

I Treinamento de avaliadores/especialistas de atividades de avaliação da conformidade de CRB



Ministério do
Desenvolvimento, Indústria
e Comércio Exterior



Programa de
Acreditação de

OAC

Coleções de Cultura
dos Centros de
Recursos Biológicos



Renata Martins Horta Borges
Divisão de Acreditação de Laboratórios
Coordenação Geral de Acreditação

**I Treinamento de avaliadores/especialistas de
atividades de avaliação da conformidade de CRB**



Ministério do
Desenvolvimento, Indústria
e Comércio Exterior



NIT-Dicla-061: Aplicações requisitos adicionais à acreditação de produtores de materiais de referência

Alguns termos e definições aplicados aos materiais de referência (culturas de referência) que podem ser disponibilizadas pelos CRB

Materiais Biológicos: são todos os materiais listados na definição de Centros de Recursos Biológicos da OCDE.

Autenticação: processo pelo qual os materiais biológicos são caracterizados até um nível definido, usando tecnologia adequada para estabelecer uma base conclusiva para aceitação do material como genuíno. (Ref.: Diretrizes da OCDE de Boas Práticas para Centros de Recursos Biológicos, 2007)

Termo de Transferência de Material (TTM): documento usado para proteger Direitos de Propriedade Intelectual, mandatário quando exigido por legislação nacional e que define as exigências do depositante e/ou país de origem sobre a utilização do material biológico. (Ref.: Diretrizes da OCDE de Boas Práticas para Centros de Recursos Biológicos, 2007)

Para avaliação de PMR de Centros de Recursos Biológicos

- ISO Guide 34 em combinação com requisitos relevantes da norma ABNT NBR ISSO/iec 17025;
- Requisitos da **NIT-Dicla-061**

Com isso,

os requisitos apresentados anteriormente (seções 9 e 10) são também aplicáveis aos laboratórios de ensaio dos produtores de materiais de referência biológicos, ou por eles subcontratados.

Pessoal

- devem ser treinados de acordo **com protocolos documentados em habilidades específicas para seu trabalho** e devem receber treinamento quando novas tecnologias ou práticas são introduzidas. Tal treinamento deve ser revisto anualmente (ISO Guide 34, item 5.2.2).
- deve elaborar e implementar **treinamento em bioproteção** (*biosecurity*) para instruir os membros pertinentes da equipe (tanto técnicos como não técnicos) sobre os procedimentos de bioproteção (*biosecurity*) das instalações. (OCDE, Diretrizes de Boas Práticas em Bioproteção) (ISO Guide 34, item 5.2).
- deve seguir os procedimentos estabelecidos de acordo com o nível apropriado de contenção para os micro-organismos manipulados, como definido pela **Organização Mundial de Saúde** (OMS, 2004); e como interpretado pelas leis, regulamentos e políticas nacionais; para evitar a contaminação de amostras, risco de infecção e dispersão ambiental (OCDE, Domínio micro-organismo) (ISO Guide 34, itens 4.13 e 5.2).

Acomodação e condições ambientais

- deve proporcionar um **ambiente que favoreça a manipulação de materiais autenticados** e que facilite a aquisição, manutenção e fornecimento de materiais biológicos produzidos (ISO Guide 34, item 5.6).
- **membro da equipe** alocado para uma tarefa no PMR do CRB deve verificar se as acomodações estão limpas, bem iluminadas e se **técnicas assépticas** usuais são seguidas. Trajes de proteção adequados devem ser utilizados e **procedimentos de segurança** seguidos (ISO Guide 34, itens 5.2 e 5.6).
- disposições físicas adequadas em conformidade com as regulamentações nacionais e internacionais para segurança do local devem ser feitas para garantir que organismos perigosos não possam ser fornecidos para usuários não autorizados a manipulá-los (ISO Guide 34, item 5.6).

Acomodação e condições ambientais

- deve descrever as instalações e processos utilizados para o funcionamento específico do PMR. O **nível de segurança operacional, ou limite de segurança para os recursos disponíveis, devem ser justificados e documentados** (ISO Guide 34, itens 5.6 e 5.10).
- deve ser construído de forma a proporcionar um ambiente que seja apropriado para a manipulação de micro-organismos, por exemplo, **livre de contaminação**. (OCDE, Domínio micro-organismo) (ISO Guide 34, item 5.6).
- caso seja identificado um **problema de grande impacto potencial de contaminação**, a gerência técnica do PMR deve ser responsável pela implementação de um programa de limpeza, além de uma investigação sobre a fonte de contaminação. (OCDE, Domínio micro-organismo) (ISO Guide 34, itens 4.9, 4.10 e 5.6).

Acomodação e condições ambientais

- deve estabelecer um sistema de controle de segurança para visitantes. O sistema de controle de segurança deve incluir uma lista dos tipos de visitantes que tem permissão para entrar em suas instalações, **classificar se os visitantes devem ser acompanhados ou não, além de definir os membros da equipe do PMR designados para acompanhar cada visitante** (ISO Guide 34, item 5.6).
- as instalações laboratoriais do PMR ou subcontratada pelo PMR para manipulação de micro-organismos, assim como para os estudos de homogeneidade, de estabilidade e de caracterização dos materiais de referência produzidos devem atender todo o item 9.7 desta norma. (ISO Guide 34, item 5.6).

Controle de documento e informação

- quaisquer desvios de procedimentos ou políticas do PMR do CRB devem ser incluídos nos registros pertinentes, assim como o **registro da autorização e da justificativa prévia pela gerência**. (ISO Guide 34, itens 4.3 e 4.10).
- deve **gerir e armazenar seus dados, além de produzir e disponibilizar catálogos eletrônicos dos materiais de referência produzidos baseados em informações autenticadas e validadas**. (ISO Guide 34, itens 4.3, 5.17 e 5.18).
- deve introduzir medidas adequadas (protocolos, ferramentas e padrões) em **seu próprio sistema de informática para garantir razoável segurança das informações**. (ISO Guide 34, item 5.11).

Controle de documento e informação

- o sistema de informática do PMR deve garantir a realização regular de cópias de segurança de dados. **Arquivos de dados devem ser mantidos de acordo com a política de armazenamento usada na manutenção dos recursos biológicos.** (ISO Guide 34, item 5.11).
- o PMR deve assegurar a qualidade e a consistência dos conjuntos de dados e fornecer dados para os usuários, **garantindo a segurança da informação, a bioproteção (*biosecurity*), a proteção dos Direitos de Propriedade Intelectual, as informações do cliente e a dignidade humana.** Regulamentações nacionais de proteção de dados devem ser respeitadas (ISO Guide 34, itens 4.2.3c e 5.11).

Controle da produção

- deve documentar e implementar procedimentos para o **recebimento e armazenamento adequados ao tipo de material biológico manipulado**, incluindo um programa de controle periódico do material preservado. Tal material biológico depositado deve ser utilizado como o insumo para a produção do material de referência a ser distribuído pelo PMR do CRB (ISO Guide 34, item 5.5).
- os membros da equipe do PMR do CRB devem seguir os procedimentos prescritos para os níveis adequados de contenção para os organismos que estão sendo manipulados, a fim de evitar a contaminação de amostras e risco de infecção (ISO Guide 34, itens 5.2 e 5.5).
- uma avaliação de risco deve ser realizada no material biológico e os métodos registrados para determinar, até onde for possível, **o potencial de dano ao pessoal, ao público e ao ambiente**. A avaliação de risco deve ser revisada e atualizada regularmente (ISO Guide 34, item 5.5).

Controle da produção

- Todas as remessas de material biológico recebidas pelo PMR que contenham micro-organismos conhecidos ou desconhecidos **devem ser abertas em laboratório com contenção adequada ou em cabines de segurança microbiológica apropriadas**, com instalações locais para uma **manipulação e descarte seguro de materiais biológicos**. (OCDE, Domínio micro-organismo) (ISO Guide 34, item 5.5).
- Um número unívoco deve ser atribuído ao material biológico, o qual **nunca deve ser reutilizado se o material de referência biológico for descartado posteriormente**. (ISO Guide 34, item 5.5).
- O PMR do CRB não deve aceitar depósitos de material biológico que não atendam aos seus critérios de aquisição e que **não estejam contidos nos grupos para os quais tenha conhecimento especializado**. (ISO Guide 34, item 5.5).
- Caso o material biológico esteja fora da especialidade do PMR do CRB, **outros CRB apropriados devem ser recomendados**. (ISO Guide 34, item 5.5).

Controle da produção

- O material biológico recebido deve ter as seguintes informações (ISO Guide 34, item 5.5):
 - Nome (quando puder ser aplicado), outro identificador ou descrição da cultura.
 - Nome e endereço do depositante.
 - Fonte, substrato ou hospedeiro de onde o material biológico foi isolado ou derivado (quando identificado) e data de isolamento.
 - Origem geográfica do material (o requisito mínimo é o país de origem ou do fornecedor da fonte, substrato ou hospedeiro).
 - Número do material biológico do depositante ou o(s) número(s) em outra coleção, se depositado em outro local.
 - Meios e condições de crescimento, condições de preservação ou armazenamento das células, quando conhecidos.
 - Informações de risco, por exemplo, sob a forma de uma ficha de dados de segurança.

Controle da produção

- O depositante deve fornecer garantias de que os materiais biológicos foram **obtidos legitimamente para, entre outros, proteger os direitos atribuídos de propriedade intelectual**. (ISO Guide 34, item 5.5).
- O PMR do CRB deve realizar ensaios de autenticação, bem como determinar a estabilidade de algumas características-chave, condições de crescimento, e os métodos de manutenção e/ou preservação apropriados ao material biológico mantido, usando tecnologia adequada. Tais atividades devem ser realizadas por pessoal competente **logo após o recebimento do material biológico depositado**, quando possível. (ISO Guide 34, item 5.5).
- Os registros das informações relacionadas aos ensaios devem ser mantidos. Tais informações podem ser usadas como referência quando verificações de manutenção durante o armazenamento são executadas ou para validação após novo armazenamento para preservação. (ISO Guide 34, item 5.5).

Manuseio de material e estocagem e Métodos de medição

- O material biológico deve ser preservado por, pelo menos, **dois métodos** (quando dois métodos distintos não forem aplicáveis ao material biológico, estoques criopreservados devem ser mantidos em locais separados), **e sob a forma de estoques mestres (sementes) de células e de estoques destinados à distribuição.** (ISO Guide 34, item 5.7).

- Os métodos utilizados para preservação e manutenção devem garantir:
 - alta viabilidade/recuperação da cultura preservada;
 - ausência de contaminantes na cultura preservada e
 - autenticidade da cultura preservada e integridade do genoma (análises fenotípica e molecular), quando aplicável.

- Os **métodos recomendados para o armazenamento e preservação** de materiais biológicos e a forma pelas quais eles são distribuídos são apresentados na **Tabela 4 do Apêndice do documento complementar “Domínio micro-organismo”** (OCDE, 2007). (Domínio micro-organismo). (ISO Guide 34, item 5.9).

Manuseio de material e estocagem e Métodos de medição

- Os rótulos dos materiais de referência biológicos devem incluir, pelo menos, a data ou o número do lote e **o número de acesso no CRB**. Materiais de referência biológicos com **riscos específicos devem ser claramente diferenciados**. (ISO Guide 34, item 5.7).
- O PMR deve produzir o estoque mestre a partir do material biológico original. Este **estoque mestre deve ser usado para gerar o estoque de distribuição**. O PMR deve usar o estoque de distribuição para fornecer os materiais de referência. O PMR deve adaptar o tamanho desses estoques mestre e de distribuição à taxa de distribuição prevista. (ISO Guide 34, item 5.7).
- O PMR do CRB deve documentar detalhes de controle do inventário, prazos de entrega e práticas de re-estocagem. O PMR deve definir uma política para identificar e manter em duplicata materiais biológicos que julgar pertinentes, **preferencialmente em outro local, como medida de proteção a algum “desastre” e para evitar uma perda acidental** (ISO Guide 34, item 5.7).

Certificados ou documentação aos usuários e Serviço de distribuição

- O PMR do CRB só deve fornecer material de referência biológico a **usuários que disponham de instalações apropriadas e que atendam aos requisitos específicos para o seu recebimento**, conforme exigido em regulamentações e políticas nacionais e internacionais relevantes. (ISO Guide 34, item 5.18).
- O PMR do CRB só deve aceitar a solicitação quando a **documentação requerida estiver completa e assinada** e tiver sido devolvida ao PMR. (ISO Guide 34, item 5.18).
- Caso o PMR não consiga entregar os materiais de referência aos clientes dentro do prazo estabelecido para entrega, deve contatá-los para indicar uma data estimada do fornecimento. O PMR **deve recomendar, quando possível, outro produtor de materiais de referência pertencente a outro CRB**, nacional ou estrangeiro, que possa fornecer os materiais de referência biológicos de que não dispõe. (ISO Guide 34, item 5.18).

Certificados ou documentação aos usuários e Serviço de distribuição

- O conteúdo dos certificados ou declarações dos materiais de referência biológicos comercializados pelo PMR deve estar em conformidade com o ABNT ISO Guia 31, além de conter as seguintes informações:
 - a ficha com dados de segurança, incluindo o nível de contenção necessário para a manipulação do material biológico;
 - medidas de descarte;
 - medidas a serem tomadas em caso de derramamento e
 - o Termo de Transferência de Material (TTM). (ISO Guide 34, item 5.17).

- O PMR do CRB deve embalar e enviar seu material de referência biológico de acordo com as **regulamentações postais aplicáveis**. O PMR deve também satisfazer as exigências adicionais impostas por outras regulamentações, como **quarentena, biossegurança (biosafety) e/ou bioproteção (biosecurity)**. (ISO Guide 34, item 5.18).

Certificados ou documentação aos usuários e Serviço de distribuição

- Os materiais de referência provenientes de culturas de patógenos de plantas sujeitas a regulamentações de quarentena só devem ser fornecidos para clientes que tenham obtido primeiramente uma **licença da autoridade competente para importar, manipular e armazenar**. O PMR deve manter registros de tais licenças. (ISO Guide 34, item 5.18).
- O PMR do CRB deve manter registros de todas as solicitações de materiais de referência biológicos – incluindo aquelas recusadas por qualquer razão - **indicando o material biológico, método e a data de remessa, nome e endereço do destinatário**. Quando for utilizado o mecanismo de remessa registrada, por empresa de transportes ou similares, os comprovantes da remessa devem ser mantidos. Os registros devem ser mantidos conforme a legislação, regulamentação e políticas nacionais. (ISO Guide 34, item 5.18).

Auditorias internas

- o problema de **grande impacto potencial de contaminação** deve constar da auditoria interna do PMR. (OCDE, Domínio micro-organismo) (ISO Guide 34, item 4.14)
- o programa de auditoria interna deve incluir a revisão de todas as atividades do PMR, incluindo documentação, fornecimento, aquisição, banco de dados, registros de treinamentos, equipamentos e manutenção, registros de consultas e reclamações, e serviços de apoio externos. Além disso, deve incluir uma **auditoria de uma seqüência do depósito da linhagem até a estocagem e do recebimento do pedido até a entrega do material de referência**. (ISO Guide 34, item 4.14).

Análise crítica

- o problema de grande impacto potencial de contaminação deve constar da análise crítica da alta direção do PMR. (OCDE, Domínio micro-organismo) (ISO Guide 34, item 4.15).
- a análise crítica deve contemplar os livros de registro do trabalho diário, registros de consultas e os registros do banco de dados. (ISO Guide 34, item 4.15).

**I Treinamento de avaliadores/especialistas de
atividades de avaliação da conformidade de CRB**



Ministério do
Desenvolvimento, Indústria
e Comércio Exterior



**Requisitos adicionais ao ISO Guide 34 em combinação com a norma
ABNT NBR ISO/IEC 17025 para a acreditação de produtores de
materiais de referência dos Centros de Recursos Biológicos**

- deve estabelecer um sistema de controle e responsabilidade pelo material de referência, que inclua: elaborar e manter inventários dos materiais biológicos em seus acervos e identificar indivíduos que tenham acesso ou custódia do material biológico a qualquer momento. (OCDE, Diretrizes de Boas Práticas em Bioproteção).

- o sistema de controle deve fornecer a informação exata de quais materiais biológicos existem no PMR, onde estes materiais estão, e quem tem acesso a eles ou a custódia deles a qualquer momento. O controle e responsabilidade pelo material se aplicam a todos os materiais biológicos mantidos pelo PMR, incluindo aqueles apenas com risco de bioproteção (*biosecurity*) baixo ou desprezível. Os frascos individuais não precisam ser contabilizados, exceto no caso de materiais de alto risco de bioproteção (*biosecurity*). (OCDE, Diretrizes de Boas Práticas em Bioproteção).

- todos os membros da equipe do PMR do CRB devem receber um item de identificação, de preferência com sua fotografia, e que forneça informações quanto ao seu nível de acesso. (OCDE, Diretrizes de Boas Práticas em Bioproteção).

- deve manter os registros de visitantes, assegurar que os visitantes não entrem com itens proibidos nas instalações e prover aos visitantes um crachá codificado por cores (ou equivalente) de acordo com o nível de risco de bioproteção (*biosecurity*) a que eles tem acesso. Os crachás devem expirar automaticamente quando o visitante for embora, ou ser recolhidos na saída. Uma proporção adequada entre visitante e acompanhante deve ser estabelecida para as diferentes áreas de segurança. (OCDE, Diretrizes de Boas Práticas em Bioproteção).
- a permissão para visitar as instalações deve ser concedida pelo gerente técnico do PMR do CRB ou por pessoa por ele designada. Decisões sobre visitas às áreas de segurança alta e restrita devem ser tomadas consultando o agente de bioproteção (*biosecurity*) (quando tal indivíduo é distinto do gerente técnico). Apenas os membros da equipe que tem o nível apropriado de acesso devem acompanhar visitantes dentro de áreas de segurança alta e restrita. (OCDE, Diretrizes de Boas Práticas em Bioproteção).

- deve elaborar e adotar um plano de resposta a incidentes, que estabeleça um protocolo a ser seguido pela equipe do PMR para registro, relato e investigação de violações de segurança. (OCDE, Diretrizes de Boas Práticas em Bioproteção).

- deve assegurar que cada membro da equipe (incluindo o pessoal não técnico) esteja completamente informado sobre o plano de resposta a incidente e treinado nas ações que deveria tomar em caso de uma violação de segurança. (OCDE, Diretrizes de Boas Práticas em Bioproteção).

- o plano de resposta a incidentes deve identificar os indivíduos responsáveis pela recuperação e compilação das informações que possam ajudar as autoridades de investigação. Deve ser incluída, quando pertinente, uma lista de pessoas que tem acesso legítimo ao material, o nível de risco de bioproteção (*biosecurity*) atribuído ao material biológico ou dados comprometidos (por exemplo, a dose de infecção, patogenicidade, letalidade, transmissibilidade, viabilidade ambiental, disponibilidade dos agentes terapêuticos) e o inventário de solicitações recebidas para o material. (OCDE, Diretrizes de Boas Práticas em Bioproteção).

- não deve deixar o material de referência biológico sem supervisão nem armazenado temporariamente fora da área de alta segurança caso o mesmo represente um risco de bioproteção (*biosecurity*) alto. (OCDE, Diretrizes de Boas Práticas em Bioproteção).
- deve empregar uma abordagem de cadeia de custódia rigorosa para a transferência interna de material biológico que apresente um risco de bioproteção (*biosecurity*) moderado ou alto e que seja transportado entre duas áreas distintas de segurança alta ou restrita, através de uma área de segurança restrita ou geral. (OCDE, Diretrizes de Boas Práticas em Bioproteção).
- deve realizar uma avaliação de risco da informação para determinar quais informações apresentam um risco de bioproteção (*biosecurity*) e tomar a seqüência de medidas necessárias para proteger as informações plausíveis de serem usadas para facilitar o roubo de material de risco moderado ou alto de bioproteção (*biosecurity*) (por exemplo, códigos de acesso). (OCDE, Diretrizes de Boas Práticas em Bioproteção).
- os depositantes são responsáveis por garantir a qualidade dos dados associados ao material biológico. O PMR do CRB pode exigir evidências para garantir a validade dos dados.

- deve evidenciar o uso de terminologia e formatos padronizados para gerenciamento e troca de dados, além de protocolos padronizados para transmissão de dados às redes sejam redes de domínios, redes regionais ou redes globais. O PMR deve respeitar uma frequência definida de atualização para a publicação de dados (on-line ou não), de acordo com o fluxo de recursos biológicos disponíveis.
- deve empregar um sistema de informática capaz de fornecer infraestrutura adequada para gestão, articulação e troca de informações dos materiais de referência produzidos.
- os bancos de dados devem conter tanto informações relativas às linhagens mantidas pelo PMR, assim como outros itens de dados relevantes ou combinação de dados necessários ao PMR. Na perda de uma linhagem, os registros no banco de dados devem ser armazenados, identificados e preservados de tal forma que possam ser prontamente recuperados.
- deve escolher padrões e protocolos de forma a permitir a interoperabilidade de bancos de dados distribuídos.
- dados confidenciais devem ser claramente identificados em relação à capacidade de autenticação do usuário, técnicas de criptografia e outras ferramentas de segurança da informação relacionadas.

**I Treinamento de avaliadores/especialistas de
atividades de avaliação da conformidade de CRB**



Ministério do
Desenvolvimento, Indústria
e Comércio Exterior



Obrigada!

www.inmetro.gov.br

rmborges@inmetro.gov.br