Linhares-ES, 20 de Maio de 2022.

PARECER TÉCNICO QUANTO À SOLICITAÇÃO DE IMPUGNAÇÃO DO EDITAL REFERENTE AO PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 003467/2022 PREGÃO ELETRÔNICO N° 016/2022

IMPUGNANTE: MEDLEVENSOHN COMÉRCIO E REPRESENTAÇÕES DE PRODUTOS HOSPITALARES LTDA.

Após a publicação do edital em epígrafe, a empresa **MedLevensohn Comércio e Representações de Produtos Hospitalares LTDA,** apresentou impugnação requisitando retificações no Edital, segundo exigências justificadas em sua impugnação.

D E C I S Ã O

A Responsabilidade Técnica e a Segurança dos Produtos fornecidos é uma prerrogativa do Departamento de Assistência Farmacêutica desta Municipalidade, portanto, venho mui respeitosamente esclarecer que **as exigências técnicas dos descritivos estão pautadas para a segurança mínima, maior precisão e confiabilidade dos resultados dos testes de glicemia realizados pelos pacientes através do controle de automonitoramento glicêmico**. Diante disto, venho expor de forma técnica a importância de se manter o descritivo atual referente aos itens: 2.1, 2.2 e 2.3, justificando-se a seguir:

2. EXIGÊNCIAS TÉCNICAS

2.1. QUÍMICA DESIDROGENASE

A opção pela Química Glicose Desidrogenase (GDH), em detrimento da Glicose Oxidade (GOD), se justifica pela comprovação de uma maior precisão nos resultados aferidos com a primeira. As químicas existentes no mercado apresentam vantagens e limitações, no entanto a Instituição interessada na utilização do insumo deve pesquisar e fundamentar a opção por aquele que ofereça maior confiabilidade, menor risco ao paciente e melhor custo x benefício.

No que tange a utilização da química enzimática nas tiras reagentes para medição da glicemia, esclarecemos que existem no mercado brasileiro, produtos com reagentes com base nas Químicas: Oxidase (GOD) e Desidrogenase (GDH), e suas derivações como segue abaixo. Porém, vale ressaltar que a Química Oxidase possui mais interferências relevantes que as demais Químicas que são derivadas da Desidrogenase.

Glicose oxidase (GOD):

É uma enzima representativa da família Glicose/Metanol/Colina (GMC) oxidoredutase. Esta grande e diversa família inclui muitas enzimas de importância industrial, especialmente na área de diagnóstico, tais como colesterol oxidase, oxidase de álcool, oxidase de aminoácido e pyranose oxidase. O alto grau de especificidade de GOD para a glicose e a aplicação da enzima para a medição da glicose na presença de outros açúcares foi documentada na década de 1940.

A essência da reação enzimática da glicose oxidase é primordialmente utilizar GLICOSE e OXIGENIO e converter em GLUCONOLACTONA e PERÓXIDO DE HIDROGÊNIO, para depois seguir adiante com os demais sistemas (mediador e eletrodo/indicador. É sabido que, para minimizar a dependência de oxigênio, os biossensores geralmente contêm um aceitador de elétrons inorgânicos (mediador), como o ferroceno e ferricianeto ou um sal orgânico condutor. entretanto, ELE MINIMIZA, MAS NÃO EXCLUI ESTA POSSÍVEL INTERFERÊNCIA.

Em um estudo, verificou-se que o impacto de diferentes níveis de pO2 em medidas de glicemia capilar se varia consideravelmente entre os sistemas que utilizam reagente GOD. Neste estudo, investigou-se, se os sistemas GOD, que, segundo o fabricante, não são sensíveis ao oxigênio, são afetados pelo valor de pO2 da amostra de sangue. Para este propósito, avaliou-se a influência de diferentes níveis de pO2 em medidas de glicose com três desses sistemas GOD em comparação com dois sistemas GOD que são rotulados como sensíveis ao aumento do teor de oxigênio no sangue e um sistema GDH.

Os resultados deste estudo indicaram que as medidas de glicemia capilar com sistemas GOD foram afetadas pelo valor de pO2 das amostras de sangue. Apenas um dos três sistemas GOD que foram rotulados como não sensíveis ao oxigênio apresentou desvio de medida <± 10% quando os níveis de pO2 foram alterados. Em geral, os valores aumentados de pO2 levaram a resultados de medição subestimados e valores de pO2 diminuídos levaram a resultados de medição consideravelmente superestimados. Esses dados sugerem que as variações de pO2 de sangue capilar levam a desvios de medição de glicemia capilar clinicamente relevantes nos sistemas GOD, mesmo em sistemas GOD que não são rotulados como sensíveis ao oxigênio.

No dia a dia, por exemplo, durante vôos de longa distância (pressurização e altitude), permanência em altitude elevada, ou em doentes com doença respiratória, as medições com sistemas sensíveis ao oxigénio podem ocasionar o risco de que os eventos hiper ou hipoglicêmicos não sejam detectados a tempo, ou pior façam-se correções com doses de insulina errôneas levando a hipoglicemias severas. Então, a fim de garantir um uso adequado dos sistemas GOD nas condições de vida diária das pessoas com diabetes, seria desejável que os pacientes estejam suficientemente informados sobre potenciais interferências de oxigênio em sistemas sensíveis ao oxigênio, levando em consideração condições com pO2 sanguínea consideravelmente alterados.

Química Desidrogenase (GDH) possui variantes a se saber:

Pirroloquinolina Quinona Glicose Desidrogenase (PQQ):

A Quinolina de Pirroloquinolina (PQQ) foi descoberta no final da década de 1970 como o terceiro co-fator de redução (redox) encontrado em enzimas. As desidrogenases (GDH) que abrigam PQQ são amplamente distribuídas, tais como GDH, álcool desidrogenase e sorbitol desidrogenase.

A Quinoproteína GDH não representa uma enzima, mas em vez disso refere-se à pelo menos dois grupos distintos de GDHs que abrigam PQQ como o co-factor redox: PQQ GDH-A ligado à membrana e PQQ GDH-B solúvel em água. As PQQ GDH A foram relatados a partir de uma variedade de bactérias Gram-negativas, e a sua especificidade de substrato, estabilidade e outras características são específicas da estirpe.

Entre várias enzimas portadoras de PQQ, as GDH PQQ são as mais atraentes industrialmente. Devido às suas várias propriedades atrativas. GDH PQQ tem alta eficiência catalítica (mais de 5-10.000 unidades/mg de proteína), mais de 25 vezes maior atividade do que GOD, permitindo assim a rápida detecção de glicose. Além disso, devido ao caráter inerente da enzima desidrogenase sua atividade não é afetada pelas variações do teor de oxigênio nas amostras de sangue, proporcionando assim uma maior precisão. Como PQQ está fortemente ligado a GDH, não é necessário fornecer cofator adicional à reação, como é o caso com GDH NAD.

GDH PQQ tem algumas limitações para aplicações de detecção de glicose. A limitação mais significativa está na sua ampla especificidade de substrato, que pode levar a erros fatais na detecção de glicose, na não identificação de maltose e outros açucares. Estudos de engenharia de proteínas têm conseguido melhorar a sua especificidade de substrato e estabilidade. Houve também melhorias na preparação recombinante de PQQ, criando o PQQ A, tal como facilitar a sua purificação, o que o torna não só mais especifico a glicose, reduzindo os erros de leitura com outros açucares como "maltose", este é o caso da química MUT GDH.

MUTANTE Pirroloquinolina Quinona Glicose Desidrogenase (MUT GDH):

Evoluções tecnológicas e bioquímicas foram capazes de criar uma "enzima" PQQ mutante, ou seja GDH PQQ A, que mantém os aspectos positivos da química e reduzem ou zeram os aspectos negativos, ou seja, estudos de engenharia bioquímica de proteínas conseguiram melhorar a especificidade do substrato e estabilidade. Houve também melhorias na preparação recombinante de PQQ, tal como facilitar a sua purificação, o que o torna não só mais especifico a glicose, reduzindo os erros de leitura com outros açucares como "maltose" e ampliando a margem de não interferência com hematócrito, além de reduzir os interferentes e limitantes. Este é o caso da química MUT GDH.

Nicotina adenina dinucleótido - Glucose desidrogenase dependente – NAD:

Ao contrário do GOD ou de outros GDHs, o co-fator redox desta enzima [NAD] não está ligado à enzima. Os GDHs de dinucleótido de adenina de nicotina (fosfato) são essencialmente proteínas citosólicas solúveis em água com estruturas homooligoméricas. Alguns NAD (P) GDHs também estão ativos, ou seja, interferem com Galactose, xilose e frutose, assim como dissacáridos (por exemplo, maltose) e oligossacáridos.

Glucose Desidrogenases dependentes de flavina-adenina-dinucleótido – FAD:

Os GDH dependentes de FAD (FAD GDH, EC 1.1.99.10) receberam muita atenção para as suas potenciais aplicações em monitores. Este grupo compreende oxidorredutases que catalisam o primeiro grupo hidroxilo de glicose e outras moléculas de açúcar, utilizando FAD como o aceitador primário de elétrons. GDH FAD utilizam uma variedade de receptores de elétrons externos, mas não de oxigênio.

Uma comparação do sítio ativo do GOD com um modelo estrutural do sítio ativo dos GDH FAD derivados de fungos revelou que a sua especificidade semelhante para a glicose era compatível com as suas configurações quase idênticas ao redor do local de ligação ao substrato. Ou seja, possui uma especificidade a glicose, similar a GOD, sem apresentar os seus limitantes e interferentes.

CONCLUSÃO: A evolução dos monitores de glicose da primeira geração, à geração atual testemunhou o aparecimento de diversas químicas muito diferentes, que variam enormemente em termos de origem, estrutura, especificidade de substrato, aceitador de elétron, etc. Estas enzimas pertencem a quatro categorias principais GOD, GDH PQQ, MUT GDH, GDH NAD e GDH FAD, cada uma com suas próprias características especiais. No entanto, as propriedades de qualquer enzima particular também variam dependendo da engenharia de proteínas ou modificações pós-traducionais. Algumas enzimas foram engendradas com sucesso para eliminar certas limitações encontradas nas enzimas nativas. Estes são pontos importantes a serem considerados quando se avalia uma enzima para aplicações em monitoramento de glicose.

Em particular importância para os monitores de glicose é a especificidade do substrato da enzima. Várias substâncias exógenas e endógenas levam a interferências, algumas comuns no dia a dia dos pacientes, tais como ácido úrico, colesterol, triglicerídeos, bilirrubina, ácido ascórbico (Vitamina C), paracetamol, etc. Pacientes submetidos à diálise peritoneal ou outros tratamentos podem ter quantidades significativas de maltose em seu sangue.

No Brasil temos vários sistemas com cada uma das químicas, portanto é fundamental compreender as propriedades e limitações básicas das enzimas empregadas e os princípios subjacentes à sua atividade catalítica para evitar perigos potenciais. Ao considerar a possível adequação de uma enzima para uma aplicação em particular, deve-se considerar não só a principal categoria da enzima ou o nome convencional, em resumo, deve-se sempre avaliar as instruções do fabricante para compreender as limitações e interferentes comparando com a real utilização.

Sendo assim, decido MANTER O DESCRITIVO deste item por entender que a escolha pela Química Desidrogenase confere MAIOR PRECISÃO, SEGURANÇA E CONFIABILIDADE dos resultados dos testes de glicemia realizados pelos pacientes através do controle de automonitoramento glicêmico.

2.2. EXIGÊNCIA DE FAIXA DE HEMATÓCRITO 20 a 65%

O hematócrito (Ht ou HTC) é uma medida de mensuração no painel do hemograma, descrita como volume fracionado de uma amostra de sangue total ocupada por glóbulos vermelhos ou hemácias, expressa em porcentagem. O exame é utilizado para avaliar:

- Anemia (diminuição do hematócrito)
- Policitemia (aumento do hematócrito)
- Resposta ao tratamento da anemia ou policitemia
- Desidratação
- Decisão de transfusão de sangue em anemias graves
- Eficácia das transfusões realizadas

Os valores médios do hematócrito são diferentes segundo o sexo e a idade.

Valores de referência:

	Eritrócitos (milhões/mm³)	Hemoglobina (g/dL)	Hematócrito (mL eritrocitos/dL)
Nascimento	3.90-5.50	13.5-22.0	42.0-60.0
1 a 7 dias	3.90-6.00	13.5-22.0	42.0-60.0
8 a 14 dias	3.60-6.00	12.5-21.0	39.0-60.0
15 a 59 dias	3.00-5.50	10.0-20.0	31.0-55.0
2 a 5 meses	3.10-4.50	10.0-14.0	28.0-42.0
6 a 11 meses	3.70-6.00	10.5-13.5	33.0-40.0
1 ano	3.70-6.00	10.5-13.5	33.0-40.0
2 anos	4.10-5.10	11.0-14.0	33.0-42.0
3 a 5 anos (masc)	4.10-5.30	11.0-14.5	33.0-43.0
3 a 5 anos (fem)	4.10-5.20	12,0-15,0	35.0-44.0
6 a 11 anos (masc)	4.20-5.10	12.0-14.0	36.0-42.0
6 a 11 anos (fem)	4.10-5.30	12.0-14.5	36.0-43.0
12 a 16 anos (masc)	4.40-5.50	12.8-16.0	37.0-47.0
12 a 16 anos (fem)	4.10-5.20	12.2-14.8	36.0-43.0
> de 16 anos (masc)	4.30-5.70	13.5-17.5	38.8-50.0
> de 16 anos (fem)	3.90-5.00	12.0-15.5	35.0-45.0

Estes valores de referência podem modificar-se em algumas populações especiais como:

- **Atletas**: Há inúmeras razões, como aumento do volume plasmático, deficiência de ferro, produção de citocinas inflamatórias.

- **Moradores em altas altitudes**: Após duas semanas, há adaptações fisiológicas que elevam níveis hematimétricos compensando a diminuição da pressão atmosférica e pressão do oxigênio. Isto ocorre notadamente a partir de 2.500 metros (8.200 pés) a nível do mar. A magnitude do efeito foi publicado na CDC4-6.

	Altitude a partir do nível do mar ft (m)	Efeito na Hemoglobina (g/dL)
< de 3000	(914)	0.0
3000-3999	(914-1219)	+0,2
4000-4999	(1219-1524)	+0,3
5000-5999	(1524-1828)	+0,5
6000-6999	(1829-2133)	+0,7
7000-7999	(2134-2438)	+1,0
8000-8999	(2438-2743)	+1,3
9000-9999	(2743-3048)	+1,8

- **Fumantes:** há elevação dos níveis hematimétricos por aumento de níveis de monóxido de oxigênio e hipoxemia crônica. A policitemia relativa geralmente é leve (hematócrito < 55%).

- **Gestantes:** há uma elevação do volume sanguíneo total em cerca de 40 a 50%, como decorrência do aumento tanto do volume plasmático quanto da massa total de eritrócitos e leucócitos na circulação. No entanto, a elevação do volume plasmático e da massa eritrocitária não é proporcional, com diminuição do hematócrito ao longo da gestação.

	Eritrócitos (milhões/mm³)	Hemoglobina (g/dL)	Hematócrito (mL eritrocitos/dL)
Gestante (1º trimestre)	3.42-4.55	11.6-13.9	31.0-41.0
Gestante (2º trimestre)	2.81-4.49	9.7-14.8	30.0-39.0
Gestante (3º trimestre)	2.71-4.43	9.5-15.0	28.0-40.0

Formas de interpretação e comentários:

O exame de hemograma é utilizado como rastreamento de doenças hematológicas, para estabelecer ou descartar um diagnóstico, além de monitorizar efeitos de radiação, quimioterapia e transfusão sanguínea.

A diminuição do hematócrito fora da faixa de referência indica ANEMIA e as possíveis causas seriam:

- Obvias: trauma, melena, hematêmese e cirurgia de grande porte
- Ocultas: ulcera péptica
- Induzidas: hemodiálise e doação de sangue excessiva
- Mulheres com grande fluxo menstrual
- Níveis hormonais baixos, levando a: doença renal crônica (eritropoietina), hipotiroidismo (hormônio tiroidiano) e hipogonadismo (hormônio andrógenos)
- Etilismo crônico
- Pacientes em tratamento de outras patologias crônicas que podem vir a alterar o Hematócrito, como: oncológicas, doenças autoimunes, etc.
- Desordens hematológicas
- Talassemia
- Hemoglobinopatias
- Anemias: falciforme, mielodisplásica, sideroblástica e hemolítica
- Perdas sanguíneas
- Deficiência de vitaminas e minerais como ferro e vitamina B12.

A anemia é uma condição clinica prevalente na população mundial. Uma publicação da Organização Mundial da Saúde (OMS) revelou que globalmente 24,8% da população possuem anemia, distribuídos na tabela abaixo. Além disso, em ambiente de terapia intensiva (UTI), a porcentagens de pacientes que foram transfundidos, portanto, com anemia em que precisou transfusão de glóbulos vermelhos, variou entre 25 a 53.4%.

	População %	Prevalência de Anemia IC 95%	População afetada (milhões)	Número IC 95%
Crianças pré-escolares	47.4	45.7-49.1	293	283-303
Crianças escolares	25.4	19.9-30.9	305	238-371
Gestante	41.8	39.9-43.8	56	54-59
Não gestantes	30.2	28.7-31.6	468	446-491
Homens	12.7	8.6-16.9	260	175-345
Idoso	23.9	18.3-29.4	164	126-202
Total	24.8	22.9-26.7	1620	1500-1740

A elevação do hematócrito fora da faixa de referência indica POLICITEMIA, possíveis causas:

- Desidratação e Choque
- Secundário a Hipoxemia (levando aumento de eritropoietina para compensar transporte de oxigênio)
- Doenças pulmonares crônicas como DPOC, Asma, Fibrose pulmonar, Doenças A intersticiais pulmonares
- Altas altitudes
- Apnéia Obstrutiva do Sono
- Desordens hematológicas
- Policitemia Vera
- Neoplasias produtoras de Eritropoietina como Carcinoma de células renais e Feocromocitoma.

CONCLUSÃO: As faixas de hematócrito de 20 a 65 % é um parâmetro clínico compatível com a fisiologia humana. É importante principalmente para um monitoramento seguro em pacientes diabéticos que apresentam alterações em sua saúde por doenças como: anemia, desidratação, doenças pulmonares obstrutivas crônicas (DPOC), entre outras, que possam apresentar qualquer tipo de intercorrências nos resultados da glicemia. As intercorrências endógenas ou exógenas podem causar erros de leitura dos resultados da glicemia, podendo colocar em risco a sua saúde dos pacientes diabéticos por apresentar resultados falsos de hiperglicemia ou hipoglicemia, levando a erros nas dosagens administradas de insulina, possível descontrole glicêmico levando a conseqüências graves e até óbito.

Sendo assim, decido MANTER O DESCRITIVO deste item por entender que a escolha pela Faixa de Hematócrito de 20 a 65% confere MAIOR PRECISÃO, SEGURANÇA E CONFIABILIDADE dos resultados dos testes de glicemia realizados pelos pacientes através do controle de automonitoramento glicêmico.

2.3. VALIDADE DE 12 (DOZE) MESES APÓS A ABERTURA DO FRASCO

Validade das Tiras Reagentes para Determinação Quantitativa de Glicose de no mínimo 12 (doze) meses, mesmo após aberto o frasco. Este é um item imprescindível **visando garantir a segurança dos resultados em todo seu período de utilização,** independentemente do período de consumo necessário para o uso de sua totalidade dentro dos 12 (doze) meses de validade.

Sendo assim, decido MANTER O DESCRITIVO deste item por entender que a escolha pela Validade de 12 meses após abertura do frasco visa GARANTIR A SEGURANÇA DOS RESULTADOS EM TODO SEU PERÍODO DE UTILIZAÇÃO E EVITAR DESPERDÍCIOS em caso de abertura do frasco e a não total utilização anterior aos 12 meses de validade.

2.4. MEMÓRIA MÍNIMA PARA 500 RESULTADOS

O corpo técnico deste departamento **DEFERE** esta solicitação:

Portanto, onde consta:

Capacidade de memória mínima para 500 (quinhentos) resultados.

Passa a constar no referido edital:

Capacidade de memória mínima para 300 (trezentos) resultados.

REFERÊNCIA CIENTÍFICA

1. Sociedade Brasileira de Patologia Clínica.

Sem mais,

Andréia Néspoli Vilaça
Farmacêutica Bioquímica CRF3238/ES
Departamento de Assistência Farmacêutica
Matrícula nº 006727-04