clínica (GCP)**. Manual Tripartite Harmonizado ICH (Conferência Internacional de Harmonização); 1996.

Ashton-Prolla P; Clausell N; Fernandes MS; Matte U; Bittelbrunn AC; Hemesath MP; Kuchenbecker R; Goldim JR. **Biobanco do Hospital de Clínicas de Porto Alegre: Aspectos Técnicos, Éticos, Jurídicos e Sociais**. ver. HCPA, 2009; 29, 1:74-79.

Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT). ABNT NBR ISO 31010:2010: **Gestão de riscos – Técnicas para o processo de avaliação de riscos**. Rio de Janeiro, 2012.

Betsou F, Luzergues A, Carter A, Geary P, Riegman P, Clark B, Morente M, Vaught J, Dhirr R, Druetz-Vérité C, Marble Arch Working Group on International Biobanking. **Towards Norms for Accreditation of Biobanks for Human Health and Medical Research: Compilation of existing Guidelines into an ISO Certification/Accreditation Norm-Compatible Format**. Rev. Qual Assur J, 2008; 11:221-294.

Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada Nº 50. **Regulamento técnico para planejamento, programação, elaboração e avaliação de projetos físicos de estabelecimentos assistenciais de saúde**. Brasília: 2002.

Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada Nº 33. **Regulamento técnico para o funcionamento dos bancos de células e tecidos germinativos**. Brasília: 2006.

Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada Nº 39. **Regulamento para a Realização de Pesquisa Clínica**. Brasília: 2008.

Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada Nº 55. **Dispõe sobre o Registro de Produtos Biológicos Novos e Produtos Biológicos e dá outras providências**. Brasília: 2010.

Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada Nº 36. **Regulamento para a Realização de Pesquisa Clínica. Resolução de Diretoria Colegiada**. Brasília: 2012a.

Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Considerações e definições para pesquisa clínica**. [online]. [capturado 07 jan. 2014a] Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Inicio/Medicamentos/Assunto+de+Interesse/Pesquisa+clinica/Consideracoes++definicoes+para+Pesquisa+Clinica>

Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Gerência Geral de Medicamentos GGMed. Barbosa AN. **O Papel da ANVISA na Avaliação de Ensaios Clínicos: Melhorias Implementadas, Resultados e Projetos Futuros**. [online]. [capturado 27 jan. 2014b] Disponível em: http://www.sbpqo.org.br/arquivos/apresentacao_sbpqo_revisada2.pdf

Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Biossegurança**. [online]. [capturado 02 março. 2015] Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Inicio/Sangue+Tecidos+e+Organos/Assunto+de+Interesse/Conceitos,+glossarios,+siglas/Biosseguranca>

Brasil. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. **Normas de Pesquisa em Saúde**. Resolução N° 01. Brasília: 1988.

Brasil. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. **Diretrizes e Normas Reguladoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos**. Resolução N° 196. Brasília: 1996.

Brasil. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. **Regulamentar o Armazenamento e Utilização de Material Biológico Humano no Âmbito de Projetos de Pesquisa**. Resolução N° 347. Brasília: 2005.

Brasil. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. **Manual Operacional para Comitês de Ética em Pesquisa**. ed. 4; Brasília: 2007.

Brasil. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. **Diretrizes para análise ética de projetos de pesquisas que envolvam armazenamento de material biológico humano ou uso de material armazenado em pesquisas anteriores**. Resolução N° 441. Brasília: 2011a.

Brasil. Ministério da Saúde. Portaria N° 2201. **Estabelece as Diretrizes Nacionais para Biorrepositório e Biobanco de Material Biológico Humano com Finalidade de Pesquisa**. Brasília: 2011b.

Brasil. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. **Diretrizes e Normas Reguladoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos**. Resolução N° 466. Brasília: 2012b.

Brasil. Conselho Nacional de Saúde. Comissões CNS CONEP – **Comissão Nacional de Ética em Pesquisa**. [online]. [capturado 30 jan. 2014c] Disponível em: http://conselho.saude.gov.br/Web_comissoes/conep/index.html

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciências, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Informes Técnicos Institucionais. **Diretrizes nacionais para biorrepositórios e biobanco de materiais humanos em pesquisa**. Rev. Saúde Pública, 2009; 43, 5: 898-899.

Cabrera LAV, Ceballos CW, López MLS, Correa PNR, Salgado AH. **Consideraciones éticas y legales de los biobancos para investigación.** Revista Colombiana de Bioética, 2010; 5, 1:121-141.

Castilho EA, Kalil J. **Ética e Pesquisa Médica: Princípios, Diretrizes e Regulamentações.** Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, 2005; 38, 4:344-347.

Chaigneau C, Cabioch T, Beaumont K, Betsou F. **Serum biobank certification and the establishment of quality controls for biological fluids: examples of sérum biomarker stability after temperature variation.** Rev. Clin Chem Lab Med, 2007; 45, 10:1390-1395.

Cohen Y; Almog R; Itzhaki-Alfia A; Meir K. **Establishing and sustaining a biorepository network in Israel: challenges and progress.** Biopreservation and biobanking, 2013; 11, 6:331-338.

Correa PJO; Pinto JIA; Pinto AGS. **Relatório de Inspeção em Biossegurança.** Bio-Manguinhos/ Fiocruz. Rio de Janeiro; 2011.

Cortés B; Schiffman Mark; Herrero R, et al. **Establishment and Operation of a Biorepository for Molecular Epidemiologic Studies in Costa Rica.** Rev. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2010; 19:916-922.

Dougherty TM. **Handbook of Occupational Safety and Health.** Chapter 6 Risk Assessment Techniques. [online]. [capturado 21 fev. 2014]. John Wiley and Sons; 1999. ed. 2ª. p. 127-178, Disponível em: <http://web.mit.edu/course/10/10.27/www/1027CourseManual/1027CourseManualAppVI.html>

Duarte LR. **Procedimento Operacional Padrão - A Importância de se padronizar tarefas nas BPLC.** Curso de BPLC – Rio Branco –AC; 2005. [capturado 05 março 2015] Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/9465bc8047458afb9484d43fbc4c6735/Procedimento+Operacional+Padr%C3%A3o+A+Import%C3%A2ncia+de+se+padronizar+tarefas+nas+BPLC.pdf?MOD=AJPERES>

European Commission. **A Challenge for Governance.** Biobanks for Europe. 2012.

EMEA. Agência Europeia para Avaliação de Produtos Medicinais. Unidade de Avaliação de Medicamentos Humanos. **Manual para Boas Práticas Clínicas.** 1997.

Fernandes, MS; Ashoton-Prolla P; Meurer L; Osvaldt A; Bittelbrunn AC; Schlatter R; Kucyk R; Silva FMP; Clausell N; Goldim JR. **A normativa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre para o armazenamento e utilização de materiais biológicos humanos e informações associadas em pesquisa: uma proposta interdisciplinar.** Rev. HCPA, 2010; 30, 2:169-179.

Franco MG. **Principais modificações incluídas na Res. 466/12 que revogou a Res. 196/96.** [online]. Brasil. [capturado 07 fev. 2014] Disponível em: <http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:bzJsekvJfdsJ:xa.yimg.com/kq/groups>

/21910206/1762823588/name/Principais%2Bmodifica%25C3%25A7%25C3%25B5es%2B%2Binclu%25C3%25ADdas%2Bna%2BRes%2B466.pdf+&cd=5&hl=pt-BR&ct=clnk&gl=br

Fundação Osvaldo Cruz (Fiocruz). Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos Bio-Manguinhos/Fiocruz. **Quem somos**. [online]. [capturado 20 out. 2014] Disponível em: <http://www.bio.fiocruz.br/index.php/home/quem-somos>.

Hall E; Chaffey J. **The Effects of Temperature as a Pre-analytical variable on Sample Stability**. Bluechiip Ltd; 2014

International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH Q9 Quality risk management. Geneva, Switzerland, Nov, 2005.

International Crisis Management Association (ICMA). United Kindom. **Operational Risk Assessment (ICMA Standard ICMA-STD-1811)**. [online]. [capturado 22 fev. 2014] Disponível em: http://www.icma-web.org.uk/06-2_ora.html.

International Society for Biological and Environmental Repositories (ISBER). **2012 Best Practices for Repositories**. 2012. [online]. [capturado 14 out. 2014] Disponível em: <http://www.isber.org/?page=BPR>.

International Organization for Standardization (ISO) 31000. **Management of Risk: Guidance for Practitioners and the international standard on risk management**; 2009.

Kesseiring GLF. **Evolução da Pesquisa Clínica no Brasil e no Mundo**. Curso Nacional de Capacitação em Pesquisa Clínica. Hospital Oswaldo Cruz; 2012. Slide.

Lemes EMB. **Ferramentas de Análise de Risco – Estudo de Caso**. Adaptado. - What if. Disciplina optativa do Mestrado Profissional de Tecnologia em Imunobiológicos de Bio-Manguinhos/Fiocruz; 2014. Slide.

Liu A. **Developing an institutional cancer biorepository for personalized medicine**. Rev. Clinical Biochemistry, 2014; 47:293-299.

Marodin, G; Salgueiro, JB; Motta, ML; Santos, LMP. Gabriela. **Diretrizes nacionais para biorrepositório e biobanco de material biológico humano**. Rev. Assoc Med Bras, 2013; 59, 1:72-77.

Martínez JC, Briceño I, Hoyos A, Gómez A. Acta Médica Colombiana. **Biobancos. Una estrategia exigente y esencial para la conservación de muestras biológicas**. Bogotá, Colombia: Asociación Colombiana de Medicina Interna; julio-septiembre, 2012; 37, 3:158-162.

Mayol-Heath, DN; Keck AS; Woo P. **Biorepository development research: a detailed topic follow-up to the blueprint for the development of a community-based hospital biorepository**, 2011; 9, 3.

National Cancer Institute (NCI). **NCI Best Practices for Biospecimen Resources**. Estados Unidos; 2011.

Neves TP, Porto MFS; Marinho CLC, Braga AMCB. **O Conceito de Biossegurança à Luz da Ciência Pós-Normal: avanços e perspectivas para a saúde coletiva**. Rev. Saúde Soc., 2007; 16, 3:158-168.

Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS). **Boas Práticas Clínicas: Documento das Américas**. República Dominicana; 2005.

Organização Mundial de Saúde. International Agency for Research on Cancer (IARC). **Common Minimum Technical Standards and Protocols for Biological Resource Centres Dedicated to Cancer Research**. IARC Working Group Reports, 2007; 2.

Paoli, PD. **Biobanking in microbiology: From sample collection to epidemiology, diagnosis and research**. FEMS Microbiology Reviews, 2005; 29:897-910.

Parreira, BCC. Biobanco “Azorbio”: Organização de Recursos Biológicos para a Investigação [dissertação]. Ponta Delgada: Universidade dos Açores; 2012.

Sociedade Brasileira de Profissionais de Pesquisa Clínica. **Quais as fases de um estudo clínico**. [online]. Brasil. [capturado 16 jul. 2013] Disponível em: http://www.sbppc.org.br/portal/index.php?Itemid=37&id=14&option=com_content&task=view

Souza APA, López JA, Moura DL, Mendonça-Lima FW. **Influência de diferentes condições de armazenamento sob congelamento na reatividade de anticorpos séricos**. Rev. RBAC, 2012; 44, 1:39-43.

Souza PVS. **Biobancos, dados genéticos e proteção jurídico-penal da intimidade**. Rev. da AMRIGS, 2012; 56, 3:268-273.

Thermo Scientific. **Ultra Low Temperature Freezers** – Installation and Operation; 2011.

U.S. Department of Health & Human Services. **Issues to Consider in the Research Use of Stored Data or Tissues**. [online]. [capturado 02 fev. 2014] Disponível em: <http://www.hhs.gov/ohrp/policy/reposit.html>

University of California – UCSF. **Guide for the Research Use of Human Biological Specimens: Collecting, Banking and Sharing Specimens**. San Francisco; 2005.

Yullie M; Ommen GJ; Bréchet C; et al. **Biobanking for Europe**. Briefings in Bioinformatics, 2007; 9, 1:14-24.

7. ANEXOS

Anexo 7-1 DI 9239: Diretrizes e Normas da Plataforma de Biorrepositórios;

Anexo 7-2 DI 9159: Recebimento, Conferência e Armazenamento de Amostras Biológicas;

Anexo 7-3 DI 8996: Envio de Amostras Biológicas do Biorrepositório para os Laboratórios;

Anexo 7-4 DI 8919: Reetiquetagem de Amostras Biológicas e Alíquotas Provenientes de Estudos Clínicos;

Anexo 7-5 DI 9188: Verificação dos *Ultrafreezers* -86°C Marca Thermo Forma Scientific localizados na sala dos *freezers* CEAPA;

Anexo 7-6 DI 9240: Plano de Contingência para a Área de Armazenamento de Amostras Biológicas (Biorrepositório) da Assessoria Clínica de Bio-Manguinhos;

Anexo 7-7 DI 9189: Utilização da Pia Seca do Biorrepositório, localizada no 2º Pavimento Mezanino CEAPA e Descarte da Água Contida na Bombona de Recepção.