

Edição em língua
portuguesa

Legislação

Índice

I *Actos cuja publicação é uma condição da sua aplicabilidade*

.....

II *Actos cuja publicação não é uma condição da sua aplicabilidade*

Conselho

86/346/CEE:

- ★ **Decisão do Conselho, de 25 de Junho de 1986, relativa à aceitação, em nome da Comunidade, do Acordo Europeu relativo ao Intercâmbio de Substâncias Terapêuticas de Origem Humana** 1
- Acordo Europeu relativo ao Intercâmbio de Substâncias Terapêuticas de Origem Humana** .. 2
- Protocolo ao Acordo Europeu relativo ao Intercâmbio de Substâncias Terapêuticas de Origem Humana** 4
- Protocolo Adicional ao Acordo Europeu relativo ao Intercâmbio de Substâncias Terapêuticas de Origem Humana** 29

86/347/CEE:

- ★ **Decisão do Conselho, de 25 de Junho de 1986, relativa à aceitação, em nome da Comunidade, do Acordo Europeu relativo ao Intercâmbio de Reagentes para a Determinação de Grupos Sanguíneos** 30
- Acordo Europeu relativo ao Intercâmbio de Reagentes para a Determinação de Grupos Sanguíneos** 31
- Protocolo ao Acordo Europeu relativo ao Intercâmbio de Reagentes para a Determinação de Grupos Sanguíneos** 33
- Protocolo Adicional ao Acordo Europeu relativo ao Intercâmbio de Reagentes para Determinação de Grupos Sanguíneos** 44

II

(Actos cuja publicação não é uma condição da sua aplicabilidade)

CONSELHO**DECISÃO DO CONSELHO**

de 25 de Junho de 1986

relativa à aceitação, em nome da Comunidade, do Acordo Europeu relativo ao Intercâmbio de Substâncias Terapêuticas de Origem Humana

(86/346/CEE)

O CONSELHO DAS COMUNIDADES EUROPEIAS,

Tendo em conta o Tratado que institui a Comunidade Económica Europeia,

Tendo em conta o parecer da Comissão,

Considerando que o Acordo Europeu relativo ao Intercâmbio de Substâncias Terapêuticas de Origem Humana, elaborado por iniciativa do Conselho da Europa, dispõe, no nº 1 do artigo 5º, que as Partes Contratantes tomarão todas as medidas necessárias para isentar de todos os direitos de importação as substâncias terapêuticas de origem humana que as outras Partes colocarem à sua disposição;

Considerando que qualquer derrogação à pauta aduaneira comum, quer seja autónoma ou convencional, é da exclusiva competência da Comunidade;

Considerando que a entrada em vigor do Protocolo Adicional ao Acordo que permite à Comunidade Económica Europeia tornar-se Parte Contratante no Acordo lhe permite exercer essa competência; que as derrogações previstas no Acordo foram já concedidas pela legislação comunitária em matéria de isenções aduaneiras;

Considerando que é conveniente que a Comunidade se torne desde já Parte Contratante no Acordo,

DECIDE:

Artigo 1º

É aceite em nome da Comunidade o Acordo Europeu relativo ao Intercâmbio de Substâncias Terapêuticas de Origem Humana.

O texto do Acordo encontra-se anexo à presente decisão.

Artigo 2º

O Presidente do Conselho está autorizado a designar as pessoas habilitadas a assinar o Acordo para o efeito de vincular a Comunidade.

Feito no Luxemburgo, em 25 de Junho de 1986.

Pelo Conselho
O Presidente
G. BRAKS

(TRADUÇÃO)

ACORDO EUROPEU**relativo ao intercâmbio de substâncias terapêuticas de origem humana**

OS GOVERNOS SIGNATÁRIOS, MEMBROS DO CONSELHO DA EUROPA,

Considerando que as substâncias terapêuticas de origem humana provêm, pela sua própria natureza, de um acto do doador humano e são, portanto, disponíveis apenas em quantidades limitadas;

Considerando que é altamente desejável que os países membros, num espírito de solidariedade europeia, se prestem assistência mútua no fornecimento dessas substâncias terapêuticas, caso a sua necessidade se faça sentir;

Considerando que essa assistência mútua só é possível se as propriedades e o emprego dessas substâncias terapêuticas estiverem sujeitas a regras estabelecidas em comum pelos países membros e se a importação das referidas substâncias beneficiar das facilidades e isenções necessárias,

ACORDARAM NO SEGUINTE:

Artigo 1º

Para efeitos de aplicação do presente Acordo, os termos «substâncias terapêuticas de origem humana» designam o sangue humano e seus derivados.

As disposições do presente Acordo podem ser alargadas a outras substâncias terapêuticas de origem humana mediante troca de cartas entre duas ou mais Partes Contratantes.

Artigo 2º

As Partes Contratantes comprometem-se, desde que disponham de reservas suficientes para as suas próprias necessidades, a colocar as substâncias terapêuticas de origem humana à disposição das outras Partes que delas tenham necessidade urgente, exigindo apenas o reembolso das despesas de colheita, preparação e de transporte dessas substâncias.

Artigo 3º

As substâncias de origem humana são colocadas à disposição das outras Partes Contratantes sob condição expressa de não darem lugar a qualquer benefício, de serem utilizadas apenas para fins medicinais e de serem entregues apenas a organismos designados pelos Governos interessados.

Artigo 4º

As Partes Contratantes garantem o respeito de todas as especificações relativas às propriedades das substâncias terapêuticas, assim como das normas referentes à sua etiquetagem, embalagem e expedição, tal como vêm definidas no Protocolo ao presente Acordo.

As Partes Contratantes respeitarão, por outro lado, as normas a que aderiram em matéria de normalização internacional neste âmbito.

Toda a expedição de substâncias terapêuticas será acompanhada de um certificado que ateste ter a mesma sido preparada em conformidade com as especificações do Protocolo. Esse certificado será estabelecido segundo o modelo constante do Anexo I do Protocolo.

O Protocolo e os seus anexos poderão ser alterados ou completados pelos Governos das Partes Contratantes.

Artigo 5º

As Partes Contratantes tomarão todas as medidas necessárias no sentido de isentar de todos os direitos de importação as substâncias terapêuticas colocadas à sua disposição pelas outras Partes.

Elas tomarão igualmente todas as medidas necessárias a assegurar, pela via mais directa, a rápida entrega dessas substâncias aos destinatários previstos no artigo 3º do presente Acordo.

Artigo 6º

As Partes Contratantes comunicarão reciprocamente, por intermédio do Secretário-geral do Conselho da Europa, a lista dos organismos autorizados a emitir o certificado previsto nos termos do artigo 4º do presente Acordo.

As Partes Contratantes comunicarão igualmente a lista dos organismos autorizados a proceder à distribuição das substâncias terapêuticas de origem humana importadas.

Artigo 7º

O presente Acordo está aberto à assinatura dos membros do Conselho da Europa que se podem tornar Partes dele mediante:

- a) Assinatura sem reservas quanto à ratificação;
- b) Assinatura com reservas quanto à ratificação, seguida de ratificação.

Os instrumentos de ratificação serão depositados junto do Secretário-geral do Conselho da Europa.

Artigo 8º

O presente Acordo entra em vigor no primeiro dia do mês seguinte à data em que, nos termos do disposto no artigo 7º, três membros do Conselho o tenham assinado sem reserva quanto à ratificação ou o tenham ratificado.

Para qualquer membro que o assine posteriormente sem reserva quanto à ratificação ou que o ratifique o Acordo entra em vigor no primeiro dia do mês seguinte à data dessa assinatura ou do depósito do instrumento de ratificação.

Artigo 9º

O Conselho de Ministros do Conselho da Europa pode convidar qualquer Estado não membro do Conselho a aderir ao presente Acordo. A adesão produzirá efeito a partir do primeiro dia do mês seguinte ao depósito do

instrumento de adesão junto do Secretário-geral do Conselho da Europa.

Artigo 10º

O Secretário-geral do Conselho da Europa notificará os membros do Conselho e Estados aderentes:

- a) Da data de entrada em vigor do presente Acordo e dos nomes dos membros que o tenham assinado sem reservas quanto à ratificação ou que o tenham ratificado;
- b) Do depósito de qualquer instrumento de adesão efectuado em aplicação do disposto no artigo 9º;
- c) De toda a notificação recebida em aplicação do disposto no artigo 11º e data em que esta produza efeito;
- d) De qualquer alteração do Protocolo e dos seus anexos, nos termos do parágrafo 4 do artigo 4º.

Artigo 11º

O presente Acordo permanecerá em vigor indefinidamente.

Qualquer Parte Contratante pode pôr fim, no que lhe diga respeito, à aplicação do presente Acordo, mediante pré-aviso de um ano para esse efeito, dirigido ao Secretário-geral do Conselho da Europa.

Em fé do que, os abaixo-assinados, devidamente autorizados para este efeito pelos seus respectivos Governos, assinaram o presente Acordo.

Feito em Paris, em 15 de Dezembro de 1958, em francês e inglês, fazendo ambos os textos igualmente fé, num único exemplar, que será depositado nos arquivos do Conselho da Europa. O Secretário-geral enviará uma cópia devidamente autenticada a todos os Governos signatários e aderentes.

PROTOCOLO AO ACORDO EUROPEU

relativo ao intercâmbio de substâncias terapêuticas de origem humana

PRIMEIRA PARTE

CONDIÇÕES GERAIS

A. ETIQUETAGEM

Cada recipiente ou acessório deve estar munido, antes da sua expedição, de uma etiqueta em inglês e francês estabelecida de acordo com o modelo correspondente que consta dos anexos 2 a 10 do presente Protocolo.

B. EMBALAGEM E EXPEDIÇÃO

O sangue humano total deve ser sempre expedido em embalagens que mantenham uma temperatura de 4 °C a 6 °C durante o período de transporte.

Esta condição não é exigida aos derivados incluídos no Protocolo.

C. PRODUTOS E ACESSÓRIOS

Os produtos e acessórios mencionados na Segunda Parte do presente Protocolo devem ser esterilizados, apirógenos e não tóxicos.

Recomenda-se que junto com a encomenda sigam os acessórios necessários à administração, assim como os solventes destinados aos produtos secos.

D. INOCUIDADE DOS EQUIPAMENTOS DE TRANSFUSÃO SANGUÍNEA EM MATÉRIA PLÁSTICA

Os equipamentos devem estar em conformidade com as disposições previstas no Anexo 11 do presente Protocolo.

SEGUNDA PARTE

CONDIÇÕES ESPECIAIS

1. SANGUE HUMANO TOTAL

O sangue humano total é o sangue que foi misturado com um anticoagulante apropriado após ter sido colhido de um indivíduo normal.

Não se efectua colheita de sangue de um indivíduo:

- a) Que se saiba (sofrer ou ter sofrido) de sífilis ou de hepatite;
ou
- b) Cujos testes sanguíneos de infecção sífilítica não tenham sido negativos;
ou
- c) Que não esteja isento de doença transmissível por transfusão sanguínea, desde que tal possa ser comprovado mediante simples exame médico e pelo estudo dos seus antecedentes.

O sangue é colhido assepticamente, através de um dispositivo tubular fechado e esterilizado, em recipiente esterilizado no qual a solução anticoagulante foi colocada antes da sua esterilização. O material utilizado deve ser apirógeno. Logo que terminada a colheita, o frasco é imediatamente fechado e arrefecido até uma temperatura entre 4 °C e 6 °C, não devendo ser posteriormente aberto até ao momento da sua administração.

O sangue é colhido sobre uma solução citrada ácida contendo glucose, não devendo ser adicionada nenhuma substância anti-séptica ou bacteriostática. O volume da solução anticoagulante não deve exceder 220 mililitros por litro de sangue humano total, e a concentração de hemoglobina não deve ser inferior a 97 gramas por litro.

Grupo Sanguíneo

O grupo sanguíneo do sistema AB0 deve ter sido determinado mediante exame dos glóbulos e do soro, e o grupo do sistema Rhésus (Rh) mediante exame dos glóbulos, utilizando-se uma amostra separada do sangue do dador. Sempre que exista uma técnica nacional, normalizada e recomendada, para determinação do grupo sanguíneo, deve a mesma ser utilizada.

O termo Rh negativo deve ser apenas utilizado quando provas específicas tenham revelado a ausência dos antígenos C, D, D^u e E. Todos os outros sangues devem ser classificados como Rh positivo.

O sangue objecto de intercâmbio nos termos do presente Acordo só será utilizado para transfusões em indivíduos pertencentes ao grupo AB0 correspondente.

Conservação

O sangue humano total é mantido num recipiente esterilizado, devidamente selado, de forma a estar ao abrigo dos micro-organismos, e conservado a uma temperatura entre 4 °C e 6 °C até à sua administração, excepto durante os períodos necessários ao seu exame e ao seu transporte a uma temperatura mais elevada, não devendo, no entanto, tais períodos exceder 30 minutos, após os quais o sangue deve ser imediatamente arrefecido até uma temperatura de 4 °C a 6 °C.

Etiquetagem

A etiqueta do recipiente deve fornecer todas as informações constantes da etiqueta modelo (Anexo 2). Para o grupo Rh deve-se especificar se é «Positivo» ou «Negativo», ou em abreviatura, «POS» ou «NEG».

1. b) CONCENTRADOS DE GLÓBULOS VERMELHOS HUMANOS

O concentrado de glóbulos vermelhos humanos é uma unidade de sangue humano total a que foi subtraída grande parte do plasma.

Tal concentrado contém todos os glóbulos vermelhos da unidade a partir da qual foi preparado, podendo os outros elementos celulares estar presentes ou ter sido parcialmente retirados.

O conteúdo líquido do concentrado é constituído quer por plasma residual, quer por uma solução artificial isotónica adequada, adicionada após a subtração do plasma. O volume ocupado pelos glóbulos vermelhos deve situar-se entre 65 % e 75 % do volume total do produto, mas, em caso de concentração mais elevada dos glóbulos vermelhos, a percentagem aproximada de eritrócitos em volume (hematócrito) deve constar da etiqueta.

As manipulações necessárias à preparação devem ser efectuadas assepticamente. As decantações devem ser efectuadas em circuito esterilizado, e sempre por compressão, não devendo ser adicionada qualquer substância antisséptica ou bacteriostática.

Grupo sanguíneo e conservação

O mesmo que para o sangue humano total.

Etiquetagem

A etiqueta do recipiente deve conter todas as informações constantes da etiqueta modelo (Anexo 2 A). Para o grupo Rh deve-se especificar se é «Positivo» ou «Negativo», ou em abreviatura «POS» ou «NEG». Se tiver sido adicionada qualquer solução artificial, a etiqueta deve também indicar o seu volume e a sua composição.

2. PLASMA HUMANO DESSECADO

O plasma humano dessecado é preparado por dessecação do líquido obtido através da centrifugação ou sedimentação do sangue humano total.

No decurso da preparação não deve ser adicionada nenhuma substância anti-séptica ou bacteriostática. O plasma humano dessecado obtém-se por liofilização ou por qualquer outro método que evite a desnaturação das proteínas. O produto seco deve ser facilmente solúvel numa quantidade de água igual ao volume do líquido a partir do qual ele foi preparado. A solução assim obtida não deve conter menos de 45 gramas de proteínas por litro e não deve apresentar nenhum sinal visível da existência de produtos de hemólise. O título das hemaglutininas não deve exceder 1 : 32.

Plasma humano dessecado preparado a partir de uma ou duas amostras de sangue

As amostras que revelem conter níveis perigosos de iso-hemolisinas determinados através de uma amostra de soro fresco ou hemaglutinina imune devem ser rejeitadas. Excepto se o plasma for misturado e congelado nas 48 horas seguintes à colheita do sangue, a esterilidade de cada unidade deve ser verificada através de uma cultura de, pelo menos, 10 mililitros.

Plasma humano dessecado preparado por mistura de mais de duas amostras

As misturas que contenham níveis perigosos de hemaglutininas imunes ou de iso-hemolisinas devem ser rejeitadas. Para evitar os efeitos nocivos dos produtos do desenvolvimento de bactérias no plasma, não será utilizada nenhuma amostra individual que apresente sinais de contaminação bacteriológica, e a esterilidade de cada mistura será controlada por meio de culturas não inferiores a 10 mililitros. Para reduzir o risco de transmissão de hepatite de inoculação, o plasma deve ser preparado a partir de misturas que não contenham mais de 12 amostras ou por qualquer outro método conhecido como fazendo diminuir igualmente este risco.

Solubilidade na água

Adicionar uma quantidade de água igual ao volume líquido a partir do qual a amostra foi preparada; a substância dissolve-se completamente em 10 minutos à temperatura de 15 °C a 20 °C.

Identificação

Dissolver uma determinada quantidade do produto num volume de água igual ao volume do líquido a partir do qual a mesma foi preparada; a solução é submetida aos seguintes testes:

- i) Testes de precipitação com anti-soros específicos que indicam se ela contém, apenas, proteínas plasmáticas humanas;
- ii) Adicionar a 1 mililitro uma quantidade adequada de trombina ou de cloreto de cálcio; a coagulação produz-se, o que pode ser acelerado por incubação a 37 °C.

Perda de massa por dessecação

A dessecação do plasma humano dessecado, em presença de anidrido fosfórico sob uma pressão não superior a 0,02 mm de mercúrio durante 24 horas, não deve provocar uma perda de peso superior a 0,5 %.

Esterilidade

O produto, após reconstituição, deve ser estéril quando examinado por um método bacteriológico adequado.

Conservação

O plasma humano dessecado deve ser conservado em atmosfera de azoto ou no vácuo, num recipiente estéril, selado de modo a eliminar micro-organismos e, tanto quanto possível, a humidade; deve estar protegido da luz e conservado a uma temperatura inferior a 20 °C.

Etiquetagem

A etiqueta do recipiente deve fornecer todas as informações constantes da etiqueta modelo (Anexo 3).

3. ALBUMINA HUMANA E SOLUÇÕES ESTÁVEIS DE PROTEÍNAS PLASMÁTICAS HUMANAS

A albumina humana e as soluções estáveis de proteínas plasmáticas humanas são preparados da proteína que constitui cerca de 60 % da massa das proteínas totais do plasma do sangue humano total.

O método de preparação utilizado deve ser de modo a permitir que o produto final satisfaça os registos mencionados mais adiante. Quer o produto final seja líquido quer seja seco, o preparado, após adição de um estabilizante adequado, deve ser aquecido, no estado líquido e no recipiente final a $60\text{ °C} \pm 0,5\text{ °C}$ durante 10 horas, a fim de desactivar o agente causador de hepatite de inoculação. Durante a preparação não deve ser adicionada qualquer substância anti-séptica ou bacteriostática.

Nas preparações de albumina humana pelo menos 95 % da massa de proteínas devem ser constituídos por albumina. Nas soluções estáveis de proteínas plasmáticas humanas pelo menos 85 % da massa de proteínas devem ser constituídos por albumina. Estes dois tipos de preparações não devem conter mais de 10 miligramas de imunoglobulina G/grama de produto.

Se o produto final for liofilizado deve conter, pelo menos, 950 miligramas de proteínas por grama de produto.

As soluções estáveis de proteínas plasmáticas humanas devem ter uma concentração de 45 a 50 gramas de proteínas totais por litro. Se a albumina humana estiver preparada sob a forma de solução ela deverá ter uma concentração de pelo menos 45 gramas em proteínas totais/litro.

Solubilidade do produto seco

Totalmente solúvel após a adição da quantidade de água indicada.

Estabilidade

A comparação dos valores de viscosidade e de turvação bem como a ultracentrifugação e a electroforese, efectuadas sobre as soluções, antes e depois do aquecimento, não devem relevar qualquer indício de desnaturação das proteínas dissolvidas. Após aquecimento a 57 °C e agitação mecânica

durante 6 horas, a esta temperatura, a solução deve apresentar-se totalmente isenta de partículas visíveis.

Identificação

- i) Os testes de precipitação por meio de anti-soros específicos indicam que os dois produtos contêm somente proteínas plasmáticas humanas;
- ii) A electroforese, praticada em migração livre, em condições aceitáveis e adequadas, mostra que a fracção de proteínas com a mobilidade do componente albumínico do plasma humano normal constitui, pelo menos, 95 % da massa para as preparações de albumina humana ou, pelo menos, 85 % para as soluções estáveis de proteínas plasmáticas humanas.

Teor e concentração de sódio

O teor de sódio da albumina humana pobre em sal não deve exceder 0,61 milimole de sódio/grama de albumina. Nos outros preparados de albumina humana e nas soluções estáveis de proteínas plasmáticas humanas, a concentração em sódio não deve ser superior a 0,15 mole por litro de solução ou de produto seco reconstituído.

Concentração de potássio

A concentração de potássio não deve exceder, na albumina humana e nas soluções estáveis de proteínas plasmáticas humanas, 2 milimoles por litro de solução ou de produto dessecado reconstituído.

Acidez

Medida a uma temperatura de 15 °C a 25 °C numa solução diluída num concentrado de 10 gramas de proteínas e 0,15 mole de cloreto de sódio por litro, o pH dos dois preparados deve ser de $6,8 \pm 0,2$.

Perda de massa por dessecação

Quando se trata de um preparado dessecado, a dessecação em presença de anidrido fosfórico sob uma pressão que não exceda 0,02 mm de mercúrio, durante 24 horas, não deve causar perda de peso superior a 0,5 %.

Esterilidade

O produto final, quando examinado através de uma técnica bacteriológica adequada, deve ser estéril.

Conservação

A albumina humana dessecada deve ser colocada em atmosfera de azoto ou no vácuo, em recipiente estéril, selado, de modo a excluir micro-organismos e humidade. Deve estar protegida da luz e conservada a uma temperatura inferior a 20 °C.

As soluções de albumina humana e as soluções estáveis de proteínas plasmáticas humanas devem ser conservadas em recipientes estéreis, selados, de modo a excluir micro-organismos. Devem ser protegidas da luz e conservadas à temperatura de 4 °C a 6 °C.

Etiquetagem

A etiqueta do recipiente deve fornecer todas as informações constantes da etiqueta modelo (Anexo 4). Para as soluções, a data de preparação é a data de aquecimento no recipiente final.

4. IMUNOGLOBULINA HUMANA NORMAL

A imunoglobulina humana normal é uma preparação de proteínas plasmáticas extraída do sangue humano total e que contém os anticorpos de um adulto normal. É obtida a partir da mistura do plasma líquido de, pelo menos, 1 000 dadores.

O processo de preparação deve ser de modo a que o produto satisfaça as condições prescritas mais adiante e a que o produto final não transmita a hepatite de inoculação. Além disso, o método de preparação deve ser de modo a que os anticorpos contidos no produto inicial estejam concentrados em quantidades adequada no produto final. O processo utilizado deve ser considerado, em relação a cada preparado, satisfatório a esse respeito, titulando os anticorpos correspondentes, pelo menos, a um vírus e a uma toxina bacteriana no produto inicial e no produto final. Serão escolhidos anticorpos para os quais existam métodos de titulação experimentados.

Durante a preparação, não deve ser adicionada nenhuma substância anti-séptica ou bacteriostática. A fim de conservar a esterilidade bacteriana e a estabilidade do produto final, pode acrescentar-se-lhe um conservante e um estabilizante adequados.

O produto final apresenta-se sob a forma, cuja concentração de imunoglobulina deve ser de 100 a 170 gramas por litro.

Identificação

- i) Os testes de precipitação com anti-soros específicos indicam que o produto contém apenas proteínas plasmáticas humanas;
- ii) A electroforese, praticada em migração livre em condições aceitáveis e adequadas, deve indicar que pelo menos 90 % da massa das proteínas têm a mobilidade do componente gama das globulinas do plasma humano normal.

Estabilidade

Não deve haver qualquer sinal visível de precipitação ou de turvação na solução final, antes e depois de ter sido aquecida a 37 °C durante 7 dias. É também recomendável efectuar controlos de ultra-

centrifugação para determinar a importância da degradação do produto em componentes de peso molecular mais reduzido. O método utilizado deve ser escolhido entre os aprovados pela autoridade nacional de controlo.

Acidez

O pH da solução final, medido a uma temperatura de 15 °C a 25 °C após diluição num concentrado de 10 gramas de proteínas por litro por meio de uma solução de 0,15 mole de cloreto de sódio por litro, deve ser de $6,8 \pm 0,4$.

Esterilização

O produto final deve ser estéril, quando examinado segundo um método bacteriológico adequado.

Conservação

As soluções de imunoglobulina humana serão conservadas em recipiente estéril, selado, de modo a excluir micro-organismos, ao abrigo da luz e a uma temperatura de 4 °C a 6 °C.

Etiquetagem

A etiqueta do recipiente deve fornecer todas as informações constantes da etiqueta modelo (Anexo 5). A data de preparação corresponde à data da introdução do produto no recipiente final.

5. IMUNOGLOBULINAS HUMANAS ESPECÍFICAS

As imunoglobulinas humanas específicas contêm anticorpos que correspondem a determinados agentes virais ou bacterianos. Por este motivo, estes produtos são preparados a partir de misturas de um número limitado de amostras.

Os requisitos adiante definidos aplicam-se às seguintes imunoglobulinas humanas específicas:

- imunoglobulina humana antitetânica,
- imunoglobulina humana antivacina.

Poderão ser preparadas outras imunoglobulinas humanas específicas. Se existir uma norma internacional, elas deverão ser controladas em função dessa norma e a sua actividade deverá ser expressa em unidades internacionais.

A imunoglobulina humana antivacina deve conter pelo menos 500 UI por ml de anticorpos antivacina, determinados por teste de neutralização sobre membrana cório-alantoide ou em cultura de tecidos. A imunoglobulina humana antitetânica deve conter pelo menos 50 UI por ml de antitoxina tetânica determinada por teste de neutralização em animal.

As imunoglobulinas humanas específicas devem, além disso, satisfazer os requisitos descritos no nº 4, Imunoglobulina humana normal.

Segundo a taxa da anticorpos, a concentração de imunoglobulina na solução final oscila entre 100 e 170 gramas por litro.

Etiquetagem

A etiqueta do recipiente deve fornecer todas as informações constantes da etiqueta modelo (Anexo 5). Além disso, a etiqueta deverá indicar a actividade expressa em unidades internacionais, nos mesmos termos do padrão internacional ou da preparação internacional de referência.

6. FIBRINÓGENO HUMANO DESSECADO

O fibrinógeno humano dessecado é uma preparação seca que contém o constituinte solúvel do plasma humano líquido que, após adição de trombina, se transforma em fibrina. O método de preparação utilizado deve ser tal que o produto final satisfaça as condições prescritas mais adiante e de modo a reduzir o risco de transmissão da hepatite de inoculação. As misturas de plasma utilizadas na preparação do fibrinógeno devem provir do menor número possível de amostras.

Durante a preparação, não deve ser acrescentada qualquer substância anti-séptica ou bacteriostática. O produto final deve ser liofilizado.

Solubilidade

O produto seco deve ser completamente solúvel após adição da quantidade de água prescrita. Nos 60 minutos que seguem a reconstituição, não deve produzir-se qualquer precipitação.

Identificação

- i) Os testes de precipitação com anti-soros específicos devem indicar que o produto contém apenas proteínas plasmáticas humanas;
- ii) O produto que acaba de ser reconstituído tem a propriedade de coagular com adição de trombina. Após adição de trombina a uma solução de fibrinógeno humano, cuja concentração foi igualada à do plasma normal fresco, a coagulação deve produzir-se num prazo que não exceda o dobro do tempo de coagulação do plasma normal fresco, após adição de trombina;
- iii) Proteína coagulável. Não deve ser coagulável pela trombina menos de 50 % da quantidade de proteínas totais.

Perda da massa por dessecação

A dessecação, em presença de anidrido fosfórico sob uma pressão não superior a 0,02 mm de mercúrio durante 24 horas, não deve provocar perda de peso superior a 0,5 %.

Esterilização

O produto final, após reconstituição, deve ser estéril, quando examinado por um método bacteriológico adequado.

Conservação

O fibrinógeno humano é colocado numa atmosfera de azoto ou no vácuo, num recipiente estéril, selado de modo a excluir micro-organismos e, tanto quanto possível, a humidade; esse recipiente é protegido da luz e conservado à temperatura recomendada.

Etiquetagem

A etiqueta do recipiente deve fornecer as informações constantes da etiqueta modelo (Anexo 6). A data de preparação é a data da dissolução final antes da liofilização.

7. FACTOR VIII DE COAGULAÇÃO HUMANO CONGELADO OU DESSECADO

I. Requisitos em relação aos dadores

O dador deve gozar de boa saúde e, em particular, encontrar-se isento de qualquer doença transmissível segundo os critérios adoptados para o plasma humano seco.

II. Requisitos em relação às preparações

Esterilidade e atoxicidade

O produto final deve ser estéril e apirógeno. Em caso de crioprecipitação em saco plástico, o produto não pode conter solventes orgânicos ou outras substâncias estranhas, presentes na mistura refrigerante. A passagem desses produtos através das paredes do saco plástico pode ser impedida, colocando-se este último num segundo invólucro impermeável durante o período de imersão. O risco de abertura do saco plástico durante a sua conservação no estado gelado pode ser reduzido mediante a colocação de cada saco numa caixa protectora.

Eritrócitos, leucócitos e plaquetas

As condições de centrifugação serão de modo a eliminar o mais rapidamente e tanto quanto possível os elementos morfológicos do sangue após a sua colheita.

Solubilidade

Da adição da quantidade indicada do solvente adequado, deve resultar a dissolução completa do produto dessecado em menos de 30 minutos à temperatura de 37 °C. Podem persistir

pequenos agregados de fibrinógeno facilmente dissociáveis.

Estabilidade

A preparação conservada a 20 °C não deve apresentar qualquer sinal de precipitação durante as três horas que se seguem à dissolução.

Actividade

A preparação reconstituída deverá conter a quantidade mínima indicada do factor VIII, a unidade correspondente à actividade de 1 mililitro de plasma fresco normal médio, sendo a actividade determinada por um método aprovado pela autoridade nacional competente.

Ausência de anticorpos irregulares e, se a preparação se destinar a pacientes de qualquer grupo AB0, uma titulação de anticorpos anti-A e anti-B não superior a 32.

Identificação

Os testes de precipitação com anti-soros específicos indicam que o produto contém apenas proteínas de plasma humano.

Perda de massa por dessecação

Se o produto final é liofilizado, a dessecação em presença de anidrido fosfórico sob uma pressão não superior a 0,02 mm de mercúrio durante 24 horas não deve provocar perda de peso superior a 1,5 %.

Conservação

O factor VIII humano deve ser conservado a uma temperatura inferior a -30 °C, para a preparação congelada, e inferior a 5 °C, para a preparação liofilizada, e protegido da luz. A preparação dessecada deve ser conservada em atmosfera de azoto ou no vácuo, em frasco estéril, rolhado de modo a excluir qualquer micro-organismo e, tanto quanto possível a humidade. O período de conservação não pode exceder 6 meses no estado congelado e um ano no estado dessecado, a menos que se tenha repetido o teste da actividade mínima exigida.

III. Apresentação

A etiqueta da preparação deve dar todas as informações constantes da etiqueta modelo (Anexo 7).

8. FACTOR IX DE COAGULAÇÃO HUMANO DESSECADO

I. Requisitos em relação aos dadores

O dador deve gozar de boa saúde e, em particular, estar isento de qualquer doença transmissível segundo os critérios adoptados para o plasma humano seco.

II. Requisitos em relação ao concentrado

Esterilização e atoxicidade

O produto final, experimentado segundo os métodos adequados, deve ser esterilizado, apirógeno e isento de efeitos indesejáveis sobre as vias respiratórias. A ausência de efeitos vaso-depressores deve ser testada no cão ou no gato.

Solubilidade

A adição da quantidade indicada do solvente deve provocar a dissolução completa em 10 minutos, à temperatura de 37 °C.

Actividade tromboplástica e ausência de trombina livre

O tempo de recalcificação do plasma normal, medido a 37 °C em presença de um volume igual de várias diluições do produto reconstituído, não pode ser inferior a 40 segundos. O produto reconstituído e adicionado de um volume igual de fibrinógeno (3 g/l) não pode coagular durante 6 horas à temperatura de 37 °C.

Actividade

A preparação reconstituída conterá a quantidade mínima indicada do factor IX, correspondendo 1 unidade à actividade de 1 mililitro de plasma fresco normal médio, actividade medida por um método aprovado pela autoridade nacional competente.

Rendimento e estabilidade in vivo

O método de preparação deve ser de modo a que a administração intravenosa rápida de uma dose de 50 unidades/kg de peso do corpo, de diversos lotes do produto em vários indivíduos, provoque, na ausência de inibidor específico e em condições basais, uma elevação média, decorridos 15 minutos, de, pelo menos, 300 unidades/litro de plasma e a persistência, após 24 horas, de uma elevação média de pelo menos 60 unidades/litro de plasma.

Identificação

Os testes de precipitação com anti-soros específicos indicam que o produto contém unicamente proteínas plasmáticas humanas.

Perda de massa por dessecação

A dessecação em presença de anidrido fosfórico, sob uma pressão não superior a 0,02 mm de mercúrio durante 24 horas, não deve provocar perda de peso superior a 1,5 %.

Conservação

As preparações devem ser conservadas, dessecadas, a uma temperatura inferior a 5 °C. O

período de conservação não deve exceder 2 anos, a menos que se tenha repetido o teste da actividade do preparado.

III. Apresentação

A etiqueta do preparado deve fornecer todas as indicações constantes da etiqueta modelo (Anexo 8).

ANEXO 1 AO PROTOCOLO

CONSELHO DA EUROPA

ACORDO EUROPEU RELATIVO AO INTERCÂMBIO DE SUBSTÂNCIAS TERAPÊUTICAS DE ORIGEM HUMANA

CERTIFICADO

(Artigo 4º)

A NÃO SEPARAR DA REMESSA

..... 19
(local) (data)

Número de volumes

O abaixo-assinado declara que a remessa indicada na margem

.....

.....

Designação

preparada sob a responsabilidade de

.....

.....

.....

.....

Nº dos lotes

organismo referido no artigo 6º do Acordo, está conforme com as especificações do Protocolo ao Acordo e pode ser entregue imediatamente ao destinatário

.....

(nome e local)

.....

.....

.....
(carimbo) (assinatura) (título)

**ANEXO 2 AO PROTOCOLO
CONSELHO DA EUROPA**

**ACORDO EUROPEU RELATIVO AO INTERCÂMBIO
DE SUBSTÂNCIAS TERAPÊUTICAS DE ORIGEM HUMANA**

- 1. Nome e endereço do produtor:
- 2. Sangue humano total:
- 3. Número de referência:
- 4. Grupo sanguíneo:
- 5. Grupo Rh:
- 6. ml de solução anticoagulante.
..... g de glucose/l.
..... mole de citrato de dissódio/l.
..... ml de sangue.
- 7. Título de Iso-hemolisinas (não determinado):
- 8. Data da colheita:
- Válido até:

- 9. Conservar a 4°C-6°C.
- 10. Não utilizar caso exista qualquer sinal visível de alteração.

ANEXO 3 AO PROTOCOLO

CONSELHO DA EUROPA

**ACORDO EUROPEU RELATIVO AO INTERCÂMBIO
DE SUBSTÂNCIAS TERAPÊUTICAS DE ORIGEM HUMANA**

1. Nome e endereço do produtor:
.....
2. Plasma humano dessecado:
3. Número de referência:
4. Reconstituir com ml de água destilada, estéril e apirógena.
5. O plasma reconstituído contém:
..... g (glucose/l),
..... mole (citrato de dissódio/l),
..... g/l concentração de proteínas (mínima).
6. Número de colheitas individuais na mistura:
7. Data da preparação:
- Válido até:

- | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ol style="list-style-type: none">8. Proteger da luz e conservar a uma temperatura inferior a 20°C.9. A utilizar imediatamente após a reconstituição. |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

ANEXO 4 AO PROTOCOLO

CONSELHO DA EUROPA

ACORDO EUROPEU RELATIVO AO INTERCÂMBIO
DE SUBSTÂNCIAS TERAPÊUTICAS DE ORIGEM HUMANA

1. Nome e endereço do produtor:
 2. Albumina humana dessecada:
 3. Número do lote:
 4. Albumina: g.
Estabilizante: natureza, g/l (em solução reconstituída).
Sódio: mmol/g (de albumina).
 5. Data de preparação:
 - Válido até:
 6. Reconstituir com ml de água destilada, estéril e apirógena.
7. Proteger da luz e conservar a uma temperatura inferior a 20°C.
 8. A utilizar imediatamente após a reconstituição.

ANEXO 4 (continuação 1)

CONSELHO DA EUROPA

ACORDO EUROPEU RELATIVO AO INTERCÂMBIO
DE SUBSTÂNCIAS TERAPÊUTICAS DE ORIGEM HUMANA

- 1. Nome endereço do produtor:
-
- 2. Solução de albumina humana:
- 3. Número do lote:
- 4. Albumina: g/l.
Estabilizante: natureza, g/l.
Sódio: mmol/g (de albumina).
- 5. Data de preparação:
- Válido até:

- 6. Proteger da luz e conservar a 4°C—6°C.
- 7. Utilizar somente se o líquido estiver claro e sem depósito.

ANEXO 4 (continuação 2)

CONSELHO DA EUROPA

ACORDO EUROPEU RELATIVO AO INTERCÂMBIO
DE SUBSTÂNCIAS TERAPÊUTICAS DE ORIGEM HUMANA

1. Nome e endereço do produtor:

.....

2. Solução estável de proteínas plasmáticas humanas: ml.

3. Número do lote:

4. Albumina: g/l.

Estabilizante: natureza:, g/l.

Sódio: mmol/l.

5. Data de preparação:

Válido até:

6. Proteger da luz e conservar a 4°C—6°C.

7. Utilizar somente se o líquido estiver claro e sem depósito.

ANEXO 5 AO PROTOCOLO

CONSELHO DA EUROPA

ACORDO EUROPEU RELATIVO AO INTERCÂMBIO
DE SUBSTÂNCIAS TERAPÊUTICAS DE ORIGEM HUMANA

- 1. Nome e endereço do produtor:
-
- 2. Imunoglobulina humana normal:
- 3. Número do lote:
- 4. Proteínas totais: g/l.
- Outras substâncias adicionadas: natureza, g/l.
- Volume total: ml.
- 5. Data de preparação:
- Válido até:

- 6. Proteger da luz e conservar a 4°C—6°C.
- 7. Não injectar por via intravenosa.

ANEXO 6 AO PROTOCOLO
CONSELHO DA EUROPA

ACORDO EUROPEU RELATIVO AO INTERCÂMBIO
DE SUBSTÂNCIAS TERAPÊUTICAS DE ORIGEM HUMANA

- 1. Nome e endereço do produtor:
.....
- 2. Fibrinógeno humano dessecado:
- 3. Número do lote:
- 4. Proteína coagulável: g.
Outras substâncias adicionadas: natureza, g/l da solução reconstituída.
- 5. Data de preparação:
Válido até:
- 6. Reconstituir com ml de água destilada, estéril e apirógena.
- 7. Número de colheitas individuais na mistura

<ul style="list-style-type: none">8. Proteger da luz e conservar a uma temperatura inferior a 20°C.9. Injectar imediatamente após a reconstituição.

**ANEXO 7 AO PROTOCOLO
CONSELHO DA EUROPA**

**ACORDO EUROPEU RELATIVO AO INTERCÂMBIO
DE SUBSTÂNCIAS TERAPÊUTICAS DE ORIGEM HUMANA**

- 1. Nome e endereço do produtor:
-
- 2. Factor VIII de coagulação humano congelado ou
Factor VIII de coagulação humano dessecado:

Método de preparação:
- 3. Número do lote:
- 4. Quantidade mínima de factor VIII, quantidade de proteínas totais, natureza e quantidade de qual-
quer substância adicionada:
-
- 5. Natureza e volume do solvente:
- 6. Número de dadores por lote:

7. Título das hemaglutininas não superior a I : 32 ou Grupo sanguíneo AB0:

- 8. Data de preparação:
- 9. Válido até:

10. Proteger da luz e conservar, congelado, a uma temperatura inferior a -30°C ou, dessecado, a uma temperatura inferior a 5°C.

11. Após reconstituição do produto, injectar imediatamente por via intravenosa ou, o mais tardar, após 3 horas de conservação a 20°C.

ANEXO 8 AO PROTOCOLO

CONSELHO DA EUROPA

**ACORDO EUROPEU RELATIVO AO INTERCÂMBIO DE SUBSTÂNCIAS
TERAPÊUTICAS DE ORIGEM HUMANA**

- 1. Nome e endereço do produtor:
-
- 2. Factor IX de coagulação humano dessecado:
- Outros factores de coagulação presentes:
- Método de preparação:
- 3. Número de lote:
- 4. Quantidade mínima de factor IX, quantidade de proteínas totais, natureza e quantidade de qual-
quer substância adicionada:
-
- 5. Natureza e volume do solvente:
- 6. Número de dadores por lote:
- 7. Data de preparação:
- 8. Válido até:

- 9. Proteger da luz e conservar a uma temperatura inferior a 5°C.
- 10. Após reconstituição do produto, injectar imediatamente por via intravenosa.

ANEXO 9 AO PROTOCOLO

CONSELHO DA EUROPA

**ACORDO EUROPEU RELATIVO À TROCA DE SUBSTÂNCIAS TERAPÊUTICAS
DE ORIGEM HUMANA**

1. Nome e endereço do produtor:

2. Água destilada, estéril e apirógena:

Para a reconstituição de plasma humano dessecado,
de albumina humana dessecada,
de fibrinógeno humano dessecado, ou
de factores humanos VIII e IX, de coagulação, dessecados. ...

3. Quantidade ml.

ANEXO 10 AO PROTOCOLO

CONSELHO DA EUROPA

ACORDO EUROPEU RELATIVO AO INTERCÂMBIO
DE SUBSTÂNCIAS TERAPÊUTICAS DE ORIGEM HUMANA

1. Nome e endereço do produtor:

.....

2. Dispositivo de injeção:

Dispositivo para a administração de sangue humano total, de plasma humano dessecado reconstituído, de albumina humana, de soluções estáveis de proteínas plasmáticas humanas, de fibrinógeno humano, de factor VIII de coagulação, de origem humana, congelado ou dessecado, ou de factor IX de coagulação, de origem humana, dessecado.

—

ANEXO 11 DO PROTOCOLO

CONSELHO DA EUROPA

ACORDO EUROPEU RELATIVO AO INTERCÂMBIO DE SUBSTÂNCIAS TERAPÊUTICAS DE ORIGEM HUMANA

INOCUIDADE DO EQUIPAMENTO DE TRANSFUSÃO DE SANGUE EM MATÉRIA PLÁSTICA

I. ENSAIOS QUÍMICOS

Os ensaios destinam-se a ser efectuados com equipamento de transfusão de sangue em matéria plástica. Este equipamento é constituído por duas categorias principais:

1. Recipientes em matéria plástica destinados à colecta, à separação e à conservação do sangue e dos produtos do sangue;
2. Equipamento em matéria plástica para a colheita e a administração do sangue.

O material será submetido aos ensaios depois de ter sido esterilizado de acordo com o método a utilizar na esterilização final do equipamento. Esse material incluirá:

1. A matéria plástica utilizada para fabricar os recipientes;
2. Os tubos existentes nos recipientes;
3. O equipamento de colheita e administração do sangue.

Os recipientes devem ser submetidos aos ensaios antes do seu enchimento com a solução anticoagulante. Todavia, se os ensaios forem efectuados com recipientes cheios de solução anticoagulante, os ensaios-limite à própria solução anticoagulante, prescritos no Capítulo III, devem ser tomados em conta, aquando da avaliação dos resultados dos ensaios aos quais o recipiente foi submetido.

O fabricante do equipamento de transfusão deve revelar às autoridades sanitárias competentes a fórmula pormenorizada das matérias plásticas e de qualquer outra substância utilizada no fabrico do equipamento bem como indicar a origem dos compostos que entram no fabrico da ou das matérias, o seu método de fabrico (ou, em vez disso, os números de referência dos compostos), os pormenores dos métodos de fabrico do equipamento, a natureza de quaisquer aditivos ou adesivos usados no processo de produção, bem como o método de esterilização. Não poderá ser feita qualquer alteração aos elementos acima referidos sem que seja, previamente, comunicada à autoridade sanitária competente e por ela aprovada.

Cada lote de matéria-prima utilizada no fabrico do equipamento é identificado por um número que será dado pelo fabricante juntamente com os números de identificação de todos os lotes de equipamento de transfusão fabricados a partir desta matéria-prima e com os resultados de todas as análises às quais eles foram submetidos.

Devem ser tomadas todas as precauções possíveis para diminuir os riscos de contaminação em cada fase do fabrico.

A. Preparação do extracto e da substância-testemunho

- a) Para realizar um ensaio completo tal como a seguir se descreve, utilizam-se 1 250 cm² de matéria plástica (superfície total das duas faces de uma amostra constituída por uma folha de matéria plástica, medindo cada face 625 cm²). A amostra, que não tem qualquer indicação escrita ou etiqueta, deve ser cortada em pedaços de 10 cm² no máximo.

O comprimento (L) dos tubos em cm, é calculado como se segue:

$$L = \frac{1\ 250}{3,14 (D_1 + D_2)}$$

D₁ = diâmetro interior em cm,

D₂ = diâmetro exterior em cm.

Os tubos devem ser cortados no sentido do comprimento, em secções de cerca de 10 cm. Para a extracção utilizam-se 10 ml de água por 50 cm².

- b) Os pedaços de película ou de tubo de matéria plástica devem ser introduzidos num recipiente de vidro de borossilicato com 250 ml de água destilada, apirógena, proveniente de um alambique eficaz com superfícies de condensação e tubos de captação em vidro⁽¹⁾. A abertura do recipiente é recoberta com um copo de boca larga em posição invertida e o recipiente é, então, aquecido a vapor saturado a 110 °C, durante 30 minutos (em autoclave) e rapidamente arrefecido à temperatura ambiente, sendo o volume elevado a 250 ml por adição de água destilada, apirógena. Uma possível aderência ligeira entre as amostras de matéria plástica não deve ser considerada importante.

Em vez de serem aquecidas em autoclave, as matérias plásticas sensíveis ao calor podem ser aquecidas a 70 °, durante 72 horas.

É preparada uma solução-testemunho correspondente sem as matérias plásticas.

⁽¹⁾ Se as matérias plásticas tiverem estado em contacto com uma solução anticoagulante, os pedaços devem, primeiro, ser introduzidos num recipiente semelhante contendo água destilada fria (100 ml), o qual deve ser agitado várias vezes. Esta operação deve ser repetida mais uma vez.

B. Ensaio sobre o extracto**1. Matérias oxidáveis**

A 20 ml de extracto, contidos num frasco Erlenmeyer de vidro de borosilicato, adicionar 20 ml de solução de 2 milimoles de permanganato de potássio por litro e 1,0 ml de ácido sulfúrico de 1 mole por litro e deixar ferver a mistura durante 3 minutos. Arrefecer a solução rapidamente e adicionar 100 mg de iodeto de potássio e 5 gotas de solução de amido. Titular com uma solução contendo 10 milimoles de tiosulfato de sódio por litro efectuando uma titulação paralela com a solução-testemunho. A diferença entre a quantidade de tiosulfato utilizada nas duas titulações não ultrapassa 2,00 ml de uma solução de 10 milimoles de tiosulfato de sódio por litro.

2. Cloreto

O extracto é submetido a um ensaio-limite próprio para os cloretos correspondendo a um máximo de 11,2 µmoles de cloreto por litro.

3. Amoníaco

O extracto é submetido a um ensaio-limite próprio para o amoníaco correspondendo a um máximo de 120 µmole de NH₃ por litro.

4. Ácido fosfórico-fosfato

O extracto é submetido ao ensaio-limite dos fosfatos.

Ensaio-limite dos fosfatos

Fazer evaporar 25 ml do extracto quase a seco num balão Kjeldahl, arrefecer o resíduo, adicionar 2 gotas de ácido sulfúrico e 1 ml de ácido nítrico, aquecer a mistura até à libertação de vapores brancos e arrefecer. Adicionar uma gota de ácido perclórico e aquecer lentamente durante uma meia hora. Arrefecer o resíduo e adicionar água para obter 25 ml. Transvasar 10 ml da solução para um balão de titulação de 25 ml, adicionar 8 ml de solução de molibdato de amónio-ácido sulfúrico e 2 ml de uma solução de ácido ascórbico recentemente preparada, com uma concentração de 100 g/l. Aquecer em banho-maria a 50 °C durante 30 minutos, arrefecer a mistura e diluí-la até obter 25 ml. A coloração verde ou branca da solução não é mais intensa do que a que se obtém tratando 25 ml da solução-testemunho do mesmo modo.

5. Reacção

10 ml do extracto não tomam uma coloração vermelha com a adição de duas gotas de solução de fenoftaleína e não exigem mais de 0,4 ml de solução de 10 milimoles de hidróxido de sódio por litro para dar uma coloração vermelha. Após eliminação desta coloração por adição de 0,8 ml de solução de 10 milimoles de ácido clorídrico por litro, a adição de 5 gotas de solução de vermelho de metilo produz uma coloração vermelha ou vermelho-alaranjada.

6. Resíduo na evaporação

Evaporar 100 ml do extracto a seco em banho-maria e secar a 105°C até obter um peso constante. O resíduo não pesa mais do que 5,0 mg.

7. Limpidez e cor

O extracto, observando através de uma espessura de 5 cm, é límpido e incolor quando comparado com a solução-testemunho.

8. Sabor e cheiro

Comparado com a solução-testemunho, o extracto é inodoro e insípido.

9. Elementos especiais

O extracto é submetido aos ensaios-limite adequados para:

- i) Qualquer dos elementos seguintes: arsénico, cromo, cobre, chumbo, silício, prata e estanho, correspondendo a 1,0 µg/g;
- ii) O cádmio correspondente a 0,1 µg/g.

10. Resíduo na incineração

1,0 g de matérias plásticas incinerado a peso constante não deve deixar um resíduo superior a 1 mg.

11. Metais pesados

Dissolver o resíduo na incineração numa quantidade mínima de solução de 2 moles de ácido clorídrico por litro, aquecendo se necessário. Efectuar um ensaio-limite próprio para os metais pesados. A matéria plástica obedece a um limite que não ultrapassa 5 microgramas por grama calculada como Pb.

II. ANÁLISES BIOLÓGICAS

1. O estudo de um excesso de toxicidade será efectuado aquando da análise inicial das formulações das matérias plásticas destinadas ao fabrico dos frascos e dos dispositivos de colheita e de injeção, utilizando o extracto A, e para cada novo lote de matérias de formulação aprovada, utilizando o extracto B, segundo o processo prescrito na farmacopeia nacional ou qualquer outro método aprovado pela autoridade nacional encarregada do controlo (a composição dos extractos A e B é indicada na nota abaixo apresentada).

2. O controlo da apirogenia será efectuado aquando da análise inicial das formulações das matérias plásticas destinadas ao fabrico dos frascos e dos dispositivos de colheita e de administração, utilizando o extracto A e, para cada novo lote de matérias da fórmula aprovada, utilizando o extracto C; aquando do controlo normal de rotina dos frascos e dos dispositivos de colheita e de injeção, utilizando o extracto C, de acordo com o procedimento prescrito na farmacopeia nacional ou qualquer outro método aprovado pela autoridade nacional encarregada do controlo.

A incidência dos controlos de apirogenia, utilizando o extracto C, será determinada pela autoridade nacional encarregada do controlo.

(A composição dos extractos A e C é indicada na nota abaixo.)

3. A análise dos efeitos hemolíticos num sistema tamponado será efectuada aquando da análise inicial das formulações das matérias plásticas destinadas ao fabrico dos recipientes e do equipamento para a colheita e administração do sangue e incidirá sobre cada novo lote de matéria que

corresponda às formulações aprovadas, utilizando o extracto descrito atrás em I.A. (Para o método e os limites aceitáveis, ver o apêndice ao presente anexo.)

- Um ensaio de sobrevivência in vivo dos glóbulos vermelhos será efectuado aquando da análise inicial das formulações das matérias plásticas destinadas ao fabrico dos recipientes para sangue. Se for feita qualquer alteração à formulação acordada, o ensaio será repetido. (Ver os métodos propostos e os limites aceitáveis que constam do apêndice ao presente anexo.)

Nota

Extracto A:

adicionar ao extracto acima descrito em I.A cloreto de sódio apirógeno até à obtenção final de uma concentração de 9 gramas de cloreto de sódio por litro.

Extracto B:

Dispositivo de transfusão: encher o dispositivo de transfusão tão completamente quanto possível de uma solução estéril e apirógena de 9 gramas de cloreto de sódio por litro, fixar as extremidades e imergir completamente o dispositivo assim cheio, durante uma hora, em água mantida a 85°C. Recolher o conteúdo do dispositivo.

Recipiente em matéria plástica: se o recipiente estiver cheio de uma solução anticoagulante, convém esvaziá-lo e enxaguá-lo duas vezes com 250 ml de água destilada estéril e apirógena a uma temperatura de 20°C. Encher o recipiente com 100 ml de solução estéril e apirógena de 9,0 gramas de cloreto de sódio por litro, fechá-lo cuidadosamente e imergi-lo durante uma hora em posição horizontal em água mantida a 85°C. Recolher o conteúdo do recipiente.

Extracto C:

Dispositivo de transfusão: fazer passar 40 ml de solução de cloreto de sódio estéril e apirógeno com uma concentração de 9,0 gramas por litro, à temperatura ambiente, através de 10 dispositivos de transfusão, pelo menos, à razão de cerca de 10 ml por minuto e recolher o efluente. Analisar a solução obtida.

Recipientes em matéria plástica: esvaziar o recipiente; passar 100 ml de solução estéril e apirógena contendo 9,0 gramas de cloreto de sódio por litro à temperatura ambiente através dos tubos de recolha de, pelo menos, quatro recipientes em matéria plástica, deixar repousar nos recipientes durante 10 minutos e recolher o efluente por evacuação através dos tubos de transferência.

Recipiente em matéria plástica contendo um anticoagulante (ver Número III).

III. REQUISITOS RELATIVOS À SOLUÇÃO ANTICOAGULANTE CONTIDA NOS RECIPIENTES EM MATÉRIA PLÁSTICA

Cada recipiente deve conter a quantidade de solução anticoagulante especificada na etiqueta para o volume de sangue a recolher; a fórmula dessa solução deve ser a indicada na etiqueta para o referido volume de sangue.

A solução anticoagulante e/ou os produtos que entram na sua preparação devem satisfazer os requisitos da farmacopeia nacional do país em questão.

A solução anticoagulante deve satisfazer os requisitos da farmacopeia nacional do país em questão relativamente aos limites para os metais pesados, à ausência de partículas, à inocuidade e à apirogenia.

APÊNDICE

ANÁLISE BIOLÓGICA: LIMITES E MÉTODOS

A. Análise relativa ao controlo da toxicidade

(Ver II, 1 do anexo acima):
limite prescrito na farmacopeia nacional.

-mãe pura. O valor da hemólise em % é calculado da seguinte forma:

$$\frac{E_{\text{exp}} \times 100}{E_{100\%}}$$

B. Análise relativa ao controlo de apirogenia

(Ver II, 2 do anexo acima):
limite prescrito na farmacopeia nacional.

donde

$E_{100\%}$ = extinção para uma solução de uma concentração de 1,0 grama de cloreto de sódio por litro,

C. Análise dos efeitos hemolíticos num sistema tamponado

(Ver II, 3 do anexo acima):

E_{exp} = extinção para as soluções de uma concentração de 4,0 e 5,0 gramas de cloreto de sódio por litro, respectivamente.

a) Limite:

Uma solução salina equivalente a uma solução que contenha 5,0 gramas de cloreto de sódio por litro não deve dar origem a um valor de hemólise superior a 10% e uma solução salina de 4,0 gramas de cloreto de sódio por litro não deve diferir em mais de 10% do valor de hemólise obtido pela solução-testemunha correspondente.

Solução tampão-mãe para medir a taxa de hemólise

90,0 g de cloreto de sódio, 13,7 g de fosfato dissódico anidro e 1,90 g de fosfato monossódico anidro são diluídos em água destilada, atingindo o volume de 1000,0 ml.

b) Método:

A partir da solução tampão-mãe para hemólise preparam-se três soluções: 30 ml da solução-mãe e 10 ml de água (solução a_0), 30 ml da solução — mãe e 20 ml de água (solução b_0) e 15 ml da solução — mãe e 85 ml de água (solução c_0).

D. Ensaio de sobrevivência in vivo dos glóbulos vermelhos

(Ver II, 4 do anexo anterior):

a) Limite:

Pelo menos 70% dos glóbulos vermelhos do sangue humano total em presença de uma solução anticoagulante ACD, após uma conservação de 21 dias a 4°C—6°C sobreviverão 24 horas após a transfusão. Isto pode ser determinado de acordo com um dos métodos propostos na alínea b) seguinte:

b) Métodos propostos:

Introduz-se 1,40 ml de extracto em três tubos de centrifugação (1,2 e 3). No tubo 1 adicionam-se 0,10 ml de solução a_0 , no tubo 2, 0,10 ml de solução b_0 e no tubo 3, 0,10 ml de solução c_0 ; obtêm-se, pois, soluções salinas correspondentes a uma concentração de 5,0 (tubo 1), de 4,0 (tubo 2) e de 1,0 gramas de cloreto de sódio por litro (tubo 3) no que se refere à acção osmótica do electrólito; adicionam-se a cada tubo 20 µl de sangue humano heparinizado, fresco e bem homogeneizado. Os tubos são colocados em banho-maria a 30° C ($\pm 1^\circ$ C) durante 40 minutos. Depois, preparam-se três soluções contendo 3,0 ml de a_0 e 12,0 ml de água (solução a_1); 4,0 ml de b_0 e 11,0 ml de água (solução b_1) e 4,75 ml de c_0 e 10,25 ml de água (solução c_1).

No tubo 1 introduz-se 1,50 ml de a_1 , no tubo 2, 1,50 ml de b_1 e no tubo 3, 1,50 ml de c_1 . Os tubos são, então, centrifugados durante 5 minutos a 2 000 e 2 500 t. p. m. numa centrifugadora *swing-out*. Simultaneamente, são preparadas para cada concentração soluções de controlo nas quais o extracto é substituído por água.

É avaliada a extinção a 540 nm devida à camada líquida. Como referência utiliza-se a solução tampão-

1. ISO/TC/76/WGD/3, App. E.

2. Ashby Technique — Ashby, W. The determination of the length of life of transfused blood corpuscles in man.

J. Exp. Med. 29: 267—82, 1919.

Young, L. E., Platzer, R. F. and Rafferty, J. A., Differential agglutination of human erythrocytes.

J. Lab. Clin. Med. 32: 489—501, 1947.

3. The Gibson-Scheitlin method-Gibson, J. G. and Scheitlin, W. A. A method employing radio-active chromium for assaying the viability of human erythrocytes returned to the circulation after refrigerated storage.

J. Lab. Clin. Med. 46: 679—88, 1955.

4. The Strumia method — Strumia, M. M., Taylor, L. Sample A. B., Colwell, L. S. and Dugan, A. Uses and

limitations of survival studies of erythrocytes tagged with Cr 51.

Blood 10: 429—40, 1955.

5. Cr⁵¹—I¹²⁵ technique — Button, L. N., Gibson, J. G. and Walter, C. W. Simultaneous determination of the

volume of red cells and plasma for survival studies of stored blood.

Transfusion 5: 143—148, 1965.

6. Recommended Method for Radioisotope Red Cell Survival Studies Brit. J. Haemat. 21, 241, 1971.

Feito em Estrasburgo, em 19 de Abril de 1982.

Franz ARASEK
Secretário-geral

Cópia autenticada do exemplar original único em línguas francesa e inglesa, depositado nos Arquivos do Conselho da Europa.

Erik HARREMOES
Director dos Assuntos Jurídicos do Conselho da Europa

PROTOCOLO ADICIONAL AO ACORDO EUROPEU
relativo ao intercâmbio de substâncias terapêuticas de origem humana

OS ESTADOS-MEMBROS DO CONSELHO DA EUROPA,

Partes Contratantes no Acordo Europeu de 15 de Dezembro de 1958 relativo ao Intercâmbio de Substâncias Terapêuticas de Origem Humana (a seguir designado «o Acordo»),

Tendo em conta o disposto no n.º 1 do artigo 5.º do Acordo, nos termos do qual «As Partes Contratantes tomarão as medidas necessárias no sentido de isentar de todos os direitos de importação as substâncias terapêuticas colocadas à sua disposição pelas outras Partes»;

Considerando que, no que respeita aos Estados-membros da Comunidade Económica Europeia, o compromisso de concessão dessa isenção é da competência da Comunidade, que dispõe dos poderes necessários para esse efeito por força do Tratado que a institui;

Considerando, portanto, que, para efeitos de aplicação do n.º 1 do artigo 5.º do Acordo, é necessário que a Comunidade Económica Europeia nele possa ser Parte Contratante,

ACORDARAM NO SEGUINTE:

Artigo 1.º

A Comunidade Económica Europeia pode tornar-se Parte Contratante no Acordo mediante assinatura do mesmo. O Acordo entrará em vigor, no que respeita à Comunidade, no primeiro dia do mês seguinte à assinatura.

Artigo 2.º

1. O presente Protocolo Adicional fica aberto à aceitação das Partes Contratantes no Acordo, e entrará em vigor no primeiro dia do mês seguinte à data em que a última das Partes Contratantes tiver depositado o seu instrumento de aceitação junto do Secretário-geral do Conselho da Europa.

2. Contudo, este Protocolo Adicional entrará em vigor no termo de um período de dois anos a contar da data em que o mesmo foi aberto à aceitação, salvo se uma das Partes Contratantes tiver notificado qualquer objecção à sua entrada em vigor. Quando tal objecção tiver sido notificada, aplica-se o n.º 1 deste artigo.

Artigo 3.º

A partir da data da sua entrada em vigor, o presente Protocolo Adicional fará parte integrante do Acordo. A partir dessa data, nenhum Estado se pode tornar Parte Contratante no Acordo sem que, simultaneamente, se torne Parte Contratante do Protocolo Adicional.

Artigo 4.º

O Secretário-geral do Conselho da Europa notificará os Estados-membros do Conselho da Europa, qualquer Estado que tenha aderido ao Acordo e a Comunidade Económica Europeia de qualquer aceitação ou objecção na acepção do artigo 2.º, assim como da data de entrada em vigor do presente Protocolo Adicional, nos termos do artigo 2.º

O Secretário-geral notificará igualmente a Comunidade Económica Europeia de qualquer acto, notificação ou comunicação relacionada com o Acordo.

Feito em Estrasburgo, em 29 de Setembro de 1982, em francês e inglês e aberto à aceitação em 1 de Janeiro de 1983. Ambos os textos fazem igualmente fé e serão depositados, num único exemplar, nos arquivos do Conselho da Europa. O Secretário-geral do Conselho da Europa enviará uma cópia devidamente autenticada a todos os Estados-membros do Conselho da Europa, a todos os Estados-membros convidados a aderir ao Acordo e à Comunidade Económica Europeia.

DECISÃO DO CONSELHO**de 25 de Junho de 1986****relativa à aceitação, em nome da Comunidade, do Acordo Europeu relativo ao Intercâmbio de Reagentes para a Determinação de Grupos Sanguíneos**

(86/347/CEE)

O CONSELHO DAS COMUNIDADES EUROPEIAS,

Tendo em conta o Tratado que institui a Comunidade Económica Europeia,

Tendo em conta a proposta da Comissão,

Considerando que o Acordo Europeu relativo ao Intercâmbio de Reagentes para a Determinação de Grupos Sanguíneos, elaborado por iniciativa do Conselho da Europa, dispõe, no nº 1 do artigo 5º, que as Partes Contratantes tomarão todas as medidas necessárias para isentar de todos os direitos de importação os reagentes para a determinação dos grupos sanguíneos que as outras Partes coloquem à sua disposição;

Considerando que qualquer derrogação à pauta aduaneira comum, quer seja autónoma ou convencional, é da exclusiva competência da Comunidade;

Considerando que a entrada em vigor do Protocolo Adicional ao Acordo que permite à Comunidade Económica Europeia tornar-se Parte Contratante no Acordo lhe permite exercer essa competência; que as derrogações previstas no Acordo foram já concedidas pela legislação comunitária em matéria de isenções aduaneiras;

Considerando que é conveniente que a Comunidade se torne desde já Parte Contratante no referido Acordo,

DECIDE:

Artigo 1º

É aceite em nome da Comunidade Económica Europeia o Acordo Europeu relativo ao Intercâmbio de Reagentes para a Determinação de Grupos Sanguíneos.

O texto do Acordo encontra-se em anexo à presente decisão.

Artigo 2º

O Presidente do Conselho está autorizado a designar as pessoas habilitadas a assinar o Acordo para o efeito de vincular a Comunidade.

Feito no Luxemburgo, em 25 de Junho de 1986.

Pelo Conselho
O Presidente
G. BRAKS

(TRADUÇÃO)

ACORDO EUROPEU

relativo ao Intercâmbio de Reagentes para a Determinação de Grupos Sanguíneos

OS GOVERNOS SIGNATÁRIOS DOS ESTADOS-MEMBROS DO CONSELHO DA EUROPA,

Considerando que os reagentes para a determinação dos grupos sanguíneos estão disponíveis apenas em quantidade limitada;

Considerando que é altamente desejável que, num espírito de solidariedade europeia, os países membros se prestem uma assistência mútua com vista ao fornecimento desses reagentes para a determinação dos grupos sanguíneos, se tal for necessário;

Considerando que essa assistência mútua só é possível se as propriedades e o emprego desses reagentes para a determinação dos grupos sanguíneos forem submetidos a regras estabelecidas em comum pelos países membros e se a importação desses reagentes beneficiar das facilidades e isenções necessárias;

ACORDARAM NO SEGUINTE:

Artigo 1º

Para efeitos de aplicação do presente Acordo, os termos «reagentes para a determinação dos grupos sanguíneos» designam os reagentes para a determinação dos grupos sanguíneos e para a detecção das incompatibilidades sanguíneas, de origem humana, animal, vegetal ou outra.

Qualquer Parte Contratante pode, no momento da assinatura do presente Acordo ou do depósito do seu instrumento de ratificação, de aprovação ou de adesão, mediante declaração dirigida ao Secretário-geral do Conselho da Europa, limitar a aplicação do presente Acordo aos reagentes para a determinação dos grupos sanguíneos de origem humana. Esta declaração pode ser retirada, em qualquer momento, mediante notificação dirigida ao Secretário-geral do Conselho da Europa.

Artigo 2º

Desde que disponham de reservas suficientes para as suas próprias necessidades, as Partes Contratantes comprometem-se a colocar os reagentes para a determinação dos grupos sanguíneos à disposição das outras Partes que delas tenham necessidade urgente, recebendo como única remuneração a necessária para reembolso das despesas de recolha, de preparação e de transporte destas substâncias bem como, se for caso disso, das despesas com a sua aquisição.

Artigo 3º

Os reagentes para a determinação dos grupos sanguíneos são postos à disposição das outras Partes Contratantes na condição de não darem lugar a qualquer benefício, de serem utilizados unicamente para fins médicos e de só serem enviados a organismos designados pelos Governos interessados.

Artigo 4º

As Partes Contratantes garantem a observância das disposições constantes do Protocolo do presente Acordo.

Além disso, as Partes Contratantes observarão as regras a que aderiram em matéria de normalização internacional neste domínio.

Qualquer remessa de reagentes para a determinação dos grupos sanguíneos será acompanhada de um certificado que ateste que foi preparado em conformidade com as especificações do Protocolo. Esse certificado será emitido em conformidade com o modelo que figura em anexo ao Protocolo.

O Protocolo e o seu anexo têm o carácter de um convénio administrativo e podem ser modificados ou completados pelos Governos das Partes no presente Acordo.

Artigo 5º

As Partes Contratantes tomarão as medidas necessárias com vista a isentar de todos os direitos de importação os reagentes para a determinação dos grupos sanguíneos postos à sua disposição pelas outras Partes.

Tomarão, também, todas as medidas necessárias para assegurar, pela via mais directa, a entrega rápida destas substâncias aos destinatários referidos no artigo 3º do presente Acordo.

Artigo 6º

As Partes Contratantes comunicar-se-ão, por intermédio do Secretário-geral do Conselho da Europa, uma lista dos organismos competentes para a emissão do certificado previsto no artigo 4º do presente Acordo.

Comunicar-se-ão, igualmente, uma lista dos organismos competentes para distribuir reagentes para a determinação dos grupos sanguíneos importados. Esses organismos serão, na medida do possível, os previstos no artigo 6º do Acordo Europeu relativo ao Intercâmbio de Substâncias Terapêuticas de Origem Humana.

Artigo 7º

O presente Acordo está aberto à assinatura dos membros do Conselho da Europa que nele se podem tornar Partes, mediante:

- a) A assinatura sem reserva de ratificação ou de aprovação; ou
- b) A assinatura sob reserva de ratificação ou de aprovação seguida de ratificação e de aprovação.

Os instrumentos de ratificação ou de aprovação serão depositados junto do Secretário-geral do Conselho da Europa.

Artigo 8º

O presente Acordo entrará em vigor um mês após a data em que três membros do Conselho, em conformidade com o disposto no artigo 7º tiverem assinado o Acordo sem reserva de ratificação ou de aprovação ou o tiverem ratificado ou aprovado.

Em relação a qualquer membro que o assinar posteriormente sem reserva de ratificação ou de aprovação ou o ratificar ou o aprovar, o Acordo entrará em vigor um mês após a data da assinatura ou do depósito do instrumento de ratificação ou de aprovação.

Em fé do que, os abaixo-assinados, devidamente autorizados para o efeito pelos respectivos Governos, assinaram o presente Acordo.

Feito em Estrasburgo, em 14 de Maio de 1962, em francês e inglês fazendo fé qualquer dos dois textos, num único exemplar que será depositado nos Arquivos do Conselho da Europa. O Secretário-geral enviará uma cópia autenticada a cada um dos Governos signatários e aderentes.

Artigo 9º

Após a entrada em vigor do presente Acordo, o Comité dos Ministros do Conselho da Europa pode convidar qualquer Estado não membro do Conselho a aderir ao presente Acordo. A adesão produzirá efeitos um mês após a data do depósito do instrumento de adesão junto do Secretário-geral do Conselho da Europa.

Artigo 10º

O Secretário-geral do Conselho da Europa notificará aos membros do Conselho e aos Estados aderentes:

- a) A data de entrada em vigor do presente Acordo, bem como os nomes dos membros que o tenham assinado sem reserva de ratificação ou de aprovação ou que o tenham assinado ou aprovado;
- b) O depósito de qualquer instrumento de adesão efectuado em aplicação do disposto no artigo 9º;
- c) Qualquer declaração e notificação recebidas em aplicação do disposto no segundo parágrafo do artigo 1º;
- d) Qualquer notificação recebida, em aplicação do disposto no artigo 11º, e a data em que essa notificação produzirá efeito;
- e) Qualquer alteração introduzida no Protocolo e no seu anexo, nos termos do quarto parágrafo do artigo 4º.

Artigo 11º

O presente Acordo tem vigência ilimitada.

Qualquer Parte Contratante pode pôr termo, no que lhe disser respeito, à aplicação do presente Acordo, mediante, para esse efeito, pré-aviso de um ano ao Secretário-geral do Conselho da Europa.

PROTOCOLO AO ACORDO EUROPEU

relativo ao intercâmbio de reagentes para a determinação de grupos sanguíneos

DISPOSIÇÕES GERAIS

1. Especificidade

Qualquer reagente para a determinação de grupos sanguíneos deve reagir com todas as amostras de sangue examinadas que contenham o antígeno homólogo do anticorpo ou das outras substâncias referidas no rótulo.

Sempre que um reagente for utilizado em conformidade com a técnica recomendada pelo produtor, não se deve manifestar qualquer dos factores ou fenómenos seguintes:

- a) Propriedades hemolíticas;
- b) Anticorpos ou substâncias distintas das referidas no rótulo;
- c) Produtos bacterianos susceptíveis de dar origem a falsas reacções, positivas ou negativas;
- d) Pseudo-aglutinação com formação de rolos;
- e) Fenómenos de prozona.

2. Potência

O título é medido através de diluições por sucessivos desdobramentos do reagente em estudo, num

meio adequado. A cada diluição é adicionado um volume igual de uma suspensão de glóbulos vermelhos. O título é o recíproco do valor da diluição mais forte na qual se pode observar uma reacção, sendo a diluição determinada sem incluir no volume total o volume da suspensão globular.

No caso do anti-A, anti-B e outros reagentes destinados à utilização sobre lâminas, a avidéz é expressa pelo tempo necessário à aglutinação sobre lâmina.

3. Padrões internacionais e unidades internacionais

A Organização Mundial de Saúde estabeleceu padrões internacionais para os reagentes para determinação de grupos sanguíneos anti-A, anti-B e anti-D incompleto, e outros estão em estudo para os reagentes para determinação de grupos sanguíneos com outras especificidades. Por definição, uma preparação-padrão internacional contém um determinado número de unidades internacionais por mg ou ml, independentemente dos títulos observados em relação a glóbulos vermelhos especiais⁽¹⁾.

⁽¹⁾ A actividade dos reagentes para determinação de grupos sanguíneos da maioria das especificidades é expressa pelo título de aglutinação verificado, numa série de diluições, sobre uma suspensão de glóbulos vermelhos. O título indica a diluição do reagente empregue na primeira mistura que origine aglutinação (visível ao microscópio).

A actividade dos reagentes para determinação de grupos sanguíneos, em relação aos quais existem padrões internacionais (anti-A, anti-B e anti-D incompleto, no momento actual) pode ser expressa em unidades internacionais (Vide Bull, Wld. Hlth. Org. (OMS) 1954, 10, 937, 941. 1950, 3, 301.), com base numa titulação do reagente desconhecido em comparação com a preparação-padrão internacional ou com um subpadrão nacional.

Os padrões internacionais dos soros para determinação de grupos sanguíneos são distribuídos em ampolas que contêm soro humano dessecado. Acrescentados até se obter o volume de 1 ml, os soros anti-A e anti-B contêm, por definição, 256 U. I. por ml. Estas unidades são fornecidas gratuitamente pelo Laboratório Internacional dos padrões biológicos da OMS, Statens Serum-Institut, Copenhaga.

O seguinte quadro mostra um exemplo de titulação comparativa entre o soro-padrão internacional anti-A (S) e um reagente anti-A «desconhecido» (U) com glóbulos vermelhos A₁ e glóbulos vermelhos A₂B.

	Soro S	Reagente U	Soro S	Reagente U
Glóbulos A ₁	1 : 512	1 : 128	256	64
Glóbulos A ₂ B	1 : 32	1 : 16	256	128
	Títulos (observados)	Títulos (observados)	Unidades (de acordo com a definição)	Unidades (em com- paração)

4. Estabilidade e validade

Qualquer reagente armazenado nas condições recomendadas pelo fabricante deve conservar, pelo menos durante um ano, as qualidades requeridas.

No que se refere aos reagentes no estado líquido, a validade indicada no rótulo não deve ser posterior a mais de um ano, a contar da data do último controlo satisfatório da actividade. No seguimento de novos controlos a validade pode ser prorrogada por períodos de um ano.

Em relação aos reagentes no estado dessecado, a validade indicada no rótulo depende do resultado dos exames de estabilidade e deverá ser efectuada pelas autoridades de controlo nacionais.

5. Conservação

Os reagentes para determinação de grupos sanguíneos podem ser conservados no estado líquido ou dessecado. Os reagentes dessecados devem ser colocados numa atmosfera de gás inerte ou sob vácuo, dentro de um recipiente em vidro, vedado de forma a que a humidade seja eliminada. Um reagente que seja de novo dessecado em presença de anidrido fosfórico a uma pressão que não exceda 0,02 mm de mercúrio, durante 24 horas, não perde mais do que 0,5% do seu peso.

Os reagentes devem ser preparados com cuidados de assepsia e não devem estar contaminados por bactérias. Para evitar a proliferação de bactérias, a autoridade nacional competente pode decidir se é conveniente adicionar ao reagente (ou a qualquer dissolvente que seja fornecido juntamente com os reagentes dessecados) um anti-séptico e/ou um antibiótico, desde que, em presença da substância adicionada, o reagente continue a corresponder às normas de especificidade e de actividade.

Os soros de origem humana para determinação de grupos sanguíneos devem conter, pelo menos, 2,5 mg de azoto proteínico por ml de soro líquido ou reconstituído.

Os reagentes, quer no estado líquido, quer após reconstituição, devem ser transparentes e não devem conter sedimentos, gel ou partículas visíveis.

6. Coloração

É desejável que os reagentes para determinação de grupos sanguíneos, destinados a intercâmbio internacional, não sejam corados artificialmente, pelo menos até que um acordo internacional estabeleça um sistema uniforme. Qualquer substância corante que seja adicionada deverá não produzir efeitos sobre as reacções específicas.

7. Distribuição e volume

Os reagentes para determinação de grupos sanguíneos devem ser distribuídos de uma forma e com tal volume que o reagente contido num recipiente

seja suficiente para a execução de testes com glóbulos-testemunho positivos e negativos, para além dos testes com glóbulos desconhecidos. Cada recipiente deve conter um volume tal que se possa proceder, se for caso disso, aos testes de actividade descritos no presente Protocolo.

8. Registos e amostras

O laboratório produtor deverá anotar nos seus registos todas as fases de produção e controlo dos reagentes para determinação de grupos sanguíneos. Devem ser conservadas em poder do laboratório amostras adequadas de todos os reagentes distribuídos, até ser provável que o lote já não esteja em uso.

9. Classificação dos reagentes

Os reagentes utilizáveis para determinação de grupos sanguíneos podem incluir substâncias de origem humana, animal, vegetal (ou mineral), sendo umas o princípio activo e outras o complemento necessário ao reforço da sua actividade ou à manutenção da sua estabilidade.

Devido a razões técnicas, estes reagentes foram agrupados em três categorias, consoante a origem do seu constituinte activo. Este facto não significa que os reagentes de origem humana contenham apenas produtos de origem humana ou que os reagentes animais ou vegetais não possam conter substâncias de origem humana.

10. Rotulagem, literatura inclusa e certificado

Será aposto em cada recipiente definitivo um rótulo, em francês e inglês, impresso a preto e branco, com as seguinte indicações:

1. Nome e endereço do estabelecimento produtor;
2. Nome do reagente, tal como está indicado no título das especificações correspondentes;
3. Nome e quantidade do anti-séptico e/ou antibiótico, se for caso disso, ou indicação da ausência destes;
4. Volume ou, caso o reagente seja dessecado, volume e composição do líquido necessário à sua reconstituição;
5. Data de termo da validade;
6. Número do lote.

Além disso, este rótulo ou o rótulo da embalagem que contenha vários recipientes definitivos, ou a literatura que acompanha os recipientes, conterà as seguintes indicações:

1. Nome e endereço do estabelecimento produtor;
2. Nome do reagente tal como está indicado no título das correspondentes especificações;

3. Volume ou, caso o reagente seja dessecado, volume e composição do líquido necessário à sua reconstituição;
4. Data do último controlo de actividade;
5. Data de termo da validade (se for caso disso);
6. Número do lote;
7. Descrição adequada do modo de utilização recomendada pelo produtor;
8. Condições de armazenagem das ampolas por abrir e precauções a tomar após a sua abertura;
9. Composição exacta incluindo, se for caso disso, o anti-séptico e/ou o antibiótico;
10. Indicação da presença ou da ausência de qualquer produto de origem humana.

Cada uma das remessas deverá ser acompanhada por um certificado, em conformidade com as disposições do artigo 4º do Acordo e do anexo do presente Protocolo. Juntam-se ao presente Protocolo modelos de rótulo e de literatura.

DISPOSIÇÕES ESPECIAIS

A. REAGENTES DE ORIGEM HUMANA PARA DETERMINAÇÃO DE GRUPOS SANGUÍNEOS

a) SOROS DE ORIGEM HUMANA PARA DETERMINAÇÃO DE GRUPOS SANGUÍNEOS ABO

i) Soro anti-A para determinação de grupos sanguíneos (humanos)

O soro anti-A é proveniente do sangue de pessoas seleccionadas do grupo B, imunizados ou não por glóbulos vermelhos do grupo A ou por substâncias específicas do grupo A. O soro anti-A aglutina os glóbulos vermelhos humanos que contenham os antígenos A, ou seja, os dos grupos A e AB incluindo os subgrupos A₁, A₂, A₁B e A₂B, e não afecta os glóbulos vermelhos humanos isentos de antígenos A, ou seja, os dos grupos 0 e B.

Actividade:

Titulação:

Um soro anti-A deve ser titulado em separado, sobre suspensões de glóbulos A₁, A₂ e A₂B, paralelamente à preparação-padrão internacional, reconstituída mas não diluída, de soro anti-A para determinação de grupos sanguíneos ou a uma preparação equivalente de referência. A actividade do soro não deve, em nenhum caso, ser inferior a 64 unidades internacionais por ml.

Determinação da avidéz:

Após mistura sobre lâmina do soro anti-A com igual volume de uma suspensão de glóbulos A₁, A₂ e A₂B de uma fracção de volume de 0,05-0,1, a aglutinação de cada uma das suspensões deve aparecer antes de decorrido o dobro do tempo necessário para a aglutinação, nas mesmas condições, obtida por meio da preparação-padrão internacional (reconstituída mas não diluída) de soro anti-A para determinação de grupos sanguíneos ou de uma preparação-padrão com a mesma avidéz.

ii) Soro anti-B para determinação de grupos sanguíneos (humanos)

O soro anti-B é proveniente do sangue de pessoas seleccionadas do grupo A, imunizadas ou não por glóbulos vermelhos do grupo B ou por substâncias específicas do grupo B. O soro anti-B aglutina os glóbulos vermelhos humanos que contenham os antígenos B, isto é, os dos grupos B e AB, e não afecta os glóbulos vermelhos humanos isentos dos antígenos B, ou seja, os dos grupos 0 e A.

Actividade:

Titulação

Um soro anti-B deve ser titulado sobre uma suspensão de glóbulos B, paralelamente à preparação-padrão internacional, reconstituída mas não diluída, de soro anti-B para determinação de grupos sanguíneos ou a uma preparação equivalente de referência. A actividade do soro não deve ser inferior a 64 unidades internacionais por ml.

Determinação da avidéz

Após mistura sobre lâmina de soro anti-B com igual volume de uma suspensão de glóbulos B, de uma fracção de volume de 0,05-0,1 a aglutinação deve ocorrer antes do dobro do tempo necessário para a aglutinação, nas mesmas condições, obtida por meio da preparação-padrão internacional, reconstituída mas não diluída, de soro anti-B para determinação de grupos sanguíneos ou de uma preparação-padrão com a mesma avidéz.

iii) Soro anti-A mais anti-B (grupo 0) para determinação de grupos sanguíneos (humanos)

O soro anti-A mais anti-B (grupo 0) é proveniente do sangue de pessoas seleccionadas do

grupo 0, imunizadas ou não por glóbulos vermelhos A e B ou por substâncias específicas dos grupos A e B. O soro anti-A mais anti-B (grupo 0) aglutina os glóbulos vermelhos humanos que contenham aglutinógenos A ou B, ou os aglutinógenos A e B, isto é, os do grupo A incluindo os subgrupos A₁ e A₂, os do grupo B e os do grupo AB, incluindo os subgrupos A₁B e A₂B, e não afecta os glóbulos vermelhos humanos isentos de aglutinógenos A ou B, isto é, os do grupo 0. Aglutina os glóbulos vermelhos humanos que contêm o antígeno A_x (A_y ou A₀) (os quais não são, de um modo geral, aglutinados pelo soro anti-A proveniente do sangue de dadores do grupo B).

Actividade:

Titulação

Um soro anti-A mais anti-B (grupo 0) deve ser titulado em separado sobre suspensões de glóbulos A₁ e A₂, paralelamente à preparação-padrão internacional de soro anti-A para determinação de grupos sanguíneos, reconstituída mas não diluída, ou a uma preparação equivalente de referência. Deve ser titulado igualmente sobre uma suspensão de glóbulos B, paralelamente à preparação-padrão internacional de soro para determinação de grupos sanguíneos anti-B reconstituída mas não diluída, ou a uma preparação equivalente de referência.

A actividade do soro não deve, em nenhum caso, ser inferior a 64 unidades internacionais por ml.

O soro anti-A mais anti-B (grupo 0) para determinação de grupos sanguíneos, não diluído, deve igualmente produzir uma aglutinação facilmente detectável dos glóbulos do grupo A_x (A_y ou A₀).

Determinação da avidéz:

Após mistura sobre lâmina de soro anti-A mais anti-B (grupo 0) com igual volume de uma suspensão de glóbulos A₁ e A₂ de uma fracção de volume de 0,05—0,1, a aglutinação de cada suspensão deve ocorrer antes de decorrido o dobro do tempo necessário para a aglutinação, nas mesmas condições, obtida por meio da preparação-padrão internacional, reconstituída mas não diluída, de soro para determinação dos grupos sanguíneos anti-A ou de uma preparação-padrão com a mesma avidéz. Após mistura sobre lâmina de soro anti-A mais anti-B (grupo 0) com igual volume de uma suspensão de glóbulos B de uma fracção de volume de 0,05—0,1, a aglutinação deve ocorrer antes de decorrido o dobro do tempo necessário para a aglutinação, nas mesmas condições, obtida por meio da preparação-padrão internacional, reconstituída mas não diluída, de soro anti-B para determinação de grupos sanguíneos ou de uma preparação-padrão com a mesma avidéz.

Sempre que um soro anti-A mais anti-B (grupo 0) é misturado sobre lâmina com igual volume de uma suspensão de glóbulos A_x (A_y ou A₀) de uma fracção de volume de 0,05—0,1, a aglutinação deve ocorrer em menos de cinco minutos, a uma temperatura compreendida entre 18 °C e 25 °C.

b) SOROS DE ORIGEM HUMANA PARA DETERMINAÇÃO DE GRUPOS SANGUÍNEOS Rh

Os soros para determinação de grupos sanguíneos Rh, independentemente da sua especificidade, podem ser de duas variedades, diferindo nas condições em que é efectuada uma aglutinação de glóbulos homólogos. Determinados soros, ditos «completos», aglutinam os glóbulos em meio salino. Outros, ditos «incompletos», só são capazes de provocar uma aglutinação na presença de determinados colóides, tais como a albumina bovina ou por meio de outras técnicas adequadas. Os soros devem ser utilizados nas condições especificadas pelo laboratório que os prepara.

Alguns soros «incompletos» aglutinam também sobre lâmina os glóbulos vermelhos homólogos em suspensão no seu próprio soro ou plasma.

As condições seguintes, relativas à potência dos soros Rh para determinação dos grupos sanguíneos, poderão ser revistas quando as preparações-padrão internacionais estiverem disponíveis.

i) Soro anti-D (anti-Rh₀) para determinação de grupos sanguíneos (humanos)

O soro anti-D é proveniente do sangue de uma ou várias pessoas imunizadas pelo antígeno D do sistema Rh. Reage com suspensões de glóbulos vermelhos humanos que contenham o antígeno D, mas não com as de glóbulos vermelhos humanos isentos do antígeno D.

Actividade:

Titulação

Os soros anti-D «completos» não devem ter um título inferior a 32 sobre os glóbulos CcDee em suspensão em meio salino (de 9 gramas NaCl por litro).

Os soros anti-D «incompletos» devem ser titulados sobre os glóbulos CcDee paralelamente à preparação-padrão internacional de anti-D (anti-Rh₀) incompleto, reconstituída mas não diluída, ou a uma preparação equivalente de referência. A actividade do soro não deve, em nenhum caso, ser inferior a 32 unidades internacionais por ml. Os soros devem reagir com todos os glóbulos que contenham o antígeno D e até, tanto quanto possível, com glóbulos que contenham o antígeno D^u.

Determinação da avidéz

Os soros anti-D destinados a serem utilizados no teste sobre lâmina de Diamond e Abelson

devem, após mistura sobre lâmina com um volume igual de uma suspensão de glóbulos CcDee de uma fracção de volume de 0,4—0,5, a cerca de 40 °C, produzir uma aglutinação em menos de 30 segundos e a aglutinação deve estar completa em menos de 120 segundos.

ii) Soro anti-C (anti-Rh') para determinação de grupos sanguíneos (humanos)

O soro anti-C é proveniente do sangue de uma ou várias pessoas imunizadas pelo antígeno C do sistema Rh. Reage com suspensões de glóbulos vermelhos humanos que contenham o antígeno C, mas não com as dos glóbulos vermelhos humanos isentos do antígeno C. O antígeno C é concebido como incluindo o antígeno C^w.

A maior parte dos soros anti-C para uso diagnóstico contém um anticorpo anti-C «completo» bem como um anticorpo anti-D «incompleto». Estes soros só são, portanto, específicos para o antígeno C se os glóbulos vermelhos a testar estiverem em suspensão numa solução de 9 gramas NaCl por litro.

Actividade:

Titulação

Os soros anti-C («completos» ou «incompletos») não devem ter um título inferior a 8 sobre os glóbulos Ccddee.

Determinação de avidéz

Os soros anti-C destinados a serem utilizados no teste sobre lâmina de Diamond e Abelson (e que não devem conter nenhuma forma de anti-D) devem, após mistura sobre lâmina com um igual volume de uma suspensão de glóbulos Ccddee de uma fracção de volume de 0,4—0,5, a cerca de 40 °C, produzir uma aglutinação visível em menos de 30 segundos, que deve estar completa em menos de 120 segundos.

iii) Soro anti-E (anti-rh'') para determinação de grupos sanguíneos (humanos)

O soro anti-E é proveniente do sangue de uma ou várias pessoas imunizadas pelo antígeno E do sistema Rh. Reage com suspensões de glóbulos vermelhos humanos que contenham o antígeno

E, mas não com glóbulos vermelhos isentos do antígeno E.

Actividade:

Titulação

Os soros anti-E («completos» e «incompletos») não devem ter um título inferior a 8 sobre os glóbulos ccddEe.

Determinação da avidéz

Os soros anti-E destinados a utilização no teste sobre lâmina de Diamond e Abelson (e que não devem conter nenhuma forma de anti-D) devem, após mistura sobre lâmina com igual volume de uma suspensão de glóbulos ccddEe de uma fracção de volume de 0,4—0,5, a cerca de 40 °C, produzir uma aglutinação que deve estar completa em menos de 120 segundos.

iv) Soro anti-D mais C (Anti-Rh₀rh') para determinação de grupos sanguíneos (humanos)

Soro anti-D mais E (Anti-Rh₀rh'') para determinação de grupos sanguíneos (humanos)

Os soros de especificidade anti-D mais C ou anti-D mais E podem ser obtidos directamente do sangue de pessoas imunizadas ou podem ser preparados ao misturar um soro anti-D com um soro anti-C ou anti-E. Num dado soro, os dois anticorpos devem ser simultaneamente activos nas condições de reacção especificadas pelo produtor. Cada um dos soros deve reagir com todos os tipos de glóbulos vermelhos que reagiriam com um ou o outro dos anticorpos que os compõem e não deve reagir com os glóbulos vermelhos que não possuam o aglutinógeno C ou o aglutinógeno D e que não possuam o antígeno D no caso do anti-D mais E. Os títulos não devem ser inferiores aos que são requeridos para os anticorpos que os compõem, mas no caso do anti-D mais C (combinação frequente no soro das pessoas imunizadas), é desejável que o título do anti-C não seja inferior a 32 e, no caso do anti-D mais E, é desejável que o título do anti-E não seja inferior a 8. Se um soro se destina a ser utilizado no teste sobre lâmina de Diamond e Abelson, os tempos de aglutinação para todos os tipos de glóbulos vermelhos que reagem não devem ser inferiores aos necessários para cada constituinte de anticorpo.

B. REAGENTES DE ORIGEM NÃO HUMANA

a) SOROS DE ORIGEM ANIMAL

i) Reagente anti-A para determinação de grupos sanguíneos (animais)

O soro anti-A é proveniente de animais imunizados ou não por glóbulos vermelhos do grupo A ou por substâncias específicas do grupo A. O soro anti-A aglutina os glóbulos vermelhos humanos que contenham os antígenos A, isto é, os dos grupos A e AB, incluindo os subgrupos A₁, A₂, A₁B e A₂B, e não aglutina os glóbulos vermelhos humanos isentos dos antígenos A, ou seja, os dos grupos 0 e B.

Actividade

Titulação

Um soro anti-A deve ser titulado separadamente sobre suspensões de glóbulos A₁, A₂ e A₂B, paralelamente à preparação-padrão internacional, reconstituída mas não diluída, do soro para a determinação de grupos sanguíneos anti-A ou a uma preparação equivalente de referência⁽¹⁾. A actividade do soro não deve, em nenhum caso, ser inferior a 64 unidades internacionais por ml.

Determinação da avidéz

Após mistura sobre lâmina do soro anti-A com igual volume de uma suspensão de glóbulos A₁, A₂ e A₂B de uma fracção de volume de 0,05—0,1, a aglutinação de cada suspensão deve ocorrer antes de decorrido o dobro do tempo necessário para a aglutinação, nas mesmas condições, obtida por meio da preparação-padrão internacional, reconstituída mas não diluída, de soro para determinação de grupos sanguíneos anti-A ou de uma preparação-padrão com a mesma avidéz.

ii) Soro anti-B para determinação de grupos sanguíneos (animais)

O soro anti-B é proveniente do sangue de animais imunizados ou não pelo glóbulos vermelhos do grupo B ou por substâncias específicas do grupo B. O soro anti-B aglutina os glóbulos vermelhos humanos isentos do antígeno B ou seja, os dos grupos A e AB, e não

aglutina os glóbulos vermelhos humanos desprovidos do antígeno B, ou seja, os dos grupos 0 e A.

Actividade

Titulação

Um soro anti-B deve ser titulado sobre uma suspensão de glóbulos B paralelamente à preparação-padrão internacional, reconstituída mas não diluída, de soro para determinação de grupos sanguíneos anti-B ou a uma preparação equivalente de referência⁽¹⁾. A actividade do soro não deve ser inferior a 64 unidades internacionais por ml.

Determinação da avidéz

Após mistura sobre lâmina do soro anti-B com um igual volume de uma suspensão de glóbulos vermelhos B de uma fracção de volume de 0,05—0,1, a aglutinação deve ocorrer antes do dobro do tempo necessário para a aglutinação obtida, nas mesmas condições, por meio da preparação-padrão internacional, reconstituída mas não diluída, de soro anti-B para determinação de grupos sanguíneos um de uma preparação-padrão com a mesma avidéz.

iii) Soro antiglobulinas humanas (animal)⁽²⁾

O soro antiglobulinas humanas para a utilização na serologia dos grupos sanguíneos deve conter anticorpos aglutinantes anti-IgG e anticorpos aglutinantes contra factores do complemento. Este soro é proveniente do sangue de animais imunizados por injeção de proteínas séricas humanas. Deve aglutinar todos os glóbulos vermelhos humanos revestidos de IgG humana e/ou de factores do complemento. Utilizado em conformidade com as indicações do fabricante, não aglutina glóbulos vermelhos humanos não revestidos, independentemente do grupo sanguíneo a que pertençam.

Especificidade

A especificidade de um soro antiglobulinas humanas para a utilização na serologia de grupos sanguíneos deve ser controlada com glóbulos vermelhos humanos sensibilizados por uma variedade de anticorpos: glóbulos vermelhos sensibilizados por anticorpos humanos incompletos anti-D, anti-K e anti-Fy^a, glóbulos vermelhos sensibilizados por anticorpos incompletos que determinem o complemento anti-Le^a em presença de soro humano

⁽¹⁾ A «preparação-padrão internacional» é de origem humana; a preparação-padrão equivalente que se utilizará, caso necessário, poderá ser de origem humana ou de origem animal.

⁽²⁾ Coombs, R. R. A., Mourant, A. E. and Race, R. R. (1965), *Lancet*, ii, 15.
Coombs, R. R. A., Mourant, A. E. and Race, R. R. (1945), *Brit. J. exp. Path.*, 26, 255.

recente, glóbulos vermelhos sensibilizados por anticorpos incompletos do tipo frio, glóbulos vermelhos curtidos, revestidos de IgG humana e, por último, 10 amostras diferentes de glóbulos vermelhos humanos não revestidos, que contenham os antígenos A e B ou isentos dos antígenos A e B.

Actividade

Titulação

Um soro antiglobulinas humanas deve, ao ser fornecido ou após diluição segundo as indicações constantes do rótulo, aglutinar fortemente os glóbulos vermelhos sensibilizados por anticorpos incompletos anti-D de origem humana, cujo título é igual (ou inferior) a 4, sempre que é titulado sobre glóbulos vermelhos D positivos pelo método *albumin replacement*. Na mesma diluição, ele deve aglutinar os glóbulos vermelhos humanos K positivos sensibilizados por anticorpos anti-K fracos seleccionados e os glóbulos vermelhos Fy^a fracos por anticorpos anti-Fy^a fracos seleccionados para este fim.

Deve também, na mesma diluição ou numa diluição diferente (se tal estiver especificado no rótulo), aglutinar os glóbulos vermelhos humanos sensibilizados por anticorpos incompletos que fixem o complemento anti-Le^a em presença de soro humano recente.

Para uso clínico corrente, é desejável que a sensibilização por todos os tipos de anticorpos incompletos acima mencionados seja detectável com uma única diluição do soro antiglobulinas humanas.

b) REAGENTES DE ORIGEM VEGETAL

i) Reagente anti-A para determinação de grupos sanguíneos (vegetais)

O reagente anti-A é extraído das sementes ou de qualquer outra parte de uma planta própria para este fim e, em seguida, submetido, se necessário, a um processo de purificação. O reagente anti-A aglutina os glóbulos vermelhos humanos que contenham os antígenos A, ou seja, os dos grupos A e AB, incluindo os subgrupos A₁, A₂, A₁B e A₂B, e não aglutina os glóbulos vermelhos humanos isentos dos antígenos A, isto é, os dos grupos 0 e B.

Actividade

Titulação

Um reagente anti-A deve ser titulado separadamente sobre suspensões de glóbulos A₁, A₂ e A₂B paralelamente à preparação-padrão internacional reconstituída mas não diluída, de soro

para determinação de grupos sanguíneos anti-A, ou a uma preparação equivalente de referência ⁽¹⁾.

A actividade do reagente não deve, em nenhum caso, ser inferior a 64 unidades internacionais por ml.

Determinação da avidéz

Após mistura sobre lâmina de um reagente anti-A com igual volume de uma suspensão de glóbulos A₁, A₂ e A₂B de uma fracção de volume de 0,05—0,1, a aglutinação de cada suspensão deve ocorrer antes de decorrido o dobro do tempo necessário para a aglutinação, nas mesmas condições, obtida por meio da preparação-padrão internacional, reconstituída mas não diluída, do soro para determinação de grupos sanguíneos anti-A ou de uma preparação-padrão com a mesma avidéz.

ii) Reagente anti-B para determinação de grupos sanguíneos (vegetais)

O reagente anti-B é extraído da parte adequada de uma planta própria para este fim e, em seguida, submetido, caso necessário, a um processo de purificação. O reagente anti-B aglutina os glóbulos vermelhos humanos que contenham o antígeno B, isto é, os dos grupos B e AB, e não aglutina os glóbulos vermelhos humanos isentos de antígeno B, ou seja, os dos grupos 0 e A.

Actividade

Titulação

Um reagente anti-B deve ser titulado sobre uma suspensão de glóbulos B paralelamente à preparação-padrão internacional, reconstituída mas não diluída, de soro anti-B para determinação de grupos sanguíneos ou a uma preparação equivalente de referência ⁽¹⁾. A actividade do reagente não deve ser inferior a 64 unidades internacionais por ml.

Determinação da avidéz

Após mistura sobre lâmina de um reagente anti-B com igual volume de uma suspensão de glóbulos B de uma fracção de volume de 0,05—0,1, a aglutinação deve ocorrer antes de decorrido o dobro do tempo necessário para a aglutinação, nas mesmas condições, obtida por meio da preparação-padrão internacional, reconstituída mas não diluída, do soro para determinação de grupos sanguíneos anti-B ou de uma preparação-padrão com a mesma avidéz.

⁽¹⁾ A «preparação-padrão internacional» é de origem humana; a preparação-padrão equivalente que se utilizará, caso necessário, poderá ser de origem humana ou de origem animal.

EXEMPLOS DE RÓTULO

CONSELHO DA EUROPA

ACORDO EUROPEU RELATIVO AO INTERCÂMBIO DE REAGENTES
PARA A DETERMINAÇÃO DE GRUPOS SANGUÍNEOS**a) Soro líquido**

1. Laboratório X, Amesterdão
2. Soro anti-A (humano)
3. N₃Na 0,1%
4. 5 ml
5. 7 de Setembro de 1965
6. Nº 1 - 2 3 4

b) Soro dessecado

1. Laboratório X, Amesterdão
2. Soro anti-B (animal)
3. Mersalato 0,1%
4. Reconstituir com 5 ml de água destilada
5. 31 de Dezembro de 1968
6. Nº 4 3 2 1

EXEMPLO DE LITERATURA INCLUSA**CONSELHO DA EUROPA****ACORDO EUROPEU RELATIVO AO INTERCÂMBIO DE REAGENTES
PARA A DETERMINAÇÃO DE GRUPOS SANGUÍNEOS**

1. Laboratório Central de Transusão de Sangue, 1 Main Street, Metropolis, Westland.
2. Soro anti-E (anti-rh⁺) (humano).
3. 10 ml.
4. Data do último controlo de actividade: 30 de Maio de 1961.
5. Data de termo da validade: 30 de Maio de 1962.
6. Nº 5432.
7. Os glóbulos vermelhos a examinar devem ser lavados uma ou vários vezes com uma solução salina de 9 g/l. Uma suspensão de glóbulos vermelhos de uma fracção de volume de cerca de 0,03 é, em seguida, preparada, misturando um volume ou uma gota de matéria global com 30 volumes ou gotas de solução salina isotónica. Com um pouco de prática, a concentração de uma suspensão pode ser avaliada de forma satisfatória à vista desarmada.

Uma pequena gota de soro é colocada num tubo de hemólise (6 mm × 30 mm) com o auxílio de uma pipeta Pasteur. Adiciona-se, em seguida, uma pequena gota de suspensão de glóbulos vermelhos. (Com um pouco de prática, pode-se conseguir uma economia considerável distribuindo o soro e a suspensão global com o auxílio de pipetas graduadas em µl). O conteúdo do tubo é misturado e colocado em incubação durante duas horas a 37°C. O conteúdo do tubo é, então, transportado e cuidadosamente espalhado sobre uma lâmina de microscópio. Se a aglutinação não for claramente detectável à vista desarmada, a lâmina é observada ao microscópio para verificar se a aglutinação se produziu e determinar a sua intensidade.
8. Conservar a uma temperatura inferior ou igual a -20°C. Se o produto não for utilizado no próprio dia da abertura, adicionar 0,1 ml de uma solução de N₃ Na a uma concentração de 100 g/l.
9. Soro humano anti-E («anti-rh⁺»): 5 ml, albumina bovina de 300 g/l: 5 ml.
10. Este reagente contém uma substância de origem humana.

ANEXO AO PROTOCOLO

CONSELHO DA EUROPA

ACORDO EUROPEU RELATIVO AO INTERCÂMBIO DE REAGENTES PARA A DETERMINAÇÃO DE GRUPOS SANGUÍNEOS

CERTIFICADO

(Artigo 4º)

A NÃO SEPARAR DA REMESSA

..... 19
(lugar) (data)

Número de embalagens

Eu, abaixo-assinado, declaro que a remessa indicada na margem

.....

.....

Designação

preparada sob a responsabilidade de

.....

.....

.....

Nº dos lotes

organismo referido no artigo 6º do Acordo, está em conformidade com as especificações do Protocolo ao Acordo e pode ser imediatamente entregue ao destinatário

.....

(nome e lugar)

.....

.....

.....
(carimbo) (assinatura) (título)



PROTOCOLO ADICIONAL AO ACORDO EUROPEU**relativo ao intercâmbio de reagentes para determinação de grupos sanguíneos**

OS ESTADOS-MEMBROS DO CONSELHO DA EUROPA,

Partes Contratantes no Acordo Europeu relativo ao Intercâmbio de Reagentes para Determinação de Grupos Sanguíneos, de 14 de Maio de 1962, a seguir denominado «Acordo»,

Tendo em conta o disposto no nº 1 do artigo 5º do Acordo, nos termos do qual «As Partes Contratantes tomarão todas as medidas necessárias para isentar de todos os direitos de importação os reagentes para determinação de grupos sanguíneos postos à sua disposição pelas outras Partes».

Considerando que, em relação aos Estados-membros da Comunidade Económica Europeia, o compromisso assumido de conceder esta isenção é da competência da citada Comunidade a qual dispõe, por força do Tratado que a institui, dos poderes necessários para esse efeito;

Considerando, por conseguinte, que, para aplicação do nº 1 do artigo 5º do Acordo, é necessário que a Comunidade Económica Europeia nele possa ser Parte Contratante,

ACORDARAM NO SEGUINTE:

Artigo 1º

A Comunidade Económica Europeia pode mediante assinatura do Acordo tornar-se Parte Contratante neste. Em relação à Comunidade, o Acordo entrará em vigor no primeiro dia do mês seguinte à assinatura.

Artigo 2º

1. O presente Protocolo Adicional está aberto à aceitação das Partes Contratantes no Acordo. Entrará em vigor no primeiro dia do mês seguinte à data em que a última das Partes Contratantes tenha depositado o seu instrumento de aceitação junto do Secretário-geral do Conselho da Europa.

2. No entanto, este Protocolo Adicional entrará em vigor no termo de um período de dois anos a contar da data em que o mesmo tenha sido aberto para aceitação, salvo se uma das Partes Contratantes tiver notificado uma objecção à sua entrada em vigor. Caso uma tal objecção tenha sido notificada é aplicável o nº 1 deste artigo.

Artigo 3º

O presente Protocolo Adicional constitui, a partir da data da sua entrada em vigor, parte integrante do Acordo. Posteriormente a essa data, nenhum Estado se poderá tornar Parte Contratante no Acordo sem se tornar simultaneamente, Parte Contratante no Protocolo Adicional.

Artigo 4º

O Secretário-geral do Conselho da Europa notificará os Estados-membros do Conselho da Europa, qualquer Estado que tenha aderido ao Acordo e a Comunidade Económica Europeia de qualquer aceitação ou objecção que tenha surgido e a data da entrada em vigor do presente Protocolo Adicional em conformidade com o artigo 2º.

O Secretário-geral notificará ainda a Comunidade Económica Europeia de qualquer acto, notificação ou comunicação que se relacione com o Acordo.

Feito em Estrasburgo, em 29 de Setembro de 1982, em língua francesa e inglesa, e aberto à aceitação em 1 de Janeiro de 1983. Ambos os textos fazem fé e serão depositados, num único exemplar, nos arquivos do Conselho da Europa. O Secretário-Geral do Conselho da Europa remeterá uma cópia autenticada a cada um dos Estados-membros do Conselho da Europa, a qualquer Estado convidado a aderir ao Acordo e à Comunidade Económica Europeia.