



A evolução da regulamentação técnica na qualidade das bolsas plásticas utilizadas na coleta de sangue no Brasil

The evolution of technical regulation for the quality of plastic bags used in the blood collection in Brazil

RIALA6/1743

Renata de Freitas Dalavia VALE^{1*}, Lilian de Figueiredo VENANCIO¹, Anna Maria Barreto Silva FUST¹, Michele FEITOZA-SILVA¹

*Endereço para correspondência: ¹Setor de Hemoderivados e Artigos de Saúde, Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, FIOCRUZ, Av. Brasil, 4365, Rio de Janeiro, RJ, Brasil, CEP: 21040-900. Tel: 21 3685 5219. E-mail: renata.dalavia@incqs.fiocruz.br

Recebido: 01.11.2017 - Aceito para publicação: 28.12.2018

RESUMO

O Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde é uma unidade de referência no controle da qualidade em bolsas de sangue. A legislação vigente que descreve este controle é a RDC n° 35/2014 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária/Ministério da Saúde, que substituiu a Portaria SVS/MS n° 950/1998 (Secretaria de Vigilância Sanitária/Ministério da Saúde). Os objetivos deste estudo foram avaliar os avanços técnico-científicos no controle da qualidade e propor novas metodologias. Primeiramente, foram comparadas as metodologias e as técnicas recomendadas, para, em seguida, apresentar novos estudos. Na comparação, foram observados os avanços referentes à preocupação da manutenção das colunas cromatográficas e reprodutibilidade de resultados. As metodologias foram desenvolvidas, otimizadas e validadas buscando-se eficiência e robustez. Das onze metodologias, cinco foram alteradas e discutidas neste estudo. Para nova atualização da legislação, estão em tramitação o desenvolvimento de uma metodologia para determinação de teor de citrato e fosfato, avanços em estudos do pH, além de duas metodologias propostas para determinação do principal contaminante. Este estudo apresentou a evolução nos parâmetros da qualidade e evidenciou a importância do Instituto como ente do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária e na atualização das questões regulatórias.

Palavras-chave. legislação, controle de qualidade, bolsas de plástico para coleta de sangue.

ABSTRACT

The National Institute of Health Quality Control is a reference unit for the quality control of blood-collecting bags. The current legislation that describes this control is RDC No 35/2014 of National Health Surveillance Agency/Ministry of Health, which replaced the Order SVS/MS N° 950/1998 (Secretariat of Health Surveillance/Ministry of Health). The objectives of this study were to evaluate the technical-scientific advances in the quality control and to propose the new methodologies. Firstly, the recommended methodologies and techniques were compared; then the new studies were presented. In the comparison study, the progresses were observed regarding the maintenance of the chromatographic columns and the reproducibility of results. The methodologies were developed, optimized and validated looking for the efficiency and robustness. Of eleven methodologies, five were changed and they were discussed in this study. For the further legislation updating, the development of a methodology for determining citrate and phosphate contents, the advances in pH studies, and besides the two proposed methodologies for detecting the main contaminant are underway. This study presented the evolution in the quality parameters and evidenced the importance of Institute as part of the National Sanitary Surveillance System and in the regulatory issues updating.

Keywords. legislation, quality control, plastic bags for blood collection.

INTRODUÇÃO

As bolsas plásticas para coleta de sangue são classificadas como produtos médicos, inseridas no grupo de produtos identificados como produtos para saúde que correspondem aos produtos que não se enquadram nas definições de insumo farmacêutico, medicamento ou droga. Devido sua complexidade são consideradas como produtos de risco III, segundo a Resolução RDC nº 185/2001, da Agência Nacional de Vigilância Sanitária/Ministério da Saúde (ANVISA/MS) e são em grande parte importadas, havendo pequena participação, ainda em fase crescente, da indústria nacional¹.

Este produto consiste em bolsas plásticas completas com tubo de coleta, tubos de saída e agulha para coleta, armazenamento, processamento, transporte, separação e administração de sangue e seus componentes^{2,3}. Apresentam estabilidade biológica, química e física em relação ao seu conteúdo durante o período de validade, não permitindo a entrada de micro-organismos nem a liberação de qualquer substância acima dos limites especificados para a solução anticoagulante e/ou preservadora, sangue ou componentes².

As soluções anticoagulantes (conservadoras) e preservadoras do sangue são destinadas a assegurar a integridade funcional e proteica dos constituintes celulares e plasmáticos do sangue⁴, sendo que existem seis tipos de soluções: a solução ACD é constituída de glicose, ácido cítrico anidro e citrato de sódio diidratado, em duas concentrações distintas (tipo A e tipo B); quando acrescida de fosfato e sódio, é identificada como solução CPD; esta, quando acrescida de adenina é identificada como sendo do tipo CDPA e a solução preservadora SAG-M, que é composta por glicose, adenina, manitol e sódio, em duas variações de concentrações (tipo 1 e tipo 2)².

A composição da solução interfere diretamente no tempo de armazenamento do sangue, que pode variar de 21 a 42 dias, seja por estabilizar a membrana celular e manter o pH controlado como fazem o citrato, o fosfato e o manitol, ou ainda por atuar no controle da coagulação ou, como a glicose, por fornecer energia e contribuir para a manutenção dos

níveis de ATP⁵. Mas a viabilidade do sangue estocado apresenta-se também dependente da técnica da coleta, do tipo de anticoagulante, da temperatura de conservação, dos parâmetros bioquímicos e da frequência de homogeneização durante o armazenamento⁵.

Este assunto torna-se ainda mais importante por envolver, também, aspectos éticos da doação de sangue, um ato voluntário conforme disposto pela Constituição da República, e por estar relacionado com a sensibilização do público sobre esta necessidade⁶.

Neste cenário, o Sistema de Vigilância Sanitária, através de sua instituição reguladora, a ANVISA⁷, surge para assegurar aos cidadãos a disponibilidade de insumos e produtos de saúde que cumpram requisitos de garantia de qualidade⁶. O monitoramento da qualidade desses produtos é de responsabilidade dos Laboratórios Oficiais, como o Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS) e os Laboratórios Centrais de Saúde Pública dos Estados (LACEN) que integram, portanto, a estrutura da Vigilância Sanitária⁸, sendo responsáveis por análises de âmbito fiscal e análises prévias segundo legislação específica⁹ ou, como no caso exclusivo do INCQS, por realizar análises com a finalidade de registro ou revalidação de registro².

A grande demanda por bolsas de sangue coletadas por ano¹⁰ demonstra a importância do estudo acerca dos parâmetros de qualidade para o controle deste tipo de produto, com a finalidade de garantir segurança, eficácia e credibilidade¹¹; os parâmetros de qualidade definidos para bolsas de sangue estão descritos na Resolução RDC nº 35/2014 da ANVISA/MS, relacionada com os principais compêndios oficiais e normas técnicas internacionais².

Esta legislação preconiza avaliação inicial de aspectos gerais, considerando parâmetros de transparência, flexibilidade, resistência, compatibilidade com o conteúdo sob condições normais de estocagem, dimensão, embalagem e rotulagem, além da verificação de tubos de coleta, agulha para coleta e tubos de saída².

A avaliação dos aspectos específicos é recomendada por meio de ensaios

físicos, biológicos e físico-químicos, sendo que estes incluem doseamento dos componentes da solução anticoagulante e/ou preservadora e controle de pH².

Considerando que a metodologia utilizada deve permitir obter resultados analíticos confiáveis, de modo a evitar possíveis decisões desastrosas e desperdícios indesejáveis¹², a validação analítica surge como uma ferramenta importante ao Laboratório de Referência, que baseando-se em estudos desenvolvidos, pode apontar a necessidade de atualização da legislação específica, como ocorrido na substituição da Portaria SVS/MS nº 950/1998 pela Resolução RDC nº 35/2014 da ANVISA/MS^{2,13}, para a qual foram otimizadas, desenvolvidas e validadas novas metodologias, mais eficientes, robustas e de menor custo.

Este estudo demonstra os avanços técnico-científicos no controle da qualidade de bolsas de sangue, comparando-se as metodologias analíticas descritas nos dois regulamentos para avaliar soluções anticoagulantes e/ou de preservação, além de avaliar a utilização de novos métodos em uma possível revisão da Resolução RDC nº 35/2014, da ANVISA.

MÉTODOS

O estudo foi dividido em duas fases. Na etapa inicial, foram comparadas metodologias e técnicas preconizadas no regulamento técnico vigente e na Portaria SVS/MS nº 950/1998, para o controle físico-químico das soluções anticoagulantes e/ou preservadoras^{2,13}. Foram destacadas técnicas, equipamentos e condições analíticas envolvidas e, correlacionadas também com referências oficiais. Em segunda fase do estudo, foram avaliadas outras metodologias para a avaliação, que pudessem ser aplicadas de modo a oferecer vantagens ao setor regulado.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A primeira fase do estudo demonstrou a ocorrência de divergências entre as metodologias recomendadas, incluindo técnica, equipamento e condições analíticas entre os regulamentos

técnicos, para a avaliação físico-química da solução anticoagulante e/ou preservadora utilizada. Entre as diferentes metodologias e técnicas recomendadas (**Tabela**), foi possível observar que a cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) é a principal indicação, justificada pelo destaque crescente das técnicas de separação para análises quantitativas².

Para a determinação de fosfato diácido de sódio, a Portaria SVS/MS nº 950/98 preconiza a metodologia descrita na Farmacopeia Americana, que utilizava a espectrofotometria até sua 29ª edição e, nas edições seguintes passou a recomendar a CLAE para esta determinação, utilizando como padrão fosfato diácido de sódio, fase móvel solução de hidróxido de sódio ou hidróxido de potássio sob o fluxo de 2,0 mL por minuto, temperatura do forno em 30 °C, coluna de troca iônica e detector eletroquímico. Este método também é indicado para determinação do teor de citrato total¹³⁻¹⁵.

A técnica de espectrofotometria é recomendada tanto pela Farmacopéia Americana como pela Farmacopeia Europeia 9ª edição, sendo que ambos os compêndios recomendam a utilização do padrão de fosfato de potássio monobásico. Entretanto, a Farmacopeia Europeia recomenda reação com molibdato de vanádio para formação de complexo e leitura em 450 nm, enquanto que a Farmacopeia Americana 41ª edição recomenda reação com ácido sulfúrico, ácido 1,2,4-aminonaftolsulfônico, metabissulfito de sódio, sulfito de sódio e molibdato de amônio para formação de complexo com leitura em 660nm¹⁴⁻¹⁶.

O regulamento técnico vigente concilia as possibilidades destacadas acima e permite que seja utilizada a metodologia por espectrofotometria como primeira opção e o método cromatográfico como segunda, ambos da Farmacopeia Americana². Apesar do interesse crescente por métodos cromatográficos como o CLAE para quantificação, a técnica de espectrofotometria de UV-Vis mantém-se muito utilizada, sendo indicada como primeira opção nesta determinação, por conferir praticidade, confiabilidade e baixo custo para a rotina laboratorial¹⁷, além de apresentar eficiência

comprovada em diversos estudos, como no caso da validação e estimativa da incerteza do método de determinação de fosfato por espectrofotometria¹⁸.

O regulamento de 1998 indicava a determinação de dextrose (glicose e frutose monoidratadas) tanto por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) como por gravimetria. O processo por CLAE, que permite a quantificação concomitante de glicose, frutose e manitol, utilizava como fase móvel água ultrapurificada sob o fluxo de 0,5 mL por minuto, temperatura do forno entre 80 e 90 °C, coluna de troca catiônica e detector de índice de refração; na gravimetria, a reação com tartarato cúprico alcalino seguida de secagem para determinação apenas de resíduo equivalente à glicose monoidratada¹³⁻¹⁵. A atualização do regulamento não alterou significativamente a metodologia pela técnica de CLAE; a otimização da metodologia definiu que a melhor condição analítica é obtida com a fixação da temperatura do forno em 80 °C¹⁹. Por outro lado, a gravimetria foi excluída como opção, sendo substituída pela técnica de volumetria, descrita pela Farmacopeia Europeia, que utiliza tiosulfato de sódio e amido como indicador para a titulação de uma solução ácida resultante de extração^{2,16}.

De acordo com o novo regulamento, a determinação pode ser realizada por métodos instrumentais (cromatografia) ou métodos clássicos (volumetria)². Observa-se uma maior inclinação para o uso da técnica de CLAE, com detecção por índice de refração para quantificação de carboidratos, por apresentar vantagens como maior sensibilidade e menor tempo de análise²⁰. Entretanto, o método clássico, também recomendado, é considerado preciso e muito eficiente no doseamento ressaltando a importância da volumetria de neutralização em meio aquoso²¹.

A determinação de manitol, concomitante com a glicose e frutose pela técnica de CLAE, está presente em ambos os regulamentos^{2,13}. Uma característica especial em relação a esta substância é a ausência de referências oficiais quando relacionado com soluções preservadoras, sendo encontrada citação apenas

em monografia específica da Farmacopeia Americana sob condições de determinação bastante semelhantes²².

Para a substância adenina, a Portaria SVS/MS nº 950/98 propunha a utilização de dois métodos por CLAE: a) o método descrito na Farmacopeia Americana, que utilizava como fase móvel solução de ácido acético e dihidrogenofosfato de amônio sob o fluxo de 2,0 mL por minuto, coluna de aço inoxidável com empacotamento L9 e detector ultravioleta no comprimento de 254 nm¹⁵ e b) um método alternativo, também recomendado para a determinação do teor de citrato total e que utilizava como fase móvel solução de ácido fosfórico, dodecilbenzenossulfonato e metanol sob o fluxo de 0,8 mL por minuto, coluna de fase reversa e detector ultravioleta no comprimento de onda de 235 nm¹³.

O regulamento de 2014, continuou recomendando as duas metodologias por CLAE, alterando fase móvel (heptano sulfonato de sódio, acetato de amônio, ácido acético e acetonitrila) e seu fluxo (0,6 mL/minuto), o tamanho da coluna (250* 4,6 mm), o comprimento de onda (262 nm) e a utilização de forno (40 °C)². Um dos grandes destaques do novo regulamento refere-se à modificação nas determinações independentes de citrato de sódio e ácido cítrico, pelo regulamento de 1998 alterada no regulamento de 2014. Este trouxe uma nova proposta da exclusão do ensaio de ácido cítrico e determinação do teor de citrato total expresso em termos de ácido cítrico^{2,13}.

A Portaria SVS/MS nº 950/98 recomendava a determinação de citrato de sódio por espectrofotometria conforme recomendado pela Farmacopeia Americana ou por CLAE. A metodologia por CLAE permitia determinar simultaneamente citrato e adenina, entretanto, para determinar o teor de citrato de sódio era necessário utilizar a volumetria, conforme descrita na Farmacopeia Americana, para obter a quantidade de ácido cítrico livre presente¹³. A espectrofotometria recomendada pela Farmacopeia Americana consistia em reação com piridina, anidrido acético para formação de complexo que absorve em 425 nm; este ensaio

permite obter o teor de citrato total, de ácido cítrico e de citrato de sódio^{14,23}.

O novo regulamento permite o uso de três opções: a técnica de espectrofotometria recomendada pela Farmacopeia Europeia, a técnica de CLAE com a determinação simultânea de fosfato de sódio, descrita pela Farmacopeia Americana e por nova metodologia para determinação de citrato total, que apresenta fase móvel ácida preparada com ácido sulfúrico, detecção por ultravioleta a 230 nm, com temperatura de forno em 40 °C em coluna de troca catiônica, cujo resultado é representado como citrato total expresso em termos de ácido cítrico².

Em relação ao 5-hidroximetilfurfural, contaminante derivado da decomposição térmica da glicose, duas metodologias estavam recomendadas: a espectrofotometria, conforme a Farmacopeia Europeia, que baseia-se em reação com p-toluidina, ácido acético e ácido barbitúrico para produzir um complexo que absorve em 550 nm (porém, a formação de interferentes é apontada por alguns autores como desvantagem) e a metodologia por CLAE²⁴, que utiliza como fase móvel solução de metanol sob o fluxo de 0,8 mL por minuto, coluna de fase reversa e detector ultravioleta no comprimento de onda de 280 nm¹³. No regulamento de 2014, as técnicas continuaram a ser recomendadas, entretanto, para metodologia por CLAE, foi fixada a temperatura do forno em 40°C pelo processo de otimização e comprovada a eficiência na etapa de validação analítica²⁴. Uma revisão bibliográfica sobre esta metodologia indicou bons resultados analíticos por metodologias semelhantes em uma larga faixa de variação de concentração^{20,25,26}.

As faixas de concentração das substâncias permaneceram inalteradas nos regulamentos. Fato não observado para o controle de pH, em que no antigo regulamento apresentava uma faixa única para todas as soluções e no regulamento vigente, segundo estudos e sugestão dos principais fabricantes e detentores

de registro do Brasil, foram definidas duas faixas de controle de pH conforme o tipo de solução^{2,13}.

Novas pesquisas e novos estudos sugeridos pelos fabricantes e detentores desencadearam linhas de pesquisa para atualização do regulamento técnico. Em relação ao controle físico-químico das substâncias fosfato, citrato e ácido cítrico (determinação de teor de fosfato diácido de sódio e determinação de teor de citrato total), vem sendo estudada metodologia que permitirá a determinação concomitante de citrato e fosfato por CLAE com detecção iônica; além disso, novos estudos buscam avaliar as faixas de pH estabelecidas, principalmente no caso das soluções preservadoras (SAG-M), ausentes nos compêndios oficiais que contemplam apenas soluções anticoagulantes (ACD, CPD e CPDA)^{14,16,23}. E, para o contaminante hidroximetilfurfural, como sugestão dos detentores de registros, foram desenvolvidos projetos para duas metodologias analíticas²⁴. Todos os projetos em andamento e linhas de pesquisa traçadas obedecem à necessidade de comprovar a qualidade das análises químicas obedecendo, também, às normas internacionais, nacionais e sistema da qualidade²⁷.

A proposta de submissão de novas metodologias e parâmetros de especificação é atribuição do laboratório de referência conforme o regulamento vigente que o responsabiliza pela avaliação da qualidade do produto necessário à obtenção do registro².

CONCLUSÃO

Os avanços técnico-científicos para o controle da qualidade das substâncias presentes na solução anticoagulante e/ou preservadora destacaram a complexidade e a importância do controle físico-químico. Para as seis substâncias dosadas, o regulamento antigo indicava 11 metodologias, das quais seis eram provenientes de compêndios oficiais, enquanto que o novo regulamento recomenda 12 metodologias analíticas, das quais sete são provenientes de compêndios oficiais.

Tabela. Técnicas analíticas recomendadas pelos regulamentos técnicos específicos

Substância	Regulamento antigo Portaria SVS/ MS nº 950 de 26/11/1998	Regulamento vigente RDC nº 35 de 12/06/2014 ANVISA/MS
Fosfato diácido de sódio	Farmacopeia Americana (Cromatografia líquida/ Espectrofotometria)	Farmacopeia Americana (Cromatografia líquida)
		Farmacopeia Americana (Espectrofotometria)
Dextrose (glicose)	Cromatografia líquida	Cromatografia líquida (Método validado)
	Farmacopeia Americana (Gravimetria)	Farmacopeia Europeia (Volumetria)
Manitol	Cromatografia líquida	Cromatografia líquida (Método validado)
Adenina	Farmacopeia Americana (Cromatografia líquida)	Farmacopeia Americana (Cromatografia líquida)
	Cromatografia líquida	Cromatografia líquida (Método validado)
Citrato de sódio		Farmacopeia Americana (cromatografia líquida)
	Farmacopeia Americana (Espectrofotometria)	Cromatografia líquida (Método validado)
	Cromatografia líquida	Farmacopeia Europeia (Espectrofotometria)
Ácido cítrico	Farmacopeia Americana	----
Hidroximetilfurfural	Farmacopeia Europeia (Espectrofotometria)	Farmacopeia Europeia (Espectrofotometria)
	Cromatografia líquida	Cromatografia líquida (Método validado)

Adaptado de: Farmacopeias; BRASIL,1988; BRASIL, 2014

As referências oficiais consistiram na Farmacopeia Americana e Farmacopeia Europeia, enquanto que os métodos apresentados no novo regulamento correspondem a métodos otimizados, desenvolvidos e validados no laboratório de referência.

Entre as substâncias dosadas e controladas, o fosfato foi a única substância que não apresentou um estudo dirigido de desenvolvimento, otimização e validação analítica no regulamento de 2014. E por esta razão, para uma nova proposta de atualização estão sendo finalizados estudos referentes a uma nova técnica que permite a determinação concomitante de citrato e fosfato. Além disso, estão sendo desenvolvidos estudos sobre faixas de especificação de pH e projetos referente a duas metodologias para determinação de hidroximetilfurfural, como sugestão do setor regulado.

Em nosso sistema de saúde, as doações de sangue são altruístas segundo a legislação brasileira. Neste contexto, uma mesma doação, a bolsa de sangue, na maioria das vezes, pode servir para muitas pessoas que necessitam, pois, no próprio banco de sangue, ocorre a separação dos hemocomponentes do próprio sangue. Em função disso, este produto precisa estar dentro dos critérios de qualidade estabelecidos para reduzir o desperdício destes componentes tão importantes, principalmente diante do risco intrínseco de seu uso.

Analisar, demonstrar, discutir e propor um novo regulamento com bases em evidências científicas possibilita a aproximação das ações regulatórias à construção do conhecimento específico de um insumo crítico na saúde da população.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem ao Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde da Fundação Oswaldo Cruz ao suporte financeiro para realização deste estudo. À equipe do Setor de Hemoderivados e Artigos de Saúde pela parceria na execução deste trabalho.

REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde (BR). Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 185, de 22 de outubro de 2001. Aprova o Regulamento Técnico que consta no anexo desta Resolução, que trata do registro, alteração, revalidação e cancelamento do registro de produtos médicos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA. Diário Oficial da União. Brasília, DF, 24 out 2001. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/RDC_185_2001_COMP.pdf/137bc575-8352-4f9a-9afb-e9a5dd1b8eb3
2. Ministério da Saúde (BR). Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 35, de 12 de junho de 2014. Dispõe sobre bolsas plásticas para coleta, armazenamento e transferência de sangue humano e seus componentes. Diário Oficial da União. Brasília, DF, 16 jun 2014. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2014/rdc0035_12_06_2014.pdf
3. Fernandes FS, Vale RFD, Fust AMBS, Freitas MNM, Guimarães RSE, Teixeira MT et al. Validação da metodologia para a determinação de citrato total em soluções anticoagulantes de bolsas de sangue por cromatografia líquida de alta eficiência. *Rev Virtual Quím*. 2016;8(5):1476-84. <http://dx.doi.org/10.21577/1984-6835.20160104>
4. Brasil. Farmacopeia Brasileira. 4. ed. Brasília (DF): Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2010.
5. Costa Júnior JD. Avaliação do sangue total de cães armazenado em bolsas plásticas contendo CPDA-1 e CDP/SAG-M [dissertação de mestrado]. Viçosa (MG): Universidade Federal de Viçosa; 2006. Disponível em: <http://locus.ufv.br/handle/123456789/5078>
6. Assembleia Nacional Constituinte (BR). Constituição da República Federativa do Brasil. Diário Oficial da União. Brasília, DF, 05 out 1988. Seção 1(191):1-32.
7. Congresso Nacional (BR). Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999. Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências. Diário Oficial da União. Brasília, DF, 27 jan 1999.

8. Costa EA. *Vigilância Sanitária: proteção e defesa da saúde*. 2.ed. São Paulo (SP): Sobravime; 2004.
9. Congresso Nacional (BR). Lei n.º 6.437, de 20 de agosto de 1977. Configura as infrações à legislação sanitária federal, estabelece as sanções respectivas, e dá outras providências. *Diário Oficial da União*. Brasília, DF, 24 ago 1977. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/documents/33916/388704/Lei_6437_1977.pdf/bf885456-36fc-4295-b809-934a4f7be492
10. Salle NA, Sabino EC, Barreto CC, Barreto AME, Otani MM, Chamone DF. Descarte de bolsas de sangue e prevalência de doenças infecciosas em doadores de sangue da Fundação Pró-Sangue/Hemocentro de São Paulo. *Rev Panam Salud Publica*. 2003;13(2/3):111-6.
11. Rocha TG, Galende SB. A importância do controle de qualidade na indústria farmacêutica. *Uningá Rev*. 2014;20 (2):97-103. Disponível em: <http://revista.uninga.br/index.php/uningareviews/article/view/1593>
12. Ribani M, Bottoli CBG, Collins CH, Jardim ICSF, Melo LFC. Validação em métodos cromatográficos e eletroforéticos. *Quím Nova*, São Paulo. 2004;27(5):771-80. <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-40422004000500017>
13. Ministério da Saúde (BR). Portaria nº 950, de 26 de novembro de 1998. Aprova Regulamento Técnico sobre Bolsas Plásticas para a coleta e acondicionamento de sangue humano e seus componentes. *Diário Oficial da União*. Brasília, DF, 30 nov 1998.
14. United States Pharmacopeia (Rockville - United States). *Anticoagulant Citrate Phosphate Dextrose Solution*. 41. ed. Rockville (US): United States Pharmacopeial Convention; 2018.
15. United States Pharmacopeia (Rockville - United States). *Anticoagulant Citrate Phosphate Dextrose Adenine Solution*. 41. ed. Rockville (US): United States Pharmacopeial Convention; 2018.
16. European Pharmacopoeia (Strasbourg - Council of Europe). *Anticoagulant and preservative solutions for human blood*. 9. ed. Strasbourg (FR): Council of Europe (EDQM); 2018.
17. Soares MFLR, Sobrinho JLS, Grangeiro Júnior S, Silva KER, Rolim Neto PJ. Métodos de determinação do ornidazol em comprimidos revestidos: desenvolvimento, validação e comparação estatística. *Lat Am J Pharm*. 2008;27(5): 688-94.
18. Leal AAX, Henriques CA, Luna AS. Validação e estimativa da incerteza do método de determinação de fósforo por espectrometria UV-VIS. *Rev Analytica*. 2007;(32):28-34.
19. Associação Brasileira de Normas Técnicas. NBR ISO/IEC 17025(2005): Requisitos gerais para a competência de laboratórios de ensaio e calibração. Rio de Janeiro; 2005.
20. Aquino FWB, Amorim AGN, Prata LF, Nascimento RF. Determinação de aditivos, aldeídos furânicos, açúcares e cafeína em bebidas por cromatografia líquida de alta eficiência: validação de metodologias. *Ciênc Tecnol Aliment*. 2004;24(1):32-8. <http://dx.doi.org/10.1590/S0101-20612004000100007>
21. Vieira CA, Alves RS, Barbieri RS. Doseamento de fármacos pela técnica de volumetria de neutralização em meio não aquoso. 48º Congresso Brasileiro de Química; outubro de 2008; Rio de Janeiro. Disponível em: <http://www.abq.org.br/cbq/2008/trabalhos/4/4-289-113.htm>
22. United States Pharmacopeia (Rockville - United States). *Manitol*. 41. ed. Rockville (US): United States Pharmacopeial Convention; 2018.
23. United States Pharmacopeia (Rockville - United States). *Anticoagulant Citrate Dextrose Solution*. 41. ed. Rockville (US): United States Pharmacopeial Convention; 2018.
24. Freitas MNM, Vale RFD, Fust AMBF, Fernandes FS, Feitoza-Silva M, Leandro KC. Otimização e validação da metodologia para a determinação de 5-hidroximetilfurfural em soluções anticoagulantes e preservadoras de bolsas de sangue por cromatografia líquida de alta eficiência. *Rev Virtual Quím*. 2016;8(3):665-77. <http://dx.doi.org/10.5935/1984-6835.20160050>

25. De Andrade MVAS, Araújo ACB, Costa JO, Souza VSL. Análise de hidroximetilfurfural em soros anticoagulantes. 46º Congresso Brasileiro de Química; setembro de 2006; Salvador. Disponível em: <http://www.abq.org.br/cbq/2006/trabalhos2006/4/815-993-4-T1.htm>
26. Santos AF, Ribeiro CA, Polese L, Ernandes JR, Kesserlingh SM, Nonato RV. Determinação de parâmetros de validação de métodos cromatográficos para análise de 5-hidroximetilfurfural e açúcares em amostras de processo de produção de polímero biodegradável. *Eclét Quím*. 2006;31(1):13-20. <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-46702006000100002>
27. La Roca MF, Sobrinho JLS, Nunes LCC, Rolim Neto PJ. Desenvolvimento e validação de método analítico: passo importante na produção de medicamentos. *Rev Bras Farm*. 2007; 88 (4):177-80.