

Boas Práticas Laboratoriais

José Carlos Marques

Centro de Química da Madeira

Departamento de Química da Universidade da Madeira

Complexo da Penteada

9000-390 Funchal

E-mail: marques@uma.pt

O uso de procedimentos escritos permite remeter para a rotina problemas já resolvidos e deixa a mente livre para novos problemas.

(W. Edwards Deming)

Resumo

Os sistemas de gestão da qualidade em laboratórios, essencialmente caracterizados pela norma ISO 17025, tendem para uma cada vez maior sofisticação e abrangência, aproximando-se do modelo adoptado para a gestão da qualidade das empresas (ISO 9000). Mantendo o paradigma da adesão voluntária, têm contribuído para uma melhoria sistemática da qualidade, nomeadamente em Portugal.

Em paralelo, desenvolveram-se os sistemas de obtenção de resultados laboratoriais de qualidade, muito voltados para as condições em que os estudos são realizados. Estes sistemas, baseados nos princípios de Boas Práticas Laboratoriais (BPL), são obrigatoriamente aplicados a testes não-clínicos de produtos farmacêuticos, pesticidas, produtos de cosmética e veterinária, mas também a aditivos alimentares e alguns produtos

industriais, quer se trate de produtos obtidos por síntese química, produtos naturais ou biológicos. O propósito fundamental destes sistemas é a obtenção de dados sobre as propriedades que podem afectar negativamente a saúde e o ambiente.

A diferente filosofia seguida, aliada aos diferentes objectivos, âmbito e obrigatoriedade, torna extremamente interessante a comparação e a análise da melhor adequabilidade à obtenção de resultados laboratoriais de confiança, reprodutíveis e universalmente aceites. São feitas também algumas considerações sobre a importância da formação de base para a prática laboratorial, para a qual as BPL são certamente mais adequadas. A complementaridade das normas é realçada.

1. Evolução histórica

É consensual que a base dos actuais sistemas de qualidade reside no desenvolvimento de sistemas de optimização da logística militar, implementados durante a segunda grande guerra mundial e da necessidade da aplicação de modelos de amostragem estatística no controlo da eficácia de armas e munições. O envolvimento dos Estados Unidos no relançamento económico do Japão, fez aqui surgir uma grande parte da modelação teórica da qualidade, que resultou na alteração dramática da percepção da qualidade associada aos produtos de origem nipónica, nomeadamente a partir dos finais da década de sessenta. É desta altura o aparecimento dos primeiros documentos de orientação para a qualidade, ainda ligados a modelos militares e procurando assegurar que os materiais adquiridos estavam em condições de utilização. Estas normas de inspecção deram origem aos documentos aprovados em 1969 pela NATO aplicáveis a todos os seus fornecedores de produtos e serviços (NATO Allied Quality Assurance Publications) e, mais tarde, ao BS 5179

(Guide to Quality Assurance Systems) adoptado pelo Ministério da Defesa do Reino Unido. A segunda metade da década de 70 foi rica no aparecimento de várias normas, nomeadamente o CSA Z299 emitido pela Canadian Standards Association, a Norma australiana AS 1821/22/23 e o BS 5750, publicado em 1979 tendo em vista uniformizar os critérios aplicáveis a compras e contratos e adoptado com sucesso pela indústria britânica.

O reconhecimento dos benefícios evidentes da implementação das diferentes regulamentações sobre qualidade, nomeadamente do BS 5750, levou a ISO (International Organization for Standardization), através do comité técnico 176, a desenvolver uma norma internacional para sistemas de gestão da qualidade, inicialmente publicada em 1987 e que, apesar de associada à economia europeia, foi adoptada rapidamente em todo o mundo. A norma ISO 9000 teve duas revisões profundas em 1994 e 2000, que lhe deram o actual carácter universal e cobrindo de forma crescente todas as funções das organizações e da sua gestão e mantém o espírito de adesão voluntária.

Paralelamente ao desenvolvimento da norma de gestão da qualidade, a indústria farmacêutica adoptou um sistema de garantia da qualidade, cujo início pode ser associado às decisões emitidas pela OMS em 1969 e à publicação no reino Unido em 1971 do “Guide to Good Pharmaceutical Manufacturing Practice”. O mesmo modelo foi adoptado pelos EUA que publicaram em 1978 as partes 210 e 211 do Code of Federal Regulations (CFR) e pela CEE em 1988 (Good Manufacturing Practice for Medicinal Products). Ao contrário da norma ISO, as boas práticas são de aplicação obrigatória.

É interessante realçar que, a par com os dois grandes modelos adoptados pela indústria e, pelo menos inicialmente, voltados para a manufactura, se desenvolveram dois modelos aplicáveis à actividade laboratorial.

Por seu lado, a ISO publicou em 1978 o primeiro Guide 25, reformulado em 1982 como ISO/IEC Guide 25. Mas foi a partir da edição de 1990 que o uso do guia se generalizou pelas instituições. O facto de se tratar de um guia e o interesse do sector alimentar, nomeadamente o FDA (Food and Drug Administration), pretender adoptar uma norma de referência internacional levou o ISO committee on conformity assessment (CASCO) a iniciar em 1984 a sua transformação em norma, o que veio a ser realizado pela publicação do ISO / IEC 17025:1999, General Requirements for the competence of testing and calibration laboratories. Esta norma, rapidamente adoptada por um grande número de entidades, nomeadamente o ILAC, veio substituir não só o ISO/IEC Guide 25 mas também a norma europeia utilizada durante os anos 90: EN 45001. É interessante notar que, apesar do nome da norma ser basicamente o mesmo do ISO/IEC Guide 25, a norma ISO/IEC 17025 vai muito além dos requisitos técnicos que constituíam a base inicial, aproximando-se dos princípios das Normas ISO 9000 e ISO 14000 e tendendo para uma uniformização das normas da qualidade.

Por outro lado, o conceito de boas práticas de laboratório surge nos anos 70 nos EUA, associado à detecção de inúmeros processos de registo de novos medicamentos (NDA). Várias inspecções realizadas pelo Food and Drug Administration (FDA) vieram a revelar enormes deficiências nos testes realizados para comprovar a validade das novas substâncias, nomeadamente no respeitante ao planeamento de experiências, execução dos estudos e documentação de resultados. As deficiências encontradas foram reveladas a público, pondo em evidência o eventual risco para a

saúde pela aprovação de novos medicamentos com base de estudos incompletos, deficientes ou mesmo fraudulentos, e deram origem à emissão em 1979 da regulamentação sobre boas práticas de laboratório (21CFR 58). Rapidamente foi verificado que o problema se estendia à área da produção de produtos químicos, nomeadamente pesticidas, pelo que a Environmental Protection Agency publicou em 1983 as suas próprias normas de boas práticas (40 CFR 160 e 40 CFR 792). A adopção do modelo a nível internacional foi feita pela OCDE com o propósito de eliminar barreiras ao comércio de produtos químicos, de promover a aceitação mútua de testes não-clínicos e eliminar duplicação de ensaios, que veio a aprovar os seus princípios de Boas Práticas de Laboratório em 1981, adoptados de forma definitiva em 1997 [C (97) 186/Final], após mais de 15 anos de implementação bem sucedida. As BPL entraram na legislação europeia a partir da publicação da Directiva 87/18/CEE de 18 de Dezembro de 1986, complementada pela Directiva 1999/11/EC de 8 de Março de 1999.

2. Evolução do conceito de Controlo da Qualidade

O conceito de controlo da qualidade, tal como o entendemos actualmente, sofreu uma evolução constante durante a segunda metade do século XX, acompanhando a própria evolução do conceito da qualidade aplicado nas empresas. A verificação dos produtos inicialmente feita pelos clientes veio progressivamente a ser feita directamente na empresa e logo após a fabricação, de modo a detectar produtos defeituosos ou carecendo de reprocessamento. A verificação tinha apenas por objectivo eliminar ou limitar as reclamações dos clientes pelo que o efeito sobre a percentagem de rejeitados era reduzido. Uma melhoria significativa foi conseguida a partir dos anos sessenta, com a generalização do conceito de controlo da

qualidade em que todo o processo de fabrico passou a ser controlado de modo a verificar a sua conformidade com a documentação da fábrica. Esta vigilância do processo levou a uma cada vez maior autonomia da função de controlo em relação à função de processo, criando-se o conceito de inspecção como garantia de que o processo era realizado de acordo com os princípios e normas adoptados pela empresa.

O nível seguinte do conceito, que atingiu grande impacto nos anos oitenta foi o da garantia da qualidade, com a intervenção da função qualidade a nível da concepção dos produtos e da garantia de conformidade com os requisitos internos da empresa e com os requisitos externos, nomeadamente as normas e legislação aplicável bem como os requisitos do cliente. O conceito veio a sofisticar-se durante os anos noventa com a generalização das normas da qualidade e a adopção da satisfação do cliente como princípio base, envolvendo em consequência, todas as funções da empresa e muito especialmente a sua gestão. O conceito de gestão da qualidade abrange todas as implicações técnicas, económicas e sociológicas com influência na qualidade dos produtos e serviços fornecidos pelas empresas com vista à satisfação dos seus clientes.

3. Aspectos fundamentais das Boas Práticas de Laboratório

As Boas Práticas de Laboratório são definidas no documento da OCDE como “ ... um sistema de qualidade envolvendo a organização e as condições de execução de estudos com impacto na saúde e na segurança ambiental no que diz respeito ao planeamento, execução, monitorização, registo, arquivamento e publicação”. Os objectivos estão claramente virados para a obtenção de dados laboratoriais de qualidade, possibilitando um adequado meio de gestão de todos os passos do estudo e a rastreabilidade dos dados de modo a permitir a reconstituição do estudo

e a confirmação das conclusões alcançadas. Parte do princípio que todos os aspectos ligados ao estudo são igualmente importantes pelo que todos os princípios são aplicáveis em todas as situações.

Os aspectos fundamentais das BPL, tal como definidas no documento da OCDE, são os seguintes:

- Recursos: organização e pessoal, instalações e equipamentos
- Procedimentos: protocolos, procedimentos de operação
- Caracterização: testes e sistemas
- Documentação: dados, relatório final e arquivo
- Director do estudo
- Garantia da Qualidade: autonomia em relação ao estudo

RECURSOS

Organização e pessoal

A implementação das Boas Práticas de Laboratório implicam a existência de uma estrutura com responsabilidades claramente definidas, que reflectam a realidade no laboratório e ajudem a uma constante actualização dos meios e procedimentos. É importante a existência de um organigrama bem como uma descrição adequada das funções existentes e das suas relações inter-funções. O pessoal deve ser em número adequado e as suas responsabilidades definidas, bem como as suas qualificações e competências (educação, experiência e formação). A formação interna e externa deve ser dirigida para a actualização constante e a manutenção do nível de excelência. Especial destaque é dado ao director do estudo que deve controlar todo as actividades e assegurar que tudo é executado de acordo com as BPL, implementando, sempre que necessário, as adequadas medidas correctivas.

A gestão é um aspecto crítico das BPL e tem a responsabilidade da implementação de um sistema de elevado nível de organização e de conhecimento científico:

- Providenciando as instalações e o pessoal com as qualificações adequadas;
- Planificando os estudos e atribuindo os recursos necessários para a sua realização;
- Definindo a responsabilidade e a formação do pessoal;
- Assegurando o arquivamento adequado da documentação;
- Implementando um processo de verificação de resultados e cumprimentos das BPL;
- Favorecendo a aplicação de conhecimentos actualizados;
- Assegurando que os resultados sejam reconhecidos com valor científico.

Ao pessoal envolvido nos estudos deve ser dado acesso completo à informação necessária à execução das suas funções, incluindo a definição de funções e responsabilidades, regras de delegação e procedimentos actualizados. Na definição de responsabilidades, é assumido que:

- Cada pessoa assina seu trabalho e assume total responsabilidade pela sua execução;
- Ninguém deve realizar um trabalho se não entender o fundamento, contexto e as suas consequências;
- Em caso de delegação de funções, a responsabilidade é sempre de quem delega.

A formação deve seguir um plano definido e o registo da formação deve complementar os CV e a descrição de funções. Tal como para os dados, deve ser possível fazer a reconstrução histórica da formação a partir da

documentação arquivada e comprovar a competência de cada elemento envolvido no estudo.

Instalações e equipamento

As instalações e equipamentos usados devem ser os adequados à realização do estudo. Especial atenção deve ser dedicada às instalações de modo a evitar problemas de contaminação cruzada, confusão entre resultados de diferentes testes e projectos e variabilidade de condições de execução laboratorial, incluindo no que diz respeito ao controlo de temperatura de trabalho e ao fornecimento de água e electricidade. Os laboratórios devem ser construídos com materiais de fácil limpeza e que não favoreçam a acumulação de poeiras nem a contaminação, exigindo um especial cuidado na escolha de revestimentos mas também na colocação de tubagens, nomeadamente em tectos falsos. O sistema de ventilação deve estar equipado com filtros adequados que protejam os operadores e previnam a contaminação cruzada. De um modo geral, considera-se que deve haver áreas separadas para:

- Armazenagem de produtos que exigem diferentes condições de preservação;
- Armazenagem de produtos de referência;
- Armazenagem e manipulação de materiais voláteis;
- Pesagem;
- Misturas de diferentes formulações;
- Armazenagem de produtos finais;
- Equipamento de limpeza;
- Gabinetes e áreas de repouso;
- Vestiários.

Os equipamentos devem estar em condições de utilização e devem seguir um plano rigoroso de validação, qualificação, calibração e manutenção. Deve ser possível através dos registos determinar facilmente o uso de cada equipamento em cada teste, incluindo a utilização anterior, bem como todas as actividades de manutenção a que for submetido. A rastreabilidade dos testes realizados em cada equipamento é fundamental para a detecção de eventuais interferências nos resultados. Especial atenção deve ser dada às partes específicas dos equipamentos submetidas ao contacto com diferentes amostras, nomeadamente a células de medição, sensores e colunas cromatográficas. Os equipamentos devem ter as características adequadas à sua utilização, evitando sempre que possível uma precisão muito acima da necessária. Todos os equipamentos devem ser testados regularmente com uso de padrões de trabalho adequados de modo a detectar a sua boa operação. A verificação regular deve ser estendida aos sistemas de controlo de temperatura de armazenagem e aos sistemas de ar condicionado. A manutenção dos equipamentos deve ser realizada de forma planificada, realizada regular e independentemente do seu uso, e específica, tendo em conta as características de cada equipamento, frequência de uso e importância no estudo. O laboratório deve ainda assegurar que não se possam perder dados de forma irreparável ou que as falhas de equipamento possam por em causa a saúde e segurança dos operadores. Os registos devem ainda mostrar que as medidas apropriadas foram tomadas sempre que os parâmetros saiam fora dos limites.

PROCEDIMENTOS

Protocolos

Todos os estudos devem ser realizados de acordo com um plano previamente estabelecido, não podendo ser alterados sem o acordo expresso do respectivo responsável (Director do Estudo), e o adequado registo das alterações aprovadas. Os protocolos devem ser elaborados para que seja possível, em qualquer altura, fazer a reconstituição do estudo em causa. Devem conter o plano geral e descrever métodos e materiais a usar e devem ter uma apresentação adequada à sua utilização. O início do estudo deve ser antecedido pelo tempo necessário à:

- Preparação do protocolo;
- Discussão das implicações com o pessoal envolvido;
- Revisão pela unidade de garantia da qualidade;
- Aprovação do protocolo;
- Distribuição da versão aprovada a todo o pessoal envolvido.

O protocolo deve conter toda a informação necessária à execução do estudo, permitindo a sua reconstituição e compreender ainda a assinatura de Director do Estudo, bem como a identificação dos itens, instalações, datas propostas, descrição e a planificação da experiência. De modo a assegurar que cada elemento receba a sua cópia do estudo, e tenha correcto conhecimento da sua função, convém recolher as respectivas assinaturas na altura da distribuição.

É admitido alterar o protocolo para que o Director do Estudo possa reagir aos resultados, ainda que cada alteração deva ser justificada e não deve ser utilizada para validar eventuais erros ou falhas de execução. Cada emenda deve implicar:

- Identificação clara e numeração da alteração;

- Justificação completa da alteração;
- Identificação da secção do protocolo sujeito a alteração;
- As novas instruções devem ser claras;
- Deve ser seguida a distribuição do protocolo inicial.

Procedimentos de operação

Todos os procedimentos de operação, mesmo que sejam realizados de forma rotineira no laboratório, devem estar escritos e estar disponíveis no local de trabalho e em forma adequada à sua consulta. Os procedimentos devem sempre reflectir o avanço do conhecimento e a actualização das técnicas em uso pelo que devem ser regularmente revistos e actualizados. Os procedimentos reflectem a organização e a cultura do laboratório e devem cobrir de forma eficaz:

- Todos os aspectos críticos do plano de estudo, gestão e execução;
- A política administrativa seguida, incluindo no respeitante à higiene, segurança e gestão de pessoal;
- Os procedimentos técnicos (de base científica) e os relativos aos equipamentos.

Um aspecto importante a considerar é o arquivo dos procedimentos obsoletos dado que deverá permitir a reconstituição do estudo, sem deixar dúvidas sobre qual a versão usada na altura. Todos os procedimentos devem ser aprovados pelo menos por duas pessoas, o autor e um responsável. Os desvios devem ser do conhecimento e ter a aprovação do Director do Estudo e todos os procedimentos devem ser revistos regularmente. São aceites anotações de alteração desde que temporárias,

aprovadas e tendo em vista a inclusão a curto prazo numa nova revisão do procedimento.

De um modo geral o sistema de procedimentos deve ser coerente, seguir um formato comum e fáceis de usar e actualizar. O sistema deve ser ainda útil para a formação, para a demonstração do compromisso do laboratório em aplicar as BPL e ainda para as auditorias e visitas de clientes e fornecedores.

CARACTERIZAÇÃO

A correcta realização de um protocolo de estudo de um material implica sempre um adequado conhecimento prévio das suas propriedades, incluindo identidade, pureza, estabilidade e perfil de impurezas. O mesmo se aplica a qualquer material de referência usado. No caso do estudo utilizar animais, devem incluir-se os seus dados detalhados, incluindo espécie e estirpe, saúde e dados biológicos.

Os produtos a testar devem estar bem identificados e devem ser conhecidas as condições de manuseamento, preservação e eventual destruição. Os rótulos devem conter as informações necessárias, nomeadamente: nome ou código, lote, data, condições de armazenagem, número da embalagem e peso. Deve ainda ser conhecido o nome de quem recolheu a amostra ou de quem a enviou, caso seja fornecida do exterior. A primeira prioridade do laboratório é o registo de entrada das amostras em causa, devendo registar a seguinte informação: nome ou código, lote, descrição à chegada ao laboratório (com a eventual comparação com a enviada pelo fornecedor), tipo e número da embalagem, peso, condições de armazenagem, data e assinatura de quem recebeu. A armazenagem deve sempre garantir a correcta preservação mas também evitar a contaminação cruzada, a troca de amostras e a sua perda. É boa prática

retirar uma pequena quantidade do produto que será guardado à parte devidamente identificado e que servirá de amostra de reserva. Estas amostras, caso a sua preservação o permita, devem ser guardadas enquanto for válido o estudo realizado.

DOCUMENTAÇÃO

Dados (raw data)

Cada estudo envolve a obtenção de dados genéricos, resultados e conclusões. Os resultados e conclusões são sempre baseados nos dados genéricos (raw data) obtidos durante o estudo quer pelo uso directo, cálculo ou tratamento estatístico. Os dados genéricos reflectem a real execução do protocolo e devem ser o suporte dos resultados finais e da conclusão do estudo pelo que o seu registo e preservação são fundamentais para a adequada implementação de um ambiente de Boas Práticas de Laboratório. Dada a sua importância na reconstituição do estudo, os dados genéricos devem fornecer a seguinte informação:

- O que foi feito: demonstração da sequência dos procedimentos e dados genéricos obtidos;
- Como foi feito: demonstração da utilização dos procedimentos e indicação dos eventuais desvios;
- Quando foi feito: indicação de datas e horas, sempre que necessário. Quando os procedimentos são rigorosos quanto a tempos e intervalos o seu cumprimento deve ser demonstrado;
- Quem fez: os registos devem ser claros na identificação de quem realizou cada tarefa, incluindo a revisão dos resultados e sua aprovação.

Qualidade e Metrologia

Todas as amostras devem estar devidamente identificadas e perfeitamente associadas aos dados genéricos obtidos no laboratório. Estes devem ser registados de imediato e directamente no livro de registo de dados, legíveis, indelévels e devem estar datados e assinados por quem os obteve. As correcções devem ser justificadas e estar assinadas e datadas. Se os dados forem perdidos toda a experimentação é perdida.

Relatório final

Da responsabilidade do Director de Estudo, o relatório final deve assegurar a adequada descrição do estudo realizado. A interpretação técnico-científica dos resultados é sempre da responsabilidade do Director do Estudo. Deve identificar devidamente o local da experiência, nomeadamente se outros locais podem ser usados, o Director do Estudo, a amostra, os testes usados e um resumo dos resultados obtidos, a eventual discussão da conclusão, referências e declaração de compromisso relativa ao cumprimento das BPL. O relatório final deve reflectir de forma rigorosa os dados genéricos obtidos durante o ensaio, ainda que não seja necessário incluí-los.

O relatório final deve ser uma análise global do estudo feita de forma crítica e fugindo ao mero realce dos resultados mais importantes e significativos para a conclusão. Sempre que necessário, o relatório pode ser acompanhado por pareceres de especialistas na área, devidamente identificados, datados e assinados. O relatório final passa sempre pela unidade de garantia da qualidade para revisão.

Arquivo

A reconstituição do estudo, que permita sempre que necessário verificar a sua adequada execução, exige o arquivamento de toda a documentação envolvida, incluindo os dados genéricos, por períodos longos,

nomeadamente quando se trata de novos produtos. O arquivo deve permitir uma boa conservação dos documentos, evitando o uso de materiais que se degradam com o tempo, e uma consulta rápida em caso de necessidade. O acesso aos arquivos é normalmente restrito e a consulta e utilização de documentos deve ser registada e incluir o nome do utilizador. Assim, o arquivo não é um depósito de documentos fora de uso mas sim uma útil fonte de informação e de análise do modo como as funções são executadas, para além de instrumento essencial da reconstituição do estudo. Especial atenção deve ser dada a documentos em papel térmico (que devem ser fotocopiados antes de arquivados) e aos sistemas de arquivo informático que devem ser mantidos em local resistente ao fogo sempre em formato que possibilite a sua leitura no futuro e durante o tempo de vida da documentação.

De modo a facilitar a pesquisa, os documentos são habitualmente indexados. Os originais não devem deixar o arquivo excepto em circunstâncias excepcionais e depois de devidamente autorizado e registado. O período de arquivo deve ser decidido em função do tipo de estudo em causa. No caso de um lote, deve ultrapassar num ano o seu período de validade. No caso de novos produtos, a documentação é muitas vezes arquivada indefinidamente para comprovação das bases do seu licenciamento. Em caso de falência ou mudança de actividade do laboratório, os detentores do licenciamento dos produtos estudados devem ser informados e assumir a responsabilidade do arquivo.

DIRECTOR DO ESTUDO

A figura do Director do Estudo é fundamental na estrutura das BPL, uma vez que assegura não apenas a correcta execução do protocolo mas também a sua adequação ao estudo, a boa aplicação dos procedimentos e

Qualidade e Metrologia

das condições de execução, bem como o registo e a interpretação dos resultados. A sua acção envolve uma interpretação científica do decorrer dos resultados mais que a simples responsabilidade do controlo da sua obtenção. A função é, por definição, exercida por uma pessoa e não um departamento para que concentrar a responsabilidade num elemento cuja experiência e conhecimento científico seja adequado para agir de forma imediata de forma a evitar todas as situações que possam por em causa a qualidade e integridade do estudo, bem como o seu reconhecimento externo.

O Director do Estudo deve assumir a inteira responsabilidade da aplicação das BPL assinando uma declaração de compromisso a incluir no relatório final e deve ainda assegurar o correcto arquivamento da documentação.

GARANTIA DA QUALIDADE

A unidade de garantia da qualidade tem por função assegurar o cumprimento das BPL em todos os estudos realizados no laboratório. Sendo a sua função autónoma em relação às equipas que realizam os testes, a unidade tem acesso a toda a documentação e assegura a sua adequabilidade, distribuição e revisão. As inspecções e auditorias são da sua responsabilidade e são realizadas em plena colaboração com todas as pessoas envolvidas. As auditorias são geralmente de três tipos:

- Auditorias de estudo ou projecto;
- Auditorias de sistema ou de instalações;
- Auditorias de processo

As auditorias seguem o plano definido e o procedimento correspondente tendo em conta que:

- Devem ser cumpridas todas as regras de acesso, segurança e higiene;

- O trabalho em curso não deve ser interrompido;
- O uso de check-lists deve ser ponderado para que sejam detectados erros pouco frequentes;
- Todos os problemas devem ser discutidos com o pessoal auditado e os comentários devem ser claros e específicos;
- Os comentários devem ser construtivos e procurando encontrar uma solução para cada problema encontrado;
- As auditorias têm sempre por objecto as funções e a organização e não as pessoas;
- Quanto mais problemas levantados e solucionados, mais elevado será o nível da qualidade.

De notar que a declaração de compromisso é exigido ao Director do Estudo e não à unidade de Garantia da Qualidade que tem por função última de comprovar o cumprimento das BPL. A Unidade pode ainda inspeccionar os fornecedores e as instalações onde é realizado trabalho subcontratado, quer se trate de um estudo particular, quer se trate de partes específicas de cada estudo. As auditorias são definidas por procedimento próprio e os relatórios são distribuídos pela Administração e Directores de Estudo. Estes relatórios são de acesso restrito e normalmente não são disponibilizados às autoridades e auditores externos para evitar que a sua divulgação não desencoraje o registo de todas as situações encontradas durante as auditorias.

4. Educar para a qualidade no laboratório

Quem conhece bem as normas ISO, nomeadamente a ISO 17025, pode constatar que a preocupação pela obtenção de resultados fiáveis é uma constante das normas. Também é reconhecido que qualquer sistema

pressupõe um total envolvimento da gestão, sem o qual os ajustes necessários e as melhorias a introduzir não são possíveis. Entre as BPL e a ISO 17025 existe, no entanto, uma diferença de fundo que reside na interpretação científica assumida em cada estudo. A documentação existente no laboratório pode ser muito idêntica nas duas situações mas a prática seguida não depende apenas do que está predefinido mas da capacidade de reagir a novos dados e novas situações. A ISO 17025 procura cobrir todos os aspectos organizativos e técnicos que possam influenciar os resultados. Falta-lhe talvez cobrir campos como a segurança, a saúde e ambiente. A evolução da norma permite a sua crescente aplicabilidade mas também aumenta a dificuldade de interpretação, bem ilustrada pelo crescente envolvimento de serviços externos na área da consultadoria e formação. As BPL mantêm, a par da obrigatoriedade, o princípio de que todas as funções do laboratório são importantes na avaliação feita e que todas as actividades devem ter um suporte técnico e científico reconhecido. Existe uma cultura inerente ao trabalho de laboratório, nomeadamente nos que envolvem riscos químicos e biológicos, que deve ser mantida e deveria ser inerente à formação de base de analistas e técnicos de laboratório. A segurança é certamente uma das áreas subjacentes à actividade laboratorial, quer no que diz respeito à execução das tarefas previstas, à manipulação, armazenamento e destruição de amostras como ao acesso às instalações. O uso de equipamento de protecção deve ser uma prioridade e uma constante no laboratório, deixando-se apenas para procedimentos específicos as situações em que a perigosidade aumenta. A mesma análise deve ser feita em relação ao vestir e a outros aspectos pessoais. Especial atenção é dada ao trabalho em condições de doença ou lesão exposta de modo a evitar

implicações negativas para o operador e terceiros bem como para a qualidade e integridade do trabalho em curso.

A contaminação cruzada é também uma área que não pode ser descurada e que dificilmente pode ser parametrizada devido às diferentes concepções dos espaços laboratoriais e sua utilização. Aspectos como os materiais de revestimento, limpeza e controlo ambiental podem revestir-se de enorme importância em laboratórios em que se manipulam produtos tóxicos ou biologicamente activos. Sempre que o perigo possa existir devem ser implementados procedimentos regulares para o seu controlo com base em conhecimentos científicos reconhecidos. Um aspecto que deve merecer a maior atenção é a limpeza de material de vidro quer quando é lavado manualmente quer quando submetido a lavagem automática. O grau limpeza do material deve ser proporcional à importância do teste pelo que uma avaliação deve ser feita da adequabilidade dos procedimentos em uso. A limpeza deve ser iniciada imediatamente após o teste, após a eliminação de restos de reagentes e conteúdos perigosos, de modo a evitar o ataque ao vidro e o depósito. Um excelente método de verificar se material está limpo é o da formação de um filme contínuo de água destilada em toda a superfície. No caso de uso de maquinaria, a validação da lavagem deve ser realizada de modo a estabelecer a concentração de detergentes, a sua eliminação total, a minimização do ataque ao vidro e alteração de volumes para além da verificação da adequabilidade da lavagem.

Relevante é a verificação feita ao funcionamento que deve ir para além da sua manutenção e calibração e mesmo da validação dos métodos analíticos. A qualificação de um equipamento passa por diversas fases:

Qualificação de projecto: respeitante às especificações do equipamento e à sua adequabilidade às tarefas planeadas. Esta qualificação está

Qualidade e Metrologia

subjacente à própria encomenda e pressupõe a própria qualificação do vendedor ainda que a responsabilidade final seja do utilizador.

Qualificação de instalação: realizada no momento da instalação, destina-se à verificação das especificações do equipamento e da sua correcta instalação. A aceitação do equipamento deve ser sempre precedida pela demonstração do cumprimento dos requisitos da encomenda. Esta fase é normalmente da responsabilidade do fornecedor.

Qualificação de operação: complementa a qualificação da instalação com a aplicação aos testes em uso no laboratório e verificação de que as especificações do equipamento se mantêm. Esta qualificação deve ser realizada antes da entrada em funcionamento regular do equipamento e inclui os testes de adequabilidade do método.

Qualificação de desempenho: inclui a manutenção e os testes de adequabilidade e representa a monitorização da operacionalidade do equipamento. O uso de cartas de controlo e outras ferramentas estatísticas passíveis de revelar eventuais alterações da capacidade do equipamento são essenciais para garantir a contínua qualidade dos resultados obtidos.

Num trabalho laboratorial existem sempre pontos que não são cobertos por uma norma específica e não podem ser previstos antecipadamente. Esse facto exige uma especial atenção nomeadamente quando estão em causa a segurança de pessoas e bens, a preservação ambiental e a fiabilidade dos resultados. Assim, para a correcta aplicação de normas específicas é fundamental uma boa formação de base nos princípios de boas práticas de laboratório, complementada por uma formação técnica continuada e uma cultura própria ao laboratório e à área de estudo em que se insere.

5. Bibliografia consultada
1. Code of Federal Regulations, parts 210 and 211; Food and Drug Administration (1994)
2. BPF / ISO9000 – le choix du référentiel de Qualité. José Carlos Marques; XVII Conférence Internationale des Industries de Procédés – Fédération Européenne du Génie Chimique, Paris (1995)
3. ISO 9000 History and backgrounds; Hong Kong Quality Assurance Association (1995)
4. The 1994 Revision of the ISO9000 series of standards; Hong Kong Quality Assurance Association (1995)
5. Revised Guides for Compliance Monitoring Procedures for Good Laboratory Practice (OCDE/GD (95) 66), Environment Monograph n° 110; OECD (1995)
6. Management of Research and Development Organizations. R.K. Jain and H.C. Triantis, Wiley-Interscience (1997)
7. OECD Principles of Good Laboratory Practice and Compliance Monitoring (ENV/MC/CHEM (98) 17); OECD, Chemicals Group and Management Committee (1998)
8. Quality Assurance of Pharmaceuticals: A compendium of guidelines and related materials, Volume 2, Good Manufacturing Practices and Inspection; WHO (1999)
9. Quality Assurance and GLP (ENV/JM/MONO (99) 20), consensus document; OECD (1999)
10. The application of the GLP Principles to short-term Studies (ENV/JM/MONO (99) 23, consensus document; OECD (1999)

11. Good Laboratory Practice and Current Good Manufacturing Practice, Ludwig Huber; Agilent Technologies (2000)
12. Good Laboratory Practice (GLP) Handbook; UNDP / World Bank / WHO, Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases (TDR) (2000)
13. NP EN ISO / IEC 17025 : 2000, Requisitos gerais de competência para laboratórios de ensaio e calibração; Instituto Português da Qualidade (2000)