UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Curso de Pós-graduação em
Fármaco e Medicamentos
Área de Controle de Medicamentos e Matérias Primas

CONTROLE DE QUALIDADE DE PRODUTOS MÉDICO-HOSPITALARES
Característica de Biocompatibilidade em Materiais Poliméricos

TEREZINHA DE JESUS ANDREOLI PINTO

Dissertação para obtenção do grau de
MESTRE

Orientador:
Profa. Dra. TAKAKO SAITO

São Paulo
1984

10882

AOS MEUS PAIS

a quem devo orientação de vida

À MINHA FAMÍLIA

pela dedicação, carinho e compreensão

À Profa. Dra. TAKAKO SAITO

pelo incansável apoio, segura orientação e amizade

A G R A D E C I M E N T O S

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) (projeto nº 40.1584/83), pelo auxílio financeiro.

Ao Prof. Dr. Alvaro Glerean do Instituto de Ciências Biomédicas da USP e ao Prof. Dr. Roberto Grechi, da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da USP, pela valiosa colaboração na análise histopatológica.

À Dra. Clélia H. Martinez, Chefe da Seção de Culturas Celulares do Instituto Adolfo Lutz, pela orientação e auxílio nos procedimentos em cultura celular.

À Profa. Assist. Mitsuko T. Ohara da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP, pelas sugestões e auxílios diversos.

Ao Sr. José Maria R. Bastos da Biotechno Produtos Plásticos e Médicos Ltda., pelo incentivo e apoio constantes.

Aos senhores Alberto Ajncyer da Squibb Indústria Química S. A., Cláudio K. Hirai da Laborterápica Bristol Química e Farmacêutica Ltda., Ruy M. Yoshinaga e Maria Judith B. P. Santos da Fontoura Wyeth S. A., pela doação de camundongos e coelhos.

Ao Edson F. Assis da Indústria J. B. Duarte S. A., pela doação de óleo de soja não aditivado.

À veterinária Aparecida Umisedo do Biotério da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP, pelos auxílios técnicos relativos à criação e manutenção dos animais.

À bibliotecária Moema R. dos Santos da Biblioteca do Conjunto das Químicas, pela revisão e normalização das referências bibliográficas.

Ao Eros R. Miranda, pelos trabalhos fotográficos.

À Sra. Mariza L. Castanheira e à Srta. Margareth
R. C. Marques, pelos trabalhos datilográficos.

A todos que colaboraram na execução do presente
trabalho.

S U M Á R I O

1 - Introdução.....	1
2 - Revisão da Literatura.....	3
2.1 - Generalidades.....	3
2.2 - Acrílico.....	3
2.3 - Borracha.....	6
2.4 - Poliamida.....	7
2.5 - Policarbonato.....	8
2.6 - Poli(cloreto de vinila).....	9
2.7 - Poliestireno.....	10
2.8 - Polietileno.....	18
2.9 - Polifluoroetileno.....	20
2.10 - Polipropileno.....	21
2.11 - Poliuretano.....	22
2.12 - Resina Epoxi.....	23
2.13 - Silicone.....	24
3 - Objetivo.....	28
4 - Material e Método.....	30
4.1 - Material.....	30
4.2 - Método.....	31
4.2.1 - Apresentação das Amostras.....	31
4.2.2 - Toxicidade Sistêmica Aguda em Camundongos.....	31
4.2.3 - Citotoxicidade.....	33
4.2.3.1 - Teste <i>in vivo</i> (Toxicidade Intramuscular Aguda em Coelhos).....	33
4.2.3.2 - Teste <i>in vitro</i> (Citotoksi- cidade em Cultura Celular).....	35
4.2.4 - Esterilidade.....	36
4.2.5 - Endotoxinas.....	37
4.2.6 - pH do Extrato.....	40
5 - Resultado	41
6 - Discussão.....	60
7 - Conclusão	87
8 - Referências Bibliográficas.....	89
Resumo.....	124
Summary.....	125

1 - INTRODUÇÃO

A tecnologia de materiais poliméricos trouxe grande contribuição na área da saúde com a introdução de embalagens plásticas em alimentos e medicamentos, ao lado de produtos para-farmacêuticos, médico-hospitalares e odontológicos, englobados no grupo de correlatos.

A terapia parenteral iniciada rudimentarmente no século passado atingiu níveis atuais através de diversos estágios evolutivos das ciências médica e farmacêutica. Entre os avanços colaterais que acompanharam a administração medicamentosa por via parenteral, deve ser lembrada e enfatizada a tecnologia relacionada com a produção de correlatos. Esta linha de produtos, englobando materiais poliméricos naturais e sintéticos, além de metais e componentes cerâmicos, está permitindo o uso amplo de produtos médico-hospitalares, inclusive de muitos itens descartáveis.

Apesar da utilização disseminada de correlatos não existem muitas estatísticas a respeito. Alguns dados existentes referem-se a materiais protéticos ou biomateriais de modo geral, usados por cidadãos norte americanos (114, 177, 240). O Brasil carece de dados oficiais, embora existam muitas indústrias nacionais e multinacionais explorando a produção e comercialização deste tipo de produtos.

O uso indiscriminado de biomateriais poliméricos pode, muitas vezes, ter provocado insucesso em cirurgias protéticas. Em outras situações, podem ter ocorrido problemas decorrentes do emprego de correlatos, seja devido a ausência de biocompatibilidade, má utilização ou deficiências funcionais do material. A questão assume importância relevante quando se trata de cirurgias com elevado risco intrínseco. Havendo falta de hábito em registrar ocorrência de casos em hospitais, de forma padronizada, pelos profissionais responsáveis, este fato não propicia investigações so

bre causas do insucesso. Consequentemente, pode induzir re-incidências. A situação ideal seria estudo a nível científico, com intuito de esclarecer as causas do fato, com aperfeiçoamento dos fatores envolvidos. Ao lado disto, deve estar presente a preocupação dos órgãos oficiais de fiscalização, de modo a prevenir conseqüências de ordem toxicológica e de biofuncionalidade.

A investigação de dispositivos descartáveis trouxe, em contraposição vantagens. Podem ser discriminados fatores relacionados com baixo risco de contaminação cruzada e disponibilidade de material com emprego facilitado. Por sua vez, o emprego de material polimérico é, muitas vezes, única opção em possibilitar manufatura de dispositivos com certas características específicas, principalmente mecânicas.

Acompanhando a utilização ampla de materiais poliméricos foram surgindo especificações, seja para comprovação das características mecânicas funcionais, bem como de compatibilização biológica, visando a segurança do paciente. Problemas envolvendo a produção de plásticos e elastômeros para uso no campo da saúde humana estão relacionados diretamente com a tecnologia industrial, uma vez que as matérias primas devem ser convenientemente formuladas, no aspecto quali e quantitativo. Mesmo assim, pode haver interações do material com tecido biológico, bem como com produtos parenterais. Assim, as características de incompatibilidade devem ser devidamente comprovadas por recursos analíticos compatíveis, antes de sua utilização. Em razão disto, deve existir legislação pertinente adequada, a nível nacional, procurando estabelecer os padrões de qualidade.

2 - REVISÃO DA LITERATURA

2.1 - Generalidades

O material polimérico, desde o início do século, tem sido alvo de atenções, entre outros, objetivando a aplicação na área médica e farmacêutica. É notável a evolução havida nesta área, com resultante diversificação de substâncias, permitindo obtenção de múltiplos materiais. Também, os processos industriais têm caminhado em paralelo, corroborando na obtenção de produtos com melhores características. Apesar desta abrangência de materiais plásticos e elastoméricos, restringiu-se, na revisão da literatura, apenas àqueles diretamente envolvidos na parte experimental.

2.2 - Acrílico

Entre os materiais acrílicos inicialmente utilizados no campo médico figura o alquil-cianoacrilato (19, 52, 224). Este material, aplicado sobre tecidos animais, na forma líquida, adere e endurece rapidamente.

Experimentos em animais indicaram ser o metil-cianoacrilato interessante em cirurgias, como substituto para suturas, porém sua citotoxicidade e aspectos mecânicos foram problema, limitando o recurso aos cirurgias. Homólogos mais altos apresentaram dificuldades na sua aplicação, principalmente pelo aspecto técnico (239).

Em cirurgias ortopédicas o metil-metacrilato tem sido largamente empregado. Segundo Monteny e colaboradores (175) a polimerização pode ser *in situ* e é no momento do endurecimento do material maleável que se processa a reação exotérmica. Em muitos casos, com tratamento deste tipo, têm ocorrido prejuízos à atividade cardíaca, podendo atingir estágios irreversíveis. Estes pesquisadores procuraram discutir as possíveis causas do aparecimento de sequelas.

Edwards (76) estudou as causas da neurotoxicidade de derivados da acrilamida e concluiu que tal reação se deve ao elemento de partida, a acrilamida. Pois, comparando-se doses de acrilamida e N-hidroximetil-acrilamida, o primeiro apresenta resposta tóxica com apenas um terço da dose do segundo. Explicou ser a diferença de atividade devido à reatividade diferencial do grupamento sulfidrila do tecido nervoso ou ainda devido a sítios de outra natureza. Posteriormente, em 1981, Howland (119) esclareceu que a neuropatia devida à acrilamida está associada com a diminuição da atividade de duas enzimas: enolase neuronal específica e gliceraldeído-3-fosfato desidrogenase.

Outro grupo de pesquisadores tem se dedicado ao estudo de toxicidade de acrilamida em ratos, através da administração única e repetida deste material, usando como parâmetro a resposta neuromuscular dos membros (247). Foi de 251 mg/kg o valor de DL50 para dose única com observação após 24 horas e de 175 mg/kg para o caso de 168 horas. A administração oral repetitiva, por período de quatro semanas, na razão de 10 a 20 mg/kg/dia, durante 5 dias por semana, acusou ser a dose cumulativa de 50 a 100 mg/kg suficiente para o aparecimento da disfunção.

Mais recentemente, em 1982, Miller e colaboradores (173) iniciaram estudos de toxicocinética. Para isto empregaram acrilamida marcada com ^{14}C . Após administração oral e medidas cumulativas de radioatividade a partir de duas horas até 7 dias foram encontrados valores estranhamente pequenos no tecido nervoso, uma vez que era inferior a 1%, quando no músculo foi de 48%, seguido de 15% na pele, 12% no sangue e 7% no fígado. Estes autores comprovaram que a distribuição de acrilamida no organismo é rápida, sendo metabolizada e prontamente excretada. Pela determinação cumulativa da radioatividade, apenas o sangue, principalmente as hemácias, foi responsável pela concentração do elemento marcado. Neste aspecto, estudo de Hashimoto e Aldrudge (111) comprovou haver ligação covalente entre a hemoglobina e acrilamida, *in vitro*.

Apesar destes dados mais recentes, em 1962, Rish (206) apresentou resultados bem sucedidos pela utilização de acrílicos na reconstrução de queixos, com acompanhamento durante seis anos, num total de 168 pacientes.

Outro tipo de acrílico termoplástico, o polimetil metacrilato, melhor conhecido pelos nomes de marca (Lucite^R, Plexiglas^R, Persplex^R) são considerados mais estáveis e bem tolerados pelo ser humano (162). Devido à transparência é frequentemente empregado em implante ocular como lente na cirurgia de catarata (224). Além disto, suas propriedades físicas, no tocante à moldagem e aceitação de pigmentos coloridos, propiciam a fabricação de globos oculares com características que se assemelham aos reais.

Segundo Harris (109) o metil-metacrilato, entretanto, provoca dermatites eczematosas, ocorrendo casos semelhantes em função da aplicação deste material em odontologia. Com relação ao monômero metil-alfa-cloroacrilato são descritos 3 casos de formação de vesículas e queimadura de segundo grau após o contato do líquido com a pele. A Ação dos vapores deste material, bem como do líquido sobre a mucosa ocular provocam conjuntivites severas. Por outro lado, o contato contínuo da pele com o polímero pulverizado pode provocar dermatite de natureza semelhante à do monômero, indicando ter havido liberação de traços deste material não polimerizado ou despolimerizado. O emprego de polimetil-metacrilato deu-se inicialmente em odontologia (108). Trata-se, portanto, de cimento acrílico de auto-cura, em massa e facilmente moldável. Procede-se à mistura do pó deste material com monômero metacrilato na forma líquida, acrescida de pequena quantidade de catalizador. Creca de 5 a 10 minutos após a mistura, o material torna-se rígido, liberando considerável quantidade de calor. Atualmente, este material é amplamente empregado em cirurgia ortopédica, sem prejuízos significantes para o paciente. Alguns problemas decorrentes da aplicação na cavidade óssea resultam da perda de algum componente monomérico e conseqüentemente ocorrendo abaixamento da pressão sangüínea. Além disto, a liberação de

calor pode atingir valores da ordem de 70°C, o que provoca necrose do tecido imediatamente adjacente (162).

Recentemente, buscando materiais biocompatíveis surgiram polímeros sob a forma tecnicamente denominada *graft* e hidrogel (106, 117). Estes produtos ainda não se encontram disponíveis no mercado nacional, apesar de ter sido demonstrada sua inocuidade, de um modo geral.

2.3 - Borracha

Com relação à manufatura de borracha, iniciada no começo deste século, muitas constatações foram efetuadas sobre a toxicidade ocupacional (62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 71, 90, 101, 113, 147, 161, 220). Este material tem sido usado em aplicação clínica desde a década de 30, inicialmente em bandagens e posteriormente na confecção de luvas cirúrgicas, cateteres uretrais, componentes de dispositivos de administração parenteral e de circulação extracorpórea, além de tampas para frasco-ampola (42, 56, 78, 137, 195, 214).

A produção de borracha grau médico envolve grande número de componentes, sendo que estes aditivos podem ser agrupados em: aceleradores, ativadores, antioxidantes, agentes de sopro, lubrificantes, retardadores, vulcanizantes, reforçadores e inertes (23, 101, 108). Esta diversificação de múltiplos aditivos pode ser a causa de toxicidade, seja devido ao componente integrante como matéria prima, bem como de produtos de reação em função do processo industrial (7, 18, 20, 24, 25, 57, 86, 89, 101, 104, 132, 139, 146, 151, 164, 169, 201, 216, 221, 223, 230, 231, 233, 236). Assim, o 2-mercaptobenzotiazol, empregado como acelerador de vulcanização reage prontamente com óxido de etileno e produz 2(2-hidroxietilmercapto)benzotiazol, sendo ambos tóxicos. Portanto, seu emprego na produção de borracha grau médico tem risco elevado. Este último, na concentração de 0,18 mg/mL foi citotóxico para diferentes linhagens celulares. Esta

substância altera a capacidade de manutenção do gradiente de concentração, uma vez que interfere na membrana e com isto provocando desbalanceamento osmótico e lise celular. Na determinação de DL50 em camundongos foram observados sintomas de marcada vasodilatação periférica, salivação intensa e convulsões. A resposta foi idêntica, tanto por administração oral como intraperitoneal. O produto inicial, o 2-mercaptopbenzotiazol, apresentou-se mais tóxico quando administrado em doses múltiplas. Houve significativa estimulação do sistema nervoso central e severa toxicidade hepática. Entretanto, ambas as substâncias não acusaram toxicidade dérmica.

2.4 - Poliamida

Foi introduzida como resina moldável em 1943, sendo considerado o primeiro termoplástico de engenharia. Para compreender suas nomenclaturas específicas há que lembrar da existência de basicamente 2 tipos de poliamidas: aquelas preparadas de diamina e ácido dibásico, em que se faz conotação às duas cadeias de origem e as preparadas de aminoácido ou seus derivados (107, 224, 263).

As características de permeabilidade e possibilidade de interação com substâncias químicas têm reduzido seu potencial de uso como material de acondicionamento (9).

Entre as aplicações da poliamida na prática médica, aparece como componente principal no cateter epidural (194), sendo considerada para esta finalidade como o melhor material (43): pelo seu ponto de fusão a 215°C é menos termolábil que o polietileno ou PVC, sendo menos amaciado e achatado pela pressão à pressão corpórea e ao mesmo tempo com menor risco de quebra que o Teflon^R, também experimentado para o uso.

Mais recentemente, diferentes tipos de poliamida têm sido estudadas quanto à hemocompatibilidade em confronto com materiais diversos, tendo havido diferenciada aderên

cia de plaquetas caninas em poliamidas diversas (181). A poliamida tem sido empregada como sutura não absorvível, apresentando a vantagem de ser menos promotora de infecção quando da cirurgia de tecidos contaminados (74).

2.5 - Policarbonato

É um material alternativo para aplicação em dispositivos médicos mais exigentes, principalmente quando se deseje transparência, resistência à força e impacto, além da facilidade de processamento (13, 107, 168, 224).

Encontra aplicação em componentes de oxigenador sanguíneo, dispositivos de anestesia, conectores e acessórios intravenosos, frascos para centrifugação de sangue, balões de bombas pulsáteis, filtros sanguíneos para cirurgia de coração aberto, etc. O uso de policarbonato em correlatos tem crescido nos últimos anos em função da biocompatibilidade e processabilidade melhor em relação a outros polímeros (168).

2.6 - Poli(cloreto de vinila)

Este polímero, também denominado de cloreto de polivinila e polivinilcloreto (PVC) (97), é largamente utilizado em medicina, na confecção de bolsas de sangue, tubos para administração parenteral, catêteres para diálise, dispositivos para circulação extracorpórea e outros. Nestes casos, a fim de compatibilizar as características mecânicas com a finalidade específica, diversos aditivos, predominantemente o plastificante, são incorporados durante o processo de forma variada (107, 170, 224). Quando não aditivado torna-se material rígido e duro.

O PVC plastificado é provavelmente o material mais utilizado na área de correlatos. A adição de plastificante confere flexibilidade ao material, sendo desta forma

empregado na confecção de bolsas de sangue, frascos de acondicionamento de medicamentos parenterais de grande volume e equipos de administração parenteral.

Segundo Guess (99), em 1978, foi estimada em mais de um bilhão de libras a produção anual dos vários ésteres do ácido ftálico com vistas à utilização na indústria de polímeros, como plastificante. Desta produção, cerca de 2% foi destinado para materiais da área médica. Um dos derivados, o bis(2-etilhexil)ftalato (DEHP), é o plastificante mais utilizado nos Estados Unidos da América do Norte, na produção de PVC destinado à manufatura de tubos de administração parenteral. Seu uso dirige-se, também, para cerca de um terço dos recipientes para solução parenteral de grande volume e quase a totalidade das bolsas de sangue.

É utilizado há mais de 20 anos, razão pela qual diversos trabalhos de pesquisa têm sido publicados a respeito da toxicidade do mesmo (1, 2, 10, 59, 82, 91, 126, 128, 131, 138, 212, 234, 238, 243, 245, 255).

Com relação a bolsas de sangue, problemas de incompatibilidade estão relacionados com a zona de contato. Segundo Jaeger e Rubin (128), na zona de contato com o sangue, lentamente formam-se complexos entre DEHP e proteínas plasmáticas. Este produto, denominado de complexo de difusão, foi estudado por Stern e colaboradores (235). Estes autores concluíram que o plastificante pode ser solubilizado pelo sangue e transportado de maneira similar aos triglicéridos. Segundo Rubin e Shiffer (212) a cinética da eliminação do DEHP do sangue é monoexponencial, quando este componente é administrado ao paciente através da transfusão. A eliminação ocorre pela excreção urinária, sendo da ordem de 60 a 90% no período de 24 horas. Conforme os estudos de outros pesquisadores, os pacientes podem receber mais de 150 mg de DEHP durante 5 horas de hemodiálise (91).

Klos e colaboradores (143) fizeram o acompanhamento dos níveis de DEHP no sangue armazenado em bolsas de PVC.

Observaram que o nível mais alto foi no 21º dia, com 52,3 ug/mL de sangue total. Para plasma e eritrócitos foram, respectivamente, 78,0 e 36,4 ug/mL. Apesar disto não foi constatada alteração significativa na composição eletrolítica, na atividade da ATPase, na morfologia eritrocitária e agregação plaquetária.

Pela pesquisa de Jaeger e Rubin (129), a concentração de DEHP nas plaquetas do sangue estocado a 22°C foi por volta de 486 uM, com apenas dois dias de contato; entre tanto, no caso estocado a 4°C foi de aproximadamente 154 uM com 21 dias.

Kim e colaboradores (140) avaliaram as alterações de característica de superfície do PVC em função do acúmulo de DEHP, postulando que esta situação aumenta a hidrofobicidade do local, propiciando maior adsorção de alfa-globulina e fibrinogênio. Segundo estes autores há constante difusão do ftalato à superfície do material, tendendo ao equilíbrio após duas horas de contato. A adsorção plaquetária na superfície pode ser diminuída mediante tratamento prévio do material com metanol. Outro aspecto relacionado com potencial trombogênico e que nada tem a ver com a liberação de plastificante é a característica de superfície do material. A aderência do material fibrinoso pode ser devida à rugosidade ou imperfeição na superfície (12, 112, 177).

Por outro lado, a despeito do uso extensivo de bolsas de PVC por mais de uma década, segundo Mowicki e Klos (180) não foi publicado sequer um caso de toxicidade humana. Esta falta de documentação vai contra os dados publicados de liberação deste plastificante, permanecendo, portanto, a preocupação quanto ao risco potencial. Em culturas celulares a concentração de 4 ug/mL é citotóxica e este valor é possível de ser encontrado na circulação sanguínea de pacientes que receberam uma única transfusão. Com relação ao risco do paciente que recebe repetidas transfusões, a quantidade de DEHP pode ser muito alta. No caso de hemodiálise, cerca de 9 a 15 mg a cada diálise pode estar em

contato com o indivíduo. Além disto, semanalmente o processo é repetido, prosseguindo o tratamento por anos. Este tipo de paciente apresenta, normalmente, função renal alterada, mas mesmo assim não se constatou casos de intoxicação por plastificante de dispositivos plásticos utilizados no tratamento. Ainda assim, deve-se considerar o aspecto de pacientes debilitados, em particular quando se tratar de recêm-nascidos, onde os efeitos adversos podem ser mais pronunciados. No trabalho relatado por Gibson e colaboradores (91) a quantidade de DEHP numa hemodiálise com cerca de 5 horas de duração pode atingir 150 mg.

Em 1956, Harris e colaboradores (110) investigaram a toxicidade sistêmica de DEHP mediante administração oral do mesmo em ratos, por período de dois anos. O material, na concentração de 0,1 e 0,5% foi fornecido aos animais, juntamente com a ração. Apesar da administração prolongada não foram detectadas alterações histológicas. Na experimentação com cães, na dose diária de 5 g/kg durante 3 meses, foram observadas leves alterações tóxicas.

Waddell e colaboradores (255) estudaram a distribuição deste plastificante marcado com ^{14}C em camundongos. Segundo estes há acúmulo rápido do material no fígado e rins, seguido de aparecimento de altas concentrações na urina, bile e conteúdo intestinal. A eliminação é feita pelos rins e através da bile; o acúmulo intestinal sugere, portanto, não haver circulação enterohepática. Estas observações foram confirmadas por Tanaka e colaboradores (242, 243).

Outros estudos de toxicocinética deste plastificante demonstraram haver injúrias agudas nos pulmões, com retenção do material por vários dias, além da permanência no fígado e baço (1, 2, 10, 59, 91, 131, 222). Segundo Albro e colaboradores (1, 2) a administração oral de DEHP oferece pequena oportunidade para ser absorvido, uma vez que ocorre hidrólise interna por ação das lipases intestinais. Entretanto, esta afirmação é contestada por Thomas e colaboradores (245) porque o estudo de biodisponibilidade do DEHP

é difícil devido à baixa solubilidade deste em água. Por outro lado, há absorção significativa por via gastroentérica, na forma intacta, podendo a toxicidade oral ser similar à parenteral. Além disto há absorção por administração intraperitoneal, bem como pelo epitélio pulmonar.

Jones e outros (134) estudaram efeitos de DEHP e butil-glicol-butilftalato sobre proteína celular, utilizando cepa diplóide humana (WI-38). Neste estudo *in vitro*, em meio sólido de agar, puderam confirmar que a baixa solubilidade destes compostos não é fator limitante na evidencição de toxicidade. Observaram, também, que o efeito sobre a proteína celular em populações confluentes, com pequeno índice de divisão celular, foi proporcionalmente menor que nas populações exibindo replicação. Estruturalmente as células se mostraram mais finas após vários dias de tratamento, com aparecimento de espaços na camada antes confluenta. O aumento da sensibilidade celular às substâncias tóxicas pode ser consequência da instabilidade da membrana celular, durante a mitose, uma vez que na fase de divisão as células apresentam *turnover* adicional de proteínas.

Numa investigação de toxicidade relacionada com 8 ésteres ftálicos, com administração prolongada, foram detectadas mal formações esqueléticas, morte ou redução do tamanho fetal, anormalidades grosseiras ou mesmo reabsorção fetal (227). Embora o trabalho experimental tenha sido executado com altas doses do plastificante, os autores comemtam sobre o risco a que estão sujeitos os pacientes, admitindo para isto a possibilidade cumulativa de baixos níveis de DEHP.

Com vistas à preocupação voltada para pacientes grávidas, Singh e colaboradores (229) investigaram a transferência de certos derivados ftálicos para o feto de ratas prenhes. Trabalhando com material marcado constataram que tanto as substâncias injetadas como seus metabólitos atravessam a barreira placentária atingindo o feto, com possibilidade de acarretar toxicidade embrio-fetal, ainda com chan

ces de teratogenicidade. A distribuição foi ampla, encontrando-se material radioativo no sangue, placenta, fluido amniótico e tecidos fetais. Outro trabalho relacionado com esta investigação faz alertas sobre o risco potencial às crianças e mulheres grávidas, embora os dados de experimentação em animais e seres humanos sadios indicassem ser o DEHP pouco tóxico. Se este plastificante é metabolizado por enzimas microssômicas, quando este sistema encontra-se deficitário, apresentará níveis baixos de metabolização. Além disto, no caso de recém-nascidos prematuros haverá sobrecarga na função hepática.

Pela administração prolongada de DEHP em animais, quando os níveis dietéticos foram de 1 a 2% os ratos manifestaram perda de pelo, redução no peso corpóreo, aumento de fígado e redução testicular (96). Diversos trabalhos têm demonstrado a interferência deste no desenvolvimento testicular, explicando as causas da atrofia (49, 87, 165, 183).

Outras substâncias foram introduzidas como plastificantes na tecnologia de plásticos vinílicos. Com relação aos adipatos, Singh e colaboradores (228) determinaram o valor de DL50. O dietil-adipato foi considerado mais tóxico que o di-(2-etilhexil)adipato. Tais valores foram, respectivamente, de 2,19 mL/kg e 100mL/kg, em ratos, por via intraperitoneal.

Os ésteres do ácido cítrico foram introduzidos mais recentemente. Estudos farmacológicos e toxicológicos foram desenvolvidos, tanto em preparação isolada quanto em animais. No segundo caso, os parâmetros utilizados foram aparecimento de efeito convulsivo, perda de reflexos ou mortalidade (116, 120, 171).

Guess e colaboradores (103) efetuaram investigações de diversos aditivos, entre eles os estabilizantes e plastificantes. Quando se tratou de material contendo metais pesados como estanho, cádmio e zinco o produto apresentou incompatibilidade de natureza biológica. Estudos em cul

tura celular acusaram ação citopática. Reações tóxicas foram constatadas em animais, quando injetados por via intraperitoneal. Entretanto, produtos contendo 3% destes estabilizantes não cederam tais componentes ao soro mantido em contato por dois meses a 4°C.

Desde a introdução de PVC como material para manufatura de dispositivos descartáveis para a área da saúde, a preocupação maior dos fabricantes esteve voltada para a toxicidade do monômero, cloreto de vinila. Harris, em 1953 (109) descreveu caso de contato acidental do cloreto de vinila na pele de operário, provocando eritema intenso e queimadura de segundo grau.

A preocupação deste assunto é tanto de toxicologia ocupacional, impondo normas rígidas de segurança durante o processo de polimerização, quanto da otimização do processo a fim de que o monômero residual no produto seja em baixa concentração. Neste sentido, grupo de toxicologistas europeus, em 1974, estabeleceu os seguintes pontos fundamentais: adotar métodos que permitam sua redução nos casos de material para acondicionamento de bebidas e alimentos; evitar exposição dos manipuladores ao clorero de vinila; não banir sua utilização desde que seguidas as instruções anteriores (79).

Pelo estudo efetuado em 267 trabalhadores de fábrica de polimerização de cloreto de vinila, nos Estados Unidos da América do Norte, foi comprovado problema respiratório e hepático, além de entorpecimento e formigamento dos dedos e artelhos. Este quadro foi acompanhado de cianose e exarcebação de sensibilidade ao frio (159). Este quadro tóxico estava na dependência do tempo de exposição ao monômero. Numa observação semelhante, em 227 operários, foi confirmada a redução na manifestação nervosa quando havia diminuição do teor de cloreto de vinila na atmosfera da fábrica. Como quadro tóxico foram observadas alterações respiratória, hepática e cardiovascular (43).

Outra observação importante, detectada por Veltman e colaboradores (254) foi a trombocitopenia neste tipo de paciente, concluindo ser obrigatória a contagem de plaquetas como um dos recursos de acompanhamento clínico dos trabalhadores envolvidos na produção de PVC. O comprometimento das vias respiratórias, com diminuição do fluxo de ar, é bem evidente, como ficou confirmado pelo trabalho de Miller e colaboradores (172).

O aspecto cancerígeno foi inicialmente constatado por Ott e colaboradores (186), quando os trabalhadores expostos a altas concentrações atmosféricas de cloreto de vinila, por período prolongado, apresentaram morte por indução de tumor maligno. Em países como Japão, Alemanha e Inglaterra foram também observados casos de acroosteólise, escleroderma, narcose, fenômeno de Raynaud, tumores e outras manifestações (44, 124, 149, 159, 160, 202, 237).

Jaeger e colaboradores (127) estudaram a hepatotoxicidade de cloreto de vinila em ratos. Para isto efetuaram administração de diversos compostos antes da exposição dos animais ao monômero, por inalação.

Outros trabalhos biológicos foram desenvolvidos com relação à mutagenicidade provocada por cloreto de vinila (115, 163, 186, 226, 256). Malaveille e colaboradores (163), em 1975, reportaram mutagenicidade de cloreto de vinila ou de seus presumíveis metabólitos em cepas de *Salmonella thyphimurium*, juntamente com fração do fígado humano e de roedores. O cloroacetaldeído, um presumível metabólito e o ácido cloroacético, metabólito urinário, mostraram alta toxicidade à bactéria e ação mutagênica direta. O óxido de cloroetileno, outro metabólito intermediário, causou resposta mutagênica. Outros metabólitos foram responsabilizados como mutagênicos em trabalho de Elmore e colaboradores (77). Frente a cepas de *Bacillus* e *Salmonella* foram considerados potencialmente tóxicos o cloroóxirano, epicloridrina e o cloroacetaldeído nas formas monomérica, dimérica e trimérica. Estes autores também enfatizaram a causa da toxicidade

como sendo devida aos metabólitos.

Em 1975, Ott e colaboradores (186), analisando as causas da mortalidade de indivíduos ocupacionalmente expostos ao cloreto de vinila e ao cloreto de vinilideno, agruparam-nos em categorias, de acordo com os níveis de exposição aos mesmos. Embora não tivessem sido detectados os angiosarcomas ou problemas malignos ao nível hepático, a mortalidade excedeu ao valor esperado, principalmente no grupo com exposição maior (além de 200 ppm de cloreto de vinila). A mortalidade por causa maligna, como se esperava, ocorreu no grupo exposto a níveis de 25 a 200 ppm. A explicação sobre a incidência de angiosarcomas em ratos foi dada por Watanabe e colaboradores (256). Estes consideraram a importância da correlação direta entre concentração de sulfidril não protêmica, *in vitro* e o grau de proteção corpórea contra agentes alquilantes. A baixa incidência de angiosarcomas, quando os animais eram expostos a 500, 250 e 50 ppm de cloreto de vinila, coincidiu com o grau de depressão de sulfidril hepática. Na concentração de 10 ppm não ocorreu o mesmo problema, ainda que com 7 horas de exposição, o que sugeriu ser este nível não indutor de tumores. O mesmo grupo de pesquisadores tem prosseguido os estudos, visando melhor entendimento do assunto (257, 258, 259).

Short e colaboradores (226) expuseram ratos machos em atmosfera de 50 a 1.000 ppm de cloreto de vinila e de 55 ppm de cloreto de vinilideno, durante 11 semanas. A seguir foram estes acasalados com fêmeas não tratadas e desta forma concluíram não ser a mutação provocada, do tipo dominante letal.

Outro aspecto de toxicidade deste monômero preocupou alguns pesquisadores imunologistas. Thurman e colaboradores (246) demonstraram não haver efeito deletério sobre o sistema imunológico, não sendo o cloreto de vinila um composto imunossupressor, como ocorre comumente com os carcinogênicos. Entretanto, Sharma e colaboradores (225) constata-

ram aparente aumento na reação imunológica, sem provocar alterações na resposta aos antígenos simultaneamente administrados.

Apesar da inocuidade do poli(cloreto de vinila), Richards e colaboradores (203) expressaram preocupação quanto à exposição dos trabalhadores a variadas quantidades de poeira de PVC. Testaram duas amostras, sendo uma com ação hemolítica total. Quando este material particulado foi submetido à lavagem houve redução na ação hemolítica, sugerindo ter sido devido ao material presente na superfície do PVC.

2.7 - Poliestireno

Pode ser obtido na forma de polímero rígido, transparente (cristal) ou opaco (impacto), assim como em espuma (expandido) (118), com empregos distintos segundo suas características. Devido à propriedade de permeabilidade e facilidade de quebra, este polímero na forma de cristal não tem sido utilizado como material de acondicionamento de produtos líquidos (9).

Estudo de Caramia e Ricci (47) mostrou a atividade antibacteriana e antimicótica diferenciada de 7 derivados de poliestireno. Vainio e colaboradores (253) também estudaram a toxicidade de estireno e óxido de estireno, utilizando-se de embrião de galinha. Demonstraram com injeção no quarto dia de incubação, o valor de DL50 igual a 40 $\mu\text{Mol/ovo}$, para o estireno e 1,5 $\mu\text{Mol/ovo}$ para óxido de estireno, com ocorrência de mal formação no feto. Segundo diversos autores (156, 157, 182) existe similaridade estrutural e metabólica entre o estireno e cloreto de vinila, que tem se mostrado carcinogênico e mutagênico. A ausência do átomo de cloro no anel oxirano aparenta tornar o óxido de estireno menos eletrofílico. Este, entretanto, tem-se mostrado ligar irreversivelmente a homogenatos, frações microssomais e ácidos nucleicos do fígado de rato.

Parkki e colaboradores (187) observaram ser o estireno, em ratos, a causa do aumento da atividade de algumas enzimas envolvidas em seu próprio metabolismo.

Atualmente preconiza-se obtenção de poliestireno a partir de matérias primas com alto grau de pureza e processamento bem controlados, de modo que o produto final tenha características de ausência de monômeros residuais ou outros (107, 224).

2.8 - Polietileno

Dentro da grande diversidade de materiais poliméricos empregados na manufatura de biomateriais, o polietileno é um dos itens com utilização frequente. Muitas vezes pode participar como um ou mais componentes de um dispositivo bastante complexo, ao lado de outros produtos. Esta ampla utilização pode ser explicada pelas propriedades físicas, principalmente devido à densidade com valores amplos, desde baixo até ultra alto (19, 26, 75, 107, 224). Além disto, pode ser considerado dos materiais mais biocompatíveis não necessitando de altas concentrações de diversos aditivos. Mesmo sem sofrer modificações muito especiais, o polietileno é empregado na confecção de correlatos, com resultados seguros, mostrando ser inerte, durável e sem prejuízo aos tecidos (74, 109, 162, 206, 217, 262). Segundo Tulgan e colaboradores (248), mesmo em paciente idoso não se constatou efeitos adversos devido ao emprego de polietileno.

A busca constante de material inócuo para bolsas de sangue levou Eubanks e Autian (80) a experimentar o polietileno, uma vez que outros materiais vinílicos haviam apresentado problemas de liberação de substâncias aditivas para o sangue (42, 91, 212). O polietileno tem a vantagem de ser resistente ao choque e esmagamento. Entretanto, o inconveniente citado foi a distensão do material quando conservado a 50°C durante um ano, indicando ser permeável ao ar. Segundo os testes *in vivo* e *in vitro*, ao lado das deter

minações físico-químicas, este foi considerado perfeitamente recomendável para a estocagem de sangue, bem como da solução anticoagulante de dextrose citratada. Neste último caso, tanto em temperatura ambiente como a 5°C, por período maior que um ano.

A utilização de polietileno em material de implante exige que seja de elevado valor de densidade, o que se consegue mediante modificação das cadeias no tocante ao tamanho e ramificação. Apesar dos estudos terem sido iniciados na década de 40, a adequação foi conseguida recentemente pelo emprego de material de peso molecular ultra elevado (217, 262). Rish (206) estudou polietileno de baixa e alta densidade, em comparação a outros materiais protéticos. Wright e colaboradores (262) testaram o polietileno de peso molecular ultra elevado associado a fibra de grafite, visando melhorar as características de deformação e fratura. Estudo semelhante foi efetuado com material, cuja superfície havia sido grafitada com monômeros iônicos e não iônicos, solúveis em água e tendo sido siliconizado com material de referência. Em outros casos foi efetuada copolimerização com ácido acrílico e acrilamida. Entretanto, houve adesão de plaquetas nos derivados grafitados e copolimerizados com o ácido acrílico, mostrando que nem sempre a superfície mais hidrofílica é compatível com o sangue (123).

Atualmente, o polietileno tem sido considerado como material de comparação para testes de toxicidade de biomateriais, quando implantado. Isto se deve ao fato de ser resistente a álcalis, ácidos e substâncias inorgânicas, apresentando baixo coeficiente de fricção, resultando isto em alta resistência ao uso. Tem sido utilizado nos implantes ortopédicos, otológicos e no reparo da parede torácica e do diafragma. Uma versão porosa, de alta densidade propiciou crescimento e intrusão de osso, bem como de tecido mole, em experimentos animais. A transposição experimental clínica está sendo efetuada em implantes otológicos e nas próteses de juntas com finalidade de revestimento adesivo (162). Outro tipo de aplicação deste polímero consiste na

utilização como alternativa de sutura natural, com característica não absorvível (74).

2.9 - Polifluoroetileno

Os polifluoroetilenos do tipo Teflon^R, Halon^R, Fluon^R e outros têm sido introduzidos desde 1941 e sua utilização cada vez mais crescente deve-se a características relacionadas com lubricidade, inércia química, plasticidade e estabilidade térmica (19, 108, 196, 224). Paradoxalmente, a característica de estabilidade térmica tem sido a causa de preocupações em função da temperatura envolvida na produção industrial dos mesmos. Tanto na sinterização como em outros processos a temperatura envolvida é elevada, podendo atingir níveis da ordem de 400°C, com isto aumentando o risco dos operários. As reações tóxicas com quadro característico denominado de *febre da fumaça do polímero* apresenta sintomas muito parecidos à influenza.

Polakoff e colaboradores (196) apresentaram dúvidas sobre a ocorrência de episódios tóxicos repetitivos aos trabalhadores, o que deve ser verificado em função da natureza dos componentes resultantes da pirólise. Até a temperatura de 250°C parece não haver no produto de pirólise dos polifluoroetilenos substâncias nocivas à saúde. Dos produtos manipulados entre 300 a 360°C foram isolados o tetrafluoroetileno, tetrafluoreto de fluorsilicone hidrogenado e material graxo sublimado de natureza não identificada. Acima de 380°C foram encontradas pequenas quantidades de hexafluoropropileno e octafluorisobutileno, que são gases tóxicos. Se a pirólise é mais rápida na temperatura além de 400°C, os componentes tóxicos são o perfluorisobutileno e fluoreto de carbonila. Num levantamento efetuado em indústria norte americana, com 77 operários, cerca de 86% respondeu ter sofrido a febre da fumaça de polímero. Pela análise dos níveis de fluoreto em urina destes operários, os autores admittiram a possibilidade de correlação entre exposição maior que um ano, com comprovada sintomatologia de intoxicação

e o teor de derivados fluorados.

Carter e colaboradores (48) estudaram a toxicidade dos produtos de pirólise por inalação. Fluoreto de vinilideno e hexafluorpropeno foram tratados a 550°C e 800°C e o politetrafluoretileno a 625°C e 800°C. Na temperatura maior os produtos liberados foram quase que igualmente tóxicos. Entretanto, em temperaturas mais baixas o produto de pirólise do copolímero de fluoreto de vinilideno e hexafluorpropeno foram menos tóxicos que os demais. Estudo semelhante foi efetuado no Japão, por Kono (144).

Segundo Lynch (162) o politetrafluoretileno (Teflon^R) é provavelmente o mais inerte dos materiais de implante, tendo porém sua utilização restrita por propriedades físicas, particularmente sua tendência de fluxo frio. Na forma expandida e reforçada, o politetrafluoretileno pode ser usado na substituição de vasos sanguíneos; em pequenas quantidades é normalmente incluído em prótese otológica. Quando pulverizado e misturado com glicerina, formando uma pasta, pode ser injetado na laringe, conduzindo à melhor fonia em casos de paralisia unilateral de cordas vocais.

Estudos estão sendo efetuados com este tipo de polímero procurando material hemocompatível (141, 200). Seu emprego consagrado está na fabricação de cateteres de extensão reduzida. Segundo Thomas e colaboradores (244) o Teflon FEP^R, o poli(fluoroetileno propileno), é considerado o mais interessante para esta finalidade.

2.10 - Polipropileno

Esta classe de material polimérico, cuja comercialização iniciou na década de 50, é amplamente empregada na manufatura de seringas hipodérmicas, componentes para conjuntos de administração parenteral, cateteres, equipos de diálise, suturas não absorvíveis e às vezes em oxigenadores e oclusores de válvula cardíaca (74, 105, 122, 124).

Segundo diversos autores, quando o polímero é empregado na confecção de material de acondicionamento de líquidos, a preocupação deve ser voltada também para a cessão de material tóxico para o produto (9, 11, 80). Neste caso, quanto maior a superfície e tempo de contato do produto com o produto, maior será a possibilidade de transferência.

Na tentativa de determinar possível toxicidade inerente ao polipropileno Conning e Firth (53) efetuaram provas *in vitro*, medindo a vitalidade, aderência e capacidade fagocitária de diferentes linhagens de células. Concluíram que, mesmo com o polipropileno formulado com aditivos em excesso, este material foi isento de efeito tóxico, podendo ser recomendado na manufatura de equipos de transfusão e se ringas descartáveis.

2.11 - Poliuretano

O termo poliuretano pode falsear a realidade, já que estes polímeros não são derivados de polimerização unicamente de moléculas monoméricas de uretano; nem contém primária ou exclusivamente ligações uretano. Antes, derivam suas propriedades de todos os grupamentos presentes no esqueleto molecular, com cada ligação química conferindo suas propriedades finais. É uma família heterogênea de polímeros (19, 107, 224, 240, 250). Exemplos de poliuretanos aromáticos são: Biomer^R, Biothane^R, Cardiothane^R, Hypol plus^R, Pellethane^R, Rimplast^R, Tecoflex^R, etc., que são empregados em dispositivos médico-hospitalares.

O poliuretano foi estudado como anestésico geral em animais, uma vez que apresenta a vantagem de não provocar depressão respiratória. A sua aplicação em medicina humana, principalmente como anestésico em obstetrícia, deu-se na década de 40 (4). A utilização como anestésico tóxico foi para casos de queimadura e ferida, mas provocando sérias conseqüências hematológicas, inclusive com alterações neurológicas centrais (72).

Andersen e colaboradores (4) investigaram a ação mutagênica em *Salmonella thyphimurium* e mostraram que os isocianatos mais comumente usados, diisocianato de tolueno e 4,4'-metilenodifenil isocianato, são mutagênicos. Os autores concluíram que além disto os isocianatos são carcinogênicos. Devido à produção elevada de poliuretano em países industrializados, seus compostos de origem representam risco à saúde dos operadores envolvidos.

Mais recentemente, buscou-se material compatível para bolsas de sangue e o poliuretano foi motivo de estudo, uma vez que apresenta características físicas interessantes. Darby e colaboradores (60) pesquisaram esta possibilidade empregando material grau médico. Por se tratar de poliéster diólico e diisocianato aromático, quando autoclavado em solução aquosa por várias horas liberou amina aromática, a 4,4'-metilenodianilina, que é potencialmente mutagênica. Os autores desaconselham a aplicação proposta.

Este grupo de materiais foi muito pesquisado visando dispositivos de aplicação no sistema circulatório (114, 135, 141, 162, 200). Muitas vezes associa-se ao poliuretano fibras de poliéster a fim de diminuir a reação na interface entre tecido biológico e biomaterial. Segundo Szycher e Poirier (240), nos últimos 4 anos o avanço da bioengenharia na área cardiovascular estimulou interesse nos poliuretanos, em função das suas características mecânicas e não trombogênicas. Sua aplicação no campo médico não se restringe apenas a esta área. São empregados como lentes intraoculares, lentes de contato, próteses dentárias, dialisadores renais, cateteres, etc.

2.12 - Resina Epoxi

As resinas epoxi comercialmente viáveis são produtos contendo um ou mais componentes na sua estrutura, com grupo epoxi em número variado, por sua vez combinados ou não com hidroxilas secundárias. São substâncias que sob a-

ção de um endurecedor ou agente de cura serão transformados no produto funcional (107, 224). Entram como revestimento de superfícies diversas, adesivos ou plásticos estruturais numa diversidade de características e campos de aplicação (17).

Por exemplo, para a resina epoxi Epidian^R 5 e seu estabilizador, trietileno tetramina, testes de irritação de pele em ratos albinos mostraram redução no peso e indução de processo inflamatório com edema e eritema; além destes a resina provocou erosão superficial (261). Portanto, considerando a diversidade de componentes existentes, cada composto destinado a uma determinada fórmula, bem como o produto de reação devem ser analisados particularmente.

A resina epoxi é largamente utilizada na produção de agulhas e cateteres descartáveis, a fim de promover fixação da cânula ao canhão ou cateter ao conector. Certos produtos desta variada categoria de material polimérico possuem característica de inércia e biocompatibilidade suficientes, sendo utilizados como revestimento de superfícies metálicas, possibilitando seu uso na área farmacêutica ou médica. Pode ainda ter aplicações específicas em diversos dispositivos médico-hospitalares.

2.13 - Silicone

Silicone é o material mais amplamente empregado em próteses (19, 88). Este fato tem levado a muitos estudos de biocompatibilidade e biofuncionalidade do mesmo.

A maioria dos silicones de grau médico encontra-se no comércio contém 20 a 40% de reforço de sílica (8). Entretanto, demonstrou-se recentemente que a incorporação destas fibras, ainda que em quantidade muito reduzida, pode afetar a biocompatibilidade do silicone. Por outro lado, a incorporação de sílica será necessária quando se requer resistência mecânica do implante.

Entre diversos tipos de prótese, em que se utiliza o silicone, a cirurgia de tendões foi experimentada em galinhas, empregando-se Silastic^R-Dacron^R (215). Neste caso, o acompanhamento mostrou resultado satisfatório uma vez que houve regeneração de bainha semelhante ao normal, com a mesma composição celular e fibrosa.

Goldner e Urbanik (93) têm experimentado o uso de silicone-Dacron^R em próteses inter e metacarpofalangeanas em pacientes. Este grupo de pesquisadores estudou, em macacos, a substituição de disco intervertebral pelo material sintético, procurando sanar alguns problemas ainda existentes (252). No primeiro caso, em 121 pacientes tratados, houve melhora considerável, tendo em vista a diminuição da dor, aumento da motilidade e função, bem como recuperação de estabilidade da mão. Entretanto, fizeram ressalvas sobre a necessidade de novos estudos a fim de melhorar as características mecânicas do material protético ao lado do aperfeiçoamento na técnica cirúrgica. Com esta experimentação, os pesquisadores consideraram ter contribuído para o progresso no campo protético.

Outro grupo de pesquisadores efetuou estudos de prótese de tendões, em cães e galinhas, empregando Dacron^R revestido de borracha de silicone (142). O galináceo foi considerado modelo animal preferido, tendo em vista a menor tendência na formação de tecido cicatrizante. De um modo geral os resultados foram considerados satisfatórios porque houve crescimento suficiente das anastomoses distal e proximal.

A implantação de material estranho é necessariamente acompanhada de resposta do receptor pela formação de encapsulamento com tecido fibroso. Aproveitando-se desta barreira para liberação lenta de fármacos tem-se desenvolvido estudos de biodisponibilidade de fármacos (5, 162). O silicone tem sido muito testado, inclusive com a incorporação de antibióticos como a gentamicina, na própria válvula cardíaca (185).

Muitos dos estudos desenvolvidos em torno de silicone, como material de implante, devem-se à característica de baixa capacidade promotora de resposta biológica do receptor (6). Em função desta propriedade muitas modificações são efetuadas de modo a ajustar as propriedades mecânicas, elétricas, transmissoras de gás e ópticas, conforme a finalidade de utilização. Portanto, a partir do polidimetil siloxano obtem-se borracha-silicone, silicone-uretano, silicone-policarbonato, silicone-metacrilato, etc. (6, 107, 145, 224). Os silicones mais simples são pouco tóxicos, assim como seus monômeros e as terminações químicas normalmente empregadas. Com relação ao silicone-uretano empregado na confecção de bombas de coração, balões intra-aórticos e outros exige-se característica de resistência mecânica, ao lado de flexibilidade e baixa interação com proteínas plasmáticas.

No tocante à compatibilidade sangüínea, muitos polímeros de silicone fluorado e poliuretanos foram pesquisados com o objetivo de obter material sem característica trombogênica (122). Para testes de compatibilidade sangüínea o Silastic^R tem sido utilizado como material controle (135).

Outro material já empregado, com sucesso, na fabricação de balões intra-aórticos é o copolímero contendo 10% de polidialquil siloxano e 90% de poliéster uretano. Apresenta, também, elevada capacidade de resistência à tensão, suportando até 6.000 psi (162). Segundo o mesmo autor, a borracha de silicone, produzida pela ligação cruzada de gomas de silicone de elevado peso molecular, é o mais versátil dos elastômeros. A sua inocuidade deve-se ao fato de não necessitar inúmeros aditivos como plastificantes, antioxidantes ou absorventes de luz UV e mesmo assim apresentar boas características mecânicas. Pela sua utilização durante duas décadas ainda não apresentou manifestação de carcinomas ou outros efeitos adversos. Como material de implante é largamente aplicado em otologia, oftalmologia, laringologia, neurologia, esofagologia, reconstrução facial, plástica de seios e de genitálias, além de reconstrução de dutos uriná-

rios, substituição de tendões em dedos, artelhos e pulso. Além disto pode ser utilizado na confecção de cabos e fonte de força de marca-passos e como cabos de neurotransmissores. Pelo fato de ser altamente seletivo na permeabilidade a gases empregam-se membranas deste material em oxigenadores sangüíneos e na separação comercial de gases.

3 - OBJETIVO

A utilização dos diversos tipos de correlatos, pelo fato de envolver contato de curta ou prolongada duração com o paciente, não deve apresentar riscos. Em razão do estado patológico do paciente, o risco a que este se submete durante ou após a sua fase de tratamento é grande. Além disso, certos tipos de correlatos estão diretamente relacionados com pacientes em unidades de terapia intensiva e cirúrgica, nas quais são exigidos maiores cuidados para com a recuperação dos pacientes.

Assim, as características destes produtos devem ser estudadas e padronizadas. Estas devem ser incorporadas aos mesmos durante a transformação para obtenção dos diferentes componentes que integram os dispositivos finais. Ao lado das características mecânicas, importantes para o bom desempenho funcional, devem estar presentes as propriedades relacionadas com a biocompatibilidade. Todos estes atributos de qualidade devem ser analiticamente comprovados antes da comercialização dos produtos, seja por recursos físico-químicos ou biológicos. Para atender tais requisitos, visando à segurança do paciente, deve existir normalização legal.

O Brasil ainda não conta com normalização abrangente, ficando, muitas vezes, a critério do próprio fabricante a manufatura e a comprovação da qualidade no tocante à biocompatibilidade. A padronização deve ser necessária e suficiente para que os riscos do paciente e do consumidor não sejam elevados.

Em países desenvolvidos, onde as exigências legais de qualidade de correlatos é mais completa, houve, inicialmente a preocupação em efetuar levantamento amplo quanto aos produtos fabricados e comercializados em seu país.

À semelhança destes, o objetivo deste trabalho

foi efetuar amostragem de dispositivos médico-hospitalares não protéticos, de natureza polimérica, fabricados e ou comercializados no Brasil, como correlatos, a fim de obter alguns dados de qualidade relacionados com a biocompatibilidade de destes produtos.

Além disto, teve como propósito observar aspectos legais de comercialização dos mesmos, em confronto com a legislação nacional em vigor.

Os dados obtidos poderão servir de subsídios para complementação legal brasileira, de modo a gradativamente impor normas mais rígidas, de maneira que os produtos nacionais tenham características comparáveis aos padrões internacionais.

4 - MATERIAL E MÉTODO

4.1 - Material

Foi objeto deste estudo material polimérico de diversas naturezas, seja como matéria prima ou manipulado e montado, constituindo os correlatos. Em função das características inerentes aos mesmos, estes foram adquiridos em distribuidores e recebidos como doação de seus produtores ou de hospitais.

A amostragem abrangeu matérias primas de origem nacional e importada, bem como dispositivos médico-hospitalares descartáveis, tanto de produtores nacionais como multinacionais, excetuando-se os itens protéticos. Cada amostra de dispositivo foi representada por uma ou mais unidades, levando-se em consideração a origem do ciclo produtivo, seja pelo número de lote, data de fabricação ou ciclo esterilizante.

Estas amostras, perfazendo o total de 72, foram classificadas em:

- a- cateter intravenoso externo e interno à agulha (6 e 4 lotes);
- b- equipo de administração parenteral (13 lotes);
- c- dispositivo de infusão venosa tipo escalpo (10 lotes);
- d- seringa hipodérmica (9 lotes);
- e- torneira três vias (6 lotes);
- f- sonda endotraqueal com balonete (6 lotes);
- g- bandeja de circulação extracorpórea (4 lotes);
- h- oxigenador sanguíneo a bolhas (4 lotes);
- i- reservatório sanguíneo de cardiostomia (4 lotes);
- j- bacia urinária (3 lotes);
- k- preservativo (3 lotes).

No caso de matérias primas considerou-se amostra a quantidade suficiente de cada tipo de polímero, já comercializado como semiacabado na utilização industrial ou hos-

pitalar. Esta amostragem abrangeu 14 lotes constituídos de:

- l- borracha nitrílica (1 lote);
- m- tubo de latex (4 lotes);
- n- poli(cloreto de vinila) na forma de tubo e corpo de prova (2 lotes);
- o- poliestireno expandido, moldado (1 lote);
- p- espuma de poliuretano (1 lote);
- q- silicone tubular e moldado (2 lotes);
- r- poliamida moldada e tecida (2 lotes);
- s- resina epoxi (1 lote).

4.2 - Método

4.2.1 - Apresentação das Amostras

Todas as amostras de correlatos foram classificadas conforme finalidade de uso, origem quanto ao fabricante, se nacional ou multinacional, presença ou não de recursos de identificação do ciclo produtivo na embalagem comercial, conforme a exigência legal (28, 29, 32), instruções de uso, tipo de embalagem, prazo de validade, terminologia do impresso no tocante às características de segurança do produto, tais informações em português ou idioma estrangeiro e demais aspectos relevantes à qualidade dos produtos.

4.2.2 - Toxicidade Sistêmica Aguda em Camundongos

O animal teste foi camundongo, raça Swiss, de ambos os sexos, no peso de 17 a 23 gramas. Parte dos animais foi reproduzida no Biotério do Conjunto das Químicas da Cidade Universitária Armando de Salles Oliveira e outros exemplares foram doados por algumas empresas farmacêuticas.

Para a preparação do extrato, preocupou-se com os componentes principais dos produtos. No caso de

cateter e equipo de administração parenteral foi considerada apenas a porção tubular. Para oxigenador sangüíneo a amostragem foi para corpo externo, antiespumante e filtro; para sonda endotraqueal, balonete e cânula; no caso de seringa hipodérmica, cilindro e êmbolo; torneira três vias, seus dois componentes. Nos dois últimos casos a extração foi efetuada conjuntamente.

Em condições assépticas, as amostras foram cortadas com tesoura, em fragmentos de no máximo 5 x 0,3 cm. A relação entre quantidade de amostra e volume do líquido extrator foi de aproximadamente $120 \text{ cm}^2/20 \text{ mL}$, quando a espessura do material era inferior a 0,05 mm. Nos casos de espessura maior a relação foi de aproximadamente $60 \text{ cm}^2/20 \text{ mL}$ (192).

Quantidade suficiente de fragmentos de cada amostra foi embalada em saco de polietileno-poliéster e papel grau cirúrgico, lacrado e submetido à esterilização por óxido de etileno, com 6 horas de exposição, na concentração de 600 mg/L, a 50°C e umidade relativa de 60 a 70%. Decorrido pelo menos 7 dias após o término da esterilização, os fragmentos de cada amostra foram transferidos para dois tubos de ensaio de 200 x 35 mm. Adicionou-se solução fisiológica ou óleo de soja não aditivado, na proporção anteriormente citada. O tubo foi fechado com tampão de algodão hidrófobo e autoclavado durante uma hora a 121°C. Cada processo extrativo foi acompanhado de controle, seja solução fisiológica ou óleo de soja. O extrato assim obtido foi esfriado até temperatura ambiente, tendo sido injetado em animais antes de completar 24 horas após o tratamento térmico.

O extrato aquoso foi injetado por via intravenosa, na dose de 50 mL/kg, enquanto que a mesma dose do extrato lipófilo, por via intraperitoneal. Cada extrato foi injetado em 5 animais; o acompanhamento foi até 72 horas, com observação clínica a intervalos de 24 horas, confrontando-se o comportamento dos animais inoculados com amostra em relação aos animais controle.

No caso de reteste, os animais foram de $20 \pm 0,5g$, tendo sido empregados 10 por amostra. A observação foi idêntica à do teste, considerando-se como amostra tóxica quando a mortalidade era superior a 10% dos animais testados.

4.2.3 - Citotoxicidade

4.2.3.1 - Teste *in vivo* (Toxicidade Intra muscular Aguda em Coelhos)

Assepticamente, as amostras foram cortadas com tesoura ou bisturi, a fim de obter fragmentos de aproximadamente 10×1 mm. No caso de tubos com diâmetro de cerca de 1 mm os mesmos foram simplesmente cortados para atender à exigência no comprimento de 10 mm. Em amostras com conformação diferente desta tomou-se cuidado no corte a fim de evitar arestas, superfícies irregulares e ásperas, sempre buscando a representatividade dos fragmentos em relação ao total da unidade do produto. O acondicionamento e esterilização das amostras foi conforme descrito no ítem anterior.

O procedimento de implante foi segundo a recomendação da USP XX(192). Foram empregados coelhos albinos, de raça Nova Zelândia, de ambos sexos, com peso entre 3,0 a 5,5 kg. Os mesmos foram fornecidos pelo Biotério do Conjunto das Químicas e por algumas empresas farmacêuticas. A tricotomia dos animais foi na porção dorsal, ao longo da coluna vertebral, entre os membros anterior e posterior, com extensão de cerca de 5 cm de cada lado.

A anestesia dos coelhos foi pela veia marginal da orelha, com solução aquosa de pentobarbital sódico a 3% (p/v), na dose de 30 mg/kg. Durante a execução do teste houve suplementação anestésica por inalação de éter etílico. Antes da implantação dos fragmentos no músculo paravertebral, efetuou-se assepsia da região tricotomizada com etanol a 70%.

A introdução do fragmento foi com agulha hipodérmica de 50 x 1,5 mm e estilete de aço inoxidável de 70 x 1,0 mm, previamente esterilizados. O posicionamento do material teste foi numa distância de cerca de 2,5 cm da coluna vertebral, procurando alojar o mesmo na porção central do músculo. Em cada animal foram implantados de 6 a 8 fragmentos em cada lado da coluna vertebral, com duplicata da amostra em posição simétrica e cada uma foi implantada em pelo menos dois coelhos. Após este procedimento, a região tricotomizada foi tratada com solução antisséptica de Povidone Tópico^R.

A manutenção dos animais em teste foi durante 72 horas, em gaiolas individuais, com fornecimento de ração e água. Depois deste tempo foram sacrificados pela injeção intravenosa de sobredose do agente anestésico. Imediatamente, pela exposição e seccionamento da jugular e da carótida os animais foram exsanguinados.

A pele dorsal foi afastada com bisturi e o músculo paravertebral foi dissecado ao longo da coluna vertebral. A fixação do mesmo foi efetuada em solução tampão fosfato 0,1 M com 10% de formaldeído (p/v), a pH 7,0, durante um mes. Decorrido este período, o pedaço do músculo foi aparado com bisturi, de modo a separar blocos de aproximadamente 1,5 cm de lado, cada um contendo um fragmento de amostra.

Para observação macroscópica da reação local, adjacente ao material implantado, efetuou-se corte transversal ao fragmento, com bisturi. Com auxílio de lupa discriminaram-se amostras com encapsulamento em torno do material implantado, de aspecto simétrico ou não. Os blocos assim separados foram desidratados, diafanizados e incluídos em parafina, seguindo a técnica histológica convencional. Os cortes, com aproximadamente 6 um de espessura, após coloração com hematoxilina-eosina foram observados ao microscópio. Considerou-se reação positiva quando pelo menos um fragmento da amostra indicou manifestação necrótica ou inflamatória em torno do material implantado. As fotomicrografias fo-

ram efetuadas em microscópio Nikkon, modelo Labophot e máquina fotográfica Nikkon, com sistema ASX-2 e filme Panatomic X de 32 ASA.

4.2.3.2 - Teste *in vitro* (Citotoxicidade em Cultura Celular)

Os fragmentos de material polimérico foram preparados em condições idênticas às do teste *in vivo*. Materiais cuja conformação não possibilitou obtenção de pedaços de aproximadamente 10 x 1 mm foram dimensionados em tamanho maior, de cerca de 20 x 5 mm.

A execução da prova foi em condições assépticas, sob capela de fluxo laminar.

Os testes foram feitos com a linhagem celular L de fibroblastos de camundongo (clone NCTC 929) (3, 20, 102, 210). As células foram cultivadas em garrafa de Roux contendo meio mínimo de Eagle com 10% de soro de vitelo, em estufa a $36 \pm 1^\circ\text{C}$, em atmosfera de 5% de CO_2 e umidade relativa acima de 90%, durante 48 horas. Após eliminação do meio líquido e descolamento das células da parede da garrafa, estas foram retomadas com o mesmo meio de cultura. Esta suspensão serviu como inóculo para as placas de Petri de 50 x 20 mm. Cerca de 4×10^5 células, em 5 mL do meio líquido, foi transferido para cada placa e a incubação das mesmas foi em condições idênticas às da etapa anterior (207, 219).

Depois deste período de crescimento, algumas placas de cada série de teste foram observadas ao microscópio para a comprovação da uniformidade e morfologia celulares. O meio líquido foi vertido e substituído por meio sólido de manutenção contendo 1% (p/v) de agar e indicador vermelho neutro a 0,01% (p/v). Este meio sólido foi preparado pela fusão de agar em solução aquosa do indicador, em dupla concentração, para ser adicionado à igual quantidade de meio nutritivo líquido, mantido em banho maria a $41 \pm 1^\circ\text{C}$. Após a homogeneização das duas porções, 4 mL do mesmo foram distribuídos em cada placa e a solidificação foi a temperatura

ambiente. Depositaram-se 4 fragmentos por placa, correspondentes à duplica de duas amostras. A incubação das placas foi em posição invertida, durante 24 horas em condições idênticas às da etapa de multiplicação celular.

Cada série de testes foi acompanhada com os controles positivo e negativo, sendo respectivamente fragmento de latex com citotoxicidade comprovada e disco de papel de filtro de aproximadamente 3 mm de diâmetro. A constatação da resposta citotóxica foi através da observação macroscópica quanto à presença de halo de contraste em volta do fragmento e microscopicamente, pela morfologia e coloração celulares. As fotomicrografias foram efetuadas em condições idênticas à documentação de resultado histopatológico, empregando-se o filme Kodacolor de 100 ASA.

4.2.4 - Esterilidade

A amostra dos produtos, na sua apresentação comercial, foi limpa externamente com solução aquosa de fenol a 5% (p/v) e álcool isopropílico a 20% (v/v). O teste foi executado conforme recomendação farmacopêica, sob capela de fluxo laminar horizontal (41, 81, 192).

A violação da embalagem, bem como o corte da amostra foi com tesoura esterilizada. O material foi cortado em pedaços de aproximadamente 1 cm de comprimento nos casos tubulares e quando não, em pedaços de cerca de 2,0 x 2,0 cm. A amostragem foi efetuada de modo a incluir pedaços oriundos de diferentes partes do equipamento e alguns destes foram diretamente colocados em tubos de ensaio contendo meio de cultura. Amostras de oxigenador sangüíneo e reservatório de cardiotoromia foram submetidas à lavagem interna com cerca de 400 mL de solução fisiológica estéril. O líquido de lavagem, recolhido em erlenmeyer esterilizado, representava aproximadamente 50 mL. Aliquotas de 2 mL foram inoculadas em tubos contendo meio de cultura.

Os meios de cultura, tanto o caldo caseína-soja

(Difco) como o caldo tioglicolato (Difco) foram num volume aproximado de 40 ml em tubo de 200 x 35 mm. A esterilização dos meios foi em autoclave a 121°C durante 20 minutos, sendo o processo acompanhado com indicador Sterikon^R. Todos os tubos foram incubados a $35 \pm 1^\circ\text{C}$ durante 48 horas antes da inoculação da amostra.

A capacidade promotora de crescimento dos meios foi testada com esporos de *Bacillus subtilis* ATCC 6633 e *Candida albicans* ATCC 10231, com inóculo de cerca de 10^2 organismos por tubo. A manifestação do crescimento foi observada diariamente até 7 dias de incubação, nas condições do teste propriamente dito.

O controle do ambiente de teste foi efetuado mediante exposição de placas de Petri contendo cerca de 20 mL de agar caseína-soja (Difco). Para cada dia de teste foi efetuado o controle negativo, mediante incubação de dois tubos de cada meio. A incubação dos tubos foi em estufa, durante 14 dias, a $22 \pm 1^\circ\text{C}$ e $35 \pm 1^\circ\text{C}$, respectivamente para caldo caseína-soja e caldo tioglicolato. Todos os tubos foram examinados diariamente, quanto ao aparecimento de turvação ou colônia de bolores. A observação no final da incubação foi pela agitação de todos os tubos. No caso de contaminação em algum dos 10 tubos de cada meio de cultura, referente a uma determinada amostra, o reteste foi efetuado em idênticas condições, duplicando-se a amostragem e o número de tubos.

4.2.5 - Endotoxinas

Em condições assépticas e com o material despirogenado, a solução teste foi obtida de exemplares de cada lote do produto, submetidos à lavagem da superfície com solução fisiológica estéril livre de endotoxinas. O processo extrativo foi em duplicata, exceto nos casos de número reduzido de unidades referentes ao lote em questão. Dependendo do tamanho e conformação dos dispositivos foram adotados diferentes critérios de extração:

a- cateteres: nos casos de dimensão total aproximada de $4,2 \times 10^{-5} \text{ m}^2$, cada uma das 6 unidades foi lavada mediante passagem de 20 mL de líquido extrator, recolhendo-se as porções em erlenmeyer de 250 mL. Esta operação foi efetuada com agulha e seringa hipodérmicas de 20 mL. Posteriormente, todas as unidades foram fragmentadas em comprimento aproximado de 2 cm e reunidas ao fluido extrator anteriormente empregado. Após fechamento dos frascos com folha de alumínio procedeu-se à lavagem da superfície externa em agitador Etica, modelo 111A, durante 30 minutos. Quando a superfície das amostras foi de cerca de $2,9 \times 10^{-3} \text{ m}^2$ empregaram-se 3 unidades, com procedimento idêntico de extração.

b- equipo de administração parenteral: independente do diâmetro tubular (2,8 a 3,8 mm), cada uma das unidades foi lavada internamente com 50 mL de líquido extrator, utilizando a mesma técnica já referida para tratamento da superfície e interna do cateter.

c- seringa hipodérmica: a lavagem da superfície interna foi mediante sucção de líquido extrator correspondente à metade da sua capacidade nominal, seguida de movimentação do êmbolo, por 5 vezes, no sentido de propiciar o contato do líquido com a totalidade da área. As porções resultantes da lavagem de todas as unidades foram reunidas em erlenmeyer de 250 mL.

d- torneira três vias: 5 unidades, após a remoção dos protetores, foram reunidas em erlenmeyer de 250 mL contendo 50 mL de líquido extrator. A agitação mecânica foi conforme o processo empregado na lavagem de cateter.

e- oxigenador sangüíneo, reservatório de cardiostomia e bandeja de circulação extracorpórea: uma unidade foi lavada com 400 mL de líquido extrator, com agitação manual de alguns minutos. Cerca de 50 mL foi recuperado em erlenmeyer de 250 mL.

Os extratos foram testados dentro de 24 horas a-

pós sua obtenção, tendo sido mantidos em refrigerador até o momento do ensaio.

Para detecção de endotoxinas por prova de gelificação (192) foi empregado o reagente LAL (Mallinkrodt), com sensibilidade declarada no rótulo de até 0,03 UE/mL. A reconstituição do reagente liofilizado foi pela adição de 2 mL de água bidestilada apirogênica e a homogeneização foi efetuada manual e cuidadosamente, a fim de não provocar o aparecimento de espuma.

A preparação da solução padrão de endotoxinas de *Escherichia coli* foi a partir do material liofilizado (Mallinkrodt). Para isto adicionaram-se 5 mL de água bidestilada apirogênica ao frasco, submetendo-se a mistura à agitação mecânica, durante 30 minutos, no agitador Etica, modelo 111A. As diluições foram efetuadas a partir desta, de 5,0 UE/mL, de modo a obter concentração final de 0,03 e 0,06 UE/mL, as quais, mantidas em refrigerador, foram utilizadas no máximo até 5 dias.

A reação foi processada em tubo de ensaio de vidro, de 75 x 10 mm, previamente despirogenado. Ao número suficiente de tubos foi transferida a alíquota de 0,1 mL do reagente reconstituído. A seguir, para cada tubo, igual volume das duas concentrações do padrão de endotoxina, duplicata de cada amostra, água bidestilada apirogênica empregada como diluente e líquido extrator das amostras foi adicionado. A homogeneização da mistura foi feita manualmente, com cuidado e todos os tubos foram incubados em banho maria a $36 \pm 1^{\circ}\text{C}$, durante 60 minutos.

A constatação da reação positiva de gelificação foi por observação macroscópica, em função da presença de gel firme quando a inversão cuidadosa do tubo, por 180°C , não provocou quebra da sua integridade. Os resultados foram considerados válidos quando a positividade do padrão foi de pelo menos 0,06 UE/mL e o controle negativo não acusou gelificação.

4.2.6 - pH do Extrato

O extrato aquoso, em solução fisiológica, foi obtido por autoclavação, conforme a técnica descrita no item 4.2.2. Os valores de pH foram determinados em potenciômetro Micronal, modelo B 271, a 25°C.

5 - RESULTADO

A abrangência da amostragem de dispositivos médico-hospitalares descartáveis, relacionada conforme a natureza do fabricante, encontra-se na Tabela I.

As inscrições legalmente impostas ou não, que foram encontradas na embalagem das amostras, estão agrupadas nas Tabelas II e III.

As características analiticamente determinadas, direta ou indiretamente, nos lotes amostrados estão reunidas em função do grupo de produto nas Tabelas IV a IX.

As reações histopatológicas de amostras que deram reação citotóxica aguda pelo implante intramuscular estão discriminadas na Tabela XI.

A ilustração dos casos de resposta fortemente tóxica ou negativa, pela análise histopatológica, estão nas figuras nº 1 a 8.

A figura nº 9 refere-se à cultura controle de fibroblasto de camundongo (L 929). Estão ilustrados pelas figuras nº 10 e 11 exemplos de resultado positivo e negativo de citotoxicidade *in vitro*.

Resultados de citotoxicidade com confirmação microscópica e diferenciação das células mortas e vivas da zona limítrofe do halo de contraste estão nas figuras nº 12 e 13.

Algumas características determinadas em amostras de matérias primas estão na Tabela X.

TABELA I - QUADRO GERAL DE AMOSTRAGEM.

RELAÇÃO ENTRE FABRICANTE, TIPO DE PRODUTO E NÚMERO
DE LOTES AMOSTRADOS DE PRODUTOS CORRELATOS

	F A B R I C A N T E															
	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	L	M	N	O		
Cateter intravenoso																
E.A.	2	-	1	-	1	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
I.A.	1	-	-	-	1	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	
Equipo administra- ção parenteral	1	3	-	-	1	1	3	1	2	-	-	1	-	-	-	
Escalpo	2	2	-	-	-	-	1	2	1	1	1	-	-	-	-	
Seringa hipodérmi- ca	-	3	-	3	-	-	-	-	3	-	-	-	-	-	-	
Torneira Três Vias	-	-	-	-	3	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Sonda endotraqueal	-	-	-	-	2	4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Bandeja de circula- ção extracorpórea	-	-	-	-	4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Oxigenador sangui- neo	-	-	-	-	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	
Reservatório san- guíneo de cardio- tomia	-	-	-	-	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	
Bainha urinária	-	-	-	-	-	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Preservativo	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	

A a E : Fabricante multinacional (m)

F a O : Fabricante nacional (n)

E. A. : Externo à agulha

I. A. : Interno à agulha

TABELA II - CARACTERÍSTICAS DE APRESENTAÇÃO DOS PRODUTOS: INFORMAÇÕES DO FABRICANTE NA EMBALAGEM.

	CATETER INTRAVENOSO		EQUIPO ADMINIST. PARENTERAL	ESCALPO	SERINGA HIPODÉR MICA	TORNEIRA TRES VIAS	SONDA EN- DOTRAQUEAL	BANDEJA CIRCULAÇÃO EXTRACORPÓREA	OXIGENADOR SANGUÍNEO	RESERVATÓRIO CARDIOTOMIA	BAINHA URINÁRIA	PRESER VATIVO
	E.A.	I.A.										
Identificação de lote	4 m 2 n	2 m 2 n	5 m 8 n	4 m 6 n	6 m 3 n	3 m 3 n	2 m 4 n	4 m	3 m 1 n	3 m 1 n	3 n	1 m 2 n
Data de fabricação	-	-	1 m 2 n	2 n	-	-	-	-	-	-	-	-
Validade	-	1 n	5 n	3 n	-	-	-	-	-	-	-	-
Instruções de uso	4 m 2 n	2 m 2 n	1 m 5 n	-	3 n	3 m 3 n	-	-	3 m 1 n	3 m 1 n	3 n	-
TIPO DE EMBALAGEM												
Saco plástico	-	-	5 m 7 n	2 n	3 n	-	-	-	1 n	1 n	-	-
Saco de papel grau cirúrgico	-	-	-	2 m	3 m	-	-	-	-	-	-	-
Plástico/papel grau cirúrgico	2 n	2 m 2 n	-	2 n	-	3 m 3 n	-	4 m	3 m	3 m	-	-
"Blister"/papel grau cirúrgico	2 m	-	1 n	2 m 2 n	3 m	-	2 m 4 n	-	-	-	-	-
Papelão maciço	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3 n	1 m 2 n
IDIOMA DO TEXTO/FABRICANTE												
- Português	E F	A E F G	A B E F G H I M	A B G H I J L	B D I	E F	E F	E	E F	E	F	C N
- Inglês	A C	-	A H I	B H I J	B I	-	-	-	-	-	-	N
- Espanhol	E F	E F	H	B H	-	-	-	-	-	-	-	-
- Frances	A	-	-	B	-	-	-	-	-	-	-	-
- Alemão	A	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

A a E : Fabricante multinacional

F a O : Fabricante nacional

m : multinacional

n : nacional

E. A. : Externo à agulha

I. A. : Interno à agulha

TABELA III - CUIDADOS E CARACTERÍSTICAS DE BIOCOMPATIBILIDADE CONFORME O TEXTO IMPRESSO NA EMBALAGEM DOS PRODUTOS, RELAÇÃO ENTRE TIPO DE PRODUTO, FABRICANTE E TERMINOLOGIA

	CATETER INTRAVENOSO		EQUIPO ADMINIST. PARENTERAL	ESCALPO	SERINGA HIPODÉR MICA	TORNEIRA TRÊS VIAS	SONDA EN- DOTRAQUEAL	BANDEJA CIRCULAÇÃO EXTRACORPÓREA	OXIGENADOR SANGÜÍNEO	RESERVATÓRIO CARDIOTOMIA	BAINHA URINÁRIA	PRESER- VATIVO
	E. A.	I. A.										
Estéril	A C E F	A E F G	A E F H	A B H J	D	E F	-	E	E	E	-	-
Esterilizado	-	-	B	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Esterilizado a óxido de etileno sob pressão	-	-	M	J L	-	-	-	-	-	-	-	-
Esterilizado a óxido de etileno (ou gás óxido de etileno)	-	G	G	G	B	E F	E F	E	E O	E O	-	-
Esterilizado pelo processo Raio Gama Cobalto 60	-	-	I	I	I	-	-	-	-	-	-	-
Apirogênico	E F	A E F G	E F	A G I	D	E F	-	E	-	-	-	-
Não pirogênico	A C	-	A	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Apirogênio	-	-	B G	-	I	-	-	-	-	-	-	-
Isento de pirogênio	-	-	H	B H	-	-	-	-	-	-	-	-
Descartável	-	A	H	A B H L	B D I	-	-	-	O	O	-	-
Uso Único	C E F	E F	E F	-	D	E F	E F	E	E	E F	-	-
Não deve ser reesterilizado nem usado novamente	-	A	A	A J	-	-	-	-	E	E	-	-
Usar uma única vez / deve ser utilizado somente uma vez / não reutilizável	A	A	M	G	D	-	-	-	-	-	-	-
Atóxico	C	G	G H	G H I	D	-	-	-	-	-	-	-
Neutro	-	-	G	G	-	-	-	-	-	-	-	-
Pronto para uso	-	-	H M	H	-	-	-	-	-	-	-	-
Transportar com cuidado	-	-	-	-	-	-	-	-	-	O	-	-
Não guardar em locais com tempera- tura elevada / não estocar a tempe- raturas extremas	-	A	A	A G	-	-	-	E	-	-	-	-
Manter em posição horizontal	-	A	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Não usar caso a embalagem esteja violada / garantida desde que a embalagem interna esteja fechada e intacta /... não tenha sido a- berta ou danificada /... até vio- lação da embalagem	E F	E F G	-	-	D	-	-	E	-	-	-	-
Embalagem descartável / destrua após o uso	-	A	I	L	I	-	-	-	-	-	-	-

E. A. : Externo à agulha

I. A. : Interno à agulha

A a E : Fabricante multinacional

F a O : Fabricante nacional

TABELA IV - CARACTERÍSTICAS DAS AMOSTRAS DE CATETER INTRAVENOSO

	INTERNO A AGULHA				EXTERNO A AGULHA			
	A	E	F	G	A	C	E	F
Fabricante	m	m	n	n	m	m	m	n
Natureza do fabricante	1	1	1	1	2	1	1	2
Número de amostras	PVC	PVC	PVC	PVC	Teflon	Teflon	Teflon	Teflon
Natureza do componente testado	5,3	6,6	6,6	(?)	5,8	(?)	5,0	6,2
pH do extrato					5,8			6,2
Toxicidade sistêmica								
Extrato aquoso	(?)	(-)	(-)	(?)	(?)	(?)	(-)	(-) (-)
Extrato oleoso	(?)	(-)	(-)	(?)	(?)	(?)	(-)	(-) (-)
Citotoxicidade: <i>in vivo</i>	(-)	(-)	(-)	(-)	(-) (-)	(-)	(-)	(-) (-)
<i>in vitro</i>	(-)	(-)	(-)	(-)	(-) (-)	(-)	(-)	(-) (-)
Esterilidade	(-)	(-)	(-)	(-)	(-) (-)	(-)	(-)	(-) (-)
Endotoxinas	(-)	(-)	(-)	(-)	(-) (-)	(-)	(-)	(-) (-)

m : multinacional

n : nacional

(?): insuficiência de amostra

(-): resultado negativo

TABELA V - CARACTERÍSTICAS DAS AMOSTRAS DE EQUIPO DE ADMINISTRAÇÃO PARENTERAL

Fabricante	A	B	E	F	G	H	I	M
Natureza do fabricante	m	m	m	n	n	n	n	n
Número de amostras	1	3	1	1	3	1	2	1
Natureza do componente testado	PVC	PVC	PVC	PVC	PVC	PVC	PVC	PVC
pH do extrato	5,9	5,2 5,3 5,3	6,2	6,3	5,9 5,5 6,4	5,2	5,9 5,9	5,4
Toxicidade sistêmica								
Extrato aquoso	(-)	(-)(-)(-)	(-)	(-)	(-)(-)(-)	(-)	(-)(-)	(-)
Extrato oleoso	(-)	(-)(-)(-)	(-)	(-)	(-)(-)(-)	(-)	(-)(-)	(-)
Citotoxicidade: <i>in vivo</i>	(-)	(-)(-)(-)	(+)	(-)	(-)(-)(-)	(-)	(-)(-)	(-)
<i>in vitro</i>	(-)	(-)(-)(-)	(-)	(-)	(-)(-)(-)	(-)	(-)(-)	(-)
Esterilidade	(-)	(-)(-)(-)	(-)	(-)	(-)(-)(-)	(-)	(-)(-)	(-)
Endotoxinas	(-)	(-)(-)(-)	(-)	(-)	(-)(-)(-)	(-)	(-)(-)	(-)

m : multinacional

n : nacional

(-): resultado negativo

(+): resultado positivo

TABELA VI - CARACTERÍSTICAS DAS AMOSTRAS DE ESCALPO

	A	B	G	H	I	J	L
Fabricante	m	m	n	n	n	n	n
Natureza do fabricante	m	m	n	n	n	n	n
Número de amostras	2	2	1	2	1	1	1
Natureza do componente testado	PVC	PVC	PVC	PVC	PVC	PVC	PVC
pH do extrato	(?)	(?)	(?)	(?)	(?)	(?)	(?)
Toxicidade sistêmica							
Extrato aquoso	(?)	(?)	(?)	(?)	(?)	(?)	(?)
Extrato oleoso	(?)	(?)	(?)	(?)	(?)	(?)	(?)
Citotoxicidade: <i>in vivo</i>	(-) (-)	(+) (-)	(+)	(-) (-)	(-)	(-)	(-)
<i>in vitro</i>	(-) (-)	(-) (-)	(-)	(-) (-)	(-)	(-)	(-)
Esterilidade	(-) (-)	(-) (-)	(-)	(-) (-)	(-)	(-)	(-)
Endotoxinas	(-) (-)	(-) (-)	(-)	(-) (-)	(-)	(-)	(-)

m : multinacional

n : nacional

(?): insuficiência de amostra

(-): resultado negativo

(+): resultado positivo

TABELA VII - CARACTERÍSTICAS DAS AMOSTRAS DE SERINGA HIPODÉRMICA, TORNEIRA TRÊS VIAS E SONDA ENDOTRAQUEAL

	SERINGA HIPODÉRMICA			TORNEIRA TRÊS VIAS		SONDA ENDOTRAQUEAL			
						CÂNULA		BALONETE	
Fabricante	B	D	I	E	F	E	F	E	F
Natureza do fabricante	m	m	n	m	n	m	n	m	n
Número de amostras	3	3	3	3	3	1	2	1	2
Natureza do componente testado	(a)	(b)	(c)	(d)	(d)	(e)	(e)	(e)	(e)
pH do extrato	5,8	5,4	5,6	6,4	6,1		6,6		5,8
	5,4	5,8	7,4	6,1	6,2	6,7	5,7	6,8	6,5
	5,9	5,9	5,6	6,1	6,1				
Toxicidade sistêmica									
Extrato aquoso	(-) (-) (9)	(-) (-) (-)	(-) (-) (-)	(-) (-) (-)	(-) (-) (-)	(-)	(-) (-)	(-)	(-) (-)
Extrato oleoso	(-) (-) (9)	(-) (-) (-)	(-) (-) (-)	(-) (-) (-)	(-) (-) (-)	(-)	(-) (-)	(-)	(-) (-)
Citotoxicidade*: <i>in vivo</i>	(-) (-) (-)	(-) (-) (-)	(-) (-) (-)	(-) (-) (-)	(-) (-) (-)				
	(-) (-) (-)	(+) (-) (-)	(+) (+) (-)	(-) (-) (-)	(-) (-) (-)	(+)	(-) (-)	(0)	(0) (0)
	(-) (-) (-)	(-) (-) (-)	(-) (-) (-)	(-) (-) (-)	(-) (-) (-)				
	(-) (-) (-)	(-) (-) (-)	(-) (-) (-)	(-) (-) (-)	(-) (-) (-)	(-)	(-) (-)	(-)	(-) (-)
<i>in vitro</i>	(-) (-) (-)	(-) (-) (-)	(-) (-) (-)	(-) (-) (-)	(-) (-) (-)				
	(-) (-) (-)	(-) (-) (-)	(-) (-) (-)	(-) (-) (-)	(-) (-) (-)	(-)	(-) (-)	(-)	(-) (-)
Esterilidade	(-) (-) (-)	(-) (-) (-)	(-) (-) (-)	(-) (-) (-)	(-) (-) (-)	(-)	(-) (-)	(-)	(-) (-)
Endotoxinas	(-) (-) (-)	(-) (-) (-)	(-) (-) (-)	(-) (-) (-)	(-) (-) (-)	-	-	-	-

m : multinacional

n : nacional

(9): insuficiência de amostra

(-): resultado negativo

(+: resultado positivo

(0): não executado

(a): polipropileno e poliisopreno

(b): polipropileno e borracha butílica

(c): polipropileno e poli(isopreno-isobutileno)

(d): poliamida e polietileno

(e): poli (cloreto de vinila)

* Resultado relativo à natureza do componente

TABELA VIII - CARACTERÍSTICAS DAS AMOSTRAS DE PRODUTOS DA LINHA CARDIO-VASCULAR

	BANDEJA CIRCULAÇÃO EXTRACORPÓREA				OXIGENADOR SANGUÍNEO			RESERVATÓRIO DE CARDIOTOMIA		
Fabricante	E				E O			E O		
Natureza do fabricante	m				m n			m n		
Número de amostras	4				3 1			3 1		
Natureza do componente testado	(e)	(e)	(e)	(f)	(g)	(h)	(i)	(g)	(h)	(i)
pH do extrato	6,5	6,5	6,5	5,5	6,8	7,0	6,5	5,5	6,7	6,4
					5,1	5,6	6,1	6,8	5,1	6,3
					6,3	6,3	5,7	7,0	5,6	6,3
								6,5	6,1	5,7
Toxicidade sistêmica:					(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Extrato aquoso	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
					(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
					(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Extrato oleoso	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
					(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
					(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Citotoxicidade:					(-)	(0)	(-)	(-)	(-)	(-)
in vivo	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(0)	(-)	(0)	(0)	(0)
					(-)	(0)	(-)	(-)	(-)	(-)
					(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
in vitro	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
					(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
					(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Esterilidade	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
					(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
					(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Endotoxinas	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
					(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)

m : multinacional

n : nacional

(-): resultado negativo

(+: resultado positivo

(0 : não executado

(e): PVC

(f): silicone

(g): policarbonato

(h): poliamida

(i): poliuretano

(j): polimetil-metacrilato

TABELA IX - CARACTERÍSTICAS DAS AMOSTRAS DE PRODUTOS DA LINHA
URO-GENITAL

	BAINHA URINÁRIA	PRESERVATIVO	
Fabricante	F	C	N
Natureza do fabricante	n	m	n
Número de amostras	3	1	2
Natureza do componente testado	PVC	Latex	Latex
	7,6		
pH do extrato	6,4	5,8	6,3
	6,1		6,6
Toxicidade sistêmica			
Extrato aquoso	(-) (-) (-)	(-)	(-) (-)
Extrato oleoso	(-) (-) (-)	(-)	(-) (-)
Citotoxicidade: <i>in vivo</i>	(-) (-) (-)	(0)	(0) (0)
<i>in vitro</i>	(-) (-) (-)	(+)	(+) (+)

m : multinacional

n : nacional

(-): resultado negativo

(+): resultado positivo

(0): não executado

TABELA X - CARACTERÍSTICAS DE BIOCOMPATIBILIDADE DE ALGUMAS MATÉRIAS PRIMAS

	AMOSTRAS	PH DO EXTRATO	TOXICIDADE SISTÊMICA		CITOTOXICIDADE	
			EXT.AQUOSO	EXT.OLEOSO	IN VIVO	IN VITRO
Borracha nitrílica	1 n	6,6	(-)	(-)	(+)	(+)
Latex	1 e	6,8	(-)	(-)	(-)	(+)
	3 n	8,0; 8,1; 8,0	(-)(-)(-)	(-)(+)(+)	(+)(+)(+)	(-)(+)(+)
P V C	2 m	4,5; 6,6	(-)(-)	(-)(-)	(-)(-)	(-)(-)
Poliestireno	1 n	5,0	(-)	(-)	(0)	(-)
Poliuretano	1 n	8,0	(-)	(-)	(0)	(-)
Silicone	2 e	6,8; 6,1	(-)(-)	(-)(-)	(-)(-)	(-)(-)
Poliamida	1 e	6,9	(-)	(-)	(-)	(-)
	1 n	6,3	(-)	(-)	(0)	(-)
Resina epoxi	1 n	8,9	(-)	(-)	(-)	(-)

n : nacional
e : importada
(-): resultado negativo

(+): resultado positivo
(0): não executado

TABELA XI - AVALIAÇÃO HISTOPATOLÓGICA DO TECIDO MUSCULAR ADJACENTE AO IMPLANTE EM AMOSTRAS DE CORRELATOS E MATÉRIAS PRIMAS

	C O R R E L A T O S								MATÉRIAS PRIMAS			
	P V C				POLI -(ISOPRENO ISOBUTILENO)		BOR.BUTÍLICA	TEFLON	BOR.NITRÍLICA	L A T E X		
	ESCALPO		EQUIPO ADM.PARENT.	SONDA ENDOT.	SERINGA		SERINGA	CAT. INTR.EXT.AGULHA				
	G	B	E	E	I	I	D	A	n	n	n	n
Necrose	(+)	(2+ ±)	(3+)	(3+)	(2+)	(3+)	(3+)	(±)	(3+)	(2+)	(±)	(+)
Infiltração celular	(2+)	(3+)	(3+)	(3+)	(3+)	(+)	(+ ±)	(2+)	(3+)	(2+)	(2+)	(2+)
Polimorfo nuclear	(2+)	(2+)	(2+)	(2+)	(3+)	(0)	(2+)	(0)	(3+)	(+)	(2+)	(+)
Macrófago	(2+)	(2+ ±)	(3+)	(3+)	(+)	(2+)	(3+)	(2+)	(+)	(2+)	(2+)	(±)
Linfócito	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(+)	(+)	(0)
Célula gigante	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(±)	(0)	(0)	(0)	(0)
Fibroblasto/fibrócito	(2+)	(2+ ±)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+ ±)	(2+)	(2+)	(+)	(+)
Calcificação	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(2+)	(0)	(0)	(+ ±)
Hemorragia	(+)	(0)	(3+)	(3+)	(+)	(3+)	(2+)	(0)	(2+)	(0)	(+)	(0)
Congestão	(0)	(+)	(3+)	(3+)	(2+)	(0)	(0)	(0)	(0)	(+)	(0)	(0)
Edema	(±)	(2+)	(3+)	(3+)	(2+ ±)	(3+)	(2+)	(0)	(3+)	(2+)	(+)	(0)

n : nacional

Fig. 1 - Aspecto histopatológico provocado pela borracha nitrílica; HE; $\pm$ 64x.

Fig. 2 - Tecido adjacente ao implante de borracha nitrílica; HE; $\pm$ 160x.

Fig. 3 - Aspecto histopatológico provocado pela amostra de latex; HE; $\pm$ 64x.

Fig. 4 - Tecido adjacente ao implante de latex; HE; $\pm$ 160x.

Fig. 5 - Aspecto histopatológico provocado pela amostra de PVC; HE; $\pm$ 64x.

Fig. 6 - Tecido adjacente ao implante de PVC; HE; $\pm$ 160x.

Fig. 7 - Tecido adjacente ao implante de Teflon^R; resposta negativa; HE; $\pm$ 64x.

Fig. 8 - Tecido adjacente ao implante de Teflon^R, resposta negativa; HE; $\pm$ 160x.

Fig. 9 - Fotomicrografia de fibroblastos de camundongo (célula L 929); cultura em monocamada. $\pm 190\times$.

Fig. 10 - Citotoxicidade *in vitro*: resultado negativo.
Esquerda: amostras de poliuretano.
Direita: borracha butilíca e polipropileno.

Fig. 11 - Citotoxicidade *in vitro*. Esquerda: resultado positivo da borracha nitrílica e negativa de policarbonato. Direita: controle positivo e negativo.

Fig. 12 - Fotomicrografia da zona limítrofe do halo de contraste. Amostra de borracha nitrílica. +76x.

Fig. 13 - Fotomicrografia da zona limítrofe do halo de contraste; amostra de borracha nitrílica. $\pm$ 190x.

6 - DISCUSSÃO

Os correlatos são definidos, dentro da legislação brasileira, no Título I do Decreto nº 79.094 (29) que regulamenta a lei nº 6.360 (28), como sendo *substância, produto, aparelho ou acessório não enquadrado nos conceitos de droga, medicamento e insumo farmacêutico, cujo uso ou aplicação esteja ligado à defesa e proteção da saúde individual ou coletiva, à higiene pessoal ou de ambiente, ou a fins diagnósticos e analíticos, os cosméticos e perfumes, e, ainda, os produtos dietéticos, óticos, de acústica médica, odontológicos e veterinários.*

Posteriormente, a Resolução Normativa nº 6/78 (32) aprovada pelo Decreto nº 12.475 de 18 de outubro de 1978 (31) conceitua o grupo de correlatos como *aparelhos, dispositivos, preparações, reagentes e outros materiais relacionados com a prática médica ou cirúrgica e especialmente nos campos de cirurgia, otorrinolaringologia, nefrologia, anestesiologia, ortopedia, pneumologia, oftalmologia, odontologia, diagnóstico (in vitro), análise biológica e monitoração (terapêutica e ou de diagnóstico), referindo-se que outras categorias abrangidas no Art. 35 do decreto anterior (29) serão objeto de normas posteriores.*

Neste trabalho, com vistas à averiguação do cumprimento legal por parte dos fabricantes de correlatos para comercialização no mercado nacional, buscaram-se tais exigências nas unidades amostradas. Sabe-se que o Título X do decreto anteriormente referido (29) diz sobre a obrigatoriedade do texto contido em rótulos, bulas e impressos em geral, estipulando *nome do produto, fabricante, estabelecimento de produção e endereço deste; número de registro precedido pela sigla DIMED; número de lote ou partida com data de fabricação; peso, volume líquido ou quantidade de unidade conforme o caso; finalidade, uso e aplicação, modo de*

preparar quando for o caso; precauções, cuidados especiais e esclarecimentos sobre o risco decorrente do seu manuseio, quando for o caso; nome do responsável técnico, número de inscrição e sigla da respectiva autarquia profissional. Diz ainda, no Art. 113, que tratando-se de aparelhos, instrumentos, acessórios ou outros correlatos, de utilização sujeita à prescrição médica ou de cirurgião dentista, os prospectos e impressos conterão essa advertência e, ainda, as destinadas a cuidados e advertências específicas.

A resolução normativa nº 6/78 (32) diz ainda que os correlatos que estejam de venda ao público, mesmo sem prescrição médica, deverão trazer manual de instruções precisas quanto ao uso, finalidade, precauções, possíveis efeitos nocivos, inclusive os decorrentes do mau emprego e prova simples de averiguação do seu bom funcionamento, tudo de acordo com a peculiaridade de cada caso. Além disto, os correlatos cujo emprego seja feito sem a supervisão de médico ou de profissional legalmente habilitado deverá ostentar, fixados no próprio correlato, as instruções básicas e sumárias, de seu uso e os cuidados a serem observados, incluindo prova prática de seu perfeito funcionamento, quando couber.

A exigência de data de fabricação expressa em ordem sequencial de dia, mes e ano, conforme a Portaria nº 75 da Secretaria Nacional de Vigilância Sanitária de julho de 1980 (33) foi revogada em novembro do mesmo ano pela Portaria nº 125 (34). Após isto houve apenas a modificação quanto ao número de registro do produto, a ser precedido pela sigla MS, separada por hífen e antecedido, facultativamente, da palavra registro, conforme a Portaria nº 61 de 1981 (35).

Nesta amostragem, não se ateu ao cumprimento de expressão de número de registro, tendo em vista a dificuldade de em saber da obrigatoriedade do mesmo, para cada caso. Apesar da normalização no item III da Resolução Normativa nº 6/78 (32), sabe-se da comercialização de produtos similares

com exigências discrepantes. Entretanto, em outros países existe legislação pertinente mais específica e bem padronizada (61,85,121,193,205). Acredita-se que demais exigências, além da identificação do produto e do fabricante, tenham sido submetidas à aprovação, também individualizada, pelo Serviço Nacional de Vigilância Sanitária. Daí a diversidade de vocabulário no tocante ao texto da embalagem do produto, com diferentes níveis de riqueza de informações, detalhes industriais, cuidados no armazenamento e garantia de qualidade do produto relativo à segurança. Assim, pode-se salientar a diferença sutil entre *estéril* e *esterilizado*, bem como cuidado especial pela utilização do primeiro termo seguido de descrição do processo industrial empregado para esta finalidade. Pode-se citar, também, terminologia diferenciada entre *apirogênico*, *isento de pirogênio*, *não pirogênico* ou mesmo *apirogênio*. Por tais razões, na classificação de fabricantes e produtos com relação à citação ou não de determinados textos na embalagem, foram desconsideradas pequenas diferenças de expressão.

Conforme a Tabela III, a indicação de que o produto foi esterilizado, quer através dos termos *estéril* ou *esterilizado*, sem conotação direta com o processo, é omissa em 60% dos equipos de administração parenteral de fabricante nacional. Este fato ocorreu, também, nas amostras de seringa hipodérmica, sonda endotraqueal, oxigenador sanguíneo e reservatório de cardiectomia dos fabricantes nacionais. Em outros casos, tal omissão foi substituída por processo de esterilização. O tratamento com óxido de etileno foi mencionado pelos fabricantes nacionais de cateter intravenoso interno à agulha (50%), equipo de administração parenteral (40%) e escalpo (60%); no caso de seringa de empresa multinacional isto foi detectado em 50%. A irradiação gama foi menos frequente. As razões deste fato podem estar relacionadas com dificuldades de implantação do processo, ao lado da incompatibilidade de alguns materiais poliméricos à radiação (21, 22, 148).

A informação cumulativa através dos termos rela-

cionados com o estado de esterilidade e processo empregado ocorreu com mais frequência entre os fabricantes de torneira três vias e dispositivos para sistema cardiovascular.

A orientação do fabricante no sentido de que o material não seja reutilizado configura no texto da embalagem com diferentes expressões. O *uso único* e *descartável* foram predominantes, em contraposição à expressão mais completa com o mesmo significado, complementado com a menção referente à *não reesterilização para reutilização*. Outra informação indicativa da preocupação do fabricante foi alerta relacionado com o uso do produto quando a embalagem estiver danificada. Este fato ocorreu com mais frequência entre os fabricantes multinacionais dentre 6 tipos de produtos.

Informações adicionais, aparentemente desnecessárias, dizem respeito a cuidado de armazenamento, discriminando posição e temperatura ambiente. No tocante aos cuidados com a estocagem, principalmente visando manutenção em temperatura controlada, este é aspecto utópico no Brasil, tendo em vista a diversidade do clima em nosso território. Além disto, é pouco provável que o próprio fabricante possua a armazém provido de climatização. Apesar disto, na amostragem efetuada, encontraram-se 4 itens apontando este fato, sendo estes inerentes a 3 fabricantes. Orientação de cuidado relativo ao transporte de oxigenador sangüíneo e reservatório de cardiotoria, constatada em algumas amostras, justifica-se plenamente devido à complexidade do próprio dispositivo, associada à necessidade de perfeita integridade funcional. Apesar disto, podem ocorrer problemas acidentais, cujo comprometimento deve ser detectado antes da utilização do produto. Prevendo tal risco o fabricante deve incluir instruções dirigidas para a avaliação funcional prévia à conexão do dispositivo ao paciente.

Com relação à reutilização de correlatos, em particular de seringas e agulhas descartáveis é explícita na legislação brasileira (30, 36, 37). A exigência mais recente, a nível da Secretaria de Saúde de Minas Gerais, pela

Resolução nº 75 de 1984 (38), inclui além destes itens o escalpo descartável. Entretanto, permite a reesterilização de produtos quando o processo esterilizante é aquele submetido à análise e aprovado pela Coordenadoria de Vigilância Sanitária da Secretaria de Estado da Saúde.

A reutilização de itens descartáveis é amplamente debatida na atualidade, colocando o aspecto econômico em conflito com a segurança do paciente. É do nosso conhecimento a prática de reesterilização de diferentes dispositivos médico-hospitalares descartáveis, visando maior rentabilidade ao hospital. Entretanto, considera-se risco desta prática a falta de comprovação da eficácia de esterilização, ao lado da dúvida com relação ao lapso de tempo entre o processo e reutilização, quando for por óxido de etileno, além das alterações nas propriedades físico-químicas do material polimérico. Como consequência, outros problemas de toxicidade podem surgir, mesmo em produtos originalmente aprovados, quando da liberação dos mesmos pela empresa fabricante.

Neste aspecto, a publicação de FDA de 1981 (84) mostra reavaliação de sua posição emitida em janeiro de 1975, quando *Bureau of Health Insurance of the Social Security Administration* publicou o *State Agency Letter* nº 29. Este documento estabelece que cateteres e guias descartáveis não deveriam ser reutilizados. Porém, passa a aceitar o reaproveitamento, exprimindo a preocupação quanto à validade das técnicas e métodos de limpeza, bem como de reesterilização, ao lado da manutenção das características necessárias para a finalidade proposta, estabelecendo, portanto, uma política de prática e policiamento a respeito.

Recentemente, a Associação Brasileira da Indústria de Artigos e Equipamentos Médicos, Odontológicos, Hospitalares e de Laboratórios (ABIMO) elaborou e dirigiu à Divisão de Medicamentos do Ministério da Saúde um documento relacionado com reaproveitamento de correlatos. Para isto baseou-se em dados fornecidos pelas empresas participantes, através de pesquisas de mercado, coleta de amostras e docu-

mentos publicados em órgãos governamentais internacionais, com o intuito de ressaltar a necessidade de regulamentação do reaproveitamento de produtos descartáveis, de forma a resguardar a saúde pública no Brasil.

Conforme pode ser visto pela Tabela II, no que diz respeito à identificação de ciclo produtivo, configurada como número de lote, partida, análise, data de fabricação, foi aspecto integralmente obedecido pelos produtores, nas amostras analisadas. Como data de fabricação constatou-se tal identificação em 20% das amostras de fabricantes multinacionais, enquanto que 25% em nacionais. Relacionado com data de fabricação configurou o prazo de validade em muitos itens, tendo sido 50% em cateter intravenoso interno à agulha, por sua vez sendo de fabricante nacional e 62% no caso de escalpo, também de empresas nacionais. Entretanto, a indicação destas duas informações não está explicitamente exigida pela legislação nacional, principalmente para os correlatos. No caso de medicamentos este aspecto é de suma importância, tendo em vista a instabilidade dos princípios ativos. Daí as porcentagens acima serem surpreendentes, devendo ter sido motivadas pela extrapolação da exigência pertinente aos medicamentos.

A incorporação deste dado na embalagem do produto tem levado o consumidor a preocupações quanto à necessidade de reesterilização quando da expiração do prazo de validade. Por outro lado, pode permitir o uso indevido de dispositivos cuja embalagem tenha sido danificada ou violada durante o transporte ou armazenamento, mas que em função deste prazo de validade sejam utilizados como itens adequados. A primeira situação pode conduzir à utilização de produtos com potencial tóxico, decorrente da reesterilização, uma vez que o material descartável não foi projetado para tal reprocessamento. No caso de PVC, em particular, quando esterilizado por irradiação gama e seguida de tratamento por óxido de etileno, pode aumentar a probabilidade de formação de etileno cloridrino. No primeiro estágio de esterilização seriam formados radicais cloreto, com possibilidade de, na

reesterilização, formar etileno cloridrina. Esta substância, conhecidamente tóxica, pode resultar também da esterilização por óxido de etileno, com maior intensidade na razão direta do aumento de número de ciclos (50, 98, 133, 152, 154).

Quanto às instruções de uso, este requisito é claramente expresso na legislação, quer quando da utilização pelo profissional médico ou pelo paciente, sempre que cabível frente a particularidades pertinentes a certos tipos de correlato. Nesta amostragem, no caso de cateter intravenoso, tanto interno com externo à agulha, foi constatada a inclusão de instrução de uso na totalidade das amostras. Com os equipos de administração parenteral tal fato ocorreu em 20% e 62%, respectivamente, para indústria multinacional e nacional. Os dispositivos compreendidos por escalpo, sonda endotraqueal e preservativo não trouxeram informação alguma sobre a utilização, talvez pelo fato de seu emprego apresentar pouca dificuldade. Todas as amostras de torneira três vias, oxigenador sangüíneo, reservatório de cardiostomia e bainha urinária apresentaram instruções de uso. Estranhamente, havia instruções de uso impressas em idioma estrangeiro, apesar da comercialização no Brasil. Isto pode ser motivado pela importação de produtos comercializados internacionalmente, muitas vezes sendo submetidos à reembalagem local. O idioma estrangeiro mais frequentemente empregado é o inglês, seguido de espanhol, sendo tal frequência aleatória em função do tipo de dispositivo, bem como da natureza da empresa. Frente a 14 empresas envolvidas na produção das unidades amostradas, houve predominância de idioma estrangeiro adicional entre as firmas nacionais. Houve fabricante, cujo impresso estava em alemão e outros dois em francês; quatro foram em espanhol. Esta preocupação em diversificar instruções em diferentes idiomas pode ser em função da intenção de exportação futura ou situação comercial já existente, quer para países da América Latina ou em termos mais amplos.

Na comercialização de correlatos, a escolha da embalagem torna-se questão difícil para o fornecedor conscien

te. Este deve conduzir estudo criterioso de compatibilização, procurando a manutenção da integridade do produto, seja na fase de esterilização bem como durante a vida útil do mesmo até o momento da sua utilização. Enfrenta-se, por vezes, problemas de disponibilidade de material com características adequadas, ao lado da restrição de importação de item alternativo. Cuidados especiais devem ser dirigidos para dispositivos específicos, em que o material de embalagem não deve liberar partículas para o ambiente, no momento da sua violação. Embalagens de filme plástico, em função da sua espessura, podem apresentar limitações quanto à permeabilidade gasosa. O recurso utilizado para melhor solucionar esta questão consiste em empregar papel grau cirúrgico numa parte da embalagem. Tal solução foi comprovada na totalidade das embalagens de cateter intravenoso externo à agulha, de indústrias nacionais, bem como nas internas à agulha, nas bandejas de circulação extracorpórea, torneira três vias, reservatório de cardiotoria e oxigenador sangüíneo; um terço dos escalpos de indústrias nacionais também havia utilizado este recurso.

Visando proteção mecânica do próprio produto, a embalagem tipo *blister* apresenta muitas vantagens. Permite adequação às formas irregulares e contundentes, com dimensionamento perfeitamente condizente com o tamanho do produto, compatibilizando ainda com o processo de esterilização à gás. Este tipo de preocupação deve estar presente entre os fabricantes, pois, amostras de cateter intravenoso externo à agulha, de multinacionais, bem como sonda endotraqueal estavam assim embaladas. Além disto, parte das seringas hipodérmicas e equipos de administração parenteral apresentou... tal embalagem.

Outra alternativa consiste na utilização de apenas papel grau cirúrgico, fato constatado em 50% dos escalpos e seringas de fabricantes multinacionais.

Quanto aos itens não estéreis, representados por bainha urinária e preservativo, independente da origem esta

vam acondicionados em caixas de papelão. O preservativo, correlato não médico-hospitalar, foi incluído nesta amostragem em função da sua natureza, visando fazer um paralelo com a bainha urinária.

A constatação do termo *neutro* em embalagens de equipo de administração parenteral e escalpo, utilizado por único fabricante nacional, faz lembrar a Portaria nº 23 de 30 de outubro de 1964 (27), pois, entre outras exigências, é mencionada a faixa de pH de 6,5 a 7,0. Este valor nem sempre será atingido, tendo em vista a incompatibilidade com a característica do próprio material polimérico.

Fazendo-se o confronto dos valores de pH dos extratos para com esta exigência brasileira, observa-se a não obediência a este parâmetro em muitas amostras, conforme as Tabelas IV a X. Constataram-se valores da ordem de 5,0 a 7,6 no caso de produto terminado e de 5,0 a 8,9 para matérias primas. Segundo Pregnolato e colaboradores (197), poucos tipos de polímero no Brasil atenderam a este requisito, quando da amostragem de material polimérico para uso clínico e farmacêutico, em 1980.

Nesta amostragem, com relação ao PVC, houve caso de pH de 5,2 até 7,6, enquanto que para Teflon^R os valores foram entre 5,0 a 6,2. Apesar de este segundo material ser considerado inerte e biocompatível (73, 141, 162, 181, 200) foram encontrados valores desta ordem. Portanto, a exigência da Portaria nº 23 faz supor imposição sem muito embasamento, seja pelo lado de aspecto químico do material polimérico, bem como de seu processamento. Observando-se os valores encontrados para latex, conforme as Tabelas IX e X, o extrato acusou ser mais alcalino, ficando em torno de 8,0 na matéria prima, enquanto que para produto terminado (preservativo) foi de 5,8 a 6,6. Esta diferença pode ter sido em função do revestimento deste com lubrificante ou devido ao processamento.

A poliamida, quer moldada, tecida, matéria prima

ou como produto terminado acusou valor de pH mais para a faixa ácida, entre 5,1 a 6,9; apesar disto, este material também é recomendado como biocompatível (74, 181).

Para o policarbonato e poliuretano os valores de pH do extrato foram de 5,1 a 7,0 e de 5,7 a 6,5, respectivamente. Estes polímeros, ao lado de outros, são dos mais utilizados na confecção de correlatos para sistema cardiovascular.

Percebe-se, portanto, que o pH não é fator preocupante em dispositivos cuja utilização tenha contato vascular, ainda que de modo indireto, uma vez que a capacidade tamponante do sangue é grande. Este aspecto pode ser melhor evidenciado quando se refere aos medicamentos de administração parenteral, em que o recurso farmacotécnico, motivado pelas características físico-químicas do fármaco, não consegue aproximar o pH do produto ao do sangue. Em se tratando de correlato que entra em contato com a pele justificaria maior preocupação, sendo mais impróprios os valores de pH para o lado alcalino. No caso das amostras de bainha urinária, com pH de 6,1 a 7,6, por estar mais próximo à neutralidade, poucos problemas deverão surgir em função desta característica.

Com relação ao risco que o produto pode causar em pacientes, devido a contaminantes microbianos ou particularmente endotoxinas, nesta amostragem não foi constatada presença dos mesmos, conforme as Tabelas IV a VIII. A detecção de endotoxinas, efetuada em extratos aquosos, não foi precedida de estudo de validação do teste *in vitro*, tendo em vista a experiência de diversos pesquisadores (58, 167, 260).

O resultado encontrado nesta amostragem de correlatos brasileiros pode ser perfeitamente aceitável, em se considerando o polímero substrato pouco favorável para a proliferação microbiana, ao lado do processo ser também agressivo ao contaminante viável. Mesmo assim, em rotina, todo lote deve ser submetido à amostragem para comprovação da

esterilidade e apirogenicidade através das unidades representativas do lote. Esta exigência é perfeitamente justificável, apesar das considerações anteriores, tendo em vista que o processo industrial envolve participação de operadores, a diferentes estágios, com montagem pouco mecanizada (198). Além disto, estes dispositivos serão, muitas vezes, utilizados por pacientes em estado fisiológico debilitado. Portanto, a exigência de esterilidade, apirogenicidade e inocuidade, incluída na USP XX e edições anteriores é perfeitamente cabível. Entretanto, a Farmacopéia Brasileira, na sua última edição, exige apenas o teste de esterilidade em correlatos.

A sonda endotraqueal foi o único caso em que, apesar de ter sido submetida ao teste de esterilidade, não se efetuou a detecção de endotoxinas. Isto se justificaria pelo fato de a sonda, na sua utilização, ter posicionamento anatômico com pouca chance de contato direto com a circulação sanguínea, salvo por trauma mecânico. Ainda que se considerasse o contato a nível de alveólos pulmonares, como ocorre com o aerosol farmacêutico, a exigência de apirogenicidade seria discutível, se se considerar a carga microbiana ambiente inspirada e a proteção natural.

Muito tem sido estudado sobre a detecção de endotoxinas através de método *in vitro* empregando-se o reagente LAL, como alternativa do método *in vivo*, em coelhos (54, 58, 94, 167, 174, 176, 188, 192, 199, 260). No tocante à verificação da presença destes contaminantes em correlatos, em 1977, FDA exigiu estudo de correlação, a fim de demonstrar a equivalência de resposta em ambos os testes (83). Naquela época, mais de 35 fabricantes obtiveram aprovação de produto terminado, devendo cada interessado ter desenvolvido o estudo de validação e correlação para cada caso. Portanto, exigiu-se a qualificação do teste, estudo de compatibilidade do produto e ensaios em paralelo. Naquela ocasião, usando o padrão de *E. coli* Lote nº 055:B5, a reação de gelificação deveria ser evidente na concentração de 0,1 ng/mL e

esta mesma concentração, quando injetada em coelhos, na razão de 10 mL/kg deveria manifestar reação pirogênica, conforme o critério de interpretação oficial farmacopêica. Mais recentemente, em 1983 (211), FDA sugeriu o mesmo nível de sensibilidade para correlatos e medicamentos de uso parenteral. Nos casos específicos de contato com o fluido cérebro-espinhal, a sensibilidade limite deve ser de 0,04 ng/mL. Particularmente, nos Estados Unidos da América do Norte, a preocupação dos fabricantes é extensiva a diversos materiais, inclusive para lentes de contato, material protético intramuscular, dispositivos para sistema respiratório e outros.

Em função destas exigências os fabricantes de reagentes tiveram que aprimorar a produção dos mesmos, compatibilizando a sensibilidade para a finalidade específica (179). Desta maneira, pode-se recorrer à reação de gelificação com o objetivo quantitativo, seja turbidimétrico, colorimétrico ou cromogênico.

Com relação ao correlato em particular, segundo Marino (166), extratos de borracha e plástico não apresentaram inibição ou ativação da resposta do reagente LAL na presença de endotoxina padrão. Entretanto, parte do componente constituída de alumínio acusou inibição da reação e esta foi relacionada com o processo extrativo empregado. Quando diferentes materiais eram imersos em solução de glicerina ou em formaldeído, seus extratos acusaram potenciação da reação endotóxica.

No que diz respeito a outros testes biológicos, visando detecção de toxicidade de materiais poliméricos desta amostragem, foram empregados alguns testes oficiais. A prova de toxicidade sistêmica aguda em camundongos foi efetuada em dois tipos de extrato. Este ensaio constou como um dos itens entre diversos testes para plásticos, na USP XVII de 1965 (191) e continua em edições posteriores. Neste trabalho, procurou-se respeitar a recomendação oficial no tocante à proporcionalidade do tamanho da amostra e o volume

do líquido extrator, o que não permitiu obtenção de extrato de algumas amostras, por questões de insuficiência das mesmas. Porém, as 51 amostras de produto terminado testadas não acusaram toxicidade.

Duas amostras de latex, como matéria prima, mostraram-se tóxicas quando da administração intraperitoneal do extrato oleoso. Considerando-se que as mesmas amostras não acusaram resposta tóxica quando da injeção do extrato aquoso, este fato indica a importância que representa a capacidade extratora do solvente empregado. É por tais razões que o método oficial inclui, além destes, o polietileno glicol e solução etanólica aquosa. A utilização destes líquidos extratores visa simular situação inerente ao produto farmacêutico, seja no armazenamento, bem como durante a utilização do medicamento, pela infusão ou perfusão do mesmo ao paciente (16). Comparativamente ao exposto, ao se considerar o correlato que entra em contato íntimo com o sangue, por período prolongado e a capacidade extratora do sangue, os componentes deverão ser muito cuidadosamente estudados para serem introduzidos na fabricação dos dispositivos específicos. Se estes produtos forem empregados na confecção de circuito de bandeja de circulação extracorpórea, o risco poderá ser elevado. Ao lado disto, quando da utilização clínica durante grandes cirurgias, a ação mecânica poderá favorecer a liberação de substâncias tóxicas ao sangue. Nestes casos, o tempo de contato pode ser relativamente longo, agravando o quadro.

Considerando-se a situação inerente ao processo extrativo com vistas ao teste, a autoclavação de 60 minutos, conforme recomendação da USP XX (192), pode ainda favorecer a liberação de aditivos para o líquido extrator. O intumescimento do latex durante o aquecimento pode aumentar o espaço intermolecular, com isto favorecendo a liberação de aditivos. A extração que se efetua com o óleo vegetal poderá ser muito semelhante à que se processaria com a fração lipídica do sangue, ainda que em nível inferior.

Cuidados na escolha da temperatura de extração es tão voltados para a manutenção da aparente integridade físi ca, sem provocar deformação na amostra. Com relação à diver sidade de material polimérico da amostragem envolvida neste trabalho, mas com processo extrativo único, este fato pode ser considerado aspecto criticável, pois o poliestireno acu sou deformação. Porém, este critério foi mantido, procuran do uniformizar a condição extrativa.

Cifkowā e Waitzowā, em 1980 (51), demonstraram a importância das condições extrativas em função do tempo e temperatura, utilizando apenas água destilada. Eles detecta ram níveis diferentes de resposta em função do tipo de ex tração. Para isto, injetaram ratos por via intradérmica e por perfusão.

Outro aspecto inerente ao teste de toxicidade sis têmica aguda em camundongos reside no grau de manifestação de alguma resposta biológica, porém com dificuldade de ob servação e quantificação. Sendo o acompanhamento apenas cli nico, a intervalos longos, em aniaml de pequeno porte, sem o registro de alterações fisiológicas, isto pode ser consi derado aspecto falho do teste. Este fato é notório quando se analisa a recomendação sobre a observação de sintomas de toxicidade após administração da amostra, dando margem para interpretação subjetiva.

Pelling e colaboradores (189) fizeram diversos en saios *in vivo* e *in vitro* com extratos conhecidamente tó xicos. No caso de toxicidade sistêmica aguda em camundongos, mesmo fazendo observação clínica detalhada ao longo do tes te, a intervalos pequenos, não puderam constatar diferenças significativas. Nesta experiência consideraram a postura e movimentos, atividade exploratória, movimento respiratório, resposta ao toque e reflexos. Quando efetuaram determinação em ratos, registrando frequência respiratória, eletrocardio grama e reflexo carotídico também não constatarem resultados significativamente diferentes entre amostras negativa e po sitiva.

Comparando-se as exigências da USP XX (192) e BP 80 (40) há muita semelhança metodológica no teste de toxicidade sistêmica aguda em comundongos, porém a segunda recomenda observação durante 7 dias. Além disto, exige o teste de perfusão do extrato em gato, com registros de frequência respiratória, eletrocardiograma e reflexo carotídico. Acredita-se que este recurso vise a detecção de parâmetros que não são possíveis de serem detectados em camundongos. Porém, conforme os resultados de Pelling e colaboradores (189), o teste de toxicidade aguda com perfusão do extrato pode colocar em dúvida a superioridade deste sobre o de camundongos.

O teste de toxicidade intramuscular aguda, exigido inicialmente na USP XVII (191) não sofreu muitas modificações até os dias atuais. Exigência idêntica configurou na Farmacopéia Japonesa VIII, de 1971 (190). Apesar de os métodos oficiais recomendarem utilização do músculo paravertebral de coelho, alguns pesquisadores estudaram a toxicidade tissular subcutânea em ratos e coelhos (39, 189, 208). Brewer e Bryant (39), antes mesmo da oficialização do teste de implante intramuscular efetuaram trabalho de triagem de toxicidade em correlatos dos Estados Unidos da América do Norte, concluindo ser este teste uma técnica bastante recomendável para assegurar a inocuidade de biomateriais. Estes autores fizeram apenas a observação macroscópica do tecido ao redor do material implantado, mas enfatizaram a importância da complementação com diagnóstico histopatológico. Posteriormente, em 1973, Turner e colaboradores (249) efetuaram estudo detalhado do sítio de reação, classificando os níveis de toxicidade conforme extensão da área envolvida, necrose, inflamação, infiltração celular, presença de macrófagos, fibrose, etc.

Neste trabalho, a técnica de introdução do fragmento da amostra no músculo sem incisão da pele e do próprio tecido acarretou dificuldades quando o material teste não apresentava consistência e dimensão compatíveis com o recurso utilizado. Por tais razões é que o preservativo, balonete da sonda endotraqueal, poliamida tecida e espuma de poliure

tano não puderam ser testados quanto à toxicidade intramuscular aguda. Pelling e colaboradores (189) fizeram incisão de 1,0 a 1,5 cm, na pele, com auxílio de tesoura, alojando o fragmento da amostra no espaço aberto com o próprio instrumento. Este recurso, porém, parece ser mais propenso à contaminação microbiana e hemorragia.

Objetivando a detecção de toxicidade intramuscular aguda, o método empregado para este trabalho foi o oficial da USP XX(192), tendo sido o tempo de contato da amostra com o músculo, de aproximadamente 72 horas. Segundo Turner e colaboradores (249), o tempo de contato é importante na manifestação tóxica. Pelo seu experimento, com duração do implante de até 12 semanas, foi observada significativa melhora do quadro necrótico a partir de 5 semanas, principalmente quando a causa era devida ao traumatismo mecânico. Além disto, o aspecto da reação necrótica em volta da amostra não se deu de forma simétrica, regredindo após 5 semanas. A persistência da reação necrótica simétrica, além dos 5 dias, foi sinal de que o material implantado é tóxico. Anteriormente, Ninmi (178) havia observado no seu experimento que, quando o material é de natureza tóxica, a reação necrotico-inflamatória ocorre entre 2 a 4 dias. Talvez esta informação tenha servido de subsídio para o método oficializado em 1965, na USP XVII (191) e que ainda persiste na última revisão (192). Turner e colaboradores (249) sugeriram o tempo ideal de contato como sendo de 7 dias, mas acompanharam o experimento a partir do terceiro dia e depois semanalmente até completar 12 semanas. Segundo eles, se houver reduzida intensidade de resposta que não permita diferenciar a causa, se foi por questão traumática ou por baixa concentração de substâncias tóxicas, deve-se recorrer a outras provas. Quando o contato do material foi longo, o organismo reagiu formando fibrose ou pseudomembrana, também denominada de cápsula fibrótica. Ocorre envolvimento total do material implantado, principalmente nos casos fortemente tóxicos, em poucos dias.

Em 1977, aventou-se da possibilidade de ser a presença de células adiposas circundantes ao implante um dos sinais de biocompatibilidade. Este critério poderia minimizar dúvidas geradas na interpretação convencional de reações histopatológicas. A formação deste tecido adiposo teria início entre 6 a 54 semanas (136). Em vista disto o ensaio seria quase impossível de aplicação rotineira, sendo facilmente superado, em vantagens práticas, pela avaliação de resultado necrotico-inflamatório que ocorre no período de 2 a 4 dias (178).

Outra prática sugerida mais recentemente por Langer e colaboradores (150) foi a utilização de córnea de coelho como alternativa para tecido de implante, com as vantagens de permitir o acompanhamento de reações sem sacrifício do animal, a nível de formação de edema, infiltração celular e neovascularização, graças à sua transparência e ausência de vasos em condições fisiológicas. Por outro lado, formulações poliméricas destinadas ao implante em contato com tecido nervoso deverão ser testadas em animais, em condições semelhantes às do emprego clínico. Para isto, Brewer e Bryant (39) utilizaram o cortex cerebral de coelho, com contato variando de 72 horas até 60 dias.

Outras provas de natureza fisico-química do extrato são também úteis, sejam as mesmas de natureza semiquantitativa ou quantitativa, uma vez que indicam os níveis de qualidade destes materiais (46, 70, 125, 158, 197, 209, 264). Podem, ainda, de forma ideal serem associadas aos testes biológicos (55, 100, 153).

No confronto das exigências oficiais da época, efetuada por Cooper (55), em 1974, nota-se diversidade entre as farmacopéias. Neste sentido, em 1975, Leoni (158) enfatizou a necessidade de padronização da qualidade dos plásticos através de uniformização dos métodos analíticos. Para isto considerou classes de plásticos em função do risco potencial e como consequência disto cada tipo de material seria submetido a diferentes níveis de comprovação da qualida

de. Nas farmacopéias, de forma geral, não se observa direcionamento específico sobre que testes devem ser efetuados em cada grupo de produtos. Na USP XX (192), por exemplo, para equipos de infusão e transfusão são citados, especificamente, os testes de esterilidade, pirogênio e toxicidade sistêmica em camundongos. Na BP 80 (41), por outro lado, detalha-se particularmente as exigências para sutura, bandagem e bolsa de sangue. Porém, nestes dois países existem normas complementares ditadas por órgãos como American Standard Test Materials (ASTM), Health Industry Manufacturers Association (HIMA), International Organization for Standardization (ISO) e British Standards Institution (BSI). A terceira edição da Farmacopéia Brasileira (81) faz citação particularizada para material de penso. A normalização complementar relativa ao material de coleta e transfusão de sangue e de infusão (27) também deixa a desejar, citando alguns testes fisico-químicos e fazendo menção à inocuidade. Lamentavelmente não existiu normalização mais abrangente e detalhada, quer por parte da última edição farmacopéica ou outra.

Conforme os dados relacionados na Tabela X, dentre 11 amostras de matérias primas implantadas intramuscularmente, detectaram-se 4 como positivas, pela observação macro e microscópica. No caso de produto terminado, conforme os dados das Tabelas IV a IX e XI, do total de 72 amostras, foram submetidos ao implante 82 materiais, uma vez que correlatos do tipo seringa hipodérmica, reservatório de cardiostomia, oxigenador sangüíneo e torneira três vias foram discriminados em função da natureza dos componentes principais e considerados críticos. Deste total, foram constatados 7 lotes como tóxicos, após a confirmação do exame histopatológico. Estes resultados foram representados por 4 casos de PVC, sendo dois escalpos, um equipo de administração parenteral e uma sonda endotraqueal; os 3 restantes foram de material elastomérico empregado em êmbolo de seringa hipodérmica. Um deles, de fabricante multinacional, era de borracha butílica e outros dois, de fabricação nacional, de poli-(isopreno-isobutileno).

Nota-se que, tanto em correlatos como em matérias primas poliméricas, a toxicidade foi mais frequente em materiais cujo processamento exige maior número de aditivos. Pela análise histopatológica, foram observadas reações necrotico-inflamatórias. Houve degeneração das fibras musculares, formação neovascular, presença de infiltração de células fagocitárias, edema, etc., conforme podem ser vistas pelas ilustrações das figuras nº 1 a 8. Em amostras tóxicas de PVC, poder-se-ia atribuir tal reação ao DEHP, bem como a outros aditivos, apesar de não ter sido efetuada a identificação destes compostos. Entretanto, o emprego do DEHP é conhecido muito amplo, bem como a sua toxicidade (1, 2, 10, 59, 82, 91, 96, 99, 107, 128, 130, 131, 170, 212, 222, 224, 241, 243, 245, 255, 264).

Os tubos de latex são usualmente empregados, no Brasil, em segmentos de tubulação para bandejas de circulação extracorpórea. Estes materiais, com característica imprópria, podem representar risco elevado ao paciente, principalmente em se tratando de dispositivos para cirurgias intrinsecamente de alto risco. Entre amostras de origem nacional e importada houve diferença quantitativa, pois a segunda acusou resposta menos intensa. A matéria prima de borracha nitrílica, com potencial de uso em *O-rings* de seringas para procedimentos angiográficos foi citotóxica. Conforme pode ser observado nas fotomicrografias das figuras nº 1 e 2, o material implantado foi desagregado durante sua permanência no tecido muscular. Foram observados fragmentos sendo incorporados pelos macrófagos.

Outros materiais elastoméricos, como borracha butílica ou poli-(isopreno-isobutileno), citotóxicos no teste de implante e ambos de utilização rotineira em êmbolo de seringa descartável, podem servir de alerta. Apesar de o tempo de contato da solução parenteral com a seringa hipodérmica, inclusive com o êmbolo, ser relativamente pequeno, a frequência com que o paciente entra em contato com este tipo de correlato é muito elevada. Ao lado disto, a toxicidade intrínseca do material pode ser aumentada quando se con-

sidera a reutilização, mediante diferentes reprocessamentos.

Conforme pode ser visto pela Tabela X, as provas de citotoxicidade *in vitro* de matérias primas indicou cor relação com o resultado de implante intramuscular agudo, pois, a amostra de borracha nitrílica, com reação fortemente tóxica, foi também de maior intensidade de encapsulamento na observação macroscópica do tecido muscular. Mesmo no caso de latex, duas amostras intensamente tóxicas apresentaram resultado equivalente, inclusive acentuada toxicidade sistêmica em camundongos, quando o extrato testado era solvente apolar.

A elevada incidência de toxicidade em matérias primas (28,5%) pode ter sido em função da amostragem efetuada, pois, além do baixo número de amostras, houve vício proposita na escolha de certos polímeros, levando em consideração o potencial tóxico.

No caso de produto acabado, todas as amostras tóxicas *in vivo* não acusaram resultado positivo em cultura celular. Apenas espuma de poliuretano pertencente a oxigenador sangüíneo e reservatório de cardiostomia acusou citotoxicidade *in vitro*. Houve, ainda, resultado positivo em 3 lotes de preservativo. Porém, nada pode ser afirmado sobre o resultado *in vivo*, uma vez que a apresentação destas amostras não foi compatível com a técnica de implante utilizada.

Considerando-se para os dois tipos de teste de toxicidade semelhança no tocante à sensibilidade, encontrou-se, nesta amostragem de correlatos, 12 lotes tóxicos, correspondendo a cerca de 16,6%. Esta ocorrência de resposta tóxica, aparentemente baixa, deve ser analisada com rigor, em função do tipo de produto envolvido. Tal aspecto, relacionado com o risco do paciente, pode ser facilmente percebido ao comparar seringa hipodérmica e oxigenador sangüíneo ou preservativo e escalpo. Por outro lado, independentemente disto, a biocompatibilidade deve ser característica de qualidade almejada em qualquer dos casos.

Confrontando as condições técnicas destas duas provas, visando à detecção de citotoxicidade, pode-se considerar o teste *in vitro* mais simples, com resultado obtido em menor espaço de tempo. Com vistas à comprovação da correlação, em 1965, Rosenbluth e colaboradores (210) efetuaram testes em 112 amostras. Destas, a metade foi atóxica pelas duas provas, enquanto que 36 mostraram-se tóxicas frente aos dois testes e 20 restantes foram tóxicas quando testadas em cultura celular, apenas. Como o resultado negativo em cultura celular não acusou o contrário em teste intramuscular, os autores afirmaram sobre a validade do teste *in vitro* como sendo de maior sensibilidade. Entretanto, este método não consta em farmacopéias como oficial, talvez pelo fato de nem todos os laboratórios possuírem condições para técnica de cultura celular. Porém, outras provas *in vitro* são oficiais (55).

Outros pesquisadores efetuaram, posteriormente, estudos similares de correlação. Bittle e colaboradores (20) testaram amostras de tampas de borracha frente a cultura primária de células de embrião de galinha, enquanto que Pelling e colaboradores (189), com a célula L-929, como foi por Rosenbluth e colaboradores (210). Estes afirmaram haver maior incidência de resultado positivo com a cultura celular.

O ponto discordante dos resultados encontrados em amostras brasileiras de correlatos, quando comparado aos de autores anteriormente citados, é que houve casos de amostra levemente tóxica no músculo, detectada macroscopicamente pela reação adjacente ao material implantado e o teste *in vitro* ter acusado resposta negativa. Assim, considerando a variabilidade do reagente biológico, possivelmente tenha havido extrema sensibilidade no teste de implante. Pode-se afirmar que nas reações mais intensas, verificadas em duas amostras de latex, houve perfeita coerência, em ordem de grandeza, entre encapsulamento e halo.

No que diz respeito à metodologia empregada para

o teste *in vitro*, a opção por técnica de revestimento de agar trouxe, indubitavelmente, vantagens práticas no sentido de promover fixação da amostra, evitar agressão mecânica à monocamada de células e facilidade na leitura de resposta citotóxica, evidenciada por halo de contraste. Era de se esperar a redução no nível do possível agente citotóxico, em função da maior área a ser percorrida por este, na difusão, até atingir as células.

Segundo Guess e colaboradores (102), a modificação do método inicialmente proposto por Rosenbluth e colaboradores (210), baseado no contato direto da amostra com a monocamada de células, provocou, realmente, redução no nível de sensibilidade em 10 das 100 amostras testadas. Os autores admitiram, porém, ter trabalhado com excessiva espessura de camada de agar, o que pode ser extrapolado, também, para o presente trabalho. Grasso e colaboradores (95) concluíram que a técnica de revestimento com agar é mais sensível que o método de suspensão de células em extrato de soro.

Gill (92), em sua experiência de 13 anos, utilizou o procedimento de contato direto com a cultura celular, método que ela considerou ser de maior sensibilidade, apesar das dificuldades técnicas. Para chegar a esta conclusão utilizou 3 diferentes linhagens, incluindo célula embrionária humana de epitélio (HFS-15 e HR-218) e de pulmão (WI-38). Em trabalhos pioneiros empregando cultura celular, os autores foram unânimes em afirmar sobre a validade do uso de células do tipo fibroblástico L, em vistas da maior sensibilidade frente ao implante em coelho (102, 210). Porém, Bittle e colaboradores (20) mencionaram ser a cultura primária de embrião de galinha mais sensível que a epidermóide de carcinoma humano (HEp-2). Os mesmos autores fizeram estudo comparando o contato direto da amostra com a monocamada, o meio de manutenção adicionado de extrato de amostra e o meio de crescimento, também adicionado de extrato de amostra. O sistema que se mostrou mais sensível foi o de contato direto e o menos sensível, aquele de extrato e meio de crescimento, em que ocorreu apenas pequena inibição na pro-

liferação celular. Além disto, o método do contato direto associa, ainda, a vantagem de simplicidade técnica. No confronto entre os dois tipos de células, os autores consideraram ser interessante a observação de que com a célula HEP-2, apesar de menos sensível, houve maior reprodutibilidade de dados experimentais, enquanto que na cultura primária a variação foi ao acaso. Isto foi atribuído à uniformidade de células epiteliais, frente à desorganização geralmente constatada no caso primário, uma vez que a sensibilidade está na dependência da distribuição e concentração de tipos de células em cada preparação da cultura.

Escolheu-se célula de cultura contínua, em particular de linhagem L-929 (3), para utilização no presente trabalho por fatores como reprodutibilidade de resultado, assim como facilidade operacional. Neste sentido, existem relatos sobre a maior sensibilidade desta linhagem frente às culturas primárias (95, 102). Gill (92), entretanto, considerou linhagens humanas mais adequadas que a de camundongo.

Diversos cuidados devem ser tomados na técnica de cultura celular, apesar da sua simplicidade. Rueter e Schleicher (213) apresentaram a vantagem da esterilização do material por óxido de etileno, mas enfatizaram a importância da aeração suficiente antes do seu uso, de forma a eliminar resíduos tóxicos à célula. O'Leary e Guess (155) também estudaram a toxicidade deste gás quando incorporado ao material polimérico. Segundo Gill (92), as culturas de células são sensíveis a níveis inferiores a 40 ppm de óxido de etileno.

Considerou-se seguro o intervalo mínimo de 7 dias entre a esterilização gasosa das amostras e contato com a monocamada celular, tendo em vista as características de aeração final dos vários ciclos utilizados. Isto pode ser aceito uma vez que dos 117 testes efetuados, houve resposta negativa em 109.

O parâmetro que se utilizou na avaliação de citotoxicidade foi através do recurso do indicador vermelho neutro, corante vital que permite visualização entre células vivas e mortas. Assim, após incubação, formou-se ao redor da amostra citotóxica nítido halo de contraste. Conforme as figuras nº 10 e 11, o halo foi aparentemente proporcional à intensidade citotóxica, embora o dimensionamento não tivesse sido efetuado em decorrência de formas variadas das amostras. Além da utilização do recurso macroscópico foi feita a avaliação microscópica a cada amostra. Assim, pôde-se relacionar a visualização anteriormente descrita com a redução no volume celular, aumento de granulação, arredondamento das células e ausência de corante intra-celular. Visualiza-se na zona limítrofe, ao lado destas, células normais e em estado de transição, conforme as figuras nº 12 e 13. A observação confirmatória com desprendimento do agar facilitou a leitura daqueles casos em que não houve contraste suficiente com aparecimento de halo, quando da avaliação macroscópica. Este recurso favoreceu a confirmação da letalidade celular através de descolamento das células da parede da placa de Petri.

A avaliação da viabilidade celular pode ser efetuada com outros corantes como azul de tripan e nigrosina (95, 219). Tais corantes de exclusão irão evidenciar, porém, apenas células com marcadas alterações de membrana, motivo pelo qual escolheu-se o vermelho neutro. Outra vantagem deste corante, além de acusar a mudança de pH decorrente de diferença no metabolismo celular, é de indicar condições inadequadas ao teste. A investigação das propriedades das células pode ser feita, ainda, através de percentagem de viabilidade, atoxicidade mitótica, atividade fagocitária, adesividade e morfologia celulares (53, 232). A determinação quantitativa através da cultura celular foi proposta por Ulreich e Chvapil (251), empregando compostos marcados e medindo níveis de incorporação dos mesmos em determinados gruppamentos ou em enzimas. A microtécnica permitiu, também, avaliação microscópica, com acompanhamento periódico dos sinais de alteração celular.

Ficou bem evidente, tanto através de resultados obtidos como de comentários, a necessidade da diversidade metodológica para análise de materiais poliméricos destinados ao uso médico. Níveis elevados de substâncias tóxicas seriam facilmente detectados por muitos recursos analíticos, mas deve ter-se em mente casos considerados subtóxicos. Alerta deve ser feito quando se defronta com crianças recém nascidas prematuras, grávidas ou pacientes altamente debilitados, em que tais níveis subtóxicos podem tornar-se de maior gravidade, quando em contato com sistemas enzimáticos com atuação insuficiente e ou sistemas imunológicos comprometidos. Neste sentido, considera-se de alta importância a introdução no Brasil, de metodologia oficial obrigatória, visando determinação de citotoxicidade, podendo haver opção pelos ensaios *in vivo* ou *in vitro*, complementado com testes fisico-químicos. No caso de teste de toxicidade intramuscular aguda, a observação anatomopatológica poderá ser considerada suficiente, em se tratando de análise de rotina. Este fato pode ser percebido pela metodologia da USP XX (192). Detalhes sobre as causas da manifestação ou evolução das alterações histológicas exigiriam a complementação de estudo patológico. Em se tratando de triagem de materias primas, o teste de citotoxicidade em cultura celular será o mais recomendável, tendo em vista a facilidade e compatibilidade técnicas com qualquer tipo de apresentação física da amostra.

Com o avanço da tecnologia, ao lado do desenvolvimento das técnicas cirúrgicas na área cardiovascular, com necessidade de sua monitoração, o aspecto que toma importância é o da hemocompatibilidade. Este assunto tem acarretado problemas polêmicos em bolsas de sangue e dispositivos para hemodiálise (91, 99, 129, 143, 212, 235). Para ser compatível com o sangue, o material deve atender a diversos quesitos específicos, não devendo causar danos às células da série branca, plaquetas, hemácias, além das proteínas plasmáticas. O parâmetro que tem sido mais considerado na metodologia existente é o da hemólise (11, 41, 55, 100). Apesar de existir ação hemolítica intrínseca indesejável em deter-

minadas substâncias químicas, outro aspecto fundamental é aquele relacionado com a mecânica dos fluidos. Tais características devem ser controladas pelo planejamento adequado dos produtos de modo a evitar a turbulência do sangue, zonas de estagnação e áreas de atrito ou rugosidades (112, 122). Ainda, em igual nível de gravidade é colocado o problema de trombogenicidade (45, 123, 135, 141, 181, 184, 200). É característica indesejável a deposição de plaquetas sobre a superfície do material polimérico, comprometendo tanto o aspecto funcional do dispositivo como levando risco de problemas para a circulação em geral, com formação e desprendimento de trombos. Tais fatores têm motivado a pesquisa de materiais antitrombogênicos ou tromboresistentes, embora tais propriedades, em termos absolutos, possam ser consideradas utópicas. O caráter trombogênico tem sido relacionado, por vezes, de forma controvertida, com cargas elétricas, estrutura molecular e hidrofobicidade. A medida de capacidade trombogênica tem sido estudada por meio de testes *in vivo*, *ex vivo* e *in vitro*, sendo considerado haver estreita relação entre a pré-adsorção de proteínas plasmáticas e a adesão e ativação plaquetárias. Por tais razões diversos pesquisadores são unânimes na afirmação sobre a vantagem de que essa pré-adsorção seja feita com albumina (14, 15, 181, 189).

Portanto, a hemocompatibilidade apresenta aspecto complexo devendo sua comprovação merecer testes mais confiáveis do que simplesmente o de hemólise ou algum referente à trombogenicidade. Isto porque o problema está relacionado com complexa interdependência das propriedades do material, composição, características sanguíneas, condições mecânicas ou biológicas.

O questionamento, trazido pela evolução do conhecimento de compatibilidade celular de polímeros, aspectos analíticos e de aplicabilidade, pode ser a respeito das vantagens e desvantagens dos diferentes graus de adesividade celular. Assim, numa placa com monocamada, o desprendimento celular é sinal de citotoxicidade; entretanto, no material implantado, a não adesão pode ser considerada sinal de com-

patibilidade, assim como pode desejar-se o desenvolvimento de células, formando material de ligação, por exemplo, em reconstrução de tendões. No caso de revestimento biológico, em prótese de Dacron^R (122), tencionou-se o recobrimento dos fios com material celular. Este recurso, objetivando a biocompatibilidade da prótese pode, porém, levar a exageros de crescimento, chegando a oclusão do enxerto.

Em função da multiplicidade de aplicação de correlatos na medicina humana e da constante inovação de produtos lançados no mercado, torna-se complexo o estudo abrangente e completo sobre a biocompatibilidade destes materiais. Pelo fato de este estudo em correlatos brasileiros ter sido com exclusão de material protético, além de não ter sido abrangente a todos os tipos de dispositivos médico-hospitalares, o assunto continua em aberto. Aspecto que deve merecer estudo mais profundo e específico será a identificação dos possíveis componentes tóxicos, quer aditivos ou fração do polímero, presentes nas amostras já analisadas ou em outras

Como a evolução da tecnologia de polímeros é muito dinâmica, resultando em múltiplas opções, é imprescindível que os produtores e órgãos de fiscalização nacionais tenham acesso a métodos analíticos confiáveis e factíveis. Em se tratando de estudo inter-disciplinar, equipe de pesquisadores deverão reunir conhecimentos para que, com recursos técnicos simples, seja comprovada a biocompatibilidade dos materiais destinados à utilização na área médico-hospitalar.

7 - CONCLUSÃO

- 7.1 - Todos os produtos médico-hospitalares abrangidos nesta amostragem obedeciam às exigências legais de comercialização no Brasil, no tocante à identificação de produto, fabricante e ciclo produtivo industrial.
- 7.2 - O risco do consumidor quanto aos problemas relacionados com contaminação microbiana viável ou com endotoxinas é baixo.
- 7.3 - O valor de 16,6% de toxicidade dentre os 72 lotes de correlatos testados demonstra as condições não ideais deste tipo de produtos no Brasil.
- 7.4 - O fator pH do extrato, apesar da faixa de variação entre as amostras, não permitiu relação com a toxicidade.
- 7.5 - A comprovação da característica de biocompatibilidade de material polimérico deve ser através de diversos ensaios biológicos.
- 7.6 - O teste de toxicidade sistêmica aguda em camundongos deve ser efetuado usando extrato de amostra tratada com solventes aquoso e oleoso.
- 7.7 - A sensibilidade dos testes de citotoxicidade *in vivo* e *in vitro* mostrou-se superior à de toxicidade sistêmica aguda em camundongos.

- 7.8 - A característica de biocompatibilidade do material polimérico deve ser comprovada através do teste de toxicidade sistêmica aguda, complementada por citotoxicidade *in vitro* ou por toxicidade intramuscular aguda com observação anatomopatológica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS*

- 1 - ALBRO, P. W. & MOORE, B. Identification of the metabolites of simple phthalatediesters in rat urine. J. Chromatogr., Amsterdam, 94: 209-18, 1974.
- 2 - ALBRO, P. W.; THOMAS, R.; FISHBEIN, L. Metabolism of diethylhexyl phthalate by rats. Isolation and characterization of the urinary metabolites. J. Chromatogr., Amsterdam, 76: 321-30, 1973.
- 3 - AMERICAN TYPE CULTURE COLLECTION. Registry of animal cell lines. Rockville, 1968. p. 6, 17.
- 4 - ANDERSEN, M.; BINDERUP, M.; KIEL, P.; LARSEN, H.; MAXILD, J. Mutagenic action of isocyanates used in the production of polyurethanes. Scand. J. Work Environ. Health, Helsinki, 6: 221-6, 1980.
- 5 - ANDERSON, J. M.; NIVEN, H.; PELAGALLI, J.; OLANOFF, L.S.; JONES, R. D. The role of the fibrous capsule in the function of implanted drug-polymer sustained release systems. J. Biomed. Mater. Res., New York, 15: 889-902, 1981.
- 6 - ARKLES, B. C. New-generation silicones for medical devices. Med. Dev. Diagn. Ind., Santa Monica, 3: 31-5, 60-1, 1981.

* De acordo com as normas preconizadas pela ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS (ABNT). As abreviaturas dos títulos de periódicos seguem o CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE INDEX (CASSI), Columbus. 1979.

- 7 - ARKLIPOV, V. V. & LEZHNEV, E. I. Controlled cell culture. V. Effect of certain rubbers isolated neurons of *Lymnaea stagnalis* in culture. Tsitologiya, Leningrad, 22: 998-1000, 1980. Apud: Chem. Abstr., Columbus, 93: 180455d, 1980.

- 8 - ASHAR, B.; WARD, R. S. Jr.; TURCOTTE, L. R. Development of a silica-free silicone system for medical applications. J. Biomed. Mater. Res., New York, 15: 663-72, 1981.

- 9 - AUTIAN, J. Drug packaging in plastics. Drug Cosmet. Ind., New York, 102: 54, 56, 58, 60, 62, 154-7, 1968.

- 10 - _____ Toxicity and health threats of phthalate esters. Review of the literature. Environ. Health. Perspect., Washington, 4: 3-26, 1973. Apud: WADDELL, W. J.; MARLOWE, C.; MIRIPOL, J. E.; GARVIN, P. J. The distribution in mice of intravenously administered plasma solutions of (^{14}C)di-2-ethylhexyl phthalate determined by whole-body autoradiography. Toxicol. Appl. Pharmacol., London, 39: 339-53, 1977.

- 11 - _____ Drug package in plastics. Drug Cosmet. Ind., New York, 102: 79-80, 190-2, 1968 .

- 12 - BAIR, J. N. & PETERSEN, R. V. Surface characteristics of plastic intravenous catheters. Am. J. Hosp. Pharm., Washington, 36: 1707-11, 1979.

- 13 - BAKER, P. J. Polycarbonate. In: AGRANOFF, J. Modern plastics encyclopedia, New York, MacGraw Hill, 1977-1978. v. 54(10A), p. 86, 88, 97-8.

- 14 - BARBER, T. A.; MATHIS, T.; THLENFELD, J. V.; COOPER, S. L.; MOSHER, D. F. Short-term interactions of blood with polymeric vascular graft. Materials: protein adsorption, thrombus formation and leukocyte deposition. Scanning Electron Microsc., AMF O'Hare, 2: 431-40, 1978.

- 15 - BARBER, T. A.; LAMBRECHT, L. K.; MOSHER, D. L.; COOPER, S. L. Influence of serum proteins on thrombosis and leukocyte adherence on polymer surfaces. Scanning Electron Microsc., AMF O'Hare, 3: 881-90, 1979.
- 16 - BARQUEST, J. M. Regulation of medical devices in California. Med. Dev. Diagn. Ind., Santa Monica, 5: 31-2, 90, 92-3, 1983.
- 17 - BAUER, R. S. Epoxy. In: AGRANOFF, J. Modern plastics encyclopedia, New York, MacGraw Hill, 1977-78. v. 54(10A), p. 24,26.
- 18 - BIDNENKO, L. I. & GRUSHEVSKAYA, N. Y. Hygienic characteristics of the group of synthetic nitrile rubber SKN-26. Gig. Sanit., Moscow, 11: 28-31, 1974. Apud: Chem. Abstr., Columbus, 82: 165446f, 1975.
- 19 - BISCHOFF, F. Organic polymer biocompatibility and toxicology. Clin. Chem., Winston-Salem, 18: 869-94, 1972.
- 20 - BITTLE, J. L.; VASINGTON, P. J.; PIERSMA, H. D.; CORBETT, J. J. Cytotoxicity of rubber closures in tissue culture systems. J. Pharm. Sci., Washington, 56: 1276-9, 1967.
- 21 - BOPP, C. D. & SISMAN, O. Radiation stability. Nucleonics, New York, 13: 28-33, 1955.
- 22 - _____ How radiation changes polymer Mechanical properties. Nucleonics, New York, 13: 51-5, 1955.
- 23 - BOURNE, H. G.; YEE, H. T.; SEFERIAN, S. The toxicity of rubber additives. Arch. Environ. Health, Chicago, 16: 700-5, 1968.

- 24 - BOYETT, J. B. & AVIS, K. E. Extraction rates of marker compounds from rubber closures for parenteral use. Bull. Parenter. Drug Assoc., Philadelphia, 29: 1-17, 1975.
- 25 - _____ Extraction rates of marker compounds from rubber closures for parenteral use. II. Mechanism of extraction and evaluation of selected extraction parameters. Bull. Parenter. Drug Assoc., Philadelphia, 30: 169-79, 1976.
- 26 - BRACKEN, W. O. Polyethylene. In: AGRANOFF, J. Modern plastics encyclopedia, New York, MacGraw Hill, 1977-1978. v. 54(10A), p. 70, 72.
- 27 - BRASIL. Leis, decretos, etc. Portaria nº 23 de 30 de outubro de 1964. Diário Oficial, Brasília, 13 Jan. 1965.
- 28 - _____ Lei nº 6360 de 23 de setembro de 1976. Diário Oficial, Brasília, 24 Setem. 1976. Dispõe sobre a vigilância a que ficam sujeitos os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos, saneantes e outros produtos e dá outras providências.
- 29 - _____ Decreto nº 79.094 de 5 de janeiro de 1977. Diário Oficial, Brasília, 5 Jan. 1977. Submete a sistema de vigilância sanitária os medicamentos, insumos farmacêuticos, drogas, correlatos, cosméticos, produtos de higiene, saneantes e outros.
- 30 - _____ Portaria nº D-001/78 de 8 de fevereiro de 1978. Diário Oficial, São Paulo, 11 Fev. 1978.

- 31 - _____ Decreto nº 12.479 de 18 de outubro de 1978. Diário Oficial, Brasília, 19 Out. 1978. Norma técnica especial relativa às condições de funcionamento dos esta-elecimentos sob responsabilidade de médicos, dentistas, farmacêuticos, químicos e outros titulares de profissões afins.
- 32 - _____ Resolução normativa nº 6/78. Diário Oficial, Brasília, 30 Out. 1978. Referente a correlatos.
- 33 - _____ Portaria nº 075 da Secretaria Nacional de Vigilância Sanitária de 21 de julho de 1980. Diário Oficial, Brasília, 28 Julho 1980.
- 34 - _____ Portaria nº 125 de 12 de novembro de 1980. Diário Oficial, Brasília, 17 Nov. 1980.
- 35 - _____ Portaria nº 061 da Secretaria Nacional de Vigilância Sanitária de 23 de junho de 1981. Diário Oficial, Brasília, 3 Jul. 1981. Determina que o número de registro dos produtos submetidos à legislação de vigilância sanitária seja precedido da sigla MS.
- 36 - _____ Portaria 002/83 de 5 de maio de 1983. Diário Oficial, São Paulo, 10 Mai. 1983.
- 37 - _____ Portaria nº D-006/84 de 27 de junho de 1983. Diário Oficial, São Paulo, 30 Jun. 1983.
- 38 - _____ Resolução nº 75 de 27 de abril de 1984. Diário Oficial, Belo Horizonte, 3 Mai. 1984.

- 39 - BREWER, J. H. & BRYANT, H. H. The toxicity and safety testing of disposable medical and pharmaceutical materials. J. Am. Pharm. Assoc., Washington, 49: 652-6, 1960.
- 40 - BRITISH pharmacopoeia. London, Her Majesty's Stationary Office, 1973.
- 41 - _____, Her Majesty's Stationary Office, 1980.
- 42 - Dal BROLLO, F.; De ANGELIS, E.; NOVACIC, L. Use of rubber in the sealing of pharmaceutical containers. Farmaco, Ed. Prat., Pavia, 10: 411-24, 1955.
- 43 - BROMAGE, P. R. Epidural analgesia. Philadelphia, Saunders, 1978. p. 283-346.
- 44 - BROUSSARD, G. Pathology induced by polyvinyl resins. Folia Med., Napoli, 52: 102-8, 1969.
- 45 - BRUCH, S. D. Interactions of synthetic and natural surfaces with blood in the physiological environment. Biomed. Mater. Symp., New York, 8: 1-21, 1977.
- 46 - CALO, A.; SAMPAOLO, A.; CAVAZZUTTI, G.; BUCCI, B. T.; ESPOSITO, G. Studio sul comportamento di contenitori in materie plastiche per soluzioni perfusionali. Boll. Chim. Farm., Milano, 109: 100-10, 1970.
- 47 - CARAMIA, F. & RICCI, A. Potere antibatterico di derivati dello stirene. Nota II. Boll. Chim. Farm., Milano, 100: 93-103, 1961.
- 48 - CARTER, V. L., Jr.; BAFUS, D. A.; WARRINGTON, H. P.; HARRIS, E. S. The acute inhalation toxicity in rats from the pyrolysis products of four fluoropolymers. Toxicol. Appl. Pharmacol., London, 30: 369-76, 1974.

- 49 - CATER, B. R.; COOK, M. W.; GANGOLLI, S. D.; GRASSO, P.
Studies on dibutyl phthalate-induced testicular
atrophy in the rat: Effect on zinc metabolism.
Toxicol. Appl. Pharmacol., London, 41: 609-18, 1977.
- 50 - CHRISTENSEN, D. E. Changing EtO sterilizer cycles to
reduce residual and exposure levels. Med. Dev.
Diagn. Ind., Santa Monica, 6: 40-5, 1984.
- 51 - CIFKOVÁ, I. & WAITZOVÁ, D. On the question of biological
control methods for plastic materials. Pol. J.
Pharmacol. Pharm., Warsaw, 32: 91-7, 1980.
- 52 - CIPRIANI, L. P. Acrylic. In: AGRANOFF, J. Modern
plastics encyclopedia, New York, MacGraw Hill, 1977-
1978. v. 54(10A), p. 9-10.
- 53 - CONNING, D. M. & FIRTH, J. Toxicity of polypropylene
in tissue culture. Food Cosmet. Toxicol., London,
7: 461-72, 1969.
- 54 - COOPER, J. F. Panel discussion: development of the
Limulus test in pyrogen testing. Bull. Parenter.
Drug Assoc., Philadelphia, 31: 114-5, 1977.
- 55 - COOPER, J. Plastic containers for pharmaceuticals. Testing and control. Geneva, World Health Organization,
1974. 204p.
- 56 - COURTNEY, J. M. & GILCHRIST, T. Silicone rubber and
natural rubber as biomaterials. Med. Biol. Eng.
Comput., Stevenage, 18: 538-40, 1980. Apud: Chem.
Abstr., Columbus, 93: 225546e, 1980.
- 57 - CRUICKSHANK, C. N, D.; HOOPER, C.; LEWIS, H. B. M.;
McDOUGALL, J. D. B. The toxicity of rubbers and
plastics used in transfusion giving sets. J. Clin.
Pathol., London, 13: 42-50, 1960. Apud: Chem.
Abstr., Columbus, 54: 13443g, 1960.

- 58 - DABBAH, R.; FERRY, E. Jr.; GUNTHER, D. A.; HAHN, R.; MAZUR, P.; NEELY, M.; NICHOLAS, P.; PIERCE, J. S.; SLADE, J.; WATSON, S.; WEARY, M.; SANFORD, R. L. Pyrogenicity of *E. coli* 055:B5 endotoxin by the USP rabbit test - A HIMA collaborative study. J. Parenter. Drug Assoc., Philadelphia, 34: 212-6, 1980.
- 59 - DANIEL, J. W. & BRATT, H. The absorption, metabolism and tissue distribution of di(2-ethylhexyl)phthalate in rats. Toxicology, Shannon, 2: 51-65, 1974.
- 60 - DARBY, T. D.; JOHNSON, H. T.; NORTHUP, S. J. An evaluation of a polyurethane for use as a medical grade plastic. Toxicol. Appl. Pharmacol., London, 46: 449-53, 1978.
- 61 - DASGUPTA, A. K. Canadian regulation of medical devices. Med. Dev. Diagn. Ind., Santa Monica, 5: 32, 34-5, 1983.
- 62 - DAVIS, P. A. Toxic substances in the rubber industry. VI. Lead and its compounds. Rubber age, New York, 26: 317-9, 1929.
- 63 - _____ Toxic substances in the rubber industry. I. Benzene. Rubber age, New York, 25: 367-8, 1929.
- 64 - _____ Toxic substances in the rubber industry. Rubber age, New York, 25: 199-200, 1929.
- 65 - _____ Toxic substances in the rubber industry. VIII. Chromium and its compounds. Rubber Age, New York, 26: 541-2, 1930.

- 66 - _____ Toxic substances in the rubber industry.
XII. Antimony and its compounds. Rubber age, New York, 27: 367-8, 1930.
- 67 - _____ Toxic substances in the rubber industry.
XI. Mercaptobenzothiazole. Rubber age, New York, 27: 249-50, 1930.
- 68 - _____ Toxic substances in the rubber industry.
XIX. Sulfur and its derivatives. Rubber age, New York, 28: 513-4, 1931.
- 69 - DELZELL, E. & MANSON, R. R. Mortality among rubber workers: V. Processing workers. J. Occup. Med., Pitman, 24: 539-45, 1982. Apud: Chem. Abstr., Columbus, 97: 60235t, 1982.
- 70 - DONG, M. W. & Di CESARE, J. L. High-speed liquid chromatography: Application in quality-assurance testing of plastic materials. Plast. Eng., Greenwich, 39: 25-8, 1983.
- 71 - DONNER, M. Use of Drosophila as indicator of risk chemicals in rubber factory. SGF Publ., Stockholm, 57: 47-53, 1981. Apud: Chem. Abstr., Columbus, 97: 86819m, 1982.
- 72 - DUKE, T. W. & LEVY, L. L. Fatal urethan poisoning after topical therapy with urethan. JAMA J. Am. Med. Assoc., Chicago, 162: 882-4, 1956.
- 73 - DUNN, H. K.; KING, R.; ANDRADE, J. D., Jr.; De VRIES, K. L. Polyester textile bioadhesion to muscle and bone. Biomed. Mater. Symp., New York, 4: 109-35, 1973.

- 74 - EDLICH, R. F.; PANEK, P. H.; RODEHEAVER, G. T.; KURTZ, L. D.; EDGERTON, M. T. Surgical sutures and infection: A biomaterial evaluation. Biomed. Mater. Symp., New York, 5: 115-26, 1974.
- 75 - EDMUNDS, N. J. Polyethylene. In: AGRANOFF, J. Modern plastics encyclopedia, New York, MacGraw Hill, 1977-78. v. 54(10A), p.66-8, 70.
- 76 - EDWARDS, P. M. The distribution and metabolism of acrylamide and its neurotoxic analogues in rats. Biochem. Pharmacol., Oxford, 24: 1277-82, 1975.
- 77 - ELMORE, J. D.; WONG, J. L.; LAUMBACH, A. D.; STREIPS, U. N. Vinyl chloride mutagenicity via the metabolites chlorooxirane and chloroacetaldehyde monomer hydrate. Biochim. Biophys. Acta, Amsterdam, 442: 405-19, 1976.
- 78 - ENGEL, R. A. Antiseptics in latex goods. India Rubber World, 103: 39-40, 1941. Apud: Chem. Abstr., Columbus, 35: 2359², 1941.
- 79 - Van ESCH, G. J. & Van LOGTEN, M. J. Vinyl chloride: A report of a european assessment. Toxicology, Shannon, 4: 1-4, 1975.
- 80 - EUBANKS, R. & AUTIAN, J. Evaluation of a polyethylene blood bag. Am. J. Hosp. Pharm., Washington, 28: 172-7, 1971.
- 81 - FARMACOPÉIA brasileira. 3.ed. São Paulo, Organização Andrei, 1977.
- 82 - FDA. Medical devices. Reorganization, republication and recodification. Federal Register, Part III. February 13, 1976.

- 83 - FDA. Licensing of Limulus Amebocyte Lysate. Federal Register, 42(213), november 4, 1977.
- 84 - FDA. Compliance policy guide 7124.16. Reuse of medical disposable devices, chapter 24: Devices. July 1, 1981.
- 85 - FDA. Medical Devices. Registration and listing. April, 1983.
- 86 - FLORES, E. S. & SELLES, E. Studies on rubber used in pharmacy. Galénica Acta, Madrid, 11: 7-12, 1958. Apud: Chem. Abstr., Columbus, 53: 5594g, 1959.
- 87 - FOSTER, P. M. D.; THOMAS, L. V.; COOK, M. W.; GANGOLLI, S. D. Study of the testicular effects and changes in zinc excretion produced by some n-alkyl phthalates in the rat. Toxicol. Appl. Pharmacol., London, 54: 392-8, 1980.
- 88 - FRISCH, E. Functional considerations in implant design. Med. Dev. Diagn. Ind., Santa Monica, 3: 23-6, 38-9, 1981.
- 89 - GENEVA, M. Demonstration of thiazole accelerator transformation products from rubber vulcanizates in contact with model foods. Klig Zdraveopaz, 20: 69-74, 1977. Apud: Chem. Abstr., Columbus, 87: 51753b, 1977.
- 90 - FRANK, M. G. Occupational dermatitis. J. Indiana State Med. Assoc., 34: 184-7, 1941. Apud: Chem. Abstr., Columbus, 35: 6013⁸, 1941.
- 91 - GIBSON, T. P.; BRIGGS, W. A.; BOONE, B. J. Delivery of di-2-ethylhexyl phthalate to patients during the hemodialysis. J. Lab. Clin. Med., St. Louis, 87: 519-24, 1976.

- 92 - GILL, M. Direct cell contact screening for materials and devices. Med. Dev. Diagn. Ind., Santa Monica, 4: 72, 74-6, 1982.
- 93 - GOLDNER, J. L. & URBANIAK, J. R. The clinical experience with silicone-dacron metacarpophalangeal and interphalangeal joint prostheses. Biomed. Mater. Symp., New York, 4: 137-63, 1973.
- 94 - GOOD, C. M. & LANE, H. E. Jr. The biochemistry of pyrogens. Bull. Parenter. Drug Assoc., Philadelphia, 31: 116-20, 1977.
- 95 - GRASSO, P.; GAYDON, J.; HENDY, R. J. The safety testing of medical plastics.II. An assessment of lysosomal changes as an index of toxicity in cell cultures. Food Cosmet. Toxicol., London, 11: 255-63, 1973.
- 96 - GRAY, T. J. B.; BUTTERWORTH, K. R.; GAUNT, I. F.; GRASSO, P.; GANGOLLI, S. D. Short-term toxicity study of di-(2-ethylhexyl)phthalate in rats. Food Cosmet. Toxicol., London, 15: 389-98, 1977.
- 97 - GRISON, E. C. & HOINACKI, E. Significado de siglas usadas na tecnologia de materiais poliméricos. In: ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TECNOLOGIA DA BORRACHA. Boletim técnico, São Paulo, 1980. (nº 19) , 10 p.
- 98 - GUESS, W. L. Tissue reactions to 2-chloroethanol in rabbits. Toxicol. Appl. Pharmacol., London, 16: 382-90, 1970.
- 99 - _____ Safety evaluation of medical plastics. Clin. Toxicol., New York, 12: 77-95, 1978.

- 100 - GUESS, W. L. & AUTIAN, J. Biological testing of plastics to be used in medical practice. Am. J. Hosp. Pharm., Washington, 21: 261-7, 1964.
- 101 - GUESS, W. L. & O'LEARY, R. K. Toxicity of a rubber accelerator. Toxicol. Appl. Pharmacol., London, 14: 221-31, 1969.
- 102 - GUESS, W. L.; ROSENBLUTH, S. A.; SCHMIDT, B.; AUTIAN, J. Agar diffusion method for toxicity screening of plastics on cultured cell monolayers. J. Pharm. Sci., Washington, 54: 1545-7, 1965.
- 103 - GUESS, W. L.; HABERMAN, S.; ROWAN, D. F.; BOWER, R. K.; AUTIAN, J. Characterization of subtle toxicity of certain plastic components used in manufacture of the polyvinyls. Am. J. Hosp. Pharm., Washington, 24: 494-501, 1967.
- 104 - GUR'EV, M. V.; NUDEL'MAN, Z. N.; ANGELYNK, M. V.; SHEFTED, V. O. New approach to the sanitary-chemical analysis of rubbers. Kauch. Rezina, Moscow, 5: 46-7, 1981. Apud: Chem. Abstr., Columbus, 95: 134131p, 1981.
- 105 - HANNA, R. D. Polypropylene. In: AGRANOFF, J. Modern plastics encyclopedia, New York, MacGraw Hill, 1977-78. v. 54(10A), p. 81-2.
- 106 - HANSON, S. R.; KARKER, L. A.; RATNER, B. D.; HOFFMAN, A. S. Factors influencing platelet consumption by polyacrylamide hydrogels. Ann. Biomed. Eng., New York, 357-67, 1979.
- 107 - HARPER, C. A. Handbook of plastics and elastomers. New York, MacGraw Hill, 1975. 1001p.

- 108 - _____ Fundamentals of plastics and elastomers.
In: HARPER, C. A. Handbook of plastics and elastomers, New York, MacGraw Hill, 1975. p. 1.1 - 1.121.
- 109 - HARRIS, D. K. Health problems in the manufacture and use of plastics. Br. J. Ind. Med., London, 10: 255-67, 1953.
- 110 - HARRIS, R. S.; HODGE, H. C.; MAYNARD, E. A.; BLANCHET, H. J. Jr. Chronic oral toxicity of 2-ethylhexyl phthalate in rats and dogs. A. M. A. Arch. Ind. Health, Chicago, 13: 259-64, 1956.
- 111 - HASHIMOTO, K. & ALDRIDGE, W. N. Biochemical studies on acrylamide, a new neurotoxic agent. Biochem. Pharmacol., Oxford, 19: 2591, 1970. Apud: MILLER, M. J.; CARTER, D. E.; SIPES, I. G. Pharmacokinetics of acrylamide in fisher-334 rates. Toxicol. Appl. Pharmacol., London, 63: 36-44, 1982.
- 112 - HECKER, J. F. & EDWARDS, R. O. Effects of roughness on the thrombogenicity of a plastic. J. Biomed. Mater. Res., New York, 15: 1-7, 1981.
- 113 - HEDENSTEDT, A. Mutagenicity of rubber vulcanization gases. SGF Publ., Stockholm, 57: 39-46, 1981. Apud: Chem. Abstr., Columbus, 97: 105398s, 1982.
- 114 - HENCH, L. L. Special report: The interfacial behavior of biomaterials, 1979. J. Biomed. Mater. Res., New York, 14: 803-11, 1980.
- 115 - HENSCHLER, D. & BONSE, G. Metabolic activation of chlorinated ethylenes: Dependence of mutagenic effect on electrophilic reactivity of the metabolically formed epoxides. Arch. Toxicol., Berlin, 39: 7-12, 1977.

- 116 - HOLLINGSWORTH, M. Pharmacological properties of the plasticizer, acetyl N-tributyl citrate and its extraction from poly(vinylchloride) tubing. J. Biomed. Mater. Res., New York, 9: 687-97, 1975.
- 117 - HORBETT, T. A. Adsorption of proteins from plasma to a series of hydrophilic-hydrophobic copolymers. II. Compositional analysis with the prelabeled protein technique. J. Biomed. Mater. Res., New York, 15: 673-95, 1981.
- 118 - HOUSTON, J. S. Polystyrene. In: AGRANOFF, J. Modern plastics encyclopedia, New York, MacGraw Hill, 1977-78. v. 54(10A), p.82-3, 86.
- 119 - HOWLAND, R. D. The ethiology of acrylamide neuropathy: Enolase, phosphofructokinase, and glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase activities in peripheral nerve, spinal cord, brain and skeletal muscle of acrylamide-intoxicated cats. Toxicol. Appl. Pharmacol., London, 60: 324-33, 1981.
- 120 - HULL, E. H. & MATHUR, K. K. Citric acid esters as plasticizers for medical-grade PVC. Mod. Plast., New York, 14: 42-5, 1984.
- 121 - HURLEY, F. L. Design and management of device clinical trials. Med. Dev. Diagn. Ind., Santa Monica, 3: 45-8, 1981.
- 122 - HYMAN, M. & HYMAN, W. A. Thromboresistance in biomaterials. Med. Dev. Diagn. Ind., Santa Monica, 4: 37-40, 50, 1982.
- 123 - IKADA, Y.; IWATA, H.; HORII, F.; MATSUNAGA, T.; TANIGUCHI, M.; SUZUKI, M. Blood compatibility of hydrophilic polymers. J. Biomed. Mater. Res., New York, 15: 697-718, 1981.

- 124 - IKEDA, M. Toxicity of vinyl chloride. Jap. J. Ind. Health, 17: 69-79, 1975. Apud: Excerpta Med., Sect. 30:Pharmacol. Toxicol., Amsterdam, 37: 755, 1976.
- 125 - INCHIOSA, M. A., Jr. Water-soluble extractives of disposable syringes. Nature and significance. J. Pharm. Sci., Washington, 54: 1379-81, 1965.
- 126 - INOUE, B.; OGINO, Y.; ISHIDA, T.; OGATA, M.; UTSUMI, K. Effects of phthalate esters on mitochondrial oxidative phosphorylation in the rat. Toxicol. Appl. Pharmacol., London, 43: 189-98, 1978.
- 127 - JAEGER, R. J.; MURPHY, S. D.; REYNOLDS, E. S.; SZABO, S.; MOSLEN, M. T. Chemical modification of acute hepatotoxicity of vinyl chloride monomer in rats. Toxicol. Appl. Pharmacol., New York, 41: 597-607, 1977.
- 128 - JAEGER, R. J. & RUBIN, R. J. Plasticizers from plastic devices: extraction, metabolism and accumulation by biological systems. Science, Washington, 170: 460-2, 1970.
- 129 - _____ Contamination of blood stored in plastic packs. Lancet, London, 2: 151, 1970.
- 130 - _____ Migration of a phthalate ester plasticizer from polyvinyl chloride blood bags into stored human blood and its localization in human tissues. N. Engl. J. Med., Boston, 287: 1114-8, 1972.
- 131 - _____ Extraction, localization and metabolism of di-(2-ethylhexyl)phthalate from PVC plastic medical devices. Environ. Health Perspect., Washington, 3: 95-102, 1973. Apud:

- WADDELL, W. J.; MARLOWE, C.; MIRIPOL, J. E.; GARVIN, P. J. The distribution in mice of intravenously administered plasma solutions of (^{14}C)di-2-ethylhexyl phthalate determined by whole-body autoradiography. Toxicol. Appl. Pharmacol., London, 39: 339-53, 1977.
- 132 - JELINEK, J. STEPAN, J.; CINATL, J. Toxicity testing of some polymeric and rubber materials for tissue cultures. Cesk. Farm., Praga, 29: 100-2, 1980. Apud: Chem. Abstr., Columbus, 93: 231959f, 1980.
- 133 - JOHNSON, M. K. Metabolism of chloroethanol in the rat. Biochem. Pharmacol., Oxford, 16: 185-99, 1967.
- 134 - JONES, A. E.; KAHN, R. H.; GROVES, J. T.; NAPIER, E. A. Jr. Phthalate ester toxicity in human cell cultures. Toxicol. Appl. Pharmacol., London, 31: 283-9, 1975.
- 135 - KAMBIC, H. E.; KIRABY, R. J.; NOSE, Y. A simple *in vitro* screening test for blood compatibility of materials. J. Biomed. Mater. Res. Simp., New York, 7: 561-70, 1976.
- 136 - KAMINSKI, E. J.; SHENK, M. W.; OGLESBY, R. J. Presence of adipose fat as a criterion of implant compatibility. J. Biomed. Mater. Res., New York, 11: 871-81, 1977.
- 137 - KAMOTZKII, N. The use of synthetic rubber in molded surgical goods. J. Rubber Ind., Moscow, 12: 834-5, 1935. Apud: Chem. Abstr., Columbus, 30: 2041⁹, 1936.

- 138 - KAUL, A. F.; SOUNEY, P. F.; OSATHANONDH, R. A
review of possible toxicity of di-2-ethylhexylphthalate (DEHP) in plastic intravenous containers: Effects on reproduction. Drug Intell. Clin. Pharm., Hamilton, 16: 689-92, 1982.
- 139 - KAZARINOVA, N. F.; GRUSHEVSKAYA, N. Y.; SHURUPOVA, E. A. Vopr. Pitan., Moscow, 4: 64-8, 1974. Apud: Chem. Abstr., Columbus, 82: 2773n, 1975.
- 140 - KIM, S. W.; PETERSEN, R. V.; LEE, E. S. Effect of phthalate plasticizer on blood compatibility of polyvinyl chloride. J. Pharm. Sci., Washington, 65: 670-3, 1976.
- 141 - KIM, S. W.; WISNIEWSKI, S.; LEE, E. S.; WINN, M. L. Role of protein and fatty acid adsorption on platelet adhesion and aggregation at the blood-polymer interface. Biomed. Mater. Symp., New York, 8: 23-31, 1977.
- 142 - KING, R. N.; DUNN, H. K.; BOLSTAD, K. E. A single unit digital flexor tendon prosthesis. Biomed. Mater. Symp., New York, 6: 157-65, 1975.
- 143 - KLOS, M.; NOWICKI, P.; SOBECKA, B. The effect of plasticizers of plastic material bags on biochemical and morphological blood elements. Pol. J. Pharmacol. Pharm., Warswa, 32: 103-7, 1980.
- 144 - KONO, K. Toxicity of products of fluorocarbon elastomer pyrolysis. Jap. J. Ind. Health, 17: 288-301, 1975. Apud: Excerpta Med. Sect. 30: Pharmacol. Toxicol., Amsterdam, 39: 2686, 1977.
- 145 - KOOKOOLSEDES, G. H. Silicone. In: AGRANOFF, J. Modern plastics encyclopedia, New York, MacGraw Hill, 1977-78. v. 54(10A), p. 104, 107.

- 146 - KOSYREVA, N. S.; LOGINOVA, C. I.; SHENFIL, L. Z.; BOVENKO, V. N. Butyl rubber stoppers sealing bottles containing blood substitutes and injection solutions. Farmatsiya, Moscow, 4: 49-51, 1978. Apud: Chem. Abstr., Columbus, 89: 135825f, 1978.
- 147 - KRUT, O. V.; MIRZOYAN, I. M.; RYCHKOVA, T. V. Dermatitis at a factory for rubber product manufacture. Zdravookhr Kaz., Alma-Ata, 7: 15-7, 1983. Apud: Chem. Abstr., Columbus, 99: 110061x, 1983.
- 148 - LANCDFIELD, H. Radiation effects on device and packaging materials. Med. Dev. Diagn. Ind., Santa Monica, 2: 45-8, 1980.
- 149 - LANGAUER, L. H.; DUDZIAK, Z.; BYCZKOWSKA, Z.; MARKS, J. Cryoglobulinemia in Raynaud's phenomenon due to vinyl chloride. Int. Arch. Occup. Environ. Health, Berlin, 36: 197-207, 1976. Apud: Excerpta Med., Sect. 30: Pharmacol. Toxicol., Amsterdam, 38: 2528, 1976.
- 150 - LANGER, R.; BREM, H.; TAPPER, D. Biocompatibility of polymeric delivery systems for macromolecules. J. Biomed. Mater. Res., New York, 15: 267-77, 1981.
- 151 - LARSSON, N. & BIVERSTEDT, A. SEM study of rubber stops for parenteral drugs. Pharm. Ind., Aulendorf, 40: 1242-5, 1978.
- 152 - LAURENCE, W. H.; ITOH, K.; TURNER, J. E.; AUTIAN, J. Toxicity of ethylene chlorohydrin II: Subacute toxicity and special tests. J. Pharm. Sci., Washington, 60: 1163-8, 1971.

- 153 - LAWRENCE, W. H.; MITCHELL, J. L.; GUESS, W. L.; AUTIAN, J. Toxicity of plastics used in medical practice. I. Investigation of tissue response in animals by certain unit package polyvinyl chloride administration devices. J. Pharm. Sci., Washington, 52: 958-63, 1963.
- 154 - LAWRENCE, W. H.; TURNER, J. E.; AUTIAN, J. Toxicity of ethylene chlorohydrin. I. Acute toxicity studies. J. Pharm. Sci., Washington, 60: 568-71, 1971.
- 155 - O'LEARY, R. K. & GUESS, W. L. Toxicological studies on certain medical grade plastics sterilized by ethylene oxide. J. Pharm. Sci., Washington, 57: 12-7, 1968.
- 156 - LEIBMAN, K. C. & ORTIZ, E. Oxidation of styrene in liver microsomes. Biochem. Pharmacol., Oxford, 18: 552-4, 1969.
- 157 - _____ Epoxide intermediates in microsomal oxidation of olefins to glycols. J. Pharmacol. Exp. Ther., Baltimore, 173: 242-6, 1970.
- 158 - LEONI, V. Una rassegna critica sui requisiti delle materie plastiche da impiegarsi per il confezionamento di farmaci e proposte per una normativa del settore. Farmaco, Ed. Prat. Pavia, 30: 3-30, 1975.
- 159 - LILIS, R.; ANDERSON, H.; NICKOLSON, W. J. Prevalence of disease among vinyl chloride and polyvinyl chloride workers. Ann. N. Y. Acad. Sci., New York, 246: 22-41, 1975.
- 160 - LLOYD, J. W. Angiosarcoma of the liver in vinyl chloride/polyvinyl chloride workers. J. Occup. Med., Chicago, 16: 809, 1974. Apud: Excerpta Med., Sect. 30: Pharmacol. Toxicol., Amsterdam, 35: 746, 1975.

- 161 - LOEWENTHAL, L. J. A.; LEVY, S. J.; HINS, S. Rubber dermatitis in the gold mining industry. S. Afr. Med. J., 42/49: 1327-29, 1968. Apud: Excerpta Med., Sect. 30: Pharmacol. Toxicol., Amsterdam, 22: 2957, 1969.
- 162 - LYNCH, W. Polymeric surgical implant materials. Med. Dev. Diagn. Ind., Santa Monica, 5: 70-4, 1983.
- 163- MALAVEILLE, C.; BARTSCH, H.; BARBIN, A.; CAMUS, A. M.; MONTESANO, R.; CROISY, A.; JACQUIGNON, P. Mutagenicity of vinyl chloride, chloroethyleneoxide, chloroacetaldehyde and chloroethanol. Biochem. Biophys. Res. Commun., New York, 63: 363-70, 1975.
- 164 - MALLETT, F. S. & Von HAAN, E. The toxicity and skin effects of compounds used in the rubber and plastic industries. II. Plasticizers. Arch. Ind. Hyg. Occup. Med., Chicago, 6: 231-6, 1952. Apud: Chem. Abstr., Columbus, 46: 11746c, 1952.
- 165 - MANGHAM, B. A.; FOSTER, J. R.; LAKE, B. G. Comparison of the hepatic and testicular effects of orally administered di(2-ethylhexyl) phthalate and dialkyl 79 phthalate in the rat. Toxicol. Appl. Pharmacol., London, 61: 205-14, 1981.
- 166 - MARINO, F. J. The use of turbidimetric LAL for pyrogen testing of medical devices. Med. Dev. Diagn. Ind., Santa Monica, 6: 122, 124-8, 1984.
- 167 - MASCOLI, C. C. & WEARY, M. E. Limulus amebocyte lysate (LAL) test for detecting pyrogens in parenteral injectable products and medical devices: Advantages to manufactures and regulatory officials. J. Parenter. Drug Assoc., Philadelphia, 33: 81-95, 1979.

- 168 - MEDICAL market. Meeting its needs with new engineering and commodity resins. How to make profits in high-volume thermoplastics. The special rules of processing - and ways to make them profitable. Mod. Plast., New York, 14: 35-48, 1984.
- 169 - MEDVEDEV, V. I. & RODIONOV, G. A. Blastomogenic activity of a complex of substances leached from rubbers into foods. Vopr. Onkol, Leningrad, 24: 94-9, 1978. Apud: Chem. Abstr., Columbus, 92: 35610a, 1980.
- 170 - MEHALL, J. R. & BRENIS, K. L. Polyvinyl and vinyl copolymers. In: AGRANOFF, J. Modern plastics encyclopedia, New York, MacGraw Hill, 1977-1978. v. 54(10A), p. 98-9, 102.
- 171 - MEYERS, D. B.; AUTIAN, J.; GUESS, W. L. Toxicity of plastics used in medical practice. II. Toxicity of citric acid esters used as plasticizers. J. Pharm. Sci., Washington, 53: 774-7, 1964.
- 172 - MILLER, A.; TEIRSTEIN, A. S.; CHUANG, M. Changes in pulmonary function in workers exposed to vinyl chloride and polyvinyl chloride. Ann. N. Y. Acad. Sci., New York, 246: 42-52, 1975.
- 173 - MILLER, M. J.; CARTER, D. E.; SIPES, I. G. Pharmacokinetics of acrylamide in fisher-344 rats. Toxicol. Appl. Pharmacol., London, 63: 36-44, 1982.
- 174 - MILLS, D. F. Pyrogen^R for determination of endotoxins. St. Louis, Mallinckrodt Inc., 1978. 32 p.

- 175 - MONTENY, E.; JASPAR, N.; DUBOIS-PRIMO, J. Role possible du méthacrylate de méthyle dans les accidents cardio-vasculaires observés en chirurgie orthopédique. Anesth. Analg. Réanim., Paris, 32: 119-24, 1975.
- 176 - NANDAN, R. & BROWN, D. R. An improved in vitro pyrogen test: to detect picograms of endotoxin contamination in intravenous fluids using Limulus ameocyte lysate. J. Lab. Clin. Med., St. Louis, 89: 910-8, 1977.
- 177 - NELSON, J. A. & AHMED, W. U. Microstructural analysis in surgical implant technology. Med. Dev. Diagn. Ind., Santa Monica, 5: 38-43, 1983.
- 178 - NIMNI, M. Sensitive biological tests for medical grade plastics. I. Toxicity of organo-tin stabilizers. J. Pharm. Sci., Washington, 53: 1262-4, 1964.
- 179 - NOVITSKY, T. J. LAL methodology: the choice is yours. Med. Dev. Diagn. Ind., Santa Monica, 6: 49-53, 1984.
- 180 - NOWICKI, P. & KLOS, M. Certain problems of toxicity assessment of plastic materials used for blood preservation and preparation. Pol. J. Pharmacol. Pharm., Warswa, 32: 77-84, 1980.
- 181 - NYILAS, E.; MORTON, W. A.; CUMMING, R. D.; LEDERMAN, D. M.; CHIU, T. H.; BAIER, R. E. Effects of polymer surface molecular structure and force-field characteristics on blood interfacial phenomena. I. Biomed. Mater. Symp., New York, 8: 51-68, 1977.

- 182 - OHTSUJI, H. & IKEDA, M. The metabolism of styrene in the rat and the stimulatory effect of phenobarbital. Toxicol. Appl. Pharmacol., London, 321-8, 1971.
- 183 - OISHI, S. & HIRAGA, K. Testicular atrophy induced by phthalic acid esters: Effect on testosterone and zinc concentrations. Toxicol. Appl. Pharmacol., London, 53: 35-41, 1980.
- 184 - OKANO, T.; NISHIYAMA, S.; SHINOHARA, I. Effect of hydrophilic and hydrophobic microdomains on mode of interaction between block polymer and blood platelets. J. Biomed. Mat. Res., New York, 15: 393-402, 1981.
- 185 - OLANOFF, L. S.; ANDERSON, J. M.; JONES, R. D. Sustained release of gentamicin from prosthetic heart valves. Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs., 25: 334-8, 1979. Apud: ANDERSEN, J. M. & NIVEN, H; PELLAGALLI, J.; OLANOFF, L. S.; JONES, R. D. The role of the fibrous capsule in the function of implanted drug-polymersustained release systems. J. Biomed. Mater. Res., New York, 15: 889-902, 1981.
- 186 - OTT, M. G.; LANGNER, R. R.; HOLDER, B. B. Vinyl chloride exposure in a controlled industrial environment. A long-term mortality experience in 594 employees. Arch. Environ. Health; Chicago, 30: 333-9, 1975.
- 187 - PARKKI, MaxG.; MARNIEMI, J.; VAINIO, H. Action of styrene and its metabolites styrene oxide and styrene glycol on activities of xenobiotic biotransformation enzymes in rat liver *in vivo*. Toxicol. Appl. Pharmacol., London, 38: 59-70, 1976.

- 188 - PEARSON, F. C. & WEARY, M. The significance of
Limulus amebocyte lysate test specificity on the
pyrogen evaluation of parenteral drugs. J.
Parenter. Drug Assoc., Philadelphia, 34: 103-8,
1980.
- 189 - PELLING, D.; SHARRATT, M.; HARDY, J. The safety test
ing of medical plastics. I. An assessment of me-
thods. Food Cosmet. Toxicol., London, 11: 69-83,
1973.
- 190 - PHARMACOPOEIA of Japan. 8.ed. Tokyo. Society of Japane
se Pharmacopoeia, 1971. v.1, p. 887-91.
- 191 - PHARMACOPEIA of the United States of America. 17.ed.
Easton, Mack, 1965.
- 192 - PHARMACOPEIA of the United States of America. 20.ed.
Rockville, United States Pharmacopeial Convention,
1980.
- 193 - PILOT, L. R. FDA regulation of device components.
Med. Dev. Diagn. Ind., Santa Monica, 4: 70, 81-2,
84, 86, 88, 1982.
- 194 - PINCHAK, A. C.; PODLIPSKY, H. M.; HAGEN, J. F. Mecha-
nical aspects of epidural catheter insertion. Pre-
vention of catheter buckling by means of a needle
hub insert. Anesthesiology, Philadelphia, 59: 549-
53, 1983.
- 195 - PINNELL, C. R. Surgical goods. Ann. Rpt. Progress
Rubber Tech., 3: 121-3, 1939. Apud: Chem. Abstr.,
Columbus, 34: 6127⁸, 1940.

- 196 - POLAKOFF, P. L.; BUSCH, K. A.; IKAWA, M. T. Urinary fluoride levels in polytetrafluoroethylene fabricators. Am. Ind. Hyg. Assoc. J., Akron, 35: 99-106, 1974.
- 197 - PREGNOLATTO, N. P.; MURATA, L. T. F.; GARRIDO, N. S. Análise de materiais plásticos empregados em recipientes de envasamento de produtos farmacêuticos e em equipamento de uso clínico. Rev. Inst. Adolfo Lutz, São Paulo, 40: 55-7, 1980.
- 198 - PRINCE, H. N. & RUBINO, J. R. Bioburden dynamics: The viability of microorganisms on devices before and after sterilization. Med. Dev. Diagn. Ind., Santa Monica., 6: 47-53, 1984.
- 199 - RASTOGI, S. C.; HOSCHSTEIN, H. D.; SELIGMANN, E. B. Jr. Quality control procedures for testing Limulus amoebocyte lysate sensitivity using reference endotoxin lb. Bull. Parenter. Drug Assoc., Philadelphia, 31: 120-7, 1977.
- 200 - RATNER, B. D.; HORBETT, T.; HOFFMAN, A. S.; HAUSCHKA, S. D. Cell adhesion to polymeric materials: Implication with respect to biocompatibility. J. Biomed. Mater. Res., New York, 9: 407-22, 1975.
- 201 - REEPMAYER, J. C. & JUHL, Y. H. Contamination of injectable solutions with 2-mercaptobenzothiazole leached from rubber closures. J. Pharm. Sci., Washington, 72: 1302-5, 1983.
- 202 - REINL, W. & WEBER, H. Epidemiology of vinyl chloride disease. Zbl. Arbeitsmed. Arbeitssch. Prophyl., 26: 97-104, 1976. Apud: Excerpta Med., Sect. 30: Pharmacol. Toxicol., Amsterdam, 39: 2212, 1977.

- 203 - RICHARDS, R. J.; DESAI, R.; HEXT, P. M.; ROSE, F. A.
Biological reactivity of PVC dust. Nature, London,
256: 664-5, 1975.
- 204 - RICHARDSON, P. N. Nylon. In: AGRANOFF, J. Modern
plastics encyclopedia, New York, MacGraw Hill,
1977-78. v. 54(10A), p. 36, 41-2.
- 205 - RIGGS, T. H. Imports and exports: A regulatory over-
view. Med. Dev. Diagn. Ind., Santa Monica, 2: 19-
20, 1980.
- 206 - RISH, B. B. Profile-plasty report on plastic chin
implants. Laryngoscope, St. Louis, 74: 144-53, 1964.
- 207 - RIZZO, E.; TUCHIYA, H. N.; MARTINEZ, C. H. Técnicas
básicas de cultura celular. 4.ed. São Paulo, Ins-
tituto Butantan e Instituto Adolfo Lutz, 1983.
- 208 - ROE, F. J. C.; DUKES, C. E.; MITCHLEY, B. C. V.
Sarcomas at the site of implantation of a polyvinyl
plastic sponge: Incidence reduced by use of thin
implants. Biomed. Pharmacol., Oxford, 16: 647-50,
1967.
- 209 - De ROECK-HOLTZHAUER, Y. Action des liquides pharma-
ceutiques sur les matières plastiques et les
caoutchoucs. Prod. Prob. Pharm., Paris, 19: 58-63,
1964.
- 210 - ROSENBLUTH, S. A.; WEDDINGTON, G. R.; GUESS, W. L.;
AUTIAN, J. Tissue culture method for screening
toxicity on plastic materials to be used in medi-
cal practice. J. Pharm. Sci., Washington, 54: 156-
9, 1965.

- 211 - ROSS, V. C. LAL testing of medical devices: A regulatory update. Med. Dev. Diagn. Ind., Santa Monica, 6: 37-9, 91, 1984.
- 212 - RUBIN, R. J. & SHIFFER, C. A. Fate in humans of the plasticizer, di-2-ethylhexyl phthalate, arising from trasfusion of phthalate stored in vinyl plastic bags. Transfusion, 16: 330-5, 1976. Apud: WADDELL, W. J.; MARLOWE, C.; MIRIPOL, J. E.; GARVIN, P. J. The distribution in mice of intravenously admistered plasma solutions of (¹⁴C)di-2-ethylhexyl phthalate determined by whole-body autoradiography. Toxicol. Appl. Pharmacol., London, 39: 339-53, 1977.
- 213 - RUETER, A. & SCHLEICHER, J. B. Elimination of toxicity from polyvinyl trays after sterilization with ethylene oxide. Appl. Microbiol., Baltimore, 18: 1057-9, 1969.
- 214 - Conde-SALAZAR, L.; CATANO, A. M.; VICENTE, M. A. Determination of chrome in rubber gloves. Contact Dermatitis, Copenhagen, 6: 237-8, 1980.
- 215 - SALISBURY, R. E.; MCKEEL, D.; PRUITT, B. A. Jr.; MASON, A. D. Jr.; PALERMO, N.; WADE, C. W. R. Morphologic observations of neosheath development of undifferentiated connective tissue development around artificial tendons. Biomed. Mater. Symp., New York, 5: 175-84, 1974.
- 216 - SANOTSKII, I. V. & SHUMSKAYA, N. I. Standardization of toxic substances in water extracts from rubbers. Gig. Sanit., Moscow, 81: 79-82, 1975. Apud: Chem. Abstr., Columbus, 83: 202394f, 1975.

- 217 - SAUER, B. W.; WEINSTEIN, A. M.; KLAUITTER, J. J.;
HULBERT, S. F.; LEONARD, R. B.; BAGWELL, J. G.
The role of porous polymeric materials in prosthe-
sis attachment. Biomed. Mater. Symp., New York, 5:
145-53, 1974.
- 218 - SCHLANGER, L. M. & TITTERTON, W. E. Fluoroplastics.
In: AGRANOFF, J. Modern plastics encyclopedia.,
New York, MacGraw Hill, 1977-78. v.54(10A), p. 26,
29-30.
- 219 - SCHMIDT, N. J. Cell culture technique for diagnostic
virology. In: LENNETE, E. H. & SCHMIDT, N. J.
Diagnostic procedure for viral, rickettsial and
chlamydial infections. 5.ed., Washington, American
Public Health Association, 1979.
- 220 - SHUKLA, D.; PANDEY, G. N.; SHUKLA, S. K. Pollution
by plastic and rubber industry. Chem. Era, Calcut-
ta, 15: 9-13, 1979. Apud: Chem. Abstr., Columbus,
93: 191142a, 1980.
- 221 - SHUMSKAYA, N. I.; FEDOSIMOVA, E. S.; BORISENKO, I. S.;
CHIKISHEV, Y. G. Kauch. Rezina, Moscow, 9: 24-5,
1978. Apud: Chem. Abstr., Columbus, 89: 209911e,
1978.
- 222 - SCHULTZ, C. O. & RUBIN, R. J. Distribution, metabolism
and excretion of di-2-ethylhexyl phthalate in the
rat. Environ. Health Perspect., Washington, 3: 123-
9, 1973. Apud: WADDELL, W. J.; MARLOWE, C.; MIRIPOL,
J. E.; GARVIN, P. J. The distribution in mice of
intravenously administered plasma solutions of (^{14}C)
di-2-ethylhexyl phthalate determined by whole-body
autoradiography. Toxicol. Appl. Pharmacol., London,
39: 339-53, 1977.

- 223 - SHUMSKAYA, N. I.; MIRONOVA, L. M.; MALYGINA, I. G.; SOMINSKII, A. A.; SHENFIL, L. Z. Comparative evaluation of methods for the determination of the toxicity of rubber goods in experiments involving animals and in cell cultures. Gig. Sanit., Moscow, 1: 50-2, 1980. Apud: Chem. Abstr., Columbus, 92: 88946w, 1980.
- 224 - SCHWARTZ, S. S. & GOODMAN, S. H. Plastic materials and processes. New York, Van Nostrand Reinhold, 1982. 965 p.
- 225 - SHARMA, R. P.; YAKEL, H. O.; GEHRING, P. J. Immunotoxicologic studies with vinyl chloride in rabbits and mice. Int. J. Immunopharmacol., Oxford, 2: 295-9, 1980.
- 226 - SHORT, R. D.; MINOR, J. L.; WINSTON, J. M.; LEE, C. A dominant lethal study in male rats after repeated exposures to vinyl chloride or vinylidene chloride. J. Toxicol. Environ. Health, Washington, 3: 965-8, 1977.
- 227 - SINGH, A. R.; LAURENCE, W. H.; AUTIAN, J. Teratogenicity of phthalate esters in rats. J. Pharm. Sci., Washington, 61: 51-5, 1972.
- 228 - Dominant lethal mutations and antifertility of di-2-ethylhexyl adipate and diethyl adipate in male mice. Toxicol. Appl. Pharmacol., London, 32: 566-76, 1975.

- 229 - Maternal-fetal transfer of ^{14}C -di-2-ethylhexyl phthalate and ^{14}C -diethyl phthalate in rats. J. Pharm. Sci., Washington, 64: 1347-50, 1975.
- 230 - SONEZAKI, I.; MORIAI, M.; MORI, H.; KIKU, N. Subacute toxicity of nitrile rubber extracts. Kenkyu Hokoku Ogata Igaku Kagaku Kenkyushu, Tokyo, 62-7, 1981. Apud: Chem. Abstr., Columbus, 98: 1394s, 1983.
- 231 - SPARANLEY, T. J.; GETTLEMAN, L.; ZIMMERMAN, K. L. Acute tissue irritation of polysulfide rubber impression materials. J. Dent. Res., Chicago, 62: 548-51, 1983. Apud: Chem. Abstr., Columbus, 99: 43506f, 1983.
- 232 - STAMMATI, A. P.; SILANO, V.; ZUCCO, F. Toxicology investigations with cell culture systems. Toxicology, Shannon, 20: 91-153, 1981.
- 233 - STANKEVICH, V. V.; SHURUPOVA, E. A.; PINCHUK, L. M. Means of hygienic assessment of rubbers containing tetramethylthiuran disulfide and intended for contact with food products. Gig. Sanit., Moscow, 1: 22-4, 1976. Apud: Chem. Abstr., Columbus, 84: 120008q, 1976.
- 234 - STENCHEVER, M. A.; ALLEN, M. A.; JEROMINSKI, L.; PETERSEN, R. V. Effects of bis(2-ethylhexyl)phthalate on chromossomes of human leukocytes and human fetal lung cells. J. Pharm. Sci., Washington, 65: 1648-51, 1976.
- 235 - STERN, I. J.; MIRIPOL, J. E.; IZZO, R. S.; LUECK, J. D. Physicochemical aspects of the extraction in blood and the disposition in rats of di-(2-ethylhexyl)phthalate plasticizers. Toxicol. Appl. Pharmacol., London, 41: 507-22, 1977.

- 236 - STETSON, J. B. & GUESS, W. L. Causes of damage to tissues by polymers and elastomers used in the fabrication of tracheal devices. Anesthesiol., 33: 635-52, 1970. Apud: Excerpta Med., Sect. 30: Pharmacol. Toxicol., Amsterdam, 24: 829, 1971.
- 237 - SUCIU, I.; PRODAN, L.; ILEA, E. Clinical manifestations in vinyl chloride poisoning. Ann. N. Y. Acad. Sci., New York, 246: 53-69, 1975.
- 238 - SUGAWARA, N. Toxic effect of a normal series of phthalate esters on the hatching of shrimp eggs. Toxicol. Appl. Pharmacol., London, 30: 87-9, 1974.
- 239 - SUTURLESS surgery - A promise from polymers. Food Cosmet. Toxicol., London, 7: 75-9, 1969.
- 240 - SZYCHER, M. & POIRIER, V. L. Polyurethanes in implantable devices. Med. Dev. Diagn. Ind., Santa Monica, 6: 44, 46, 48-9, 1984.
- 241 - SZYMANSKA, A.; LENARTOWICZ, K.; ZALEWSKI, W.; JASTALSKA, D. Evaluation of some plastics applied for medical and pharmaceutical purposes. Acta Pol. Pharm., Warsaw, 26: 73-9, 1969.
- 242 - TANAKA, A.; ADACHI, T.; TAKAHASHI, T.; YAMAHA, T. Biochemical studies on phthalic esters. I. Elimination, distribution and metabolism of di-(2-ethylhexyl)phthalate in rats. Toxicology, Shannon, 4: 253-64, 1975.
- 243 - TANAKA, A.; MATSUMOTO, A.; YAMAHA, T. Biochemical studies on phthalic esters. III. Metabolism of dibutyl phthalate (DBP) in animals. Toxicology, Shannon, 9: 109-23, 1978.

- 244 - THOMAS, E. T.; EVERS, W.; RACZ, G. B. Postinfusion phebittis. Anesth. Anal., Cleveland, 49: 150-9, 1970.
- 245 - THOMAS, J. A.; DARBY, T. D.; WALLIN, R. F.; GARVIN, P. J.; MARTINS, L. A review of the biological effects of di-(2-ethylhexyl) phthalate. Toxicol. Appl. Pharmacol., London, 45: 1-27, 1978.
- 246 - THURMAN, G. B.; SIMMS, B. G.; GOLDSTEIN, A. L.; KILIAN, D. J. The effects of organic compounds used in the manufacture of plastics on the responsitivity of murine and human lymphocytes. Toxicol. Appl. Pharmacol., London, 44: 617-41, 1978.
- 247 - TILSON, H. A. & CABE, P. A. The effects of acrylamide given acutely or in repeated doses on fore and hindlimb function of rats. Toxicol. Appl. Pharmacol., London, 47: 253-60, 1979.
- 248 - TULGAN, H. & BUDNITZ, J. Prolonged survival after catheter embolus. Ann. Intern. Med., Philadelphia, 59: 564-5, 1963..
- 249 - TURNER, J. E.; LAURENCE, W. H.; AUTIAN, J. Subacute toxicity testing of biomaterials using histologic evaluation of rabbitt muscle tissue. J. Biomed. Mater. Res., New York, 7: 39-58, 1973.
- 250 - ULBRICH, H. Polyurethane. In: AGRANOFF, J. Modern plastics encyclopedia, New York, MacGraw Hill, 1977-78. v. 54(10A), p. 86, 88, 97-8.
- 251 - ULREICH, J. B. & CHVAPIL, M. A quantitative micro-assay for *in vitro* toxicity testing of biomaterials. J. Biomed. Mater. Res., New York, 15: 913-22, 1981.

- 252 - URBANIAK, J. R.; BRIGHT, D. S.; HOPKINS, J. E. Replacement of intervertebral discs in chimpanzees by silicone-dacron implants. A preliminary report. Biomed. Mater. Symp., New York, 4: 165-86, 1973.
- 253 - VAINIO, H.; HEMMINKI, K.; ELOVAARA, E. Toxicity of styrene and styrene oxide on chick embryos. Toxicology, Shannon, 8: 319-25, 1977.
- 254 - VELTMAN, G.; LANGE, C. E.; JUEHE, S. Clinical manifestations and course of vinyl chloride disease. Ann. N. Y. Acad. Sci., New York, 246: 6-17, 1975.
- 255 - WADDELL, W. J.; MARLOWE, C.; MIRIPOL, J. E.; GARVIN, P. J. The distribution in mice of intravenously administered plasma solutions of (^{14}C)di-2-ethylhexyl phthalate determined by whole-body autoradiography. Toxicol. Appl. Pharmacol., London, 39: 339-53, 1977.
- 256 - WATANABE, P. G.; HEFNER, R. E., Jr.; GEHRING, P. J. Vinyl chloride - induced depression of hepatic non-protein sulphydryl content and effects on bromo-sulphalein (BSP) clearance in rats. Toxicology, Shannon, 6: 1-8, 1976.
- 257 - WATANABE, P. G.; MCGOWAN, G. R.; GEHRING, P. J. Fate of ^{14}C -vinyl chloride after single oral administration in rats. Toxicol. Appl. Pharmacol., London, 36: 339-52, 1976.
- 258 - WATANABE, P. G.; MCGOWAN, G. R.; MADRID, E. O.; GEHRING, P. J. Fate of ^{14}C -vinyl chloride following inhalation exposure in rats. Toxicol. Appl. Pharmacol., London, 37: 49-59, 1976.

- 259 - WATANABE, P. G.; ZEMPEL, J. A.; PEGG, D. G.; GEHRING, P. J. Hepatic macromolecular binding following exposure to vinyl chloride. Toxicol. Appl. Pharmacol., London, 44: 571-9, 1978.
- 260 - WEARY, M. & BAKER, B. Utilization of Limulus amebocyte lysate test for pyrogen testing large volume parenterals, administration sets, and medical devices. Bull. Parenter. Drug Assoc., Philadelphia, 31: 127-35, 1977.
- 261 - WOYTON, J.; SZACKI, J.; WOYTON, A.; WARWAS, M.; DOBRYSZYCKA, W. Tissue enzyme changes in pregnant rats treated topically with epoxy resin (Epidian 5) or triethylenetetramine stabilizer. Toxicol. Appl. Pharmacol., London, 32: 5-10, 1975.
- 262 - WRIGHT, T. M.; FUKUBAYASHI, T.; BURSTEIN, A. H. The effect of carbon fiber reinforcement on contact area, contact pressure and time-dependent deformation in polyethylene tibial components. J. Biomed. Mater. Res., New York, 15: 719-30, 1981.
- 263 - YEHIA, A. A.; KASSEN, M. A.; TAWFIK, A. S.; IBRAHIM, S. A. Rubber vulcanizates in relation to their suitability as closure material for liquid pharmaceutical preparations. Effect of fillers and antioxidants. Pharm. Ind., Aulendorf, 40: 277-81, 1978.
- 264 - ZULAICA, J. & GUIOCHON, G. Fast qualitative and quantitative microanalysis of plasticizers in plastics by gas liquid chromatography. Anal. Chem., Washington, 35: 1724-8, 1963.

RESUMO

Alguns correlatos, principalmente dispositivos para uso médico-hospitalar, não protéticos, produzidos e ou comercializados no Brasil foram submetidos à análise, visando averiguar algumas características relacionadas com a biocompatibilidade. Além disto, foi verificado o cumprimento legal dos fabricantes dos mesmos quanto à comercialização destes produtos. Foram amostrados 11 tipos de correlatos (cateter intravenoso, equipo de administração parenteral, escalpo, seringa hipodérmica, torneira três vias, sonda endotraqueal, bandeja de circulação extracorpórea, oxigenador sanguíneo, reservatório de cardiectomia, bacia urinária e preservativo), perfazendo 72 lotes. Além disto, 14 lotes de algumas matérias-primas foram submetidos à análise. As determinações analíticas para avaliação das amostras foram: toxicidade sistêmica aguda em camundongos, toxicidade intramuscular aguda em coelhos, citotoxicidade em cultura celular, esterilidade, endotoxinas e pH do extrato. Todos os produtos atenderam à exigência legal de comercialização, pelo menos no tocante ao nome do produto, identificação do ciclo produtivo industrial e nome do fabricante, dados que devem constar na embalagem do produto. Com relação às características dos produtos, 12 lotes dentre 72 acusaram citotoxicidade, seja pelo teste "in vivo" ou "in vitro". Frente a outras provas nenhuma amostra mostrou-se tóxica ou contaminada. Entre matérias-primas, 4 amostras dos 14 lotes acusaram resposta tóxica ou por provas "in vivo" ou "in vitro".

SUMMARY

Some medical devices, mainly medical-hospital ones, not prosthetic ones, produced and or commercialized in Brazil were analysed with the purpose of verifying some features related to biocompatibility. Add to that, legal conformity of manufacturers referring to commercialization of this kind of products were checked. It was sampled 11 kinds of medical devices (intravenous catheter, infusion assembly, scalp, syringer, three way stopcock, tracheal tube, extra corporeal pack, blood oxygenator, cardiotomy reservoir, uro sheath and preservative), performing 72 lots. Also 14 raw material lots were tested. Analytical determinations for sample analysis were: acute systemic toxicity in mouse, acute intramuscular tissue toxicity, cell culture toxicity, sterility, endotoxins and pH of extraction medium. Whole products were in accordance with law requirements, at least referring to product name, production cycle identification and manufacturer's name on pack. Relating to product features, 12 of the 72 lots were citotoxic by "in vivo" or "in vitro" test. According to other kind of tests, neither of them was toxic or contaminated. Among raw material samples 4 of the 14 lots were toxic "in vivo" or "in vitro" tests.