



**DIRECÇÃO DE COMPROVAÇÃO DA QUALIDADE**  
**DIRECÇÃO DE PRODUTOS DE SAÚDE**  
**DIRECÇÃO DE INSPECÇÃO E LICENCIAMENTO**

**Soluções Concentradas para Hemodiálise**

## ENQUADRAMENTO

O INFARMED, I.P., enquanto Autoridade Competente para os Dispositivos Médicos, tem como uma das suas principais missões a supervisão do mercado assegurando que, independentemente da origem dos dispositivos, estes ofereçam iguais níveis de qualidade, segurança e desempenho, garantindo a Protecção da Saúde Pública.

Neste contexto, foi realizada uma acção de supervisão do mercado direccionada a Soluções Concentradas para Hemodiálise que são considerados dispositivos médicos com base na sua finalidade médica prevista e que contemplou dispositivos de fabricantes e distribuidores por grosso, nacionais, destes produtos, agentes económicos que actuam no mercado nacional. Estes dispositivos médicos, de acordo com a Regra 3 do Anexo IX do Decreto-Lei n.º 273/95 de 23 de Outubro pertencem à classe de risco IIb (*“Todos os dispositivos não invasivos destinados a alterar a composição biológica ou química do sangue, outros líquidos corporais ou outros líquidos para perfusão no corpo pertencem à classe IIb...”*).

Esta acção de supervisão foi levada a cabo com a cooperação entre as Direcções de Comprovação de Qualidade (DCQ), de Produtos de Saúde (DPS) e de Inspeção e Licenciamento (DIL), de acordo com as suas competências.

Ao nível do fabricante nacional, a colheita de amostras foi realizada no local de fabrico, pela DIL. Os distribuidores dos dispositivos médicos não fabricados a nível nacional, foram notificados para procederem à entrega de amostras no Infarmed.

Esta campanha foi constituída por uma avaliação laboratorial, por parte da Direcção de Comprovação da Qualidade (DCQ), e uma avaliação da informação que acompanha os dispositivos médicos, nomeadamente, rotulagem, folheto de instruções e outra documentação técnico-científica, solicitada sempre que adequado, por parte da Direcção de Produtos de Saúde (DPS). Também a Direcção de Inspeção e Licenciamento (DIL) participou na recolha de informação adicional e na inspeção, nomeadamente, de processos de fabrico e de controlo de qualidade, sempre que necessário.

Foram analisadas, laboratorialmente, 46 amostras e, do ponto de vista documental, avaliadas, 44 amostras durante o período compreendido entre Agosto e Dezembro de 2008. Esta diferença do número de amostras analisadas deve-se ao facto, de terem sido entregues, neste Instituto, por parte de um distribuidor, 2 amostras que eram destinadas apenas a um ensaio clínico sendo que, estas amostras nunca foram comercializadas em território nacional. Assim, foi feita a sua análise do ponto de vista laboratorial, no entanto, do ponto de vista regulamentar não havia justificação para a sua avaliação, até porque os critérios regulamentares aplicáveis à rotulagem de dispositivos médicos destinados a Investigação Clínica são particulares.

## A) Análise Laboratorial

A análise laboratorial de Soluções Concentradas para Hemodiálise baseou-se nas orientações da Farmacopeia Portuguesa 8 (FP), da Farmacopeia Europeia 6.0 (EP) e da Norma EN 13867:2002 *Concentrates for haemodialysis and related therapies*.

Segundo a FP8, “As soluções para hemodiálise são soluções de electrólitos em concentrações próximas das do plasma. A glucose pode entrar na formulação. Por serem utilizadas em grandes volumes, as soluções para hemodiálise são geralmente preparadas por diluição de uma solução concentrada (...), denominada de Solução Concentrada para Hemodiálise.” Consoante a sua composição, existem 3 tipos de soluções concentradas: “Soluções concentradas com acetatos ou lactatos”, “Soluções concentradas ácidas” e “Soluções concentradas sem tampão”.

Tendo em consideração o acima referido, a componente físico-química deste estudo foi realizada segundo a monografia Soluções para Hemodiálise da FP 8/EP 6.0, de acordo com as metodologias identificadas na Tabela 1.

**Tabela 1** – Referencial Metodológico para a Componente Físico-Química - Soluções.

Testes	Análitos	Capítulos
Identificação	Vários	2.3.1. Identificação dos iões e dos grupos funcionais
		2.2.1. Limpidez e grau de opalescência dos líquidos
Ensaio	Alumínio	2.2.2. Grau de coloração dos líquidos
		2.4.17. e 2.2.21. Fluorimetria
		2.2.22. Método I - Espectrometria de Emissão Atómica
Doseamento	Potássio, Cálcio e Magnésio	2.2.23. Método I - Espectrometria de Absorção Atómica
	Cloretos Totais e Açúcares Redutores	Monografia <i>Soluções para Hemodiálise</i> - Volumetria
	Acetatos e Bicarbonato de sódio	2.2.20. Titulações Potenciométricas

No caso das amostras apresentadas na forma de pó, os ensaios realizados foram feitos conforme o descrito nas Monografias Acetato de Sódio Tri-hidratado, Ácido Acético Glacial, Bicarbonato de Sódio, Cloreto de Magnésio hexa-hidratado, Cloreto de Sódio, Cloreto de Potássio e Cloreto de Cálcio hexa-hidratado, da FP 8/EP 6.0, e nos capítulos identificados na Tabela 2.

**Tabela 2** – Referencial Metodológico para a Componente Físico-Química - Pós.

Testes	Analitos	Capítulos
Identificação	Vários	2.3.1. Identificação dos iões e dos grupos funcionais
		2.2.1. Limpidez e grau de opalescência dos líquidos
		2.2.2. Grau de coloração dos líquidos
		2.2.3. Determinação Potenciométrica do pH
		2.4.1. Ensaio Limite das Impurezas Inorgânicas, Amónio
		2.4.4. Ensaio Limite das Impurezas Inorgânicas, Cloretos
Ensaio	Amónio	2.4.1. Ensaio Limite das Impurezas Inorgânicas, Amónio
	Cloretos	2.4.4. Ensaio Limite das Impurezas Inorgânicas, Cloretos
	Metais Pesados	2.4.8. Ensaio Limite das Impurezas Inorgânicas, Metais Pesados
	Ferro	2.4.9. Ensaio Limite das Impurezas Inorgânicas, Ferro
	Sulfatos	2.4.13. Ensaio Limite das Impurezas Inorgânicas, Sulfatos
Doseamento	Ácido Acético e Acetato de Sódio	2.2.20. Titulações Potenciométricas

De acordo com a FP 8/EP 6.0, As soluções concentradas para hemodiálise são preparadas e conservadas, com matérias-primas e segundo uma técnica que permita obter soluções cuja eventual contaminação microbiana seja tão baixa quanto possível. Em certas circunstâncias pode verificar-se ser necessário utilizar soluções estéreis.

Desta forma, a componente microbiológica foi efectuada segundo as metodologias descritas nos Capítulos Gerais da FP 8/EP 6.0, nomeadamente os constantes da Tabela 3.

**Tabela 3** – Referencial Metodológico para a Componente Microbiológica.

Capítulos	Técnica
2.6.12. Controlo Microbiológico de Produtos Não Estéreis – Determinação do número total de germes aeróbios viáveis - CAVT	Filtração por membrana
2.6.14. Endotoxinas Bacterianas (Ensaio LAL)	Colorimetria Cinética

Os parâmetros laboratoriais e as respectivas especificações, identificados nas Tabelas 4 e 5, seguem o disposto na FP 8/EP 6.0 e na Norma EN 13867 (nos casos da Determinação de Endotoxinas Bacterianas - Ensaio LAL, e do Controlo Microbiológico de Produtos Não Estéreis – Determinação do número total de germes aeróbios viáveis - CAVT).

**Tabela 4** – Parâmetros laboratoriais microbiológicos e respectivas especificações.

<b>Parâmetros laboratoriais</b>	<b>Especificações</b>
<b>Microbiológicos</b>	
Determinação de Endotoxinas Bacterianas	< 0,5 EU/ml
CAVT a 32,5°C	< 2x100 UFC*/mL
CAVT a 22,5°C	< 2x100 UFC*/mL

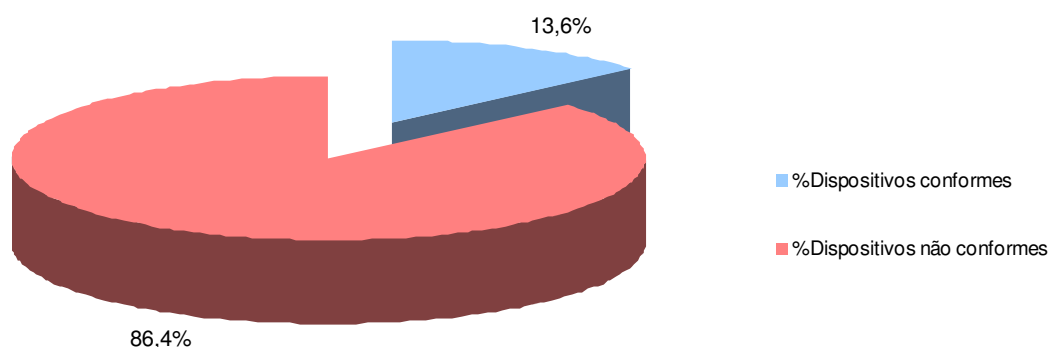
\*UFC – Unidades formadoras de colónias

**Tabela 5** – Parâmetros laboratoriais físico-químicos e respectivas especificações.

<b>Parâmetros laboratoriais</b>	<b>Especificações</b>
<b>Físico-Químicos</b>	
Identificação de Sódio	A amostra dá reacção (b) do Sódio
Identificação de Potássio	Formação de precipitado amarelo ou amarelo alaranjado
Identificação de Cálcio	A camada clorofórmica cora de vermelho
Identificação de Magnésio	Desenvolve-se coloração rósea
Identificação de Cloretos	A amostra dá reacção (a) dos Cloretos
Identificação de Carbonatos e Bicarbonatos	Formação de precipitado branco que se dissolve por adição de ácido clorídrico em excesso
Identificação de Acetatos	Formação de precipitado azul ou uma coloração azul escura
Identificação de Glucose	Formação de precipitado vermelho abundante
Aspecto da Solução: Limpidez e Grau de Coloração	A amostra é límpida. Se não contém glucose é incolor; se contém glucose, não é mais corada que a solução de referência A7.
Impurezas inorgânicas - Alumínio	No máximo 0,1 mg/l
Impurezas inorgânicas – Amónio e Ferro	De acordo com a monografia aplicável
Impurezas inorgânicas – Cloretos e Sulfatos	De acordo com a monografia aplicável
Impurezas inorgânicas – Metais Pesados	De acordo com a monografia aplicável
pH	De acordo com a monografia aplicável
Doseamento de Sódio	97,5 % - 102,5 % do teor indicado no rótulo
Doseamento de Potássio	95,0 % - 105,0 % do teor indicado no rótulo
Doseamento de Cálcio	95,0 % - 105,0 % do teor indicado no rótulo
Doseamento de Magnésio	95,0 % - 105,0 % do teor indicado no rótulo
Doseamento de Cloretos totais	95,0 % - 105,0 % do teor indicado no rótulo
Doseamento de Açúcares redutores	95,0 % - 105,0 % do teor indicado no rótulo
Doseamento de Acetatos e Ácido Acético	95,0 % - 105,0 % do teor indicado no rótulo
Doseamento de Bicarbonato de sódio	Soluções: 95,0 % - 105,0 % do teor indicado no rótulo Pó: 99,0 % - 101,0 % do teor indicado no rótulo

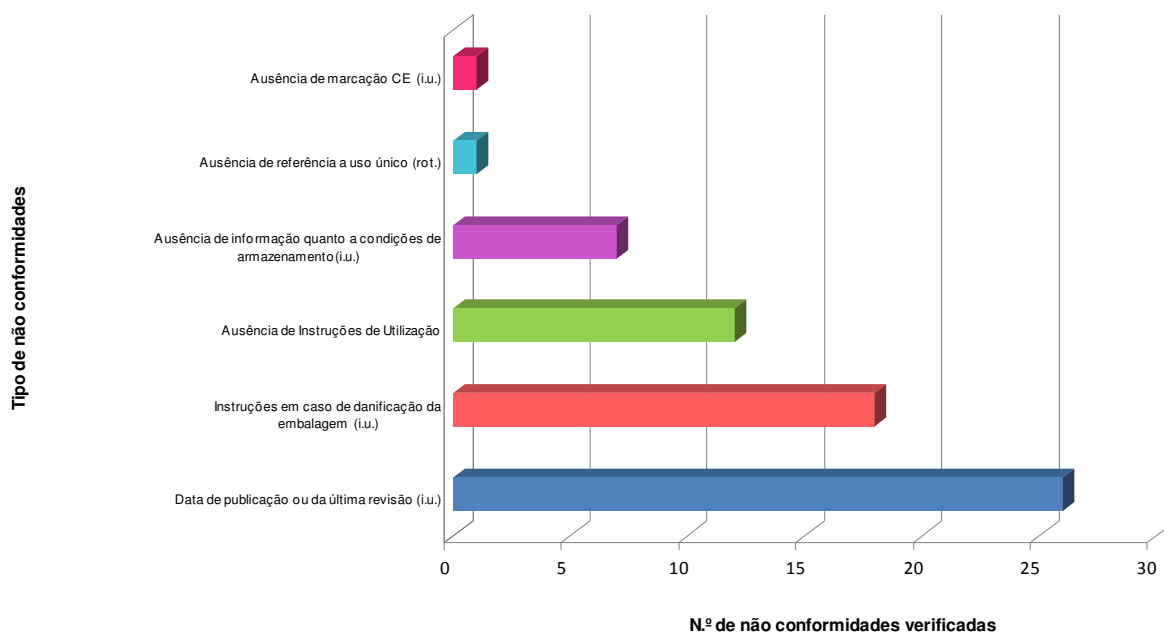
## B) Análise da informação que acompanha os dispositivos médicos

Tal como se pode observar na Figura 1, decorrente da análise da documentação que acompanha cada dispositivo médico abrangido por esta campanha, bem como da validação da informação disponibilizada pelo sistema de registo on-line dos dispositivos, por parte dos seus distribuidores, foram verificados 38 dispositivos não conformes, no total das 44 amostras analisadas.



**Figura 1** – Resultados obtidos, em percentagem, quanto à conformidade de rotulagem/ folheto de instruções dos dispositivos médicos (soluções concentradas para hemodiálise) analisados

De acordo com o que pode ser observado na figura 2, foi apenas observada uma não conformidade na rotulagem destes dispositivos médicos relacionada com a ausência de informação de que o dispositivo é descartável, ou seja, de uso único e, portanto, em incumprimento com o disposto no ponto 13.5.6 do Anexo I do Decreto-Lei n.º 273/95 de 23 de Outubro, na sua redacção em vigor até 21 de Março de 2010<sup>1</sup>. No que diz respeito às não conformidades relacionadas com as instruções de utilização foi verificado que 12 das 44 amostras não apresentavam este documento, constituindo uma não conformidade ao abrigo do disposto no ponto 13.3 do Anexo I do diploma supracitado. Das amostras que apresentaram instruções de utilização foram verificados incumprimentos relacionados com a ausência de instruções em caso de danificação da embalagem (de acordo com o ponto 13.8.7 do Anexo I do D.L. n.º 273/95 de 23 de Outubro), ausência de informação quanto a condições de armazenamento (de acordo com o ponto 13.8.1 do Anexo I do D.L. n.º 273/95 de 23 de Outubro) e ausência de marcação CE, não dando, assim, cumprimento ao disposto no n.º 2 do art.º 7, do mesmo diploma.



**Figura 2** – Resultados obtidos, quanto ao tipo e número de não conformidades verificadas na rotulagem/ instruções de utilização dos dispositivos médicos (soluções concentradas para hemodiálise) analisadas

## APRESENTAÇÃO DE RESULTADOS

### A) Análise Laboratorial

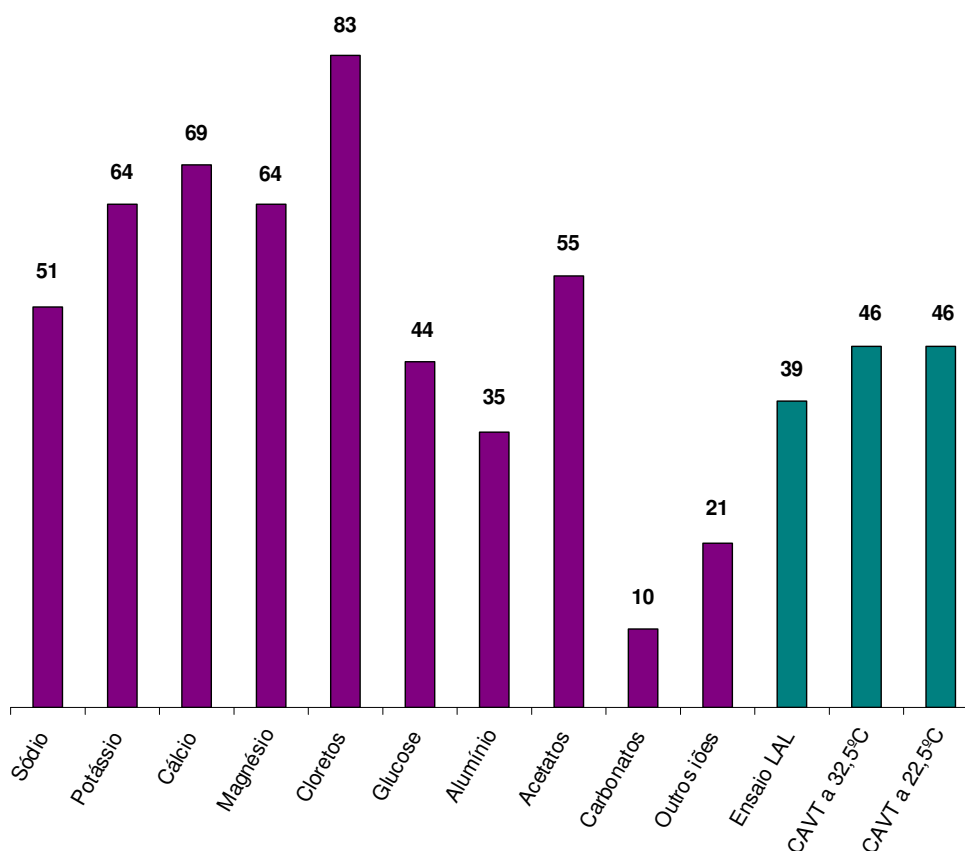
Do ponto de vista analítico, tendo em consideração que para cada amostra foram analisados vários parâmetros, num total de 46 amostras de Soluções Concentradas para Hemodiálise, este estudo traduziu-se em:

- 583 resultados analíticos para a componente físico-química;
- 131 resultados analíticos para a componente microbiológica.

Em relação à Identificação e Doseamento de iões e açúcares foram realizados 496 ensaios, os quais se encontram discriminados na Figura 3.

No que diz respeito ao controlo microbiológico, realizaram-se 92 ensaios para os parâmetros CAVT a 22,5 °C e a 32,5°C e 39 ensaios LAL, conforme também ilustrado na Figura 3.

<sup>1</sup> O Dec.-Lei n.º273/95 de 23 de Outubro foi revogado pelo Dec.-Lei n.º 145/09 de 17 de Junho, em 21 de Março de 2010



**Figura 3** – Ensaios realizados na Identificação e Doseamento e no Controlo Microbiológico das Soluções Concentradas para Hemodiálise.

## B) Análise da informação que acompanha os dispositivos médicos

Esta análise referente aos dispositivos a que se destinou esta campanha incidiu, principalmente, na avaliação de rotulagem e instruções de utilização e foi realizada tendo em conta os requisitos legais à data, estabelecidos no Decreto-Lei n.º 273/95, de 23 de Outubro em vigor até 21 de Março de 2010<sup>2</sup>, designadamente, no disposto no ponto 13 do Anexo I. Esta avaliação permitiu ainda a validação de informação constante no sistema de registo online disponibilizada pelos agentes económicos responsáveis, aquando do registo destes dispositivos.

Nos casos em que foram verificadas não conformidades, foram solicitados elementos adicionais, nomeadamente, certificados CE de conformidade, declarações CE de conformidade e documentação técnico-científica de suporte, sempre que adequado.

<sup>2</sup> O Dec.-Lei n.º 273/95 de 23 de Outubro foi revogado pelo Dec.-Lei n.º 145/09 de 17 de Junho, em 21 de Março de 2010

## DISCUSSÃO DE RESULTADOS

Relativamente à análise laboratorial, os resultados obtidos demonstraram o seguinte:

- a. Nos Ensaios de Controlo Microbiológico de Produtos Não Estéreis – Determinação do número total de germes aeróbios viáveis – CAVT, 100% das amostras estavam conforme as especificações,
- b. No Ensaio de Endotoxinas Bacterianas, todas as amostras nas quais foi realizado este ensaio, estavam conforme as especificações;
- c. Nos parâmetros Limpeza, Grau de Coloração e Aspecto, nenhuma amostra apresentou alterações;
- d. No que se refere à Identificação e Doseamento de iões e açúcares, 100% das amostras demonstraram estar em conformidade com as especificações, independentemente da variabilidade da sua composição;
- e. Relativamente às Impurezas inorgânicas, todas as amostras cumpriram os limites estabelecidos;
- f. Quanto à determinação potenciométrica do pH, a totalidade das amostras analisadas demonstrou estar em conformidade com as especificações.

No que diz respeito às não conformidades da documentação que acompanha cada um dos dispositivos abrangidos por esta campanha de supervisão, esta Autoridade contactou o fabricante ou distribuidores dos dispositivos médicos afectados, no sentido da tomada de medidas correctivas, de forma a garantir a conformidade do mercado, face às não conformidades verificadas. As medidas correctivas encontram-se em fase de adopção sendo que a sua aplicação se encontra em fase de avaliação e/ou monitorização por parte do INFARMED, I.P.