

**UNIVERSIDADE TECNOLÓGICA FEDERAL DO PARANÁ**  
**Programa de Pós-Graduação em Engenharia Biomédica**  
**PPGEB**

**MÔNICA SALADINI SUNDIN**

**RISCOS NA REUTILIZAÇÃO DE PRODUTOS MÉDICOS**  
**ESTERILIZADOS EM ÓXIDO DE ETILENO**

**DISSERTAÇÃO**

**CURITIBA**

**2014**

**MÔNICA SALADINI SUNDIN**

**RISCOS NA REUTILIZAÇÃO DE PRODUTOS MÉDICOS  
ESTERILIZADOS EM ÓXIDO DE ETILENO**

Dissertação apresentada como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Engenharia Biomédica, do Programa de Pós-Graduação em Engenharia Biomédica, da Universidade Tecnológica Federal do Paraná.

Orientador: Prof. Vicente Machado Neto, Dr.

**CURITIBA**

**2014**

---

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação**

---

S958r Sundin, Mônica Saladini. 2014

Riscos na reutilização de produtos médicos esterilizados em óxido de etileno / Mônica Saladini Sundin.-- 2014.  
xiii, 76 f.: il.; 30 cm

Texto em português, com resumo em inglês

Dissertação (Mestrado) - Universidade Tecnológica Federal do Paraná. Programa de Pós-Graduação em Engenharia Biomédica, Curitiba, 2014

Bibliografia: f. 69-72

1. Óxido de etileno. 2. Produtos médicos - Esterilização. 3. Óxido de etileno - Resíduos. 4. Produtos médicos - Reutilização. 5. Avaliação de riscos. 6. Análise cromatográfica. 7. Incerteza de medição (Estatística). 8. Engenharia biomédica - Dissertações. I. Machado Neto, Vicente, orient. II. Universidade Tecnológica Federal do Paraná - Programa de Pós-graduação em Engenharia Biomédica. III. Título.

CDD 22 -- 610.28

---

**Biblioteca Central da UTFPR, Campus Curitiba**

---

**UNIVERSIDADE TECNOLÓGICA FEDERAL DO PARANÁ***Campus Curitiba****Programa de Pós-Graduação em Engenharia Biomédica***

Título da Dissertação Nº 020

***“Riscos na Reutilização de Produtos Médicos Esterilizados em Óxido de Etileno”***

por

**Mônica Saladini Sundin**

Esta dissertação foi apresentada como requisito parcial à obtenção do grau de **MESTRE EM CIÊNCIAS (M.Sc.)** – Área de Concentração: Engenharia Biomédica, pelo **Programa de Pós-Graduação em Engenharia Biomédica (PPGEB)**, – da Universidade Tecnológica Federal do Paraná (UTFPR), *Campus Curitiba*, às **11h00min** do dia **15 de julho de 2014**. O trabalho foi aprovado pela Banca Examinadora, composta pelos professores:

---

Prof. Vicente Machado Neto, Dr.  
(Presidente – UTFPR)

---

Prof. Rui Francisco Martins Marçal, Dr.  
(PUC - PR)

---

João Antonio Palma Setti, Dr.  
(UTFPR)

---

Miguel Antonio Sovierzoski, Dr.  
(UTFPR)

Visto da coordenação:

---

Prof. Bertoldo Schneider Jr., Dr.  
(Coordenador do PPGEB)

## **AGRADECIMENTOS**

Àqueles que direta e indiretamente me auxiliaram neste trabalho o meu sincero agradecimento. Aos meus colegas de trabalho e à minha família que entenderam a minha ausência em alguns períodos e finais de semana para concluir este estudo. Aos meus diretores que me liberaram do meu trabalho para participar das aulas e entender que o resultado desta pesquisa vem somar aos controles adotados pela empresa. Ao meu orientador, toda a paciência e apoio em minhas dificuldades. Mais uma vez, meus sinceros agradecimentos.

## RESUMO

SUNDIN, Mônica Saladini. **RISCOS NA REUTILIZAÇÃO DE PRODUTOS MÉDICOS ESTERILIZADOS EM ÓXIDO DE ETILENO**. 76f.. Dissertação (Mestrado em Engenharia Biomédica) - Universidade Tecnológica Federal do Paraná. Curitiba, 2014.

O presente estudo analisou 275 resultados de resíduos de óxido de etileno (OE) e subprodutos tais como etilenoglicol (ETG) e etilenocloridrina (ETCH), em produtos médicos esterilizados com óxido de etileno. A metodologia utilizada difere de outros estudos por não ser uma simulação, mas sim casos reais de produtos esterilizados nos quais se mediu a quantidade de resíduos. As quantidades de resíduos obtidas foram comparadas com os limites máximos estabelecidos por normas. Observou-se uma grande adequação dos resultados aos limites estabelecidos por norma. No entanto problemas foram encontrados, principalmente, na grande quantidade de valores aberrantes, problema este que indica possíveis problemas na fase de aeração dos produtos. Para a fundamentação do presente estudo foram feitos estudos complementares, aqui apresentados com os nomes de: Análise de Incertezas em Curvas de Calibração de um Cromatógrafo na Medição de Resíduos de Óxido de Etileno; Resíduos de Óxido de Etileno em Esponja Cirúrgica Gelfoam® e Resíduos de Óxido de Etileno em Soro Fisiológico 0,9%.

**Palavras Chaves:** óxido de etileno, esterilização de produtos médicos, resíduos de óxido de etileno, reutilização de produtos médicos, curvas de calibração de cromatógrafos.

## ABSTRACT

SUNDIN, Mônica Saladini. **REUSE RISKS OF MEDICAL DEVICES STERILIZED IN ETHYLENE OXIDE**. 76p.. Dissertation (Master in Biomedical Engineering) Federal University of Technology – Paraná. Curitiba, 2014.

The present study analyzed 275 results for residues of ethylene oxide (ETO) and by-products such as ethylene glycol (ETG) and ethylene chloridrine (ETCH), in medical devices sterilized using ethylene oxide. The methodology differs from other studies for not being a simulation, but rather real cases of sterilized devices in which the amount of residue was measured. The quantities of residues obtained were compared with the top levels established by regulations. There was a great adjustment of the results to the limits established by the regulation. However problems were found mainly in the large amount of outliers values, a problem that indicates possible issues during the airing stage of the devices. In order to support this study, related studies have been made and are presented here with the names: Analysis of Uncertainty in Chromatograph Calibration Curves in Ethylene Oxide Residues Measuring; Ethylene Oxide Residuals in Gelfoam® and Ethylene Oxide Residuals in Saline Bottles.

**Keywords:** ethylene oxide, medical devices sterilization, ethylene oxide residues, reuse of medical devices, calibration curves chromatographs.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> – Diagrama de ciclo do esterilizador à óxido de etileno.....	20
<b>Figura 2</b> – Qualificação de desempenho físico de um equipamento de esterilização à óxido de etileno .....	26
<b>Figura 3</b> – Posições a serem monitoradas durante validação do processo de esterilização.....	27
<b>Figura 4</b> – Esquema de cromatógrafo a gás.....	29
<b>Figura 5</b> - Cateter de hemodinâmica .....	45
<b>Figura 6</b> – Prolongamento de silicone .....	45
<b>Figura 7</b> – Prolongamento de látex.....	45
<b>Figura 8</b> – Compressa de gase .....	46
<b>Figura 9</b> – Instrumental em inox .....	46
<b>Figura 10</b> – <i>Boxplots</i> dos resíduos de OE para os diferentes produtos analisados..	47
<b>Figura 11</b> – Esponja cirúrgica Gelfoam®.....	53
<b>Figura 12</b> – <i>Boxplots</i> dos resíduos de OE, ETCH e ETG em Gelfoam® .....	55
<b>Figura 13</b> – Frasco de soro fisiológico 0,9%.....	59
<b>Figura 14</b> – <i>Boxplots</i> dos resíduos de OE, ETCH e ETG para o soro fisiológico 0,9% .....	60
<b>Figura 15</b> – Comparação das diversas curvas de calibração ajustadas .....	64



## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> – Parâmetros de esterilização à óxido de etileno citados por diversos autores.....	21
<b>Tabela 2</b> – Limites máximos de resíduos em correlatos para óxido de etileno, etilenocloridrina e etilenoglicol conforme Portaria Interministerial nº 482, de 16 de abril de 1999 .....	23
<b>Tabela 3</b> – Doses máximas diárias de óxido de etileno que um produto pode liberar aos pacientes, conforme ABNT NBR ISO 10.993-7:2005 .....	25
<b>Tabela 4</b> – Doses máximas diárias de etilenocloridrina que um produto pode liberar aos pacientes, conforme ABNT NBR ISO 10.993-7:2005 .....	25
<b>Tabela 5</b> – Número de trabalhos encontrados no Portal Periódico Capes (referência da data de 07/06/2014) .....	34
<b>Tabela 6</b> – Análise de variância e Intervalos de Confiança de 95% dos resíduos de OE .....	47
<b>Tabela 7</b> – Análise de variância e Intervalos de Confiança de 95% das retenções de óxido de etileno para os diferentes produtos médicos excluindo-se os valores aberrantes .....	48
<b>Tabela 8</b> – Intervalos de confiança e análise de variância dos resíduos de ETCH com valores aberrantes .....	49
<b>Tabela 9</b> – Intervalos de confiança e análise de variância dos resíduos de ETG com valores aberrantes .....	50
<b>Tabela 10</b> – Intervalos de confiança das médias das retenções de resíduos para os diferentes produtos médicos analisados com e sem valores aberrantes	51
<b>Tabela 11</b> – Resíduos de óxido de etileno, etilenocloridrina e etilenoglicol em amostras de Gelfoam® .....	55
<b>Tabela 12</b> – Intervalos de confiança dos resíduos de OE, ETCH e ETG em Gelfoam® .....	55
<b>Tabela 13</b> – Resultados de resíduo de óxido de etileno e subprodutos em amostras de Gelfoam® classificado quanto a limites máximos aceitáveis.....	55
<b>Tabela 14</b> – Resultados dos resíduos encontrados de óxido de etileno, etilenocloridrina e etilenoglicol em soro fisiológico 0,9% .....	60
<b>Tabela 15</b> – Intervalos de confiança dos resíduos de OE, ETCH e ETG em soro fisiológico 0,9% .....	60

<b>Tabela 16</b> – Intervalos de confiança de 95% e limites para resíduos em soro fisiológico 0,9% .....	61
<b>Tabela 17</b> – Concentrações de óxido de etileno e respectivas áreas obtidas no cromatógrafo dias 1 e 2 .....	63
<b>Tabela 18</b> – Equações das seis retas analisadas .....	63

## Abreviaturas

ABNT	Associação Brasileira de Normas Técnicas
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ETCH	Etilenocloridrina
ETG	Etilenoglicol
ETO	Ethylene oxide
ISO	International Organization for Standardization
OE	Óxido de Etileno
PPM	Partes por milhão
RDC	Resolução de Diretoria Colegiada
RE	Resolução Específica

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO .....	14
2. ESTERILIZAÇÃO À ÓXIDO DE ETILENO .....	16
2.1. Esterilização.....	16
2.2. Agente esterilizante.....	17
2.3. Etapas do ciclo de esterilização .....	19
2.4. Aeração.....	21
2.5. Limites permitidos de resíduos.....	23
2.6. Controles do processo de esterilização .....	25
2.7. Cromatografia– Análise de resíduos .....	29
2.8. Validação do método de medição de resíduos de óxido de etileno .....	30
3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA .....	34
4. OBJETIVOS DA PESQUISA.....	39
4.1. Objetivo geral.....	39
4.2. Objetivos específicos .....	39
5. METODOLOGIA DA PESQUISA .....	41
5.1. Resíduos nos principais produtos demandados por esterilização .....	41
5.2. Viabilidade da esterilização de Gelfoam® e soro fisiológico 0,9% com óxido de etileno.....	42
5.3. Incertezas no ajuste das curvas de calibração na medição de resíduos de óxido de etileno.....	42
6. EXPERIMENTOS REALIZADOS .....	43
6.1 Resíduos nos principais produtos demandados por esterilização.....	43
6.2 Viabilidade da esterilização de Gelfoam® com óxido de etileno .....	52
6.3 Viabilidade da esterilização de soro fisiológico 0,9% em frascos.....	57
6.4 Incertezas no ajuste das curvas de calibração na medição de resíduos de óxido de etileno.....	62
7. CONCLUSÕES .....	66
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	68
REFERÊNCIAS .....	69
GLOSSÁRIO .....	73



## 1. INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas houve um desenvolvimento tecnológico muito grande na área da saúde. O desenvolvimento de novas técnicas operatórias e seus recursos gerou o surgimento de novos produtos médicos no mercado, bem como medidas de controle de infecções. Produtos médicos de alta complexidade com conformações delicadas foram desenvolvidos para serem utilizados nestes procedimentos.

Para o uso seguro de produtos médicos a redução de carga microbiana dos mesmos é necessária para evitar eventos adversos relacionados à saúde. Tecnologias de limpeza, desinfecção e esterilização foram desenvolvidas para promover o reuso seguro de instrumentais e equipamentos. Diversas normas regulamentadoras nacionais e internacionais foram inseridas no mercado para regular estes procedimentos.

A diversificação de matérias primas de produtos médicos, sua termosensibilidade e complexidade levaram ao desenvolvimento de técnicas de preparo dos mesmos dentro dos Centros de Material e Esterilização dos serviços de saúde e empresas processadoras.

A esterilização de produtos médicos utilizando o gás óxido de etileno é tecnologia amplamente utilizada para a reutilização dos mesmos, sejam materiais permanentes e de orientação para único uso. A segurança na sua reutilização é tema de vários estudos. Em pesquisa realizada em base de dados de estudos científicos há trabalhos sobre métodos de limpeza e esterilização, segurança de uso dos dispositivos médicos, segurança ocupacional, estudos para produtos específicos.

A esterilização à óxido de etileno requer vários cuidados com o processo para garantir sua eficácia como agente esterilizante e controle de seus resíduos tóxicos. Dentre estes cuidados há a prévia limpeza dos produtos médicos, preparo das embalagens dos mesmos, acomodação e retirada dos produtos embalados nos cestos do equipamento de esterilização, registro gráfico de todas as etapas de esterilização, utilização de indicadores químicos e biológicos evidenciando a eficácia do processo, até exames laboratoriais demonstrando esterilidade do produto após esterilização bem como quantidade de resíduos de óxido de etileno que possam ainda permanecer no produto.

Diante do exposto, esta pesquisa tem como foco, dentre todos os cuidados, a quantidade de resíduos de óxido de etileno nos produtos médicos após esterilização comparando-a com critérios de aceitação recomendados por legislação nacional, buscando evidências de presença ou não de riscos à saúde tanto para o trabalhador da área como para o usuário do produto.

A heterogeneidade de produtos médicos num mesmo ciclo de esterilização é comum nas empresas processadoras. Estas configurações de carga requerem análise e estudos comparativos de retenção do óxido de etileno e seus subprodutos de diferentes produtos médicos, buscando uma padronização de tempos adequados para a aeração dos mesmos após esterilização.

No capítulo Esterilização à Óxido de Etileno há a definição do termo esterilização e do agente esterilizante, descrição das etapas e controles do ciclo de esterilização, da aeração e seus tipos, os limites permitidos de resíduos de óxido de etileno, a metodologia de análise dos resíduos por cromatografia e a validação deste método de medição.

No capítulo Experimentos Realizados três estudos foram desenvolvidos relacionando os resultados laboratoriais de resíduos de óxido de etileno e seus subprodutos aos critérios máximos de aceitação estabelecidos em norma brasileira e um trabalho sobre análise da curva de calibração de um cromatógrafo utilizado nas medições destes resíduos.

## 2. ESTERILIZAÇÃO À ÓXIDO DE ETILENO

Neste capítulo Esterilização à Óxido de Etileno há a definição do termo esterilização e do agente esterilizante, descrição das etapas e controles do ciclo de esterilização, da aeração e seus tipos, os limites permitidos de resíduos de óxido de etileno, a metodologia de análise dos resíduos por cromatografia e a validação deste método de medição.

### 2.1. Esterilização

A esterilização é um método utilizado para a utilização segura de produtos médicos em procedimentos diversos, os quais necessitam de ausência de carga microbiana evitando infecções não desejadas.

Entende-se como produto médico o produto para a saúde, tal como equipamento, aparelho, material, artigo ou sistema de uso ou aplicação médica, odontológica ou laboratorial, destinado à prevenção, diagnóstico, tratamento, reabilitação ou anticoncepção e que não utiliza meio farmacológico, imunológico ou metabólico para realizar sua principal função em seres humanos, podendo, entretanto, ser auxiliado em suas funções por tais meios (RDC 156 ANVISA, 2006).

Os produtos médicos são classificados de acordo com a finalidade de seu uso e riscos potenciais de veicular infecções. Graziano *et al.* (2000) citam as três categorias de produtos segundo classificação de Spaulding: artigos críticos, artigos semi-críticos e artigos não críticos. Os artigos não críticos são aqueles que não entram em contato direto com o paciente ou entram em contato com pele íntegra, requerendo limpeza ou desinfecção de baixo ou médio nível. Os artigos semicríticos entram em contato com pele não íntegra ou com mucosas íntegras tendo que ser submetidos à desinfecção de médio ou alto nível, ou esterilização para garantir seu reuso seguro. Para os artigos críticos, utilizados para procedimentos invasivos, é indicada a esterilização dos mesmos.

Segundo Graziano *et al.* (2000) a esterilização é o processo pelo qual os microrganismos são mortos a tal ponto que não se possa mais detectá-los no meio-padrão de cultura em que previamente os agentes haviam proliferado. Um produto



para saúde é considerado estéril quando a probabilidade de sobrevivência dos microrganismos que o contaminavam é menor do que 1:1.000.000.

Há vários métodos de esterilização difundidos e utilizados podendo ser físicos ou químicos. Dentre eles há a esterilização por calor úmido, plasma de peróxido de hidrogênio, vapor a baixa temperatura e formaldeído, óxido de etileno, radiação ionizante e não ionizante e soluções químicas líquidas esterilizantes.

A esterilização à óxido de etileno é um dos métodos escolhidos para esterilização de produtos médicos termossensíveis, por utilizar baixa temperatura.

## **2.2. Agente esterilizante**

A esterilização à óxido de etileno tem como agente esterilizante, entre outros fatores, o gás óxido de etileno. A composição química deste gás é  $C_2H_4O$ .

O óxido de etileno é um gás liquefeito, incolor, altamente inflamável, altamente tóxico, acondicionado em forma líquida pressurizado com nitrogênio por razões de segurança. Este gás possui odor etéreo não residual em concentrações acima de 500 ppm. É extremamente inflamável, sendo normalmente misturado com Dióxido de Carbono ( $CO_2$ ) ou Hidroclorofluorocarbonos (HCFC) para eliminar ou reduzir sua inflamabilidade. O gás pode ser fornecido em variadas concentrações (White Martins, 2012).

O histórico do uso do óxido de etileno inicia em 1859, quando foi descrito pela primeira vez por Wurtz. Após esta descoberta, foram realizados experimentos em que diferentes pragas que contaminavam produtos agrícolas foram destruídas, por serem expostas ao gás óxido de etileno. As propriedades inseticidas foram formalmente descritas em 1928. No final da década de 1930, o óxido de etileno foi predominantemente utilizado no setor agrícola para reduzir a contaminação microbiana em especiarias e cereais. Durante os anos 1930 e 1940, o óxido de etileno foi utilizado para realizar fumigação nos quartos de hospital que abrigaram pacientes doentes. Museus e bibliotecas utilizaram a mistura óxido de etileno e dióxido de carbono ( $CO_2$ ) para controlar a carga microbiana que induzem a degradação de livros e documentos. Produtos alimentares usados em rações militares durante a Segunda Guerra Mundial foram processados com óxido de etileno para reduzir ou destruir completamente seus conteúdos microbianos. No final

dos anos 1940 surgiram relatórios sobre o uso de óxido de etileno gasoso para o processamento de produtos médicos. Em meados da década de 1950, o óxido de etileno 100% sob um processo de controle de vácuo esterilizava produtos hospitalares plásticos, incluindo equipos e seringas. Sua capacidade de esterilizar produtos termossensíveis acelerou o desenvolvimento de dispositivos descartáveis de plástico dentro da indústria. Na década de 1960, o óxido de etileno tanto em forma pura (100%) como em mistura com clorofluorocarboneto (CFC) começou a ser utilizado como agente esterilizante para produtos médicos. Estudos demonstraram que o benefício do uso de clorofluorocarboneto (CFC) era de tornar a formulação não explosiva e não inflamável. A ampla utilização do óxido de etileno como agente esterilizante é atribuída à compatibilidade com materiais termossensíveis, maior taxa de difusão quando comparado a outros produtos químicos e alta propriedade de inativação microbiana (Burgess e Reich, 1997).

O óxido de etileno é um gás inflamável, irritante para a superfície corpórea e altamente reativo. É mutagênico sob muitas condições, tem propriedades fetotóxicas e teratogênicas, pode afetar adversamente a função testicular e produzir danos a muitos sistemas corpóreos (Portaria Interministerial 482, 1999). É considerado um agente químico de alta eficácia que age à baixa temperatura devido ao seu poder de alta penetração (Abdo *et al.*, 2010).

O óxido de etileno pode sofrer reação química com outras substâncias, tais como líquidos, derivando em subprodutos, tais como etilenoglicol e etilenocloridrina, tão tóxicos quanto o gás propriamente dito. Subprodutos do óxido de etileno podem ser formados durante o processo de esterilização, quando o gás óxido de etileno entra em contato com água, principalmente em pH ácido, produzindo etilenoglicol, e na presença de íons cloro formando etilenocloridrina. Os subprodutos assim como o óxido de etileno devem ser removidos ao final do processo, quando se dá a aeração dos produtos (Abdo *et al.*, 2010). Esta reação química com íons, líquidos e metais entre outras substâncias é também destacada por Souza (2010) como característica deste gás.

A etilenocloridrina, um dos subprodutos do óxido de etileno, é um líquido inflamável, irritante para a superfície corpórea, de toxicidade aguda e com absorção imediata através da pele em quantidades tóxicas. Possui fraco potencial mutagênico, algum potencial fetotóxico e teratogênico e pode causar danos a vários sistemas corpóreos, incluindo pulmões, rins, sistema nervoso central e sistema cardiovascular

(ABNT NBR ISO 10993-7/2005). De acordo com Wilson (1970), a etilenocloridrina é mais tóxica que o etilenoglicol e que o óxido de etileno.

Considerando que a toxicidade é uma das características do óxido de etileno, podendo apresentar diversos efeitos biológicos, é importante assegurar que os níveis residuais de óxido de etileno, e etilenocloridrina sejam um risco mínimo para o paciente. Quando em contato direto com sangue pode causar choque anafilático de gravidade variada e acelerar o processo de hemólise. Quando em contato com tecidos, pode ocasionar irritação e lesões cutâneas (Martins *et al.*, 2002). Embora a utilização do óxido de etileno seja comprovada como um agente esterilizante eficaz, as quantidades residuais do gás e de seus subprodutos, após o processo de esterilização, devem ser controladas.

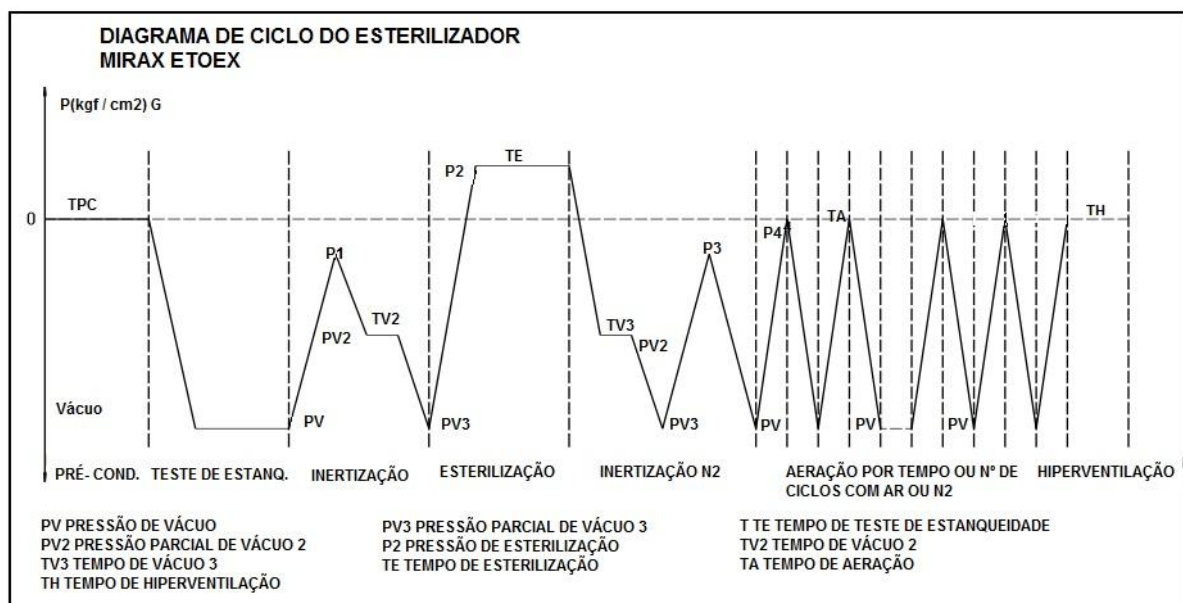
### **2.3. Etapas do ciclo de esterilização**

O processo de esterilização à óxido de etileno é realizado num equipamento no qual os produtos médicos, previamente embalados com invólucros de esterilização, são dispostos em cestos, e submetidos ao processo de esterilização, no qual parâmetros tais como: tempo, temperatura, umidade e concentração de gás óxido de etileno são controlados. Após este período, os produtos são aerados no interior do equipamento, por tempo pré-selecionado, com pulsos de ar comprimido e nitrogênio para remover ao máximo os resíduos de óxido de etileno. Ao término do ciclo de esterilização, os cestos contendo os produtos médicos esterilizados são encaminhados a uma sala de aeração ambiental. Na sala de aeração há renovação do ar ambiente e os produtos lá permanecem, por um período pré-estabelecido, antes de serem disponibilizados para uso.

O equipamento esterilizador é composto por uma câmara de esterilização, aquecedor, bomba de vácuo, lavador de gases e comando eletrônico. Todo o processo de esterilização é automático iniciando com a fase de acondicionamento dos produtos no interior da câmara uniformizando a temperatura e a umidade dos produtos. Em seguida o ar é removido do interior da câmara por meio da bomba de vácuo, permanecendo assim por alguns minutos visando verificar a integridade da vedação das portas (teste de estanqueidade). Havendo a constatação de falha no teste de estanqueidade o ciclo é abortado automaticamente, caso contrário o ciclo

segue para a próxima fase, com a injeção de nitrogênio visando a inertização dos produtos que compõem a carga do ciclo de esterilização. Em seguida realiza-se o vácuo para a retirada de bolsas de ar nos produtos. A partir deste ponto a mistura esterilizante é injetada na câmara permanecendo no seu interior por tempo de exposição determinado pelo operador. Transcorrido este tempo de esterilização a bomba de vácuo é acionada para remoção do gás óxido de etileno do interior da câmara. Na sequência, o gás nitrogênio é admitido na câmara interna para retirada do excesso de óxido de etileno evitando, assim, o contato deste com o oxigênio e ar, promovendo condições seguras para a próxima fase que é a aeração mecânica. Pulsos de ar comprimido e nitrogênio são injetados na câmara durante a fase da aeração mecânica por tempo ou quantidade de pulsos pré-determinados. Após esta fase é realizada a hiperventilação que consiste na injeção de ar filtrado para o interior da câmara com o sistema de vácuo ligado. Os gases retirados da câmara são enviados ao lavador de gases, por tubulação, onde ocorre a solubilização do óxido de etileno em água em meio ácido. Esta solução ácida de etilenoglicol deve ter destino final como resíduo químico (Manual da Mirax Industrial Ltda).

A Figura 1 mostra o diagrama de ciclo de um esterilizador à óxido de etileno.



**Figura 1** – Diagrama de ciclo do esterilizador à óxido de etileno

Fonte: Mirax Industrial Ltda

O esterilizador à óxido de etileno é fabricado de acordo com as normas ABNT NBR 13.849:1997, ASME VIII Divisão 1:1999, Portaria Interministerial nº 482

de 16 de abril de 1999 e NR-13 do Ministério do Trabalho (Manual da Mirax Industrial Ltda).

Os parâmetros de esterilização necessários para a inativação microbiana são: concentração do gás óxido de etileno, temperatura, umidade relativa e tempo de exposição. Diversos autores estabeleceram parâmetros da câmara de esterilização. A Tabela 1 apresenta algumas referências quanto a recomendações de temperatura de esterilização, umidade relativa, concentração do gás óxido de etileno e tempo de exposição a estes parâmetros.

**Tabela 1** – Parâmetros de esterilização à óxido de etileno citados por diversos autores

	<b>Temperatura</b>	<b>Umidade Relativa</b>	<b>Concentração do Gás</b>	<b>Tempo de Exposição</b>
Longhi, 1994	37,8 a 54,4°C	40 a 50%	610 a 878 mg/l	3 a 6 horas
Burgess e Reich, 1997	37,8 a 60°C	40 a 80%	450 a 750 mg/l	1 a 5 horas
Graziano <i>et al.</i> , 2000	49 a 60%	20 a 40%	450 mg/l	4 horas
Nogaroto e Pena, 2006	30 a 65°C	40 a 85%	450 mg/l	3 a 16 horas
Rutala e Weber, 2008	37 a 63°C	40 a 80%	450 a 1200 mg/l	1 a 6 horas

Fonte: Autoria própria

A determinação dos valores dos parâmetros de esterilização depende do tipo de equipamento, tipo da carga, composição da mistura esterilizante, tipo de produto e tipo de embalagem.

Cabe aos serviços que realizam esterilização por gás óxido de etileno a responsabilidade pelo controle biológico e de resíduos de óxido de etileno dos produtos esterilizados, que devem ser realizados em instalações próprias e adequadas para este fim (Portaria Interministerial 482, 1999).

## **2.4. Aeração**

A etapa da aeração dos produtos esterilizados por óxido de etileno é realizada após o término do ciclo, para remover resíduos do agente esterilizante e seus subprodutos: etilenocloridrina e etilenoglicol. A aeração pode ser realizada de duas formas: aeração mecânica e aeração ambiental.

Segundo a Portaria Interministerial 482 (1999), a aeração mecânica é o processo de ventilação que funciona no interior da câmara esterilizadora, utilizando

ar estéril e/ou gás inerte, permitindo a retirada de grande parte dos resíduos do gás óxido de etileno dos produtos esterilizados. A aeração ambiental é realizada num ambiente provido de condição mecânica ou natural que permita a circulação de ar nos produtos visando a eliminação total dos resíduos do gás. Esta área é destinada a receber os materiais esterilizados, em óxido de etileno, já submetidos a aeração mecânica na própria câmara esterilizadora. O artigo 22, no Capítulo II, desta mesma Portaria, cita que os equipamentos de esterilização por óxido de etileno e de suas misturas devem possuir um sistema que garanta, obrigatoriamente, aeração mecânica dentro da própria câmara de esterilização com nitrogênio ou ar filtrado, mesmo que ocorra a interrupção do ciclo. No artigo 21, do Capítulo II, a Unidade de Esterilização deve possuir um sistema de renovação de ar independente dos demais setores que garanta 25 trocas de ar por hora nas salas de esterilização e aeração, bem como pressão negativa na sala de esterilização em relação à de aeração e desta em relação aos demais ambientes.

A penetrabilidade do gás óxido de etileno e aeração do produto médico dependerá de vários fatores, tais como, composição do material, tipo de embalagem, concentração do gás, tempo de exposição, temperatura utilizada durante o ciclo de esterilização e quantidade de umidade presente nos produtos médicos (Ball, 1984).

A composição do material influencia na sua capacidade de absorver, reter e liberar óxido de etileno. Os materiais das embalagens variam em suas propriedades de permitir a penetração e dissipação tanto do gás óxido de etileno como de seus subprodutos, principalmente a etilenocloridrina. A mesma situação observa-se quanto à densidade do produto e a densidade da embalagem de transporte (AAMI, 1989).

A densidade de um polímero influencia tanto a absorção como a dessorção, ou seja, a retenção ou a liberação do óxido de etileno de uma superfície. Os produtos com densidade muito alta tendem a absorver quantidades relativamente baixas de óxido de etileno, mas exigem mais tempo de aeração para que o gás se dissipe (Whitbourne *et al.*, 1997).

Quanto aos tempos recomendados de aeração para produtos esterilizados com óxido de etileno há uma variabilidade muito grande na literatura, variando de 8 a 12 horas de aeração sob temperatura de 60°C e 50°C respectivamente (Rutala e Weber, 2008), até 6 horas a 13 dias (Nogaroto e Pena, 2006).

No entanto, a Portaria Interministerial 482 (1999) dos Ministérios da Saúde e do Trabalho, em relação à aeração dos produtos esterilizados por óxido de etileno, não determina tempo nem outras condições, mas sim que o executante do processo de esterilização valide todas as suas etapas, inclusive a aeração, devendo os resíduos não ultrapassar os limites estabelecidos na Portaria.

## 2.5. Limites permitidos de resíduos

As empresas processadoras que adotam o método de esterilização utilizando óxido de etileno devem seguir as orientações do Regulamento Técnico, descrito na Portaria Interministerial nº 482 (1999) quanto a procedimentos de instalação e uso do gás óxido de etileno e suas misturas.

Para tanto, esta Portaria contém uma tabela de limites máximos permitidos de resíduos de óxido de etileno e subprodutos para os produtos médicos submetidos à esterilização por óxido de etileno. A Tabela 2 estabelece os limites máximos de resíduos em correlatos medidos em ppm (partes por milhão).

**Tabela 2** – Limites máximos de resíduos em correlatos para Óxido de Etileno, Etilenocloridrina e Etilenoglicol conforme Portaria Interministerial nº 482, de 16 de abril de 1999

<b>CORRELATO</b>	<b>Óxido de Etileno (ppm)</b>	<b>Etilenocloridrina (ppm)</b>	<b>Etilenoglicol (ppm)</b>
Implante Pequeno (10g)	250	250	5.000
Implante Médio (>10 - < 100g)	100	100	2.000
Implante Grande (>100g)	25	25	500
Dispositivos intra-uterinos	5	10	10
Lentes intra-oculares	25	25	500
Correlatos que contatam a mucosa	250	250	5.000
Correlatos que contatam o sangue	25	25	250
Correlatos que contatam a pele	250	250	5.000
Esponjas cirúrgicas	25	250	500

Fonte: Portaria Interministerial nº 482, de 16 de abril de 1999

A mesma Portaria estabelece que o Responsável Técnico pela Unidade de Esterilização à Óxido de Etileno deve, obrigatoriamente, garantir a eficácia do processo, manter um controle da concentração do óxido de etileno nos ambientes de

trabalho, observando os valores estabelecidos na Portaria, bem como garantir que os resíduos de óxido de etileno e seus derivados referentes aos processos de esterilização, não ultrapassem os valores contidos na Tabela 2.

Há também a norma brasileira ABNT NBR ISO 10993-7:2005 que menciona a importância de assegurar que os níveis residuais de óxido de etileno e etilenocloridrina propiciem um risco mínimo para o paciente no uso normal do produto. Esta Norma especifica os resíduos máximos permitidos de óxido de etileno e etilenocloridrina para cada produto aplicado na área da saúde esterilizado por óxido de etileno. Nenhum limite de exposição é determinado para etilenoglicol porque a avaliação de risco indica que, quando resíduos de óxido de etileno são controlados é pouco provável que resíduos biologicamente significantes de etilenoglicol estejam presentes.

Pela Norma ABNT NBR ISO 10.993-7:2005, os produtos devem ser enquadrados em uma das três categorias de exposição: limitada, prolongada ou de contato permanente. Considera-se exposição limitada para os produtos cujo uso ou contato, único ou múltiplo, não exceda 24 horas; em contrapartida para os produtos cujo uso ou contato, único ou múltiplo, exceda 24 horas, mas não trinta dias, considera-se exposição prolongada. O contato permanente é para aqueles produtos cujo uso ou contato, único ou múltiplo ou de longo prazo, exceda trinta dias. Há recomendação que se um produto se enquadrar em mais de uma categoria de duração seja aplicado aos requisitos de ensaio mais rigorosos. A norma também recomenda que se o produto for utilizado múltiplas vezes, deve-se considerar o efeito cumulativo do mesmo, levando em conta o período de tempo em que a exposição ocorrer.

Para estes tempos de exposição são estabelecidos doses máximas diárias de óxido de etileno e etilenocloridrina, conforme Tabela 3 e 4, que um produto para saúde pode liberar aos pacientes de forma a não causar eventos adversos.

Segundo a Norma Brasileira NBR ISO 10993-7 (2005), um nível intermediário de risco de câncer foi proposto por pesquisadores, o qual entre níveis de risco recomendados ou utilizados por várias agências regulatórias reflete uma relação de risco-benefício para produtos médicos esterilizados essenciais ao bem estar humano. Certamente, um pequeno risco é considerado apropriado pela sociedade, quando benefícios à saúde são ganhos no uso do produto. Sem produtos para a saúde esterilizados, muitos procedimentos e equipamentos de proteção à



vida não estariam disponíveis e infecções nosocomiais retornariam como um risco maior à saúde.

**Tabela 3** - Doses máximas diárias de óxido de etileno que um produto pode liberar aos pacientes, conforme ABNT NBR ISO 10.993-7:2005

<b>Óxido de Etileno</b>				
	<b>Dose média diária</b>	<b>Primeiras 24 horas</b>	<b>Primeiros 30 dias</b>	<b>Ao longo da vida</b>
<b>Exposição Limitada</b>	20 mg	*****	*****	*****
<b>Exposição Prolongada</b>	2,0 mg	20 mg	60 mg	*****
<b>Contato Permanente</b>	0,1 mg	20 mg	60 mg	2,5 g

Fonte: ABNT NBR ISO 10.993-7:2005

**Tabela 4** - Doses máximas diárias de etilenocloridrina que um produto pode liberar aos pacientes, conforme ABNT NBR ISO 10.993-7:2005

<b>Etilenocloridrina</b>				
	<b>Dose média diária</b>	<b>Primeiras 24 horas</b>	<b>Primeiros 30 dias</b>	<b>Ao longo da vida</b>
<b>Exposição Limitada</b>	12 mg	*****	*****	*****
<b>Exposição Prolongada</b>	2,0 mg	12 mg	60 mg	*****
<b>Contato Permanente</b>	2,0 mg	12 mg	60 mg	50 g

Fonte: ABNT NBR ISO 10.993-7:2005

## **2.6. Controles do processo de esterilização**

Os parâmetros de esterilização tais como foram exemplificados na Tabela 1, devem ser monitorados, a cada ciclo para certificação da eficácia do processo da esterilização. Este monitoramento deve ser físico, químico e biológico, com o uso de indicadores biológicos, os quais devem ser arquivados aos formulários de “Controles de Carga do Ciclo de Esterilização” para rastreabilidade e controle do processo.

Para os respectivos critérios de aceitação destes parâmetros é necessário que o equipamento tenha sido submetido à validação de desempenho físico e microbiológico.

A validação da rotina da esterilização por óxido de etileno é um conjunto de operações que tem como objetivo assegurar a confiabilidade do processo de esterilização, contribuindo assim para minimizar possíveis falhas de esterilização e danos em produtos e embalagens. Por intermédio da validação garante-se a consistência, homogeneidade e reprodutibilidade do processo (ISO 11.135-1, 2007).

Para a qualificação do desempenho físico do esterilizador é realizado o estudo de penetração de calor e umidade relativa nos produtos utilizando sensores de temperatura, pressão e umidade distribuídos no interior da câmara e envoltos pelas cargas, a fim de verificar a uniformidade destes parâmetros e a conformidade com os valores pré-estabelecidos.

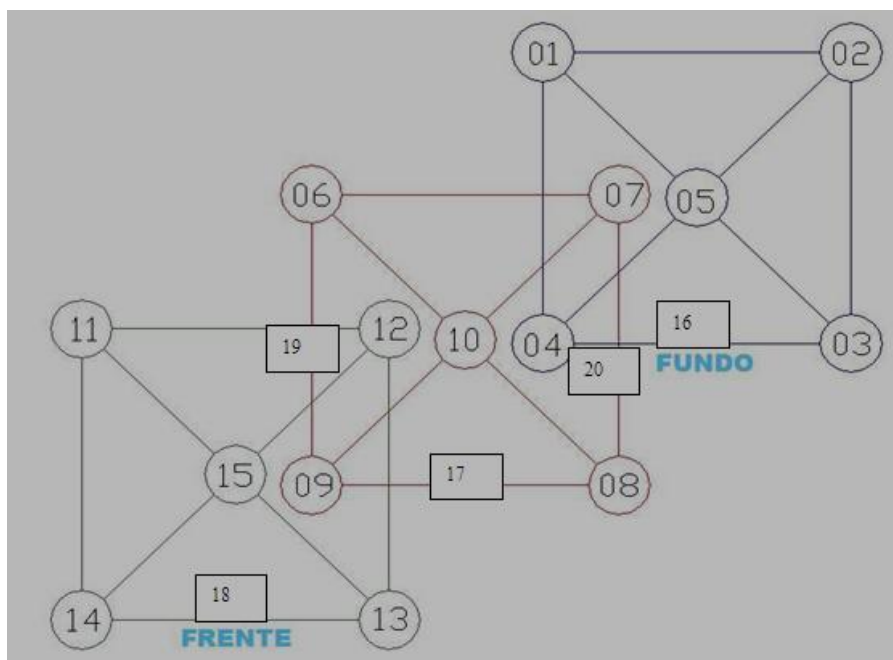
A qualificação do desempenho físico geralmente é realizada anualmente. No entanto, a qualificação deve ser também realizada quando houver alteração ou introdução de novos produtos, embalagens, padrões de carregamento, parâmetros do processo ou equipamentos, a menos que tenham sido demonstradas à equivalência a outro produto, embalagem e padrão de carregamento, ou suas combinações previamente validadas.

A Figura 2 mostra um exemplo de monitoração física do esterilizador.



**Figura 2**– Qualificação de desempenho físico de um equipamento de esterilização à óxido de etileno  
Fonte: Autoria própria

O desempenho microbiológico do processo de esterilização é monitorado com indicadores biológicos distribuídos em posições pré-estabelecidas no protocolo de validação, conforme exemplo disposto na Figura 3, verificando assim, a morte microbiana e a eficácia da esterilização.



**Figura 3** – Posições a serem monitoradas durante validação do processo de esterilização  
Fonte: Mirax Industrial Ltda

Nesta monitorização biológica do processo de esterilização à óxido de etileno são utilizados indicadores biológicos que contêm uma preparação padronizada de esporos de microorganismos, geralmente de  $10^5$  a  $10^6$  de esporos de *Bacillus atrophaeus* por unidade de papel filtro, os quais devem ser destruídos após esterilização.

Há três tipos de categorias de indicadores biológicos disponíveis no mercado: de primeira, segunda e terceira geração. Estas categorias se referem ao tipo e tempo de leitura. Após a esterilização, observa-se se houve a morte da população microbiana encaminhando o indicador biológico de primeira geração para laboratório de microbiologia com leitura dos resultados de sete a quinze dias. Os indicadores biológicos de segunda e terceira geração são incubados em estufas próprias no Centro de Material e Esterilização, onde a leitura do resultado dos testes ocorre de 48 horas e 4 horas respectivamente.

Uma vez calibrado e validado o equipamento de esterilização, os ciclos de rotina devem seguir os mesmos parâmetros de esterilização estabelecidos no protocolo de validação.

No controle dos ciclos de esterilização os controles físicos referem-se aos parâmetros presentes durante a esterilização, tais como a temperatura, pressão da câmara interna, concentração do gás óxido de etileno, umidade relativa, tempo de exposição e tempo de aeração mecânica que são verificados mediante registro gráfico controlado pelo microprocessador do equipamento. A temperatura, pressão e umidade são medidas por intermédio de sensores instalados no interior da câmara. Os tempos de exposição e aeração aos quais os produtos são submetidos durante esterilização são registrados em impresso próprio. A concentração do gás óxido de etileno é calculada pela quantidade de massa do agente esterilizante admitida durante o ciclo de esterilização, por meio de balanças analógicas ou digitais devidamente calibradas, em relação à capacidade volumétrica do esterilizador.

O monitoramento químico do ciclo de esterilização é realizado por intermédio de indicadores e integradores químicos conforme classificação da norma ISO 11.140-1 (1995). Os indicadores possuem tinta química que reage ao contato com temperatura mudando de cor após esterilização. São categorizados em classes de 1 a 6. Os indicadores químicos mais utilizados na esterilização à óxido de etileno são os de classe 1 e 5. Os indicadores químicos Classe 1, chamados indicadores de processo, são aqueles que indicam que o produto foi exposto ao processo, distinguindo os produtos processados dos não processados, sendo dispostos nos invólucros de esterilização. Os indicadores químicos integradores Classe 5 são destinados a reagir aos parâmetros críticos de esterilização alterando sua cor conforme preconizado pelo fabricante do indicador.

Há ainda os testes de esterilidade de produtos esterilizados em óxido de etileno, os quais são encaminhados para laboratório especializado seguindo as recomendações da Farmacopéia Brasileira, e os testes de análise de resíduos de óxido de etileno e seus subprodutos mediante cromatografia gasosa.

## 2.7. Cromatografia– Análise de resíduos

Para a análise dos resíduos de óxido de etileno e seus subprodutos: etilenocloridrina e etilenoglicol, em produtos médicos esterilizados, a cromatografia gasosa é o método de medição utilizado. A cromatografia é um método físico-químico de separação dos componentes de uma mistura utilizado para identificar e quantificar substâncias químicas.

Segundo Collins *et al.* (2006) a amostra de gases ou substâncias volatilizáveis, por meio de um sistema de injeção, é introduzida em uma coluna contendo a fase estacionária. O uso de temperatura conveniente no local de injeção da amostra e na coluna possibilita a vaporização dessas substâncias que, de acordo com suas propriedades e as da fase estacionária, são retidas por tempos determinados e chegam à saída da coluna em tempos diferentes. O uso de um detector adequado na saída da coluna torna possível a detecção e quantificação dessas substâncias.

Um esquema básico de um cromatógrafo a gás foi desenhado por Collins *et al.* (2006), conforme figura 4, descrevendo os principais itens do equipamento: fonte do gás de arraste, controlador da vazão e regulador de pressão, sistema de injeção da amostra, coluna cromatográfica, sistema de detecção e sistema de registro e tratamento dos dados.

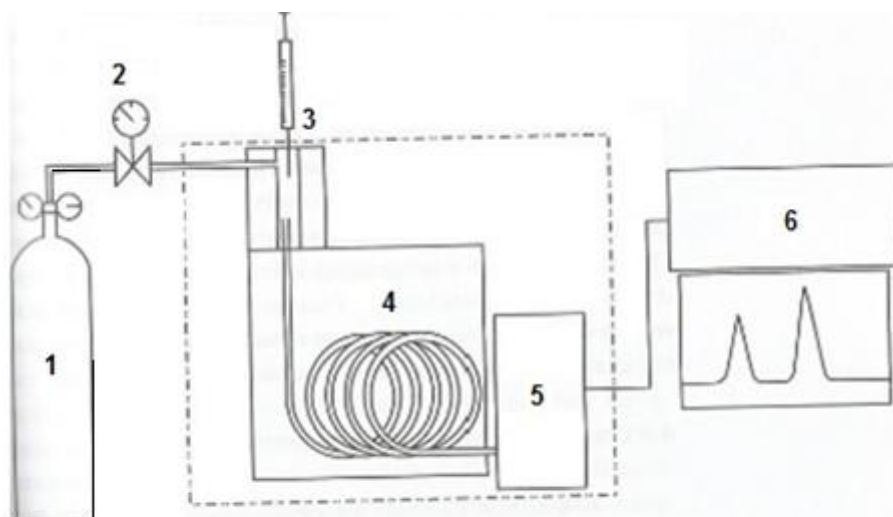


Diagrama esquemático do cromatógrafo a gás. 1: fonte do gás de arraste; 2: controle da vazão e regulador de pressão; 3: sistema de injeção da amostra; 4: coluna cromatográfica; 5: sistema de detecção; 6: sistema de registro e tratamento dos dados.

**Figura 4** – Esquema de cromatógrafo a gás  
Fonte: Collins *et al.*, 2006

Um cilindro contendo o gás sob alta pressão serve como fonte do gás de arraste (fase móvel) que leva as substâncias presentes na amostra para fora da coluna quando elas não estiverem interagindo com a fase estacionária. Os gases mais utilizados são nitrogênio, hélio, hidrogênio e argônio. Cuidados devem ser tomados para a certificação da pureza do gás, compatibilidade com o detector utilizado bem como não interagir com o conteúdo da coluna. O controle da vazão do gás de arraste na entrada do equipamento é realizado pelo controlador da vazão e regulador de pressão.

A injeção da amostra a ser analisada é realizada geralmente por meio de seringa ou de válvulas. A quantidade de amostra injetada não deve ultrapassar a capacidade da coluna, determinada pela quantidade de fase estacionária bem como o sistema de injeção deve ser aquecido para ocorrer a vaporização total da amostra.

A coluna cromatográfica é um tubo longo, contendo a fase estacionária e varia em diâmetros e comprimentos. Este tubo pode ser de aço inoxidável, cobre, alumínio entre outras matérias primas, dependendo da amostra estudada para não haver interação e comprometimento do resultado e interpretação da leitura. Pode ser classificada em colunas recheadas e colunas capilares.

As características essenciais dos detectores são: seletividade, sensibilidade e resistentes às condições de trabalho. Há vários sistemas de detecção: detector por condutividade térmica, detector por ionização em chama, detector por captura de elétrons, detector termiônico.

O sistema de registro e tratamento dos dados processa os sinais em computadores acoplados ao detector, fornecendo os cromatogramas. Os cromatogramas registram os tempos de retenção e as áreas ou alturas de cada pico efetuando os cálculos de concentração.

## ***2.8. Validação do método de medição de resíduos de óxido de etileno***

Por se tratar de uma medição química, a medição dos resíduos de óxido de etileno está sujeita a uma série de dificuldades inerentes às medições químicas. A química analítica é definida como a ciência metrológica que desenvolve, otimiza e aplica processos de medição com o objetivo de obter informações e resultados com qualidade visando a solução de problemas analíticos (Valcárcel, 2000). Na chamada

metrologia química a tarefa é determinar a quantidade de uma espécie química em uma determinada matriz e não meramente a quantidade de substância, isto é, necessita-se da confirmação tanto da identidade quanto da quantidade. As medições químicas são multidimensionais e há um grande número de espécies químicas ( $> 10^5$ ); uma ampla gama de matrizes ( $10^?$ ) e frações mássicas variando de  $<10^{-12}$ g a 1 g. O desafio é enorme para medir com exatidão quantidades muito pequenas tendo que escolher entre uma grande variedade de métodos.

Na metrologia analítica a rastreabilidade não é tão evidente quanto na metrologia física devido a sua complexidade; complexidade esta causada pela enorme quantidade de substâncias, reagentes que alteram as suas propriedades, baixas concentrações da substância mensurada, problemas de amostragem, métodos imprecisos, poucos materiais de referência e muitos outros fatores.

Este panorama leva a afirmações tais como: de que entre 5 a 30% dos resultados de medições químicas são insatisfatórios (Universidade de Tartu, 2013); 70% das decisões médicas são baseadas em resultados de análises clínicas, porém existem materiais de referência para somente 10% dos cerca de 700 testes realizados rotineiramente (National Institutes of Health, 2013).

Dois tipos de problemas são apontados nas medições analíticas: 1) medições inexatas, os valores medidos são significativamente diferentes dos valores de referência; 2) incerteza de medição mal estimada, a concordância entre os valores medidos e os valores de referência, não é tão ruim, mas as incertezas dos laboratórios estão subestimadas (Measurement Science in Chemistry, 2013).

Algumas soluções são apontadas para a solução do problema: 1) educação metrológica; 2) uso de procedimentos de medição validados; 2) estimativa e indicação das incertezas das medições; 3) estabelecimento da cadeia de rastreabilidade das medições; 4) participação dos laboratórios em programas de medições interlaboratoriais; 5) existência de um programa de controle da qualidade.

Alguns mitos se difundiram e contribuíram para o agravamento do problema. A química analítica é como uma ferramenta que basta ser aplicada. Qualquer um pode fazer medições, nenhum conhecimento é necessário, basta comprar equipamentos e os respectivos kits. É claro que no caso da química analítica, as coisas não são "*plug and play*", há que se empreender esforços em diversos sentidos para obter-se confiabilidade nos resultados (Universidade de Tartu, 2013).

A Resolução RE nº 899 da ANVISA (2003) estabelece que a validação do método de medição deve garantir, por meio de estudos experimentais, que o mesmo atenda às exigências das aplicações analíticas, assegurando a confiabilidade dos resultados. Ressalta a importância dos equipamentos e materiais estarem devidamente calibrados e os analistas qualificados e adequadamente treinados. Ainda, a obrigatoriedade da utilização de substâncias químicas de referência e /ou padrões biológicos oficializados pela Farmacopéia Brasileira ou por outros códigos autorizados pela legislação vigente.

Para o Vocabulário Internacional de Metrologia – VIM (INMETRO, 2012), a validação é a verificação dos requisitos especificados, se estes são adequados para um uso pretendido. O objetivo de uma validação, segundo a Resolução RE nº 899 de 2003, é demonstrar que o método é apropriado para a finalidade pretendida, ou seja, a determinação qualitativa, semi-quantitativa e/ou quantitativa de fármacos e outras substâncias em produtos. Para tanto, deve apresentar especificidade, linearidade, intervalo de medição, precisão, sensibilidade, limite de quantificação e exatidão, adequados à análise.

Para determinar os resíduos de óxido de etileno, etilenocloridrina e etilenoglicol em produtos esterilizados com óxido de etileno, por cromatografia gasosa, deve-se utilizar um método de extração e medição validados. Há dois métodos básicos de extração empregados para a determinação de resíduos de esterilização por óxido de etileno em produtos para a saúde: extração de uso simulado e extração exaustiva. A escolha do método de extração deve ser baseada no uso pretendido para o produto. A extração aquosa de uso simulado é o método de referência que produz resultados diretamente comparáveis aos limites recomendados. Este método é recomendado para produtos que apresentam tempo de exposição limitado e prolongado, conforme relatado nas Tabelas 3 e 4. A extração exaustiva é recomendada para produtos que tenham contato permanente com o paciente (NBR ISO 10993-7/2005).

Antes das medições, um cromatógrafo deve ser calibrado, quando obtém-se a chamada curva de calibração ou curva analítica, tomando por referência uma substância padrão. Uma curva de calibração relaciona a resposta de um determinado equipamento a uma variável que se pretende mensurar.

Caso exista uma relação entre a resposta do equipamento e a concentração da substância, teremos uma concentração de pontos que podem sugerir uma



relação linear, quadrática, cúbica ou mesmo uma falta de relação entre as grandezas. Preferencialmente busca-se uma relação linear entre as grandezas, desta forma pode-se ajustar uma reta para relacionar as grandezas. Existem diversos métodos de ajuste de retas quando uma relação linear ou não existe entre as grandezas, dentre estes o mais utilizado é o método dos mínimos quadrados. Pode-se citar ainda outros métodos de ajuste tais como: método da máxima verossimilhança, não linear, ortogonal e mínimos quadrados parcial, métodos estes todos disponíveis no software Minitab. O método dos mínimos quadrados ajusta uma reta de forma que sejam produzidos os menores erros entre os valores medidos e o valor indicado pela equação da reta. A presença ou ausência de relação entre duas grandezas pode ser determinada pela análise de variância do coeficiente angular de uma reta ajustada.

Pela importância de um bom ajuste da curva de calibração e pelo fato desta representar uma importante componente da incerteza em medições químicas, estudo foi feito a respeito da ordem de grandeza das incertezas relativas ao ajuste da reta de calibração na medição de resíduos de óxido de etileno, estudos estes que são apresentados no Capítulo 6.

### 3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Foi realizada uma pesquisa na base de dados do Portal Periódico Capes, com as palavras-chave esterilização à óxido de etileno e resíduos de óxido de etileno no idioma português e inglês, *ethylene oxide sterilization* e *ethylene oxide residuals*, conforme demonstrado na Tabela 5.

**Tabela 5** – Número de trabalhos encontrados no Portal Periódico Capes (referência da data de 07/06/2014)

Palavra chave: Esterilização à óxido de etileno		Palavra chave: <i>Ethylene oxide sterilization</i>	
Antes de 1999	4	Antes de 1959	70
1999 até 2004	3	1959 até 1971	215
2055 até 2007	3	1972 até 1984	449
2008 até 2011	9	1985 até 1998	1.102
Após 2011	2	Após 1998	2.366
<b>Total de artigos</b>	<b>21</b>	<b>Total de artigos</b>	<b>4.202</b>
Palavra chave: Resíduos de óxido de etileno		Palavra chave: <i>Ethylene oxide residuals</i>	
Antes de 2006	1	Antes de 1970	21
2006 até 2006	1	1970 até 1980	48
2007 até 2007	1	1981 até 1991	103
2008 até 2009	4	1992 até 2003	275
Após 2009	6	Após 2003	569
<b>Total de artigos</b>	<b>13</b>	<b>Total de artigos</b>	<b>1.016</b>

Fonte: Autoria própria

Embora a quantidade de artigos, publicados no Portal Periódico Capes, seja alta, os estudos selecionados para esta revisão tratam de pesquisas relacionadas a resíduos em produtos médicos esterilizados com óxido de etileno. As pesquisas relacionadas à segurança ambiental, segurança do trabalhador, eficácia da esterilização à óxido de etileno e pesquisas realizadas em outras áreas acadêmicas foram excluídas nesta revisão. Optou-se também por estudos mais recentes devido ao desenvolvimento de novas tecnologias nos equipamentos de esterilização relacionadas à aeração mecânica.

Pinto e Saito (1992) conduziram um estudo sobre o desempenho de monitores biológicos posicionados em corpos de prova tubulares, visto que há uma grande predominância de produtos com esta conformação no mercado. Além disto, analisaram os resíduos de óxido de etileno destes corpos de prova. Para as amostras mais longas houve recuperação de esporos bem como presença de resíduos maiores de óxido de etileno. Concluem o trabalho com a recomendação de monitoração rotineira dos resíduos de óxido de etileno nos produtos e no ambiente, objetivando a segurança dos trabalhadores da área de esterilização e dos pacientes que utilizam os produtos.

Rodrigues *et al.* (2002), analisaram resíduos de óxido de etileno em 24 amostras após quatro esterilizações consecutivas. Os dispositivos eram cateteres de aspiração (sondas de plástico) e cateteres uretrais (sondas de silicone). A extração dos resíduos de óxido de etileno foi realizada por meio de solventes orgânicos e sua determinação quantitativa mediante método espectrofotométrico após 3, 7 e 10 dias do processo de esterilização e aeração. Como resultados do estudo as amostras esterilizadas apresentaram diminuição dos resíduos no terceiro dia após esterilização. Porém, nas demais reesterilizações houve um incremento de resíduos evidenciando a preocupação da reutilização dos produtos. A resposta dos dispositivos compostos por silicone foi diferente dos compostos por plástico havendo necessidade de tempo de aeração maior para os produtos siliconados. Os dispositivos apresentaram mudanças em sua estrutura após a terceira esterilização, tais como, desgaste da superfície externa, abertura de poros e manchas, características que interferem na integridade e funcionalidade do material. Com este ensaio os autores recomendam no máximo três reesterilizações para cumprir os limites mínimos estabelecidos bem como a garantia da funcionalidade dos produtos.

Martins *et al.* (2002) realizaram um estudo com o objetivo de determinar a concentração de óxido de etileno, etilenocloridrina e etilenoglicol em quatro tipos de cânulas de perfusão venosa e arterial após processo de esterilização bem como determinar o tempo necessário de aeração destes produtos mediante a curva de regressão linear ou curva de dissipação de gases demonstradas nas cromatografias gasosas. Estas cânulas são utilizadas em circulação extra-corpórea, classificadas como artigos críticos que entram em contato com o sangue, as quais de acordo com a Portaria Interministerial nº 482 devem apresentar resíduos baixos que não ocasionem eventos adversos durante sua utilização. As cânulas de PVC leve,

comprimento de 28 a 50 cm e diâmetro de 6,7 a 17 mm foram esterilizadas em um esterilizador à óxido de etileno com duas horas de exposição, concentração de 450 mg/l de 10% de óxido de etileno e 90% de CO<sub>2</sub>, com temperatura de trabalho de 45 a 55°C e umidade relativa de 30 a 90%. As mesmas foram dispostas no interior da câmara em posições pré-definidas, e após esterilização encaminhadas a uma sala de aeração forçada com 26 trocas de ar por hora a 35°C. A cromatografia foi realizada após ciclo de esterilização antes da sala de aeração, e em tempos pré-definidos as cânulas foram submetidas à extração determinando os níveis de resíduos, utilizando uma curva de dissipação para estimar o tempo requerido após esterilização para que os produtos alcançassem limites residuais razoáveis. Concluem o trabalho descrevendo o período de 19 a 28 horas de aeração em sala com trocas de ar onde as cânulas apresentaram os valores residuais de óxido de etileno e seus subprodutos dentro dos limites estabelecidos pela legislação brasileira, e observando semelhanças destes resultados entre cânulas de diferentes tamanhos e comprimentos.

Rodrigues *et al.*(2006) realizaram um estudo comparativo de resíduos detectáveis em cateteres submetidos às esterilizações à óxido de etileno e à formaldeído e vapor a baixa temperatura, em quatro reesterilizações consecutivas. A análise demonstrou que houve forte adesão do agente esterilizante óxido de etileno aos cateteres já na primeira esterilização em comparação com o formaldeído e vapor a baixa temperatura. Houve incremento do resíduo de óxido de etileno nos produtos após reesterilizações sucessivas inclusive aumentando o peso do produto. Os autores concluem o trabalho recomendando tecnologias de esterilização alternativas ao óxido de etileno visando a segurança do trabalhador e do paciente.

Abdo (2006) realizou uma pesquisa sobre a prática da aeração de artigos odonto-médico-hospitalares em empresas terceirizadas de esterilização à óxido de etileno na região Sudeste do Brasil tendo como referência a Portaria Interministerial nº 482/1999. O instrumento de pesquisa utilizado versou sobre a caracterização das empresas, dos parâmetros do processo de esterilização, período e características da aeração. Quanto ao processo de aeração conclui, nesta pesquisa, dados muito dispersos indicando uma não homogeneidade de ação adotada pelas empresas estudadas, tendo em vista que a legislação brasileira não estabelece tempo de aeração mecânica nem ambiental.

Souza e Graziano (2010) analisaram a literatura científica que evidenciassem as compatibilidades e as incompatibilidades entre radiação gama e óxido de etileno como métodos sucessivos de esterilização em produtos compostos de cloreto de polivinila (PVC). Houve estudos que encontraram resíduos significativos de etilenocloridrina em produtos pré-esterilizados em radiação gama, resíduo este tão tóxico quanto ao óxido de etileno. Segundo os autores não houve resultado conclusivo da compatibilidade das tecnologias de esterilização, referendando mais estudos com métodos analíticos mais sensíveis que a cromatografia gasosa.

Souza (2010) realizou uma análise *in vitro* da toxicidade celular de tubos de PVC esterilizados consecutivamente em raios gama e óxido de etileno objetivando avaliar a compatibilidade ou não do produto esterilizado nos dois métodos. Para tanto dividiu os corpos de prova tubulares, flexíveis compostos em PVC, de 1,5 m de comprimento, cerca de 1 cm de diâmetro externo e 0,6 cm de diâmetro interno, em quatro grupos: tubos de PVC *in natura*, tubos esterilizados em raios gama, tubos esterilizados em óxido de etileno e tubos de PVC esterilizados em raios gama e reesterilizados em óxido de etileno. As análises realizadas foram para verificar a citotoxicidade pelo método da difusão em ágar e cromatografia gasosa para os produtos esterilizados em óxido de etileno. Conclui o trabalho observando que os tubos de PVC não se mostraram citotóxicos nos experimentos realizados refutando a hipótese inicial de que a citotoxicidade dos produtos esterilizados em raios gama e reesterilizados em óxido de etileno seria maior em relação aos outros grupos experimentados, eo método de difusão em ágar foi mais sensível que a cromatografia gasosa para o teste de citotoxicidade deste estudo. Recomenda ainda o autor que mais estudos sejam realizados de compatibilidade entre métodos de esterilização distintos em amostras representativas de cada produto que se pretende reesterilizar e não apenas com base em diferentes matérias primas, visto que conformações físicas complexas e/ou de grandes dimensões podem constituir desafios ao controle de resíduos de óxido de etileno e seus subprodutos.

Santos *et al.* (2010) realizaram a análise cromatográfica de frascos enterais submetidos à esterilização à óxido de etileno após 0, 4, 6, 12, 24 e 48 horas após esterilização observando o tempo de aeração necessária para permitir a dissipação residual do óxido de etileno no limite de 10 µg/ml. Como resultado final do estudo, foi constatado a segurança residual de óxido de etileno a partir de 6 horas de aeração a

55°C e 28 trocas de ar por hora na sala de aeração. Comentam também que a aeração mecânica no interior do equipamento com 14 pulsos de ar/vácuo fez com que a concentração de óxido de etileno inicial fosse reduzida dentro da câmara aumentando a eficácia da aeração ambiental.

## **4. OBJETIVOS DA PESQUISA**

Tendo em vista o que foi apresentado, conclui-se que a esterilização a óxido de etileno apresenta múltiplos aspectos, aspectos estes que ainda precisam ser aprofundados para que se tenha um melhor conhecimento do assunto, evitando assim riscos no processo de esterilização.

Pode-se relacionar como principais aspectos que merecem outros estudos, tópicos tais como: tempo de aeração em geral; tempo de aeração de acordo com a conformação física do produto; tempo de aeração de acordo com o material do produto; quantidade de vezes que um produto pode ser esterilizado; esterilização em relação a alguns produtos críticos; validação do método de medição de resíduos; confiabilidade dos processos de esterilização atualmente em uso quanto a presença de resíduos de óxido de etileno; confiabilidade dos processos de esterilização quanto a presença de microrganismos e outros.

Baseando-se nos aspectos apresentados foram estabelecidos os objetivos abaixo relacionados que visam trazer maior conhecimento para a área de esterilização a óxido de etileno.

### ***4.1. Objetivo geral***

Analisar os riscos para o ser humano na reutilização de produtos médicos que passam por processos de esterilização a óxido de etileno quanto à quantidade de resíduos de óxido de etileno, etilenoglicol e etilenocloridrina. Pretende-se analisar quanto à demanda, os principais produtos que passam por um processo de esterilização usual em larga escala.

### ***4.2. Objetivos específicos***

Identificar as quantidades de resíduos que os produtos médicos apresentam após esterilização por óxido de etileno comparando-os com norma regulamentadora nacional.

Comparar as retenções de óxido de etileno e seus subprodutos em diferentes tipos de produtos médicos após esterilização.

Analisar o processo de esterilização de uma empresa especializada em esterilização com óxido de etileno, ao longo de um período de 4 anos, para comprovar ou não a sua eficácia, principalmente com respeito a quantidade de resíduos pós esterilização.

Estabelecer correlações entre matéria prima do produto e conformação física quanto à retenção de resíduos.

Analisar o método de medição de resíduos de óxido de etileno e subprodutos, quanto às incertezas geradas no processo de ajuste das curvas de calibração, ou curvas analíticas como conhecidas no meio químico.

Prescrever ações de melhorias no processo de aeração de diferentes produtos médicos esterilizados com óxido de etileno.

Analisar dois produtos médicos específicos quanto à viabilidade da esterilização a óxido de etileno, a saber, os produtos Gelfoam® (esponja cirúrgica) e o soro fisiológico 0,9%. Esta análise é importante já que estes produtos não são usuais na solicitação de esterilização e, portanto carecem de maiores estudos quanto a viabilidade da esterilização a óxido de etileno. A análise da viabilidade foi feita, principalmente, com base na quantidade de resíduos medida após o processo de esterilização.



## 5. METODOLOGIA DA PESQUISA

A metodologia da pesquisa baseou-se na coleta e análise de dados de empresa especializada em esterilização a óxido de etileno e em empresa terceirizada responsável pela quantificação de resíduos de óxido de etileno e subprodutos. Pode-se subdividir a metodologia em: 1º) Análise da quantidade de resíduos pós-esterilização, dos principais produtos médicos que o mercado demanda por esterilização; 2º) Análise da viabilidade da esterilização dos produtos Gelfoam® e soro fisiológico 0,9% com óxido de etileno; 3º) Análise e quantificação de uma das principais fontes de incerteza na medição dos resíduos de óxido de etileno e subprodutos, que é a curva de calibração do cromatógrafo.

### **5.1. Resíduos nos principais produtos demandados por esterilização**

No primeiro estudo a metodologia consistiu na tabulação e análise de resíduos de óxido de etileno e subprodutos, encontrados nos principais produtos médicos quanto à demanda por esterilização no período de 2010 a 2013, por empresa processadora de esterilização. As medições dos resíduos foram realizadas por laboratório terceirizado, utilizando um cromatógrafo gasoso, e constam de formulários do laboratório, arquivados pela empresa processadora.

Do total de análises feitas no período de 2010 a 2013 foram selecionadas as quantificações de resíduos de cinco produtos médicos diferentes, os mais solicitados quanto à demanda de esterilização, envolvendo matérias primas distintas. Os produtos médicos escolhidos foram: o cateter de hemodinâmica, o prolongamento de silicone, o prolongamento de látex, a compressa de gase e o instrumental cirúrgico em inox.

As quantidades dos resíduos foram analisadas no Software Minitab utilizando-se principalmente as ferramentas: *boxplots*, intervalos de confiança das médias e análise de variância.

Os produtos médicos foram classificados de acordo com sua utilização para comparação dos níveis aceitáveis dispostos em legislação nacional, a Portaria Interministerial nº 482, de 16 de abril de 1999.

## **5.2. Viabilidade da esterilização de Gelfoam® e soro fisiológico 0,9% com óxido de etileno**

Amostras de Gelfoam® (esponja cirúrgica) e de soro fisiológico 0,9% foram submetidas ao processo usual de esterilização da empresa de esterilização e posteriormente analisadas quanto à quantidade de resíduos de óxido de etileno e subprodutos. A quantificação dos resíduos foi feita por empresa terceirizada utilizando cromatografia gasosa.

Os resultados foram analisados utilizando-se o software Minitab com as ferramentas: *boxplot* e intervalos de confiança da média dos resíduos e comparados aos critérios de aceitação de limites máximos de resíduos de óxido de etileno e subprodutos, dispostos em legislação nacional, a Portaria Interministerial nº 482, de 16 de abril de 1999.

## **5.3. Incertezas no ajuste das curvas de calibração na medição de resíduos de óxido de etileno**

Foi solicitado ao laboratório terceirizado que realiza as quantificações de resíduos, as curvas de calibração do cromatógrafo e metodologia de ensaio de dois dias seguidos para a substância óxido de etileno. As curvas de calibração foram analisadas quanto à variabilidade produzida nos resultados dos ensaios, determinando-se assim as incertezas produzidas pelo ajuste da curva de calibração.

Os dados das curvas de calibração foram analisados no software Minitab utilizando-se regressão linear.

## 6. EXPERIMENTOS REALIZADOS

Este capítulo apresenta os experimentos práticos desenvolvidos de quantificação dos resíduos de óxido de etileno e subprodutos após esterilização. Diferentes produtos foram analisados quanto à retenção de resíduos de óxido de etileno, mantendo-se os mesmos parâmetros de esterilização e aeração adotados pela empresa processadora. Como os resíduos devem ser quantificados por uma metodologia de medição que pode levar a incertezas significativas nos resultados, a curva de calibração do processo de medição, uma das principais fontes de incertezas, foi analisada quanto às incertezas geradas.

Todos os produtos médicos analisados foram esterilizados em empresa processadora sob os parâmetros de esterilização padronizados: 650 mg/l de concentração de gás óxido de etileno (90% de óxido de etileno e 10% de CO<sub>2</sub>), temperatura de 55°C, umidade relativa de 60% e tempo de 180 minutos de exposição dos produtos a estes parâmetros. Os tempos de aeração utilizados foram 60 minutos de aeração mecânica e 60 minutos de aeração ambiental. As amostras foram encaminhadas a serviço de laboratório terceirizado, responsável pela mensuração dos resíduos através de cromatografia, acondicionadas em saco de polietileno tipo *ziplock* e caixa de poliestireno (isopor).

### **6.1 Resíduos nos principais produtos demandados por esterilização**

Este estudo procurou analisar e comparar a presença de resíduos de óxido de etileno e seus subprodutos em cinco tipos de produtos médicos de diferentes composições, submetidos aos mesmos parâmetros de esterilização e aeração. A relevância do estudo está no fato de tratar-se de uma quantidade significativa de amostras, 275 no total, dos produtos mais demandados por esterilização, submetidas às condições reais de esterilização e não de um estudo simulado, que muitas vezes retrata um ambiente irreal.

### 6.1.1 Metodologia

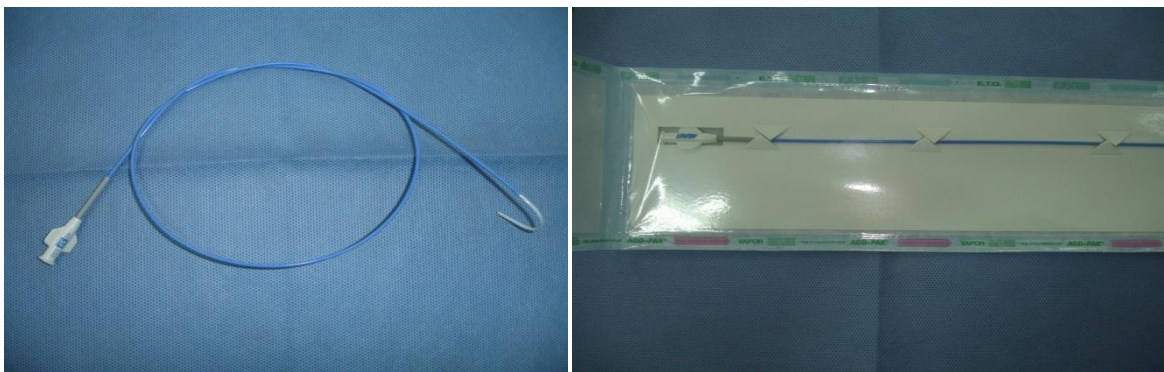
Procurou-se estudar produtos médicos confeccionados com diferentes matérias primas, assim os produtos escolhidos foram: cateter longo para hemodinâmica (Figura 5); prolongamento de silicone (Figura 6); prolongamento de látex (Figura 7); compressa de gaze (Figura 8) e instrumental de aço inox (Figura 9). Nas análises procurou-se também verificar se existe alguma relação com o tipo do material e a retenção de óxido de etileno e subprodutos. Deve-se enfatizar que as matérias primas envolvidas são as mais frequentes na constituição dos produtos médicos. Não se tem informações sobre se algum produto analisado já havia passado por um processo anterior de esterilização.

Para facilitar as interpretações, os produtos foram classificados de acordo com sua utilização (tempo de contato/exposição), tipo de matéria prima predominante e limites aceitáveis de resíduos de óxido de etileno (OE), resíduos de etilenocloridrina (ETCH) e resíduos de etilenoglicol (ETG) conforme recomendados pela Portaria Interministerial nº 482 (1999). Os produtos foram assim classificados: Cateter de hemodinâmica, com tempo de contato limitado e matéria prima predominante o plástico; o Instrumental em inox com tempo de contato limitado e matéria prima inox; a Compressa de gaze com tempo de contato prolongado e matéria prima tecido de algodão; o Prolongamento de silicone e o Prolongamento de látex com tempo de contato prolongado e matérias primas de silicone e látex respectivamente.

São estabelecidos os seguintes limites de resíduos para o Cateter de hemodinâmica que é um correlato que entra em contato com sangue, o limite máximo aceitável de OE é de 25 ppm, também 25 ppm para ETCH e 250 ppm para ETG. Para os demais produtos considerados, correlatos que entram em contato com pele e mucosas, os limites máximos aceitáveis são 250 ppm de OE, 250 ppm de ETCH e 5000 ppm de ETG (Portaria Interministerial 482, 1999).

Todos os ciclos de esterilização são monitorados com indicadores físicos, químicos e biológicos e registrados em controles de carga para rastreabilidade, conforme rotina da empresa.

Foi utilizado o software de análise estatística Minitab 16 *Statistical Software* para analisar os dados.



**Figura 5** - Cateter de hemodinâmica  
Fonte: Autoria própria



**Figura 6** – Prolongamento de silicone  
Fonte: Autoria própria



**Figura 7** – Prolongamento de látex  
Fonte: Autoria própria



**Figura 8** – Compressa de gase  
Fonte: Autoria própria



**Figura 9** – Instrumental em inox  
Fonte: Autoria própria

### 6.1.2 Resultados

Na análise dos resíduos de óxido de etileno no Cateter de hemodinâmica; Prolongamento de silicone; Prolongamento de látex; Compressa de gaze e Instrumental de inox observou-se a presença da vários valores aberrantes, como pode-se observar nos *boxplots* mostrado na Figura 10.





eliminados 10 valores dos resíduos de OE para o Cateter de hemodinâmica, 14 valores dos resíduos de OE para o Prolongamento de silicone, 5 valores dos resíduos de OE para o Prolongamento de látex, 20 valores dos resíduos de OE para a Compressa de gaze e nenhum valor do Instrumental inox. Na análise dos resíduos sem os valores aberrantes continua-se a observar que o Cateter de hemodinâmica apresenta médias bem superiores aos demais produtos. A tabela 7 apresenta a análise de variância dos diversos produtos sem os valores aberrantes.

A análise sem os valores aberrantes foi feita sem o intuito de invalidar os valores aberrantes, mas tão somente para verificar se os mesmos produtos que apresentavam os maiores índices de retenção continuavam a apresentar após a exclusão dos valores aberrantes, o que indica uma forte correlação entre a conformação física e material do produto na retenção de resíduos de óxido de etileno e subprodutos. Não existe na pesquisa nenhuma evidência que possa invalidar os valores aberrantes obtidos.

A classificação de um dado aberrante é feita pelo software Minitab tomando por base os seguintes limites: Limite superior = 3º Quartil + 1,5 (3º Quartil – 1º Quartil) e Limite inferior = 1º Quartil + 1,5 (3º Quartil – 1º Quartil). Ou seja, valores acima do limite superior e abaixo do limite inferior são considerados aberrantes.

**Tabela 7** – Análise de variância e Intervalos de Confiança de 95% das retenções de óxido de etileno para os diferentes produtos médicos excluindo-se os valores aberrantes

Fonte	gl	SQ	QM	F	P
Fator	4	7897,4	1974,3	61,95	0,000
Erro	221	7043,8	31,9		
Total	225	14941,1			

Produtos	N	Média	DesvP	Intervalos de Confiança de 95% das médias baseados no desvio padrão agrupado
Cateter OE	61	15,684	10,784	(-***-)
Prol Silicone OE	47	2,000	0,000	(--*--)
Prol Latex OE	41	2,476	0,842	(---*--)
Gaze OE	67	2,537	0,653	(--*--)
Inst Inox OE	10	2,640	1,053	(----*-----)

Desvio Padrão Agrupado = 5,646

Valores em ppm

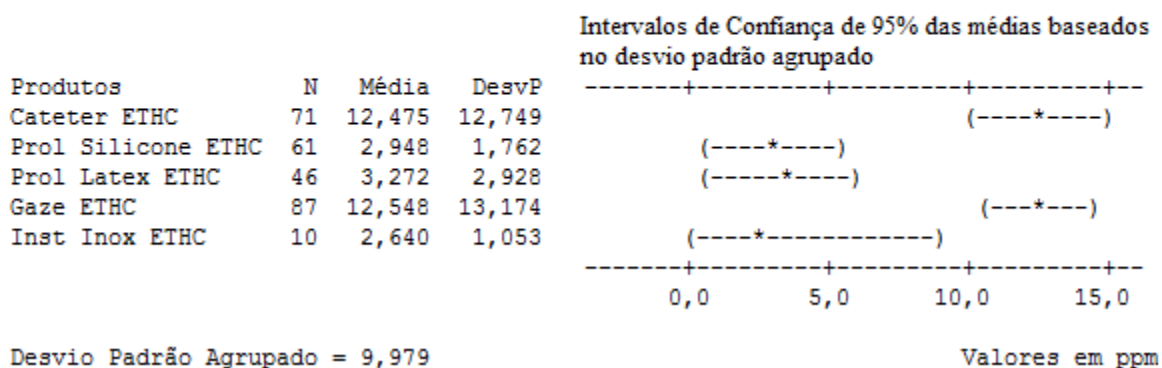
Fonte: Autoria própria



Na análise dos resíduos de etilenocloridrina (ETCH) no Cateter de hemodinâmica; Prolongamento de silicone; Prolongamento de látex; Compressa de gaze e Instrumental de inox, observou-se novamente uma grande quantidade de valores aberrantes. Assim foram observados 20 valores aberrantes nas medições do Cateter de hemodinâmica, 21 valores aberrantes nas medições do Prolongamento de silicone, 15 valores aberrantes nas medições do Prolongamento de látex, 12 valores aberrantes nas medições da Compressa de gaze e nenhum valor aberrante no Instrumental inox. A tabela 8 apresenta os intervalos de confiança e análise de variância dos resíduos de ETHC com os valores aberrantes. A análise de variância de todos os materiais analisados (com valores aberrantes) com respeito a resíduos de ETHC mostrou que as retenções são significativamente diferentes (P valor igual a zero) e que o Cateter de hemodinâmica e a Compressa de gaze apresentam médias bem superiores aos demais produtos.

**Tabela 8** – Intervalos de Confiança e análise de variância dos resíduos de ETCH com valores aberrantes

Fonte	gl	SQ	QM	F	P
Fator	4	6028,8	1507,2	15,14	0,000
Erros	270	26885,1	99,6		
Total	274	32913,9			



Fonte: Autoria própria

Na análise dos resíduos de etilenoglicol (ETG) no Cateter de hemodinâmica; Prolongamento de silicone; Prolongamento de látex; Compressa de Gaze e Instrumental de inox, foram observados 12 valores aberrantes para o Cateter de hemodinâmica, 2 valores aberrantes para o Prolongamento de silicone, 7 valores aberrantes para o Prolongamento de látex, 8 valores aberrantes para a Compressa de gaze e nenhum valor aberrante para o Instrumental de Inox.

A Tabela 9 apresenta os intervalos de confiança de 95% e análise de variância com valores aberrantes, para os resíduos de ETG. A análise de variância (com valores aberrantes) dos materiais analisados com respeito à retenção de etilenoglicol (ETG) mostrou diferenças significativas entre os produtos analisados (P valor igual a zero). Observa-se que a Compressa de gaze apresenta médias bem superiores aos demais produtos analisados.

**Tabela 9** – Intervalos de Confiança e análise de variância dos resíduos de ETG com valores aberrantes

Fonte	gl	SQ	QM	F	P
Fator	4	11711164	2927791	52,46	0,000
Erros	270	15067410	55805		
Total	274	26778573			

Produto	N	Média	Desvp	Intervalo de Confiança de 95% das médias baseados no desvio padrão agrupado
Cateter ETG	71	41,8	33,5	(- * - -)
Prol Silicone ETG	61	25,4	6,5	(- * - -)
Prol Latex ETG	46	32,9	21,8	(- - * - -)
Gaze ETG	87	477,0	417,1	(- - * -)
Inst Inox ETG	10	25,4	2,7	(- * - - - - -)

Desvio Padrão Agrupado = 236,2

Valores em ppm

Fonte: Autoria própria

A Tabela 10 apresenta os intervalos de confiança de 95% das médias dos resíduos de OE, ETCH e ETG dos diferentes produtos médicos analisados. A Tabela 10 apresenta os resultados com e sem valores aberrantes bem como os limites máximos aceitáveis estabelecidos por norma.

**Tabela 10** – Intervalos de confiança das médias das retenções de resíduos para os diferentes produtos médicos analisados com e sem valores aberrantes

IC de 95% das médias das retenções de resíduos (ppm)		Intervalo de confiança de 95% para OE- ppm (amostras) – Lim Max	Intervalo de confiança de 95% para ETCH – ppm (amostras) – Lim Max	Intervalo de confiança de 95% para ETG – ppm (amostras) – Lim Max
Cateter de hemodinâmica	Sem aberrantes	<b>(13,0 a 18,4)</b> (61 amostras) 25	<b>(4,9 a 6,7)</b> (51 amostras) 25	<b>(26,5 a 30,6)</b> (59 amostras) 250
	Com aberrantes	<b>(18,0 a 47,5)</b> (71 amostras) 25	<b>(9,5 a 15,5)</b> (71 amostras) 25	<b>(33,8 a 49,7)</b> (71 amostras) 250
Prolongamento de silicone	Sem aberrantes	<b>(2)</b> (47 amostras) 250	<b>(2)</b> (40 amostras) 250	<b>(23,8 a 24,7)</b> (59 amostras) 5000
	Com aberrantes	<b>(0,05 a 15,08)</b> (61 amostras) 250	<b>(2,50 a 3,40)</b> (61 amostras) 250	<b>(23,8 a 27,1)</b> (61 amostras) 5000
Prolongamento de latex	Sem aberrantes	<b>(2,21 a 2,74)</b> (41 amostras) 250	<b>(2)</b> (31 amostras) 250	<b>(24,09 a 26,16)</b> (39 amostras) 5000
	Com aberrantes	<b>(2,51 a 4,00)</b> (46 amostras) 250	<b>(2,40 a 4,14)</b> (46 amostras) 250	<b>(26,39 a 39,33)</b> (46 amostras) 5000
Compressa de gaze	Sem aberrantes	<b>(2,38 a 2,70)</b> (67 amostras) 250	<b>(6,69 a 9,09)</b> (75 amostras) 250	<b>(322,34 a 414,10)</b> (79 amostras) 5000
	Com aberrantes	<b>(4,27 a 13,98)</b> (87 amostras) 250	<b>(9,74 a 15,36)</b> (87 amostras) 250	<b>(388,07 a 565,88)</b> (87 amostras) 5000
Instrumental de inox	Sem aberrantes	<b>(1,89 a 3,39)</b> (10 amostras) 250	<b>(1,89 a 3,39)</b> (10 amostras) 250	<b>(23,46 a 27,40)</b> (10 amostras) 5000
	Com aberrantes	<b>(1,89 a 3,39)</b> (10 amostras) 250	<b>(1,89 a 3,39)</b> (10 amostras) 250	<b>(23,46 a 27,40)</b> (10 amostras) 5000

Fonte: Autoria própria

### 6.1.3 Conclusões

Tomando-se por base os intervalos de confiança das médias de resíduos dos produtos médicos analisados e os limites estabelecidos por norma apresentados na Tabela 10, pode-se concluir que:

a) Somente uma situação se apresentou crítica, a dos resíduos de OE para o cateter de hemodinâmica quando os valores aberrantes não foram excluídos, já que o limite máximo aceitável é de 25 ppm e o intervalo de confiança de 95% situa-se entre (18,0 – 47,5) ppm. Todas as demais situações analisadas estão dentro dos limites estabelecidos por norma para os resíduos de óxido de etileno, etilenocloridrina e etilenoglicol;

b) O cateter de hemodinâmica é o produto mais crítico quanto a retenção de óxido de etileno, possivelmente pela sua conformação física que dificulta a aeração;

c) A compressa de gaze é o produto mais crítico quanto a retenção de etilenoglicol.

A grande quantidade de valores aberrantes em todas as medições demonstra um processo fora de controle. Problemas podem estar localizados no processo de esterilização ou no processo de medição dos resíduos. Um dos problemas do processo de esterilização pode ser o tempo de aeração insuficiente,

causado principalmente pela diversidade de produtos, submetidos ao mesmo ciclo de esterilização. Para melhoria do processo de esterilização recomenda-se: a) uma boa disposição dos produtos nos cestos de esterilização de forma a facilitar o fluxo de ar; b) que os produtos submetidos à esterilização sejam o mais homogêneo possível e os tempos de aeração adequados à redução dos resíduos a valores mínimos; c) que o processo de esterilização seja descrito em todos os seus detalhes e estudado possíveis fontes de variabilidade do resultado final.

Apesar dos indícios não se pode afirmar que os valores aberrantes tenham origem no processo de esterilização, já que o processo de medição de resíduos é bastante complexo e envolve uma série de cuidados. Uma auditoria externa do processo de medição é fortemente recomendada onde parâmetros tais como: seletividade / especificidade, linearidade, faixa de trabalho, sensibilidade, limite de detecção (L.D.), limite de quantificação (L.Q.), exatidão e tendência, precisão (repetibilidade, precisão intermediária e reprodutibilidade), robustez e incerteza de medição sejam determinados e acompanhados rotineiramente.

Pelos resultados não se pode fazer uma correlação entre a matéria prima dos produtos médicos e a capacidade de retenção de óxido de etileno e subprodutos.

Observa-se que como foram utilizados produtos reais de uso médico a comparação serve como orientação para os ciclos de aeração. Ou seja, produtos com grandes concentrações de OE e subprodutos podem ser submetidos a um processo de aeração maior para minimizar os efeitos nocivos.

## **6.2 Viabilidade da esterilização de Gelfoam® com óxido de etileno**

O Gelfoam® (Figura 11) é uma esponja cirúrgica indicada para procedimentos cirúrgicos, como auxiliar na obtenção de hemostasia quando o controle do sangramento por ligadura ou procedimentos convencionais é ineficaz ou impraticável (Pfizer, 2011).

O Gelfoam® contém uma gelatina absorvível composta por pele de porco, dobrável e esterilizada, capaz de absorver e de manter em suas malhas, muitas vezes, seu peso em sangue total. Conforme dados do fabricante quando é

implantado em tecidos, o Gelfoam® é completamente absorvido dentro de quatro a seis semanas sem acarretar formação de tecido cicatricial. Quando aplicado em áreas hemorrágicas da mucosa vaginal, retal, nasal ou da pele, o Gelfoam® se liquefaz completamente dentro de dois a cinco dias (Pfizer, 2011).



**Figura 11** - Esponja cirúrgica Gelfoam®  
Fonte: Autoria própria

O Gelfoam® está disponível em embalagens contendo 6 esponjas estéreis de gelatina absorvível, com dimensões de 80 x 125 mm x 10 mm. Conforme o procedimento não são utilizadas todas as esponjas, e alguns serviços de saúde optam por reesterilizar as esponjas restantes.

É frequente o encaminhamento de recortes de Gelfoam® para reesterilização em óxido de etileno por serviços cirúrgicos que utilizam este produto para hemostasia. Uma prestadora de serviço de esterilização ao receber produtos médicos encaminhados pelos serviços de saúde deve analisar sobre as possibilidades ou não do seu processamento. Deve-se avaliar se a esterilização por óxido de etileno não implicará em alteração das propriedades físicas e químicas do Gelfoam® pela reação química da matéria prima aos resíduos de óxido de etileno e seus subprodutos.

Diante disto, houve a preocupação da segurança do uso do Gelfoam® reesterilizado em tecnologia diversa do fabricante. O Gelfoam® é esterilizado em calor seco, e o manuseio após abertura da embalagem não é recomendado pelo risco de contaminação. A presença de resíduo de óxido de etileno no Gelfoam® pode causar eventos adversos indesejados e não previstos nas características originais do produto.

O objetivo do presente estudo é quantificar os resíduos do gás óxido de etileno e seus subprodutos, encaminhando amostras esterilizadas ao laboratório terceirizado para medição dos resíduos.

### **6.2.1 Metodologia**

O estudo trata de uma abordagem quantitativa de caráter experimental, realizado por uma empresa prestadora de serviços de esterilização por óxido de etileno.

Os produtos foram cedidos por um serviço de saúde da área de otorrinolaringologia, recortados do tamanho original de fábrica ou unidades que não foram utilizadas, porém retiradas da embalagem original, apresentando aproximadamente 8 cm de comprimento e 2 cm de largura. Foram embalados em invólucros de papel grau cirúrgico e filme individualmente, esterilizados em óxido de etileno e encaminhados para laboratório especializado em análise cromatográfica.

Para quantificar os resíduos de óxido de etileno e subprodutos, foram encaminhadas três amostras para o laboratório terceirizado realizar a análise cromatográfica.

A classificação do Gelfoam®, em relação à tabela de limites máximos de resíduos em correlatos da Portaria Interministerial nº 482 (1999), deixou dúvidas quanto ao critério de aceitação de valores máximos permitidos de resíduo de óxido de etileno e seus subprodutos. O produto é um correlato que entra em contato com sangue e mucosas, e é também uma esponja cirúrgica, sendo assim, tem-se diferentes limites máximos aceitáveis, dificultando a interpretação dos dados obtidos.

### **6.2.2 Resultados**

Os resultados obtidos encontram-se na tabela 11. Os *boxplots* dos resíduos de óxido de etileno, etilenocloridrina e etilenoglicol são apresentados na figura 12, onde observa-se uma predominância dos resíduos de etilenocloridrina e etilenoglicol. Os intervalos de confiança dos resíduos de óxido de etileno, etilenocloridrina e etilenoglicol são apresentados na tabela 12, onde observa-se uma predominância dos resíduos de etilenoglicol.



### 6.2.3 Conclusões

Diante da dúvida sobre a correta interpretação do produto para correlacionar os valores máximos aceitáveis dispostos na Portaria Interministerial nº 482 (1999) o Gelfoam® foi analisado em três categorias de exposição com a área cirúrgica: correlato que entra em contato com sangue, correlato que entra em contato com mucosas e como esponja cirúrgica propriamente dita. A comparação dos resultados é apresentada na Tabela 13.

**Tabela 13** - Resultados de resíduo de óxido de etileno e subprodutos em amostras de Gelfoam® classificado quanto a limites máximos aceitáveis

	Intervalo de confiança da média 95% para OE- ppm amostras – (Lim Max)	Intervalo de confiança da média 95% para ETCH - ppm amostras – (Lim Max)	Intervalo de confiança da média 95% para ETG - ppm amostras – (Lim Max)
<b>Esponja cirúrgica</b>	(0 a 32,7) 3 (25)	(108,7 a 233,6) 3 (250)	(428 a 1092,4) 3 (500)
<b>Correlato que entra em contato com sangue</b>	(0 a 32,7) 3 (25)	(108,7 a 233,6) 3 (25)	(428 a 1092,4) 3 (250)
<b>Correlato que entra em contato com mucosas</b>	(0 a 32,7) 3 (250)	(108,7 a 233,6) 3 (250)	(428 a 1092,4) 3 (5000)

Fonte: Autoria própria

Considerando o Gelfoam® uma esponja cirúrgica que é implantada e absorvida pela região a ser submetida à hemostasia, os resultados encontram-se dentro da conformidade prevista em resíduo de etilenocloridrina. Para os níveis de resíduo de óxido de etileno e etilenoglicol as amostras apresentaram resultados acima do esperado considerando-se o intervalo de confiança de 95% da média.

Considerando o Gelfoam® um correlato que entra em contato com sangue, pois tem contato com região hemorrágica e é absorvido pelo organismo, os resultados para esta classificação encontram-se todos acima dos limites aceitáveis, considerando-se o intervalo de confiança de 95% da média.

Considerando o Gelfoam® um correlato que também entra em contato com mucosas, os resultados encontram-se dentro da conformidade para resíduos de óxido de etileno, etilenocloridrina e etilenoglicol, com resíduos abaixo dos limites máximos estabelecidos, considerando-se o intervalo de confiança de 95% da média.

Pelos resultados da análise cromatográfica, o Gelfoam® reesterilizado em óxido de etileno apresenta resíduos acima dos limites recomendados pela Portaria



Interministerial nº482/1999, demonstrando que o produto não é compatível com óxido de etileno, haja visto que a esterilização original de fábrica é por calor seco, lembrando que o calor seco não produz nenhum resíduo tóxico. A matéria prima é porosa e úmida podendo produzir e reter grande quantidade de resíduos tóxicos indesejados.

Todavia, a reesterilização de Gelfoam® em óxido de etileno vem sendo realizada frequentemente. A falta de informações sobre a presença de resíduos tóxicos no produto bem como a ausência de registros de eventos adversos pelo seu uso levam os serviços de saúde a adotar esta prática.

As recomendações do fabricante de não reesterilizar o Gelfoam® e desprezar o produto se a embalagem foi violada devem ser seguidas. Caso contrário, o fabricante não terá nenhuma responsabilidade técnica sobre as propriedades físicas, químicas e apirogênicas do produto utilizado fora dos padrões adotados de suas boas práticas de fabricação.

Pela quantidade de amostras ser pequena os resultados não podem ser considerados definitivos, porém podem demonstrar uma evidência que esta reesterilização deve ser melhor analisada.

Cabe também aqui a recomendação de utilização de produtos menores ou que apresentem menos unidades de Gelfoam® na embalagem para não induzir os usuários a reaproveitar as unidades restantes.

### ***6.3 Viabilidade da esterilização de soro fisiológico 0,9% em frascos***

O transplante de órgãos tem sido um procedimento comum em hospitais de grande porte, principalmente nos universitários. A manutenção da viabilidade do órgão no momento do transplante é influenciada pelas condições de preservação, embalagem e transporte, as quais proporcionam proteção contra contaminação, além de contribuir para a redução de lesões causadas por isquemia. Dados da ABTO (2008), revelam que 27% dos órgãos doados foram descartados por falta de manuseio adequado entre a remoção e a chegada ao receptor (CRM-MG, 2011).

Especificamente sobre a preservação das condições fisiológicas e assepsia do órgão, no período entre a retirada e o transplante, a RDC 66 de 21 de dezembro de 2009, da Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA, normatiza a prática visando a redução da possibilidade de rejeição e a proteção ocupacional (RDC 66/2009).

Desta forma, o acondicionamento de um órgão a ser transplantado deve ocorrer de forma asséptica, garantindo a esterilidade do órgão. Para tanto se recomenda a utilização de uma embalagem primária (que fica em contato direto com o órgão), duas secundárias (que ficam entre a primária e a externa) e uma terciária, a mais externa de todas. As embalagens, primária e secundárias, devem ser estéreis, transparentes, resistentes e impermeáveis, além de não oferecerem risco de citotoxicidade, prevenindo morte celular. A embalagem terciária deve ser preenchida com gelo em quantidade suficiente para manter a temperatura pelo tempo necessário.

Na prática vivenciada em uma empresa de esterilização, tem sido frequente a solicitação de esterilização por óxido de etileno, de frascos de solução fisiológica a 0,9%. O objetivo desta solicitação é possibilitar o congelamento do soro com manutenção da esterilidade deste e das embalagens primária e secundária viabilizando seu uso em campo operatório e até mesmo o contato direto com o órgão, sem risco de contaminação. Para tanto seria necessário que os frascos recebessem duas embalagens de papel grau cirúrgico e filme laminado.

Considerando as propriedades físico-químicas do gás óxido de etileno, surgiu a hipótese de que poderia haver penetração do gás no interior da bolsa de soro e contato do óxido de etileno com a solução fisiológica, o que poderia ser um risco ao paciente e à equipe, uma vez que o resultado deste contato certamente resultaria em soro contaminado com resíduos de óxido de etileno e seus subprodutos, etilenocloridrina e etilenoglicol.

O soro fisiológico (cloreto de sódio 0,9%) (Figura 13), objeto deste estudo, é envasado na fábrica com técnica asséptica e esterilizado a vapor antes de ser comercializado. São apresentados em frascos plásticos de polietileno contendo 1000 ml de solução. A reesterilização deste produto com tecnologia diversa à original de fábrica motivou a realização deste estudo, com questionamento a respeito da segurança de seu uso, investigando se há presença de óxido de etileno e subprodutos no conteúdo do frasco após esterilização.



**Figura 13** – Frasco de soro fisiológico 0,9%  
Fonte: Autoria própria

### 6.3.1 Metodologia

O presente estudo trata-se de uma abordagem quantitativa de caráter experimental, realizado em parceria por instituições distintas, sendo uma instituição hospitalar e uma empresa prestadora de serviços de esterilização por óxido de etileno.

Para iniciar a pesquisa, foram encaminhadas seis unidades de frascos de soro para a empresa processadora, onde os mesmos foram embalados em dupla embalagem de papel grau cirúrgico e filme laminado e em seguida submetidos à esterilização por óxido de etileno. Após esterilização, as amostras foram encaminhadas para laboratório terceirizado, acondicionadas em saco *ziplock* e caixa de isopor, para análise cromatográfica.

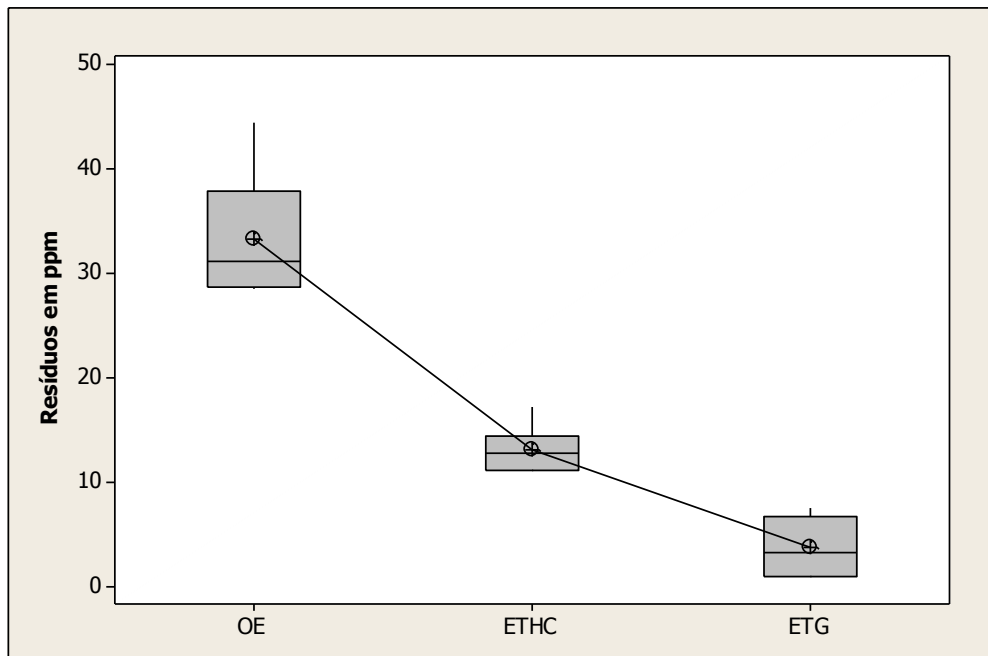
### 6.3.2 Resultados

Os resultados da análise cromatográfica realizada nas amostras encaminhadas para estudo encontram-se na tabela 14. Na figura 14 são mostrados os *boxplots* dos resíduos encontrados no soro fisiológico 0,9%. A tabela 15 mostra graficamente os intervalos de confiança de 95% da média dos resíduos e seus respectivos valores médios e desvio padrão. A tabela 16 mostra os intervalos de confiança de 95% da média, comparados aos limites máximos estabelecidos.

**Tabela 14** - Resultados dos resíduos encontrados de óxido de etileno, etilenocloridrina e etilenoglicol em soro fisiológico 0,9%

Amostra	Óxido de etileno (OE)	Etilenocloridrina (ETCH)	Etilenoglicol (ETG)
	ppm	ppm	ppm
1	30.8	12.2	6.4
2	28.8	11.1	5.5
3	28.5	13.6	7.6
4	35.8	13.4	< 1.0
5	44.5	17.3	< 1.0
6	31.5	11.3	< 1.0

Fonte: Autoria própria



**Figura 14** – Boxplots dos resíduos de OE, ETCH e ETG para o soro fisiológico 0,9%  
Fonte: Autoria própria

**Tabela 15** – Intervalos de confiança dos resíduos de OE, ETCH e ETG em soro fisiológico 0,9%

Resíduos	N	Médias	Desv.P.
OE	6	33,317	6,074
ETHC	6	13,150	2,281
ETG	6	3,750	3,085

Intervalos de confiança de 95% das médias, baseados no desvio padrão agrupado

Desvio padrão agrupado = 4,15

Valores em ppm

Fonte: Autoria própria

**Tabela 16** – Intervalos de confiança de 95% e limites para resíduos em soro fisiológico 0,9%

Soro Fisiológico 0,9% Resíduos encontrados	Intervalo de confiança da média 95% para OE- ppm amostras – (Lim Max)	Intervalo de confiança da média 95% para ETCH - ppm amostras – (Lim Max)	Intervalo de confiança da média 95% para ETG - ppm amostras – (Lim Max)
	(26,9 a 39,7) 6 (5 ppm)	(10,8 a 15,5) 6 (10 ppm)	(0,5 a 7,0) 6 (10 ppm)

Fonte: Autoria própria

### 6.3.3 Conclusões

Considerando que a solução fisiológica entra em contato diretamente com o órgão a ser implantado, comparou-se a sua criticidade como o pior caso encontrado na tabela de limites máximos de resíduos em correlatos presentes na Portaria Interministerial nº 482, de 16 de abril de 1999, que é o dispositivo intra-uterino (DIU): 5 ppm para óxido de etileno, 10 ppm para etilenocloridrina e etilenoglicol.

Analisando os dados da tabela 16 e os critérios de aceitação estabelecidos para este estudo que foram de 5ppm para resíduo de óxido de etileno e 10 ppm para resíduos de etilenocloridrina e etilenoglicol, observa-se que os resultados encontrados para óxido de etileno e etilenocloridrina estavam acima dos limites estabelecidos como aceitáveis para o presente estudo. Somente os resíduos de etilenoglicol estão em conformidade com o limite de 10 ppm.

Considerando-se a rigorosidade da composição da solução fisiológica e que as amostras utilizadas no estudo não haviam sido expostas previamente a gás óxido de etileno e subprodutos, conclui-se que os resíduos detectados na solução fisiológica após esterilização por óxido de etileno, sejam resultantes do contato do óxido de etileno com a solução fisiológica, por meio da penetração do gás através da embalagem primária do soro.

Diante do exposto há fortes evidências da penetração do gás óxido de etileno nas amostras desde estudo, demonstrando alteração da propriedade química do soro fisiológico por este método de esterilização.

## **6.4 Incertezas no ajuste das curvas de calibração na medição de resíduos de óxido de etileno**

Para validação das medições dos resíduos de óxido de etileno e subprodutos, analisou-se as incertezas no procedimento de ajuste da curva de calibração do cromatógrafo antes das medições. Este estudo pretende contribuir com a disseminação de conceitos metrológicos dentro dos laboratórios analíticos, apontando falhas no método de medição de um laboratório. Deve-se ressaltar que a questão de melhoramento das medições químicas é multifacetada e as incertezas de medição na química podem estar em diferentes fatores.

O presente estudo apresenta a avaliação da incerteza do método baseando-se no ajuste das retas pelo método dos mínimos quadrados e seus respectivos intervalos de predição de 95%. Os dados experimentais foram obtidos do processo de medição de uma empresa de ensaios na área química.

O intervalo de predição, conforme Johnson (1994), para uma futura observação  $y$  quando  $x = x_0$  pode ser obtido  $(a + bx_0) \pm t_{\alpha/2} s_e \sqrt{1 + \frac{1}{n} + \frac{(x_0 - \bar{x})^2}{S_{xx}}}$  onde  $S_{xx}$  = a somatória quadrática das diferenças das observações em  $x$  em relação à média  $\bar{x}$  e  $S_e$  = desvio padrão dos erros (ou resíduos) ou erro padrão da estimativa. No presente estudo os gráficos e cálculos foram feitos utilizando o software Minitab.

### **6.4.1 Metodologia**

Partindo-se dos dados apresentados na Tabela 17, fez-se diferentes ajustes de curvas de calibração. Observa-se que o ponto (0,0) foi incluído, já que a empresa de medição diz não ter obtido registros do mensurando quando este não estava presente na matriz. As diversas concentrações foram obtidas por meio de substância padrão de óxido de etileno e respectivas diluições.

A partir dos dados da Tabela 17 pode-se obter quatro ajustes de curvas, dois forçando a passagem da curva pelo ponto zero (0,0) dias 1 e 2 e outros dois (dias 1 e 2) sem forçar a passagem da curva pelo ponto zero, embora o ponto zero tenha sido considerado entre os pontos. Para as curvas em que se forçou a passagem pelo ponto zero, que foi a condição da empresa de ensaios, não foram considerados os intervalos de predição, uma vez que tem-se apenas a equação da reta. Para as outras duas curvas em que não se forçou a passagem pelo ponto zero, considerou-

se todos os pontos no ajuste da reta, pode-se assim calcular os intervalos de predição.

**Tabela 17**—Concentrações de óxido de etileno e respectivas áreas obtidas no cromatógrafo dias 1 e 2

	Concentração µg/ml	Diluições	Área do Cromatógrafo dia 1	Área do Cromatógrafo dia 2
1	0,000		0,000	0,000
2	0,226		0,921	1,477
3	0,566	2,5 x	2,139	2,638
4	1,131	2 x	3,245	4,274
5	2,263	2 x	7,096	9,359
6	11,313	5 x	31,633	34,046
7	22,626	2 x	73,759	66,923
8	56,566	2,5 x	178,552	168,181

Fonte: Autoria própria

Assim temos basicamente 6 retas (curvas de calibração) que foram analisadas: 1) reta do limite superior (LS) do intervalo de predição (IP) dia 1; 2) reta do limite inferior (LI) do intervalo de predição dia 1; 3) reta do limite superior (LS) do IP dia 2; 4) reta do limite inferior (LI) do IP dia 2, 5) reta forçando a passagem por zero dia 1 e 6) reta forçando a passagem por zero dia 2. As respectivas equações das retas estão mostradas na Tabela 18.

**Tabela 18**- Equações das seis retas analisadas

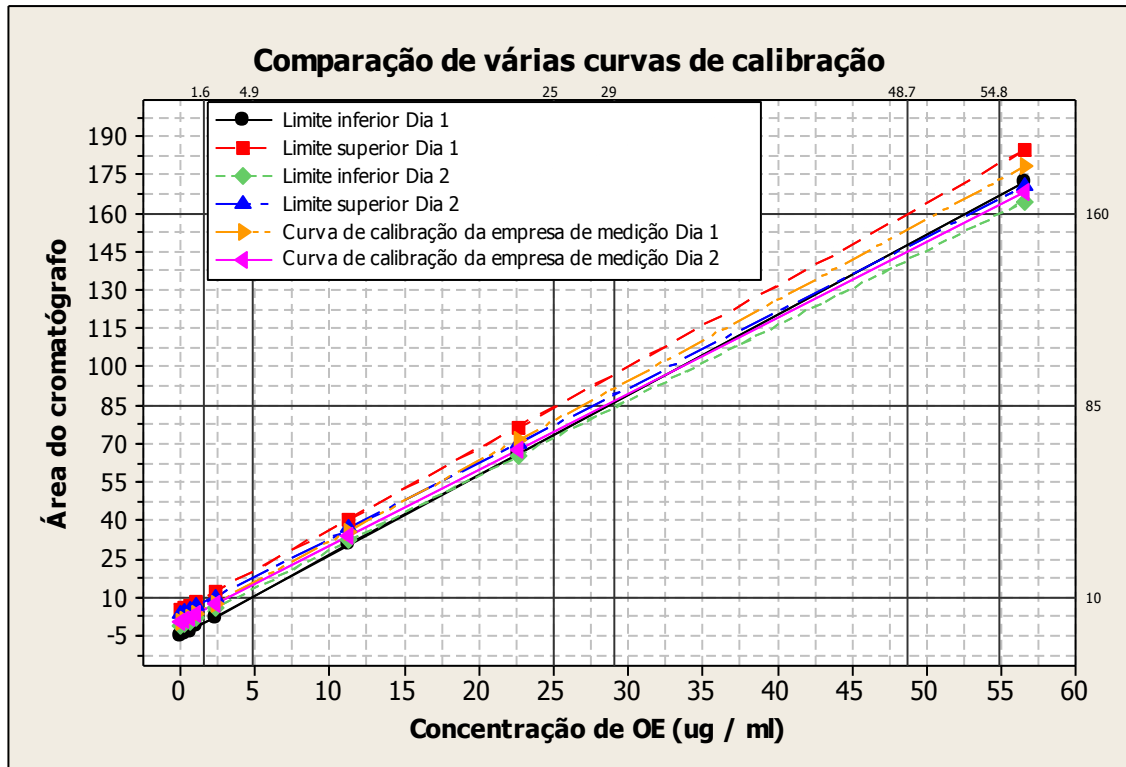
Condições em que a reta foi obtida	Equação da reta
Reta ajustada pela empresa de medição dia 1	área do cromatógrafo = 3,15823 x concentração
Reta ajustada pela empresa de medição dia 2	área do cromatógrafo = 2,97435 x concentração
Reta sem forçar a passagem pelo ponto (0,0) dia 1 LS	área do cromatógrafo = 4,656 + 3,186 x concentração
Reta sem forçar a passagem pelo ponto (0,0) dia 1 LI	área do cromatógrafo = -5,235 + 3,143 x concentração
Reta sem forçar a passagem pelo ponto (0,0) dia 2 LS	área do cromatógrafo = 3,238 + 2,960 x concentração
Reta sem forçar a passagem pelo ponto (0,0) dia 2 LI	área do cromatógrafo = 1,362 + 2,940 x concentração

Fonte: Autoria própria

Para análise da dispersão das retas as mesmas foram colocadas em um mesmo gráfico, mostrado na Figura 15, onde se pode obter as incertezas, baseadas nas curvas de calibração, para as diversas concentrações.

Observa-se que não foram obtidas replicatas dos valores, assim ficam comprometidos estudos mais aprofundados que poderiam ser feitos com respeito a

homocedasticidade e os intervalos de predição das retas ajustadas podem estar sub-dimensionados.



**Figura 15** – Comparação das diversas curvas de calibração ajustadas  
Fonte: Autoria própria

Pela análise da distribuição das concentrações ao longo da curva, observa-se uma grande quantidade de valores para as baixas concentrações e valores dispersos para concentrações elevadas. Isto pode levar a erros elevados, considerando-se como agravante o fato de que replicatas não foram feitas. Este fato pode determinar grandes variações na curva ajustada, comparando-se com o caso em que os valores das concentrações fossem distribuídos equanimente ao longo da faixa de medição.

#### 6.4.2 Resultados

Observa-se que para concentrações baixas até 5  $\mu\text{g}/\text{ml}$  a incerteza considerando-se somente a variabilidade no ajuste das curvas de calibração deu valores de  $\pm 1,7 \mu\text{g}/\text{ml}$ , ou seja incertezas da ordem de  $\pm 34\%$  do valor base. A incerteza foi obtida das retas da Figura 15 considerando-se uma área do



cromatógrafo de 10, para a qual se obteve concentrações em torno de 4,9 µg/ml a 1,6 µg/ml.

Para concentrações médias em torno de 25 µg/ml a incerteza considerando-se somente a variabilidade no ajuste das curvas de calibração deu valores de  $\pm 2$  µg/ml, ou seja, incertezas da ordem de  $\pm 8\%$  do valor base. A incerteza foi obtida das retas da Figura 15 considerando-se uma área do cromatógrafo de 85, para a qual se obteve concentrações em torno de 29 µg/ml a 25 µg/ml.

Para concentrações altas em torno de 50 µg/ml a incerteza considerando-se somente a variabilidade no ajuste das curvas de calibração deu valores de  $\pm 3,1$  µg/ml, ou seja, incertezas da ordem de  $\pm 6,2\%$  do valor base. A incerteza foi obtida das retas da Figura 15 considerando-se uma área do cromatógrafo de 160, para a qual se obteve concentrações em torno de 54,8 µg/ml a 48,7 µg/ml.

#### **6.4.3 Conclusões**

O estudo apresenta a limitação dos conhecimentos metrológicos por parte dos laboratórios que realizam ensaios químicos, onde a indicação de incertezas é uma exceção.

O presente estudo faz uma análise da incerteza baseando-se unicamente no ajuste da curva de calibração e seus limites de predição para 95%, considerando ainda que as curvas foram obtidas sem replicatas das concentrações. Mesmo assim se observam incertezas muito elevadas.

O laboratório de ensaios cometeu erros graves que podem comprometer a confiabilidade dos resultados, entre os quais: a) não replicação das medições para as diversas concentrações; b) a não distribuição das concentrações de forma equitativa ao longo da faixa de medição; c) suposta correlação entre as concentrações obtidas para a calibração; d) não adequação do método para medições de baixas concentrações (5ppm) devido às altas incertezas no ajuste das curvas de calibração ( $\pm 1,7$  ppm).

## 7. CONCLUSÕES

Os riscos na reutilização de produtos médicos esterilizados em óxido de etileno existem e foram evidenciados durante todo o trabalho. Porém eles podem e devem ser minimizados pelos serviços que utilizam este tipo de esterilização.

Controles físicos, químicos e biológicos devem ser adotados a cada ciclo de esterilização para monitorar e atestar a faixa de trabalho estabelecida para os parâmetros de esterilização, registrando todos os dados em formulários próprios servindo de meio para rastreabilidade dos processos de esterilização quando necessário. Procedimentos de manutenção preventiva mensal e qualificação anual do equipamento esterilizador garantem a reprodutibilidade dos parâmetros críticos dos ciclos de esterilização, assegurando o uso seguro dos produtos médicos esterilizados.

Uma prestadora de serviço de esterilização ao receber produtos médicos encaminhados pelos serviços de saúde deve analisar sobre as possibilidades ou não do seu processamento. Além disto, o preparo dos produtos incluindo processos de limpeza e desinfecção, montagem dos produtos em invólucros de esterilização e identificação dos mesmos, de acordo com procedimentos operacionais padrão, vem a acrescentar aos cuidados com a segurança na reutilização dos mesmos.

Deve-se avaliar se a esterilização por óxido de etileno não implicará em alteração das propriedades físicas e químicas do produto médico, pela reação química da matéria prima aos resíduos de óxido de etileno e seus subprodutos, bem como avaliar a conformação física adequada para o contato de toda a superfície, interna e externa, do produto e a remoção adequada de resíduos do agente esterilizante.

Ficaram evidentes que produtos com conformação física tubular e longa, produtos siliconados, reesterilizações consecutivas, dificultam a aeração mecânica, demonstrando a necessidade de tempos maiores para esta etapa ou diferentes tempos necessários de aeração para os diversos produtos médicos. Tempos maiores de aeração mecânica e ambiental devem ser considerados diante dos valores aberrantes encontrados na pesquisa, para reduzir as quantidades de resíduos de óxido de etileno e seus subprodutos.

No entanto, a heterogeneidade de produtos encaminhados para esterilização em óxido de etileno nas empresas processadoras é muito grande, e por uma questão de otimização de custos, tem-se a presença de diferentes produtos médicos em um mesmo ciclo de esterilização, daí a dificuldade em estabelecer um período de aeração desejável e que seja comum a todos os produtos.

Os resultados dos experimentos realizados evidenciaram a heterogeneidade de produtos médicos e suas respostas à esterilização à óxido de etileno bem como a necessidade de aumentar o período de aeração em alguns produtos e abolir o processo de esterilização em outros devido a riscos em sua reutilização.

A reutilização de produtos de uso único tornou-se prática comum nos serviços de saúde. A maioria dos produtos é termossensível e requer equipamentos de esterilização a baixa temperatura, sendo usualmente escolhida a esterilização por óxido de etileno, cabendo ao serviço de esterilização verificar a possibilidade de esterilização entre outras considerações.

Um produto de uso único enviado para esterilização, sem a embalagem primária do fabricante, pode configurar em reprocessamento indevido do produto, contrariando as legislações vigentes da ANVISA: Resolução RDC nº 156 e Resolução RE nº 2605 ambas de 11 de agosto de 2006. Outra consideração importante é que o produto retirado da embalagem primária, mesmo não sendo utilizado, deve ser vistoriado pelo fabricante para a manutenção dos requisitos de controle de qualidade e rastreabilidade do mesmo.

Embora a presença de estudos relacionados à esterilização à óxido de etileno seja ampla nas bibliotecas, é raro ter uma pesquisa recente sobre relatos de eventos adversos ao uso de produto médico esterilizado em óxido de etileno com resíduos.

A presença de resíduos de óxido de etileno, etilenocloridrina e etilenoglicol na esponja cirúrgica e na solução fisiológica, pelos dados apresentados, sugerem riscos em sua reutilização e prováveis eventos adversos.

Entretanto, a validação do método de medição de resíduos deve ser instituída e regulamentada para que não haja dúvidas sobre a presença de valores aberrantes de óxido de etileno, etilenocloridrina e etilenoglicol. Esta preocupação deve-se aos resultados encontrados na análise realizada nas curvas de calibração de empresa de ensaios analíticos.

## 8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Atualmente não existem tempos de aeração estabelecidos na legislação, cabendo a cada responsável técnico do serviço de esterilização definir estes parâmetros, para não ocasionar riscos na utilização de produtos médicos esterilizados em óxido de etileno. Estes tempos devem considerar formato e composição da matéria prima do produto, configuração da carga de esterilização, criticidade do uso e tempos de contato, concentração do gás óxido de etileno, tempo de exposição e tipos de embalagem. Estas características são variáveis que interferem na resposta dos produtos médicos à aeração.

Devido a heterogeneidade de produtos e quantidades diferentes de resíduos de óxido de etileno e subprodutos é necessário realizar estudos comparativos buscando uma padronização de tempo necessário para reduzi-los aos valores aceitáveis descritos na legislação.

Neste estudo observou-se uma grande disparidade de quantidades de resíduos, para um mesmo produto médico. Isto sugere mais estudos a respeito, tendo em vista que a configuração de carga para o ciclo de esterilização numa empresa processadora não é homogênea e as localizações dos produtos no interior do equipamento variam de ciclo para ciclo, podendo ser uma das causas da grande variação observada.

Como o presente estudo provou que os diferentes produtos apresentam retenções diferentes de óxido de etileno e seus subprodutos, novos estudos devem ser conduzidos, variando-se os tempos de aeração e esterilização, para determinar quais os tempos mínimos de aeração e esterilização para os diferentes produtos.

Uma outra linha de estudos seria determinar uma possível relação entre a capacidade de retenção de resíduos e os tipos de matéria prima usada nos produtos médicos.

## REFERÊNCIAS

Abdo, N.. Aeração de artigos odonto-médico-hospitalares reprocessados à óxido de etileno: a prática em empresas prestadoras de serviço terceirizado. 2006. 191 páginas. Dissertação - Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2006.

Abdo, N.; Rodrigues, D.B.; Freitas, M.I.P.. Métodos físicos-químicos de esterilização. Parte B: óxido de etileno. In: Limpeza, desinfecção e esterilização de artigos em serviços de saúde. 1ª edição. São Paulo: APECIH (Associação Paulista de Estudos de Controle de Infecção Hospitalar), 2010. p. 145-166.

Associação Brasileira de Normas Técnicas. ABNT - NBR ISO 10993-7 - Avaliação biológica de produtos para saúde. Parte 7: Resíduos de esterilização por óxido de etileno, 2005.

Association for the Advancement of Medical Instrumentation - AAMI. Factors influencing ECH and EG residues. In: Determining residual ethylene chlorohydrin and ethylene glycol in medical devices, 1989.

Ball, N.A.. Determination of Ethylene Oxide, Ethylene Chlorohydrin and Ethylene Glycol in aqueous solutions and ethylene oxide residues in associated plastics. Journal of Pharmaceutical Sciences, 1984. 73(9), p. 1305-1307.

Brasil. Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução RDC nº 15, de 15 de março de 2012. Dispõe sobre requisitos de boas práticas para o processamento de produtos para saúde, 2012.

Brasil. Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução RDC nº 66, de 21 de dezembro de 2009. Dispõe das regras transporte de órgãos humanos em hipotermia para fins de transplantes, 2009.

Brasil. Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução RDC n. 156, de 11 de agosto de 2006. Dispõe sobre o registro, rotulagem e reprocessamento de produtos médicos, e dá outras providências, 2006.

Brasil. Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução RE n. 899, de 29 de maio de 2003. Determina a publicação do "Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos", 2003.

Brasil. Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução RE n. 2605, de 11 de agosto de 2006. Estabelece a lista de produtos médicos enquadrados como de uso único proibidos de serem reprocessados, 2006.

Brasil. Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução RE n. 2606, de 11 de agosto de 2006. Dispõe sobre as diretrizes para elaboração, validação e implantação de protocolos de reprocessamento de produtos médicos, 2006.

Brasil. Ministério da Saúde e Ministério do Trabalho e Emprego. Portaria Interministerial nº 482, de 16 de abril de 1999. Dispõe sobre procedimentos de

instalação e uso do gás óxido de etileno e suas misturas em unidades de esterilização, 1999.

Burgess, D.J.; Reich, R.R.. Ethylene Oxide Sterilization: Scientific Principles. In: Reichert, M.; Young, J.H.. Sterilization Technology for the Health Care Facility. 2ª edição. Gaithersburg, Maryland: Aspen Publishers, 1997. Capítulo 23. p. 178-186.

Collins, C.H.; Braga, G.L.; Bonato, P.S.. Fundamentos de Cromatografia. Campinas, SP: Editora da Unicamp, 2006. p. 203-272.

Conselho Regional de Medicina de Minas Gerais. Equipamento que mantém temperatura ideal para transporte de órgãos para transplantes. Disponível em: <<http://www.crmmg.org.br/interna.php?n1=13&n2=28&n3=200&pagina=202&noticia=1202html>>. Acesso em: 05 Fev. 2011.

Graziano, K.U.; Silva, A.; Bianchi, E.F.F.. Limpeza, desinfecção, esterilização de artigos e anti-sepsia. In: Fernandes, A.T., Infecção hospitalar e suas interfaces na área da saúde. São Paulo: Editora Atheneu, 2000. p. 266-305.

INMETRO. Orientação sobre validação de métodos de ensaios químicos. DOQ-CGCRE-008, Revisão 04. Inmetro: Rio de Janeiro, 2011.

INMETRO. Vocabulário Internacional de Metrologia – VIM. Inmetro: Rio de Janeiro 2012.

International Organization for Standardization. ISO 11140-1 - Sterilization of health care products: chemical indicators. Parte 1: General requirements, 1995.

International Organization for Standardization. ISO 11135-1.-. Sterilization of health care products – Ethylene oxide. Parte 1: Requirements for development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices, 2007.

Johnson, R.A.; Miller and Freund's Probability and Statistics for Engineers, 5ª edição. Prentice-Hall, Inc: New Jersey, 1994.

Longhi, L. F.. Manual de Esterilização por Óxido de Etileno. São Paulo, 1994.

Martins, A.M.S.; Penna, T.C.V.; Dias, F.; Godoi, I.; Nogaroto, S.. Determinação dos níveis de óxido de etileno, etilenocloridrina e etilenoglicol em cânulas de perfusão após processo de esterilização. Departamento de Tecnologia Biog. Farmac. Faculdade de Ciências Farmacêuticas USP, 2002.

Measurement Science in Chemistry. The Euromaster Programme. Disponível em: <<http://www.msc-euromaster.eu/webapp/website/website.html?id=252>>. Acesso em 14/10/2013.

Mirax, Industrial Ltda. Manual Técnico do Esterilizador à Óxido de Etileno.

National Institutes of Health. Office of Biotechnology Activities Disponível em: <<http://oba.od.nih.gov/>>. Acesso em 24/06/2013.

Nogaroto, S. L.; Pena, T. C. V.. Desinfecção e Esterilização. São Paulo: Editora Atheneu, 2006. p. 91-124.

Pfizer, Laboratórios Ltda. Folheto de Instruções. Disponível em <<http://www.pfizer.com.br/arquivoPdf/Gelfoam.pdf>>. Acesso em 10/04/2011.

Pinto, T.J.A.; Saito, T.. Esterilização por óxido de etileno. II. Influência de corpos de prova no desempenho de monitores biológicos e sua avaliação. Revista de Saúde Pública, 1992. 26(6), p. 384-91.

Rodríguez, R.H.; Fernández, V.M.C.; Despaigne, S.C.; Betancourt, O.V.. Dispositivos médicos de uso único reprocessados por esterilización química mediante óxido de etileno. Revista Cubana Higiene Epidemiológica, 2002. 40(2), p. 89-94.

Rodríguez, R.H.; Fernández, C.G.; Despaigne, S.C.. Análisis cuantitativo y efecto de residuos em procesos de esterilización química a bajas temperaturas. Revista Cubana Invest. Biomed., 2006. 25(2).

Rutala, W.A.; Weber, D. J.. Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. Guideline for disinfection and sterilization in healthcare facilities. Center for Diseases Control and Prevention, HICPAC, 2008.

Santos, H.C.O.; Tacon, K.C.B.; Amaral, W.N.; Castro, E.C.; Cunha, L.C.. Validação da esterilização por óxido de etileno em frascos enterais para reduzir o tempo de aeração em níveis residuais seguros. Disponível em: <<http://www.webartigos.com/artigos/esterilizacao-por-oxido-de-etileno/74399/>>. Acesso em 10/07/2013.

Software Minitab 16; versão 16.2.2.

Souza R.Q.. Análise in vitro da toxicidade celular de tubos de PVC esterilizados consecutivamente em raios gama e óxido de etileno. 2010. 95 páginas. Dissertação - Escola de Enfermagem, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2010.

Souza, R.Q.; Graziano, K.U.. Compatibilidades e incompatibilidades entre radiação gama e óxido de etileno como métodos sucessivos de esterilização. Revista da Escola de Enfermagem USP, 2010. 44(4).

Universidade de Tartu. Estonia Medical Centre. Disponível em: <<http://www.ut.ee/>>. Acesso em 24/06/2013.

Valcárcel, M..Principles of Analytical Chemistry, 1ª edição. Springer: Germany, 2000.

Whitbourne, J.; Page, B.F.J.; Centola, D.T.. Ethylene Oxide Sterilization: Ethylene Oxide Residues. In: Reichert, M.; Young, J. H.. Sterilization Technology for the Health Care Facility, 2ª edição. Gaithersburg, Maryland: Aspen Publishers, 1997. Capítulo 23, p.202.

White Martins. Disponível em: <<http://www.praxair.com.br/>>.Acessoem10/07/2012.

Wilson, J.E.. Ethylene Oxide Sterilant Residues. Bull Parenter Drug Assoc., 1970. 24(5), p. 226-234.



## GLOSSÁRIO

Absorção	Fixação de uma substância no interior de outra substância (Portaria Interministerial 482/1999).
Adsorção	Fixação de uma substância na superfície de outra substância (Portaria Interministerial 482/1999).
Analito	Nome de uma substância que se pretende mensurar. Não deve ser utilizado como sinônimo de mensurando.
Desinfecção	Processo físico ou químico que elimina a maioria dos microrganismos patogênicos de objetos inanimados e superfícies (RE 2606/2006, ANVISA).
Desinfecção de alto nível	Processo físico ou químico que destrói a maioria dos microrganismos de artigos semicríticos, inclusive micobactérias e fungos, exceto um número elevado de esporos bacterianos (RDC 15/2012, ANVISA).
Desinfecção de nível intermediário	Processo físico ou químico que destrói microrganismos patogênicos na forma vegetativa, micobactérias, a maioria dos vírus e dos fungos, de objetos inanimados e superfícies (RDC 15/2012, ANVISA).
Empresa processadora	Estabelecimento que presta serviços de reprocessamento de produtos médicos (RDC 156/2006, ANVISA).
Esterilização	Processo físico ou químico que elimina todas as formas de vida microbiana, incluindo os esporos bacterianos (RE 2606/2006, ANVISA).
Exatidão	Classe de instrumentos de medição ou de sistemas de medição que satisfazem requisitos metrológicos estabelecidos, destinados a manter os erros de medição ou as incertezas de medição instrumentais dentro de limites especificados, sob condições de funcionamento especificadas (INMETRO VIM, 2012).
Faixa de trabalho	Para qualquer método quantitativo, existe uma faixa de concentrações do analito ou valores da propriedade no qual o método pode ser aplicado. No limite inferior da faixa de concentração, os fatores

	limitantes são os valores dos limites de detecção e de quantificação. No limite superior, os fatores limitantes dependem do sistema de resposta do equipamento de medição (INMETRO, 2011).
Incerteza de medição	Parâmetro não negativo que caracteriza a dispersão dos valores atribuídos a um mensurando, com base nas informações utilizadas (INMETRO VIM, 2012).
Limite de detecção	Quando são realizadas medidas em amostras com baixos níveis do analito ou de uma propriedade, como por exemplo, análise de traços, é importante saber qual o menor valor de concentração do analito ou da propriedade que pode ser detectado pelo método (INMETRO, 2011).
Limite de quantificação	É a menor concentração do analito que pode ser determinada com um nível aceitável de exatidão e precisão. Pode ser considerado como sendo a concentração do analito correspondente ao valor da média do branco mais 5, 6 ou 10 desvios-padrão. Algumas vezes é também denominado “Limite de Determinação” (INMETRO, 2011).
Linearidade	É a habilidade de um método analítico em produzir resultados que sejam diretamente proporcionais à concentração do analito em amostras, em uma dada faixa de concentração (INMETRO, 2011).
Mensurando	Grandeza que se pretende medir. Em química, “analito”, ou o nome duma substância ou de um composto, são termos utilizados algumas vezes para “mensurando”. Tal uso é errôneo porque esses termos não se referem a grandezas (INMETRO VIM, 2012).
Precisão	Grau de concordância entre indicações ou valores medidos, obtidos por medições repetidas, no mesmo objeto ou em objetos similares, sob condições especificadas (INMETRO VIM, 2012).
Produto Médico	Produto para a saúde, tal como equipamento, aparelho, material, artigo ou sistema de uso ou aplicação médica, odontológica ou laboratorial, destinado à prevenção, diagnóstico, tratamento, reabilitação ou anticoncepção e que não utiliza meio farmacológico, imunológico ou metabólico para realizar sua principal função em seres humanos, podendo, entretanto, ser auxiliado em suas funções

por tais meios (RDC 156/2006, ANVISA).

Produto médico crítico	Produtos para a saúde utilizados em procedimentos invasivos com penetração de pele e mucosas adjacentes, tecidos subepiteliais, e sistema vascular, incluindo também todos os produtos para saúde que estejam diretamente conectados com esses sistemas (RDC 15/2012, ANVISA).
Produto médico não crítico	Produtos que entram em contato com pele íntegra ou não entram em contato com o paciente (RDC 15/2012, ANVISA).
Produto médico semicrítico	Produtos que entram em contato com pele não íntegra ou mucosas íntegras colonizadas (RDC 15/2012, ANVISA).
Repetibilidade	Condição de medição num conjunto de condições, as quais incluem o mesmo procedimento de medição, os mesmos operadores, o mesmo sistema de medição, as mesmas condições de operação e o mesmo local, assim como medições repetidas no mesmo objeto ou em objetos similares durante um curto período de tempo (INMETRO VIM, 2012).
Reprodutibilidade	Condição de medição num conjunto de condições, as quais incluem diferentes locais, diferentes operadores, diferentes sistemas de medição e medições repetidas no mesmo objeto ou em objetos similares (INMETRO VIM, 2012).
Robustez	A robustez de um método de ensaio mede a sensibilidade que este apresenta face a pequenas variações. Um método diz-se robusto se revelar praticamente insensível a pequenas variações que possam ocorrer quando esse está sendo executado (INMETRO, 2011).
Seletividade	Propriedade dum sistema de medição, utilizado com um procedimento de medição especificado, segundo a qual o sistema fornece valores medidos para um ou vários mensurandos, tais que os valores de cada mensurando sejam independentes uns dos outros ou de outras grandezas associadas ao fenômeno, corpo ou substância em estudo (INMETRO VIM, 2012).
Sensibilidade	Quociente entre a variação dum indicação dum sistema de medição e a variação correspondente do

valor da grandeza medida (INMETRO VIM, 2012).

Serviço de saúde	Estabelecimento destinado ao desenvolvimento de ações de atenção à saúde da população, em regime de internação ou não, incluindo atenção realizada em consultórios e domicílios (RDC 156/2006, ANVISA).
Tendência	Estimativa dum erro sistemático. Sendo o erro sistemático o componente do erro de medição que, em medições repetidas permanece constante ou varia de maneira previsível (INMETRO VIM, 2012).
Valor aberrante	Valor que se desvia da norma, anormal, excepcional, que se desvia de um tipo comum, observação que apresenta um grande afastamento das demais da série (Wikipédia).