

ISSN (*on-line*) 1984-2368

# Boletim do Instituto Adolfo Lutz

---

**Bol Inst Adolfo Lutz. 2024: ano 34, número único**





# Boletim do INSTITUTO ADOLFO LUTZ

Bol Inst Adolfo Lutz. 2024: ano 34, número único

## **Diretor-Geral do Instituto Adolfo Lutz**

Dra. Adriana Bugno

## **Membros do Corpo Editorial**

Adriana Aparecida Buzzo Almodovar

Laís Anversa Trevejo

Leonardo José Tadeu de Araújo

Lucile Tiemi Abe Matsumoto

Márcia Liane Buzzo

Marisa Ailin Hong

Renato Pereira de Souza

Valéria Adriana Pereira Martins

## **Diagramação**

Márcia Liane Buzzo

## **Editoração**

Adriana Aparecida Buzzo Almodovar

Márcia Liane Buzzo

## **Núcleo de Acervo do IAL**

Rocely A. Bueno Moita

ISSN (*on-line*) 1984-2368

---

## **Contato**

Avenida Dr. Arnaldo, 355

Cerqueira César – CEP 01246-902

E-mail: [bial@ial.sp.gov.br](mailto:bial@ial.sp.gov.br)

São Paulo, SP – Brasil

Telefone: (11) 3068-2867

Núcleo de Acervo

---

# Sumário

- 01** | Desempenho dos núcleos técnicos do CMCS frente aos indicadores da ferramenta GBT/OMS
- 02** | Qualidade da água grau reagente para aplicação em laboratórios de ensaios microbiológicos

# Desempenho dos núcleos técnicos do CMCS frente aos indicadores da ferramenta GBT/OMS

Valéria Adriana Pereira MARTINS<sup>1</sup>, Jaqueline Kalleian ESERIAN<sup>1</sup>, Edilene Afonso VIEIRA<sup>1</sup>, Ellen Gameiro HILINSKI<sup>2</sup>, Fernanda Fernandes FARIAS<sup>3</sup>, Helena Miyoco YANO<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Núcleo de Ensaios Físicos e Químicos em Medicamentos, Instituto Adolfo Lutz, São Paulo.

<sup>2</sup>Núcleo de Ensaios Biológicos e de Segurança, Instituto Adolfo Lutz, São Paulo.

<sup>3</sup>Núcleo de Ensaios Físicos e Químicos em Cosméticos e Saneantes, Instituto Adolfo Lutz, São Paulo.

Recebido: 04.09.2024 Aceito para publicação: 24.09.2024

**E**m 2023, o Núcleo de Ensaios Físicos e Químicos em Medicamentos (NFQM) e o Núcleo de Ensaios Biológicos e de Segurança (NBS), do Centro de Medicamentos, Cosméticos e Saneantes (CMCS), receberam a visita técnica/auditoria externa de uma consultoria contratada pela ANVISA para avaliar o atendimento à ferramenta *WHO Global Benchmarking Tool* (GBT).

Essa ação faz parte da preparação dos Laboratórios Centrais de Saúde Pública em todo o país, e envolve a participação dos laboratórios do CMCS no processo de auditoria da Organização Mundial da Saúde (OMS) em 2024/2025. O cumprimento satisfatório dos critérios de avaliação do GBT é um dos requisitos para o reconhecimento da ANVISA como Autoridade Sanitária de Referência Internacional na Lista da OMS (*WHO Listed Authority*–WLA).

O conceito de *Who-Listed Authorities* (WLA) foi definido na Resolução WHA 67.20 de 2014<sup>1</sup>. A publicação desta Resolução foi uma resposta à demanda por um sistema mais transparente para reconhecimento das autoridades sanitárias em nível global. As autoridades sanitárias são avaliadas por meio da ferramenta específica GBT e classificadas por nível de maturidade<sup>2</sup>.

A ferramenta GBT compreende as

seguintes funções regulatórias: *National Regulatory Systems* (RS), *Registration and Marketing Authorization* (MA), *Vigilance* (VL), *Market Surveillance and Control* (MC), *Licensing Establishments* (LI), *Regulatory Inspection* (RI), *Laboratory Testing* (LT), *Clinical Trials Oversight* (CT), *NRA Lot Release* (LR)<sup>3</sup>.

Os objetivos e benefícios pretendidos pela OMS por meio da WLA incluem: permitir o uso eficiente dos recursos regulatórios, fornecendo uma estrutura robusta para promover a confiança entre os países; incentivar a melhoria contínua dos sistemas regulatórios e convergência regulatória; apoiar nas decisões de compras sobre produtos médicos pela ONU e outras agências, bem como por países (especialmente de baixa e média renda); contribuir para o programa de pré-qualificação da OMS, expandindo o conjunto de autoridades reguladoras confiáveis; promover a equidade na saúde possibilitando um ambiente de inovação e produção local e acelerando o acesso a produtos médicos<sup>4</sup>.

A função regulatória *Laboratory Testing* (LT) está relacionada às atividades laboratoriais e foi o foco da auditoria externa realizada no CMCS pela ANVISA. Ela possui 10 indicadores que avaliam o sistema de gestão da qualidade implantado na Unidade Organizacional<sup>3</sup>. São

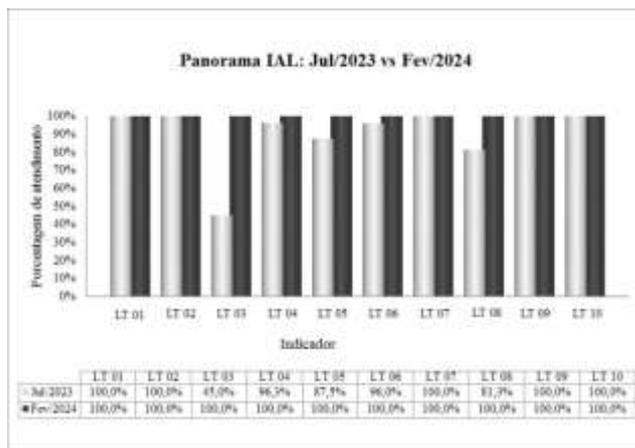
eles: LT 01: Disposições legais, regulamentos e diretrizes necessárias para definir a estrutura regulatória das atividades de testes laboratoriais; LT 02: Arranjo para organização eficaz e boa governança; LT 03: Atividades de laboratório implementadas de acordo com planos e políticas bem estabelecidos pelo Sistema de Gestão da Qualidade (SGQ); LT 04: Recursos humanos para realizar atividades de testes laboratoriais; LT 05: Infraestruturas bem conservadas e equipadas para atividades laboratoriais; LT 06: Procedimentos estabelecidos e implementados para realizar atividades de testes laboratoriais de acordo com o Sistema de Gestão da Qualidade; LT 07: Mecanismo para promover transparência, responsabilidade e comunicação; LT 08: Mecanismo implantado para monitorar o desempenho e a produção regulatória; LT 09: Medidas de saúde e segurança no trabalho; LT 10: Medidas para o bom gerenciamento das atividades laboratoriais terceirizadas.

O objetivo deste trabalho foi demonstrar o diagnóstico inicial dos laboratórios frente ao atendimento para cada indicador, em julho/2023, a evolução das ações implementadas e o resultado final medido em fevereiro/2024.

Os resultados demonstraram que para o NBS, a verificação inicial identificou 100% de atendimento para os 10 indicadores do GBT. Enquanto que o NFQM não alcançou 100% para os seguintes indicadores: LT03 (45,0%), LT04 (96,3%), LT05 (87,5%), LT06 (96,0%) e LT08 (81,3%).

Estes indicadores estão relacionados às políticas para verificação dos métodos analíticos, qualificação dos padrões de referência, capacitação de pessoal, calibração de equipamentos, dentre outros. Após sete meses de trabalho conjunto entre os núcleos, foi possível atingir 100% de atendimento para todos os indicadores, conforme demonstrado na **Figura 1**.

Os resultados obtidos demonstram que, com o envolvimento e comprometimento da equipe e o apoio institucional, o IAL poderá colaborar para que a ANVISA alcance o reconhecimento da OMS.



**Figura 1.** Desempenho do Núcleo de Ensaios Físicos e Químicos em Medicamentos frente aos indicadores da ferramenta GBT/OMS

## Referências

1. Organización Mundial de la Salud – OMS. 67.<sup>a</sup> Asamblea Mundial de la Salud. Ginebra, 19-24 de mayo de 2014. Resoluciones y Decisiones. Anexos. [Acesso 2024 Set 06]. Disponível em: [https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/WHA67-REC1/A67\\_2014\\_REC1-sp.pdf](https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA67-REC1/A67_2014_REC1-sp.pdf)
2. Organización Mundial de la Salud – OMS. Evaluación y designación pública de las autoridades reguladoras como autoridades catalogadas por la OMS. Documento de política. [Acesso 2024 Set 06]. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1351066/retrieve>
3. World Health Organization – WHO. Global Benchmarking Tool (GBT) for Evaluation of National Regulatory System of Medical Products. Revision VI. [Acesso 2024 Set 06]. Disponível em: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/341243/9789240020245-eng.pdf?sequence=1>
4. Bieber LBD, Serpa P. GBT/OMS e a interface com o SNVS. [Acesso 2024 Set 06]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/sistema-nacional-de-vigilancia-sanitaria/outras-publicacoes/7-apresentacao-no-encontro-do-snvs-gbt-oms-21-03-23.pdf>

Publicação contínua *on-line*: número de páginas sem efeito para citação

# Qualidade da água grau reagente para aplicação em laboratórios de ensaios microbiológicos

Luciana Juncioni de ARAUZ<sup>1</sup>, Márcia Liane BUZZO<sup>1</sup>,  
Adriana Aparecida Buzzo ALMODOVAR<sup>2</sup>, Ellen  
Gameiro HILINSKI<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Núcleo de Contaminantes Inorgânicos, Centro de Contaminantes, Instituto Adolfo Lutz, São Paulo.

<sup>2</sup>Centro de Medicamentos, Cosméticos e Saneantes, Instituto Adolfo Lutz, São Paulo.

<sup>3</sup>Núcleo de Ensaios Biológicos e de Segurança, Centro de Medicamentos, Cosméticos e Saneantes, Instituto Adolfo Lutz, São Paulo.

Recebido: 24.10.2024 Aceito para publicação: 14.11.2024

A água proveniente da rede pública de abastecimento é considerada inadequada para a aplicação em ensaios laboratoriais nas áreas química e microbiológica, por apresentar em sua composição impurezas como íons inorgânicos, moléculas orgânicas, materiais particulados, micro-organismos e gases, que podem interferir no resultado final da análise e afetar as reações bioquímicas<sup>1,2</sup>.

De modo geral, para a obtenção de água com qualidade adequada para a utilização no preparo de soluções, meios de cultura, diluição de culturas microbiológicas de áreas afins, bem como a descontaminação de materiais de laboratório para a execução de análises, torna-se primordial o emprego de equipamentos de produção de água com qualidade adequada para a aplicação nestes tipos de ensaios<sup>1-3</sup>.

Tais equipamentos produzem águas do tipo grau reagente que são empregadas em laboratórios analíticos e são classificadas de I a IV, em função de requisitos de qualidade como condutância específica, resistividade, teor de silicato, contagem de bactérias e pH. Recomenda-se sua utilização imediatamente após sua produção, a fim de evitar a contaminação por gases do ambiente, bem como o crescimento microbiano<sup>2</sup>.

Desta forma, o monitoramento de substâncias químicas inorgânicas e de micro-organismos em água grau reagente, obtida por

meio de tecnologias de destilação e de ultrapurificação torna-se primordial, uma vez que possíveis contaminações e impurezas podem ser detectadas e acarretar em erros analíticos<sup>1</sup>.

Em concentrações elevadas, os compostos inorgânicos podem ser tóxicos para os micro-organismos presentes na água e afetar sua sobrevivência<sup>4</sup>. Por outro lado, pequenas quantidades de elementos traços como cromo, cobre, níquel e zinco (usualmente presentes na forma de íons metálicos), podem ter efeito oposto e fornecer nutrientes ao meio, atuando como cofatores em reações enzimáticas, levando ao crescimento excessivo de bactérias e outros organismos<sup>1,4</sup>. De modo geral, ocorrem como impurezas e poderão afetar a qualidade da água empregada na preparação de meios de cultura, que devem ser livres de substâncias bactericidas<sup>5</sup>.

As bactérias constituem o principal grupo dos contaminantes microbiológicos e caracterizam um grande desafio ao atendimento dos padrões de qualidade da água por integrarem a própria microbiota da fonte de água. Quando os procedimentos de limpeza e sanitização de equipamentos de purificação são inadequados, podem contribuir para a formação de biofilmes, com liberação contínua de micro-organismos no ambiente aquático, sendo um desafio adicional<sup>6</sup>.

Dentro deste contexto, o presente trabalho teve como objetivo avaliar a qualidade

química e microbiológica de amostras de água grau reagente obtidas de sistemas de destilação e de ultrapurificação, utilizadas na rotina analítica de cinco laboratórios que efetuam análises microbiológicas, denominados de A a E, do Instituto Adolfo Lutz, no período de 2013 a 2023, seguindo cronograma estabelecido pelos laboratórios requerentes.

Para três destes laboratórios foram avaliados os níveis de elementos inorgânicos (Cd, Cr, Cu, Ni, Pb e Zn) em atendimento aos parâmetros estabelecidos pelo guia de padronização de métodos *Standard Methods for the Examination of Water and Wastewater*<sup>1</sup>; enquanto que para os demais laboratórios, o nível de bactérias heterotróficas foi verificado de acordo com a Farmacopeia Brasileira<sup>6</sup>.

No período considerado, foram avaliadas 216 amostras de água reagente, sendo 19 para a determinação dos elementos inorgânicos (laboratórios A a C) e 197 para a enumeração de bactérias heterotróficas (laboratórios D e E).

As amostras para análise, provenientes de sistemas de destilação ou ultrapurificação, foram coletadas e acondicionadas em frascos de polietileno de alta densidade com capacidade de 250 mL (Nalgene<sup>®</sup>), específicos para cada tipo de análise, fornecidos previamente aos requerentes. Os frascos destinados à coleta de amostra para análise de elementos químicos continham solução de ácido nítrico (HNO<sub>3</sub>, 65%, Suprapur<sup>®</sup>, Merck), para concentração final a 0,2% (v/v), como conservante. Aqueles destinados à coleta de amostra para avaliação microbiológica cumpriram com o requisito de esterilidade<sup>7</sup>.

Para a quantificação dos analitos Cd, Cr, Cu, Ni, Pb e Zn foi utilizado um Espectrômetro de Massas por Plasma Indutivamente Acoplado (ICP-MS, ELAN DRC-II, Perkin Elmer). As soluções padrão monoelementares dos metais foram preparadas em solução de HNO<sub>3</sub> 0,2% em água desionizada, com resistividade 18,2 MΩ.cm (Millipore, Merck). As faixas de concentração para o preparo da curva analítica foram: 0,0005-0,025 mg/L para Cd, 0,02-1 mg/L para Cu e 0,001-0,05 mg/L para Cr, Ni, Pb e Zn. Os limites de quantificação, calculados como 10 vezes o desvio padrão dos resultados de seis preparações independentes dos analitos, com concentração correspondente ao primeiro ponto

da curva analítica, foram: 0,002 mg/L para Cu, 0,0005 mg/L para Cd e 0,001 mg/L para Cr, Ni, Pb e Zn. Para verificar a exatidão do método, Materiais de Referência Certificados NIST SRM 1643f *Trace elements in water* e NIST SRM 1640a *Trace elements in natural water* foram utilizados no controle interno da qualidade em cada lote de análise.

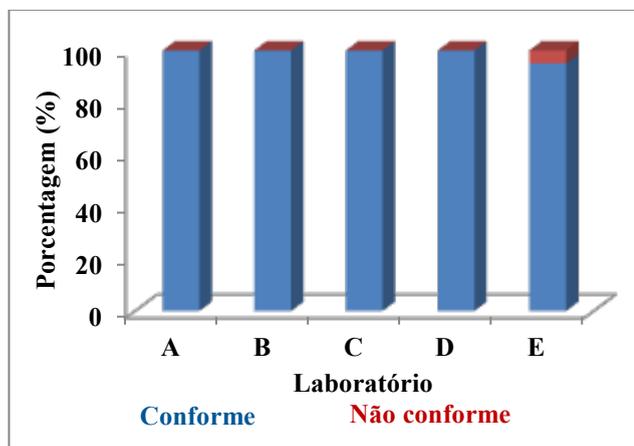
A avaliação microbiológica foi efetuada através do ensaio de contagem de bactérias heterotróficas, conforme preconizado em *Standard Methods for the Examination of Water and Wastewater*. As amostras de água foram plaqueadas em duplicata, pela técnica de semeadura em profundidade, empregando Ágar R2A e incubação em estufa bacteriológica a 24 ± 4 °C por cinco a sete dias<sup>1</sup>.

A validade dos resultados considerou as condições de esterilidade e promoção de crescimento dos micro-organismos no meio de cultura empregado nas avaliações microbiológicas das amostras, bem como o desempenho do respectivo equipamento de incubação.

Os parâmetros empregados na avaliação dos íons metálicos seguiram valor disposto pelo *Standard Methods for the examination of Water and Wastewater (Table 9020II. Quality reagent water used in microbiology testing)*, que estabelece o limite máximo aceitável (LMA) < 0,05 mg/L<sup>1</sup>. Para os ensaios microbiológicos, os resultados foram avaliados considerando o disposto no Capítulo 8.5 Água para uso farmacêutico, da Farmacopeia Brasileira, que preconiza no máximo 100 UFC/mL para a contagem do número total de bactérias heterotróficas<sup>6</sup>.

Conforme indicado na Figura abaixo, os resultados referentes à avaliação das concentrações dos elementos inorgânicos para os Laboratórios A a C (n = 19), demonstraram que as substâncias químicas Cd, Cr, Cu, Ni, Pb e Zn apresentaram valores inferiores ao LMA, independente do tipo de equipamento utilizado para a obtenção da água. Já com relação à avaliação microbiológica, observou-se que o Laboratório D (n = 116 amostras) obteve 100% de resultados em concordância com a especificação adotada (menor ou igual a 100 UFC/mL)<sup>6</sup>, independentemente do tipo de tratamento que a água tenha recebido, seja

através de equipamentos de destilação ( $n = 4$ ) ou empregando sistemas de ultrapurificação ( $n = 112$ ). Para o Laboratório E ( $n = 81$ ), cujas águas foram todas obtidas a partir de sistemas de ultrapurificação, foi evidenciado um nível de 95% ( $n = 77$ ) de resultados em conformidade.



**Figura.** Porcentagem de resultados conformes e não conformes da água grau reagente para os ensaios químicos (laboratórios A a C) e microbiológicos (laboratórios D e E), realizados no período entre 2013 e 2023

Nos casos em que são detectados valores acima do LMA ou quando níveis superiores de contagem de bactérias heterotróficas são evidenciados na água grau reagente produzida, o laboratório deve efetuar medidas corretivas para sanar os problemas detectados, como execução de limpeza do equipamento e sanitização. Ainda, a realização de manutenção preventiva do equipamento deve ser implementada seguindo as recomendações do fabricante do equipamento. De modo geral, as orientações contidas em manuais de fabricantes de equipamentos de obtenção de água reagente dizem respeito à sanitização e limpeza das membranas de osmose reversa utilizando, por exemplo, pastilhas de cloro.

A redução do período entre as sanitizações também pode minimizar a ocorrência de contaminações futuras. Foi constatado que, relacionado ao laboratório E, os resultados em desacordo com a especificação adotada<sup>6</sup> ocorreram, pontualmente, somente nos anos de 2013 e 2016. As avaliações subsequentes demonstraram que as ações preventivas ou de correção empregadas nos equipamentos de produção de água foram eficazes no tratamento da causa raiz da

contaminação, resultando na produção de água em conformidade com o padrão de qualidade necessário para a condução das atividades analíticas do laboratório.

Os resultados alcançados indicaram que os sistemas de destilação e de ultrapurificação de água, utilizados nos cinco laboratórios do Instituto Adolfo Lutz e que efetuam análises microbiológicas, são capazes de produzir água com excelente padrão de qualidade químico e microbiológico. Assim, as amostras foram consideradas adequadas ao uso pretendido para a produção de meios de cultura para fins de diagnósticos clínicos, bem como para a realização de ensaios de controle de qualidade de produtos, em atendimento às demandas de Vigilância Sanitária e Epidemiológica.

Embora resultados em conformidade com os compêndios utilizados<sup>1,6</sup> tenham sido atingidos, ressalta-se a importância da continuidade da execução do monitoramento periódico, a fim de verificar a ocorrência de contaminação, seja por íons inorgânicos ou por micro-organismos. Assim, é possível fornecer subsídios para a implementação de ações preventivas e/ou corretivas pelos laboratórios quando necessário, visando à melhoria contínua do processo analítico.

## Referências

1. American Public Health Association, American Water Works Association, Water Environmental Federation - APHA. Baird RB, Eaton AD, Rice EW. Standard Methods for the Examination of Water and Wastewater. Part 9000 Microbiological examination. 23<sup>rd</sup> Edition. Washington, DC, 2017.
2. Krug FJ, Rocha FRP. Métodos de preparo de amostras para análise elementar. 2<sup>a</sup> edição. Editora *EditSBQ*. 2019. 590 p.
3. Brandelero E, Tessari FD. Controle da qualidade laboratorial: implementação de valores de referência próprios determinados no controle interno. *RBAC*. 2022;54(1):87-93. <https://doi.org/10.21877/2448-3877.202202163>
4. Mendes ME, Fagundes CC, Porto CC, Bento LC, Costa TGR, Santos RA, et al. A

importância da qualidade da água reagente no laboratório clínico. *J Bras Patol Med Lab*. 2011;47(3):217-23.

<https://doi.org/10.1590/S1676-24442011000300004>

5. Varesche MB. Metabolismo e fatores que interferem no crescimento microbiano (e-disciplinas). Universidade de São Paulo. 12p. [Acesso 2024 Jul 18]. Disponível em: [https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/5328292/mod\\_resource/content/1/Metabolismo%20Microbiano.pdf#:~:text=Quatro%20condi%C3%A7%C3%B5es%20f%C3%ADsicas%20principais%20influenciam,e%20de%20condi%C3%A7](https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/5328292/mod_resource/content/1/Metabolismo%20Microbiano.pdf#:~:text=Quatro%20condi%C3%A7%C3%B5es%20f%C3%ADsicas%20principais%20influenciam,e%20de%20condi%C3%A7)

C3%B5es%20f%C3%ADsicas%20adequadas

6. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Farmacopeia Brasileira. 2019. 6ª ed. Vol. 1. [Acesso 2024 Ago 15]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/farmacopeia/farmacopeia-brasileira>

7. Instituto Adolfo Lutz. Manual para orientação. Análise de água no Instituto Adolfo Lutz. Segunda Revisão. Março 2016. p.29. [Acesso 2024 Set 05]. Disponível em: [http://www.ial.sp.gov.br/resources/editorinplace/ial/2016\\_4\\_25/manual\\_de\\_colheita\\_de\\_agua.pdf?attach=true](http://www.ial.sp.gov.br/resources/editorinplace/ial/2016_4_25/manual_de_colheita_de_agua.pdf?attach=true)



