



MESTRADO EM CIÊNCIAS
AMBIENTAIS E SAÚDE

**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
COORDENAÇÃO DE PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU*
MESTRADO EM CIÊNCIAS AMBIENTAIS E SAÚDE**

ROGÉRIO MARTINS DINIZ

**GEORREFERENCIAMENTO E MONITORAMENTO DE TEMPERATURA EM
TEMPO REAL DURANTE TRANSPORTE DE MATERIAIS BIOLÓGICOS
HUMANOS**

GOIÂNIA, JUNHO DE 2023

ROGÉRIO MARTINS DINIZ

**GEORREFERENCIAMENTO E MONITORAMENTO DE TEMPERATURA EM
TEMPO REAL DURANTE TRANSPORTE DE MATERIAIS BIOLÓGICOS
HUMANOS**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Ciências Ambientais e Saúde da Pontifícia Universidade Católica de Goiás, para obtenção do título de Mestre em Ciências Ambientais e Saúde.

Linha de Pesquisa: Sociedade, Ambiente e Saúde

Orientadora: Profa. Dra. Irmtraut Araci Hoffmann
Pfrimer

GOIÂNIA, JUNHO DE 2023

D585g Diniz, Rogério Martins

Georreferenciamento e monitoramento de temperatura em tempo real durante transporte de materiais biológicos humanos / Rogério Martins Diniz. -- 2023.

42 f.: il.

Texto em português, com resumo em inglês.

Dissertação (mestrado) -- Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Escola de Ciências Médicas e da Vida, Goiânia, 2023.

Inclui referências: f. 40-42.

1. Materiais biomédicos. 2. Monitoramento biológico. 3. Transporte de contaminantes. I. Pfrimer, Irmtraut Araci Hoffmann. II. Pontifícia Universidade Católica de Goiás - Programa de Pós-Graduação em Ciências Ambientais e Saúde - 30/06/2023. III. Título.

CDU: Ed. 2007 -- 611/612(043)
621.798.4-71



DISSERTAÇÃO DO MESTRADO EM CIÊNCIAS AMBIENTAIS E SAÚDE
DEFENDIDA EM 30 DE JUNHO DE 2023 E CONSIDERADA
APROVADA PELA BANCA EXAMINADORA:

1) Imtraut Araci Hoffmann Pfrimer
Profa. Dra. Imtraut Araci Hoffmann Pfrimer / PUC Goiás (Presidente/Orientadora)

2) Isabela Cinquini Junqueira
Profa. Dra. Isabela Cinquini Junqueira / FPM (Membro Externo)

3) Leonardo Luiz Borges
Prof. Dr. Leonardo Luiz Borges / PUC Goiás (Membro)

4) _____
Prof. Dr. Antonio Márcio Teodoro Cordeiro Silva / PUC Goiás (Suplente)

DEDICATÓRIA

A Deus

Pela minha vida, pela saúde, pelo amparo e luz, me guiando pelos bons caminhos e permitindo que eu pudesse ultrapassar todos os obstáculos.

Aos meus pais, Sandra Maria da Fonseca e José Cortes Diniz, e a minha irmã Roberta da Fonseca Cortes Diniz.

Agradeço-lhes primeiramente pelo dom da vida, pelo amor que sempre me dedicaram e por me presentarem com a riqueza do estudo. Mãe, obrigada pela dedicação e a confiança que sempre depositou em mim. Você colaborou em todos os momentos com palavras de incentivo, de força, garra, sempre entusiasmada com a construção desta pesquisa. Vivo intensamente a realização deste sonho, que mais que nunca é uma vitória sua.

Aos meus queridos sócios que entenderam a importância desse projeto e participaram efetivamente da construção e execução desta pesquisa.

AGRADECIMENTOS

A minha orientadora, professora. Dra. Irmtraut Araci Hoffmann Pfrimer, obrigado pela credibilidade, pelo incentivo à pesquisa, pela disponibilidade e competência.

Aos senhores Paulo, Adriano e Flávio, vocês foram fundamentais para que esta pesquisa acontecesse, obrigado pela confiança e parceria de sempre.

A Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela bolsa concedida permitindo que este estudo acontecesse.

RESUMO

Durante o transporte de material biológico humano devem-se ser seguidas diretrizes regulamentadas para garantir que a amostra chegue íntegra e conservada até o local de processamento. Amostras biológicas deterioradas ao serem analisadas, podem gerar resultados falsos negativos ou positivos, trazendo consequências indesejáveis para o paciente. Este estudo teve como objetivo monitorar as condições de transporte de amostras biológicas, utilizando novas tecnologias e embalagens de transportes elétricas que eliminam elementos refrigerados como gelos artificiais. Foi avaliado e comparado a temperatura das amostras biológicas transportadas (em °C), durante 06 dias consecutivos, utilizando duas caixas de transporte de material biológico diferentes: (1) caixa térmica passiva refrigerada com gelos artificiais e (2) caixa elétrica ativa com bateria de Lítio de longa duração, refrigeradas por sistema composto por circuito fechado que utiliza compressor e serpentina. Ao todo foram percorridos 2.247,1 km e coletadas 10.606 amostras biológicas em 11 laboratórios de análises clínicas diferentes. Durante todo o estudo foram utilizados 54 gelos artificiais para refrigerar as amostras biológicas transportadas na caixa passiva, o monitoramento da temperatura foi realizado através de sensores instalados nas duas caixas, que permitem o rastreamento e monitoramento de temperatura on-line em tempo real. Em todos os dias analisados, a caixa ativa se mostrou mais eficiente em relação a caixa passiva, mantendo a temperatura média, durante o trajeto até a entrega final dentro das exigências estabelecidas (2 a 8°C).. A variação da temperatura do ambiente não interferiu diretamente na temperatura interna em nenhuma das embalagens utilizadas no estudo para este tipo de transporte. Estima-se que em 12 meses, 2.160 gelos artificiais deixariam de ser utilizados somente para a rota do transporte de material biológico, mostrando que o investimento em novas embalagens deve ser analisado e pode ser viável financeiramente.

Palavras-chave: Materiais Biocompatíveis; Monitoramento Biológico; Transporte de Contaminantes.

ABSTRACT

During the transport of human biological material, regulatory guidelines must be followed to ensure that the sample arrives intact and preserved at the processing site. Biological samples that deteriorate when analyzed can generate false negative or positive results, bringing undesirable consequences for the patient. This study aimed to demonstrate the improvement in the conditions for transporting biological samples, using new technologies and electrical transport packages that eliminate refrigerated elements such as artificial ice. The temperature of the transported biological samples (in °C) was evaluated and compared during 06 consecutive days, using two different transport boxes for biological material: (1) passive thermal box refrigerated with artificial ice and (2) active electrical box with battery Long-lasting lithium, refrigerated by a system composed of a closed circuit that uses a compressor, coil and eliminates the need for artificial ice. In all, 2,247.1 km were traveled and 10,606 biological samples were collected in 11 different clinical analysis laboratories. Throughout the study, 54 artificial ices were used to refrigerate the biological samples transported in the passive box, temperature monitoring was performed through sensors installed in both boxes, which allow tracking and monitoring of temperature online in real time. On all the days analyzed, the active electrical box proved to be more efficient than the passive box, maintaining the average temperature, with standard deviation, during the journey to the final delivery within the established requirements (2 to 8°C). variation in ambient temperature did not directly interfere with the internal temperature in any of the packages used in the study for this type of transport. It is estimated that in 12 months, 2,160 artificial ices would no longer be used only for the route of transporting biological material, showing that investment in new packaging should be analyzed and may be financially viable.

Keywords: Biocompatible Materials; Biological Monitoring; Transport of Contaminants.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	As nove classes de produtos considerados perigosos.....	19
Figura 2	Embalagem PI 650.....	21
Figura 3	Exemplo de marca UM 3373.....	21
Figura 4	Caixa montada para transporte de hemocomponente.....	22
Figura 5	Variação da média das temperaturas (em oC) de saída e chegada nas unidades de coleta, nas caixas ativa e passiva, considerando todos os dias. Goiânia, Goiás, 2023.....	30
Figura 6	Diagrama de caixa, com média, desvio padrão e valores mínimo e máximo das temperaturas (em oC) de saída e chegada nas unidades de coleta, nas caixas ativa e passiva, considerando todos os dias e o p-valor. Goiânia, Goiás, 2023....	33

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Frequência absoluta (n) e relativa percentual [f(%)] do número de amostras transportadas e da distância percorrida em (km/dia), para cada dia de transporte e o total. Goiânia, Goiás, 2023.....	28
Tabela 2	Avaliação da diferença das médias, com desvio padrão (DP), das temperaturas (em oC) de saída e chegada nas unidades de coleta, dentro da mesma caixa. Goiânia, Goiás, 2023.....	29
Tabela 3	Avaliação da diferença das médias, com desvio padrão (DP), das temperaturas (em oC) de saída e chegada nas unidades de coleta, entre as caixas. Goiânia, Goiás, 2023.....	29
Tabela 4	Média, desvio padrão (DP) e valores mínimo (Mín.) e máximo (Máx.): do módulo das variações das temperaturas (em oC) das caixas ativas e passivas; das distâncias percorridas (em km); e do tempo (em min.). Goiânia, Goiás, 2023.....	30
Tabela 5	Correlação de Pearson entre as variáveis: módulo da variação da temperatura (MVT) das caixas ativas e passiva (em oC), distância percorrida (em km) e tempo (em min.). Goiânia, Goiás, 2023.....	31
Tabela 6	Correlação de Pearson entre as variáveis: variação da temperatura ambiental (VTA), módulo da variação da temperatura da caixa ativa (MVTCA) e da caixa passiva (MVTCP) e temperatura ambiental média (todos em °C). Goiânia, Goiás, 2023.....	32

LISTA DE SIGLAS

ANAC	Agência Nacional de Aviação Civil
ANTT	<i>Agência Nacional de Transportes Terrestres</i>
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
IBAMA	Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis
OMS	Organização Mundial da Saúde
ONU	Organização das Nações Unidas

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	12
2 REVISÃO DE LITERATURA.....	15
2.1 O papel das organizações internacionais e órgãos reguladores.....	15
2.2 Regulamentos sanitários.....	16
2.3 Definições Necessárias.....	16
2.4 Etapas chaves para a preservação de materiais biológicos.....	17
2.5 Novas tecnologias e embalagens para o transporte de materiais biológicos humanos.....	18
2.6 Classificação de produtos perigosos.....	19
2.7 Embalagens.....	20
2.8 Materiais refrigerantes.....	22
3 OBJETIVOS.....	23
3.1 Objetivo geral.....	23
3.2 Objetivos específicos.....	23
4 MÉTODOS.....	24
4.1 Delineamento do estudo.....	24
4.2 Coleta de dados.....	24
4.3 Materiais utilizados.....	25
4.4 Análise de dados.....	26
5 RESULTADOS.....	28
6 DISCUSSÃO	39
7 CONCLUSÃO.....	39
8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	40

1 INTRODUÇÃO

O material biológico humano pode ser utilizado para diversos fins, como pesquisa, diagnóstico e/ou ensino. Devido a expansão de grandes redes de pesquisas e diagnóstico, ampliou-se o transporte das amostras biológicas para o processamento em laboratórios centrais, exigindo que a temperatura se mantivesse dentro da margem exigida (GABRIEL JÚNIOR et al., 2007).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), diversas amostras biológicas deterioram-se antes de chegarem ao destino final devido ao modelo de armazenagem e transporte. A temperatura e o tempo para o processamento do material biológico interferem diretamente na variabilidade do resultado final obtido após o processamento. Assim, a necessidade de diretrizes mais específicas para o transporte de materiais biológicos é cada vez maior (OLSON et al., 2011).

Um laboratório de porte grande recebe em média 20.000 amostras biológicas por dia (ANVISA, 2015). Para que o laboratório possa oferecer resultados confiáveis, não basta que as técnicas sejam executadas de forma correta e com pessoal treinado. É imprescindível que se utilize uma amostra biológica devidamente conservada.

Para tanto, a temperatura é um dos fatores de maior importância durante o transporte e armazenamento do material biológico (OLIVEIRA; SILVA, 2022). Ao ser transportado, a grande maioria dos materiais biológicos devem ser mantidos entre 2 e 8°C ou até congelados, a fim de manter as propriedades biológicas e químicas integras de seus analitos.

No laboratório de análises clínicas, a metodologia é dividida em três fases: pré-analítica, analítica e pós-analítica (BRISOLARA, 2016). O transporte do

material biológico está incluso na fase pré-analítica, cuja etapa acontecem os principais erros relacionados aos exames laboratoriais (SALINAS et al., 2011).

Assim, caso uma amostra biológica chegue deteriorada ao laboratório clínico para análise pode causar sérios erros. Podem acarretar consequências indesejáveis para o paciente, tais como atrasos no diagnóstico e tratamento, aumento do custo com assistência médica, diagnósticos errados e, conseqüentemente, tratamentos inadequados que podem colocar a vida do paciente em risco.

Devido à centralização das unidades de processamento, aumentaram o tempo e a distância percorridos entre as unidades de coletas até as centrais de processamento, haja vista que exige-se preocupação constante com as condições de armazenamento e a qualidade do transporte em se tratando de materiais biológicos humanos. Além disso, as embalagens para tal transporte vem passando por modificações ao longo do tempo (ROBERTSON; FRANZEL; MAIRE, 2017).

As embalagens de transporte podem afetar diretamente na temperatura e viabilidade das amostras biológicas humanas, podendo haver perda de sensibilidade para detecção de micro-organismo (AIRES et al., 2015). Estudos já demonstraram que a temperatura pode afetar a viabilidade de células de defesas, quando armazenados em diferentes temperaturas (ASHMORE; SHOPP; EDWARDS, 1989; WEIBLEN et al., 1984). Ademais, há que se considerar o impacto da temperatura e a estabilidade dos bio-analitos durante todo o processo de transporte (GABRIEL JÚNIOR et al., 2007).

O material biológico humano a ser transportado deve ser acondicionado de forma a preservar a sua integridade e estabilidade durante o processo de transporte (OLSON et al., 2011). Para isso, gelos artificiais, utilizados nas embalagens com

sistema de refrigeração passivo, passam por processo de congelamento por no mínimo 12 horas. Por outro lado, recentemente, embalagens elétricas com sistema ativo de refrigeração vem sendo cada vez mais utilizadas, dispensando a necessidade dos gelos artificiais (LIU et al., 2021).

Ressalta-se a importância de um acondicionamento adequado às condições do transporte e à necessária garantia da segurança para usuários e mesmo outros envolvidos no processo, como os agentes de carga. Assim, além de viabilizar a proteção ao meio ambiente, faz-se necessário seguir parâmetros e regras relativos ao manuseio e transporte de amostras biológicas, estabelecidos pelos órgãos reguladores (ANVISA, 2015).

Amostras biológicas frequentemente degradam-se com o tempo quando não armazenadas e transportadas em temperatura recomendada (OLSON et al., 2011). A melhoria dos equipamentos para o transporte de materiais biológicos humanos, aliado a melhoria de infraestrutura e sistemas de monitoramentos de temperatura e logística, seguindo as boas práticas, acarretam grande evolução (ROBERTSON; FRANZEL; MAIRE, 2017) e melhora na estabilidade dos analitos a serem dosados em diversos tipos de laboratórios (AIRES et al., 2015).

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 O papel das organizações internacionais e órgãos reguladores

As diretrizes regulatórias para o transporte de materiais biológicos têm sua origem nas Recomendações do Comitê de Especialistas das Nações Unidas para o Transporte de Materiais Perigosos, um comitê do Conselho Econômico e Social da Organização das Nações Unidas (ONU). No Brasil, o transporte de amostras biológicas é regulamentado por diversos órgãos, são eles:

a) Agência Nacional de Aviação Civil (ANAC): Estabelece orientações quanto aos procedimentos para a expedição de substâncias biológicas e infectastes em aeronaves.

b) Agência Nacional de Transportes Terrestres (ANTT): Regula, supervisiona e fiscaliza as atividades de prestação de serviços de transporte terrestre de produtos perigosos.

c) Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA): Estabelece regulamentos sanitários, através de resolução da diretoria colegiada.

d) Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis (IBAMA): Responsável pelas ações políticas nacionais do meio ambiente, controle de qualidade, monitoramento e fiscalização ambiental.

2.2 Regulamentos sanitários

As normas sanitárias que tratam do transporte de amostras biológicas para diagnóstico clínico têm como objetivo agregar às normas já existentes no âmbito do transporte e a preocupação com o gerenciamento do risco na conservação das características biológicas. Essas normas contêm, em geral, os princípios estabelecidos pela OMS, definidos na Regulamentação para transporte de substâncias infecciosas (OMS, 2013).

A Resolução RDC 504/21 é o regulamento sanitário para transporte de material biológico humano no Brasil em suas diferentes modalidades e formas, para garantir a segurança, minimizar os riscos sanitários e preservar a integridade do material transportado (ANVISA, 2021).

2.3 Definições Necessárias

a) Material Biológico Humano: Todo tecido ou fluido constituinte do organismo humano, tais como excrementos, fluidos corporais, células, tecidos, órgãos ou outros fluidos de origem humana ou isolados a partir destes (ANVISA, 2021).

b) Espécimes para diagnósticos: São quaisquer materiais de origem humana e animal, incluindo, mas não se limitando a dejetos, secreções, sangue e seus componentes, tecidos ou fluídos expedidos para fins de diagnóstico, mas não incluindo animais vivos e Infectados (ANTT, 2016).

c) Remetente ou expedidor: Pessoa jurídica, de natureza pública ou privada, responsável pela preparação e envio do material biológico humano a um destinatário (ANVISA, 2021).

d) Transportador: Pessoa física ou jurídica que efetua o transporte de material biológico humano, incluindo os transportadores comerciais, públicos ou privados, e os de carga própria (ANTT, 2016).

e) Material refrigerante: Material ou substância capaz de manter o material biológico a uma faixa de temperatura previamente especificada durante o processo de transporte, como gelo, gelo reciclável, gelo seco e nitrogênio líquido (ANVISA, 2015).

2.4 Etapas chaves para a preservação de materiais biológicos

A rastreabilidade de todo o processo de transporte de material biológico, constante no art. 9, capítulo II da RDC 504/21, é crucial para garantir a integridade da amostra bem como prevenção de não conformidade. O pessoal diretamente envolvido em cada processo do transporte deve receber regularmente treinamento específico, compatível com a função desempenhada e a natureza do material transportado (ANVISA, 2021).

As operações de transporte, de acordo com o art. 5, capítulo II da RDC 504/21, devem ser registradas e padronizadas por meio de instruções escritas e atualizadas (ANVISA, 2021). Quaisquer não conformidades durante o processo de transporte, conforme art. 6, capítulo II da RDC 504/21, devem ser investigadas e

registradas, incluindo-se, no que couber, as medidas corretivas e preventivas adotadas (ANVISA, 2021).

Nesse sentido, manter a temperatura ideal durante o transporte não é considerada uma tarefa fácil. Entretanto, novos produtos e tecnologias permitem rastreabilidade e um maior controle durante o transporte de amostras biológicas humanas, matendo a qualidade destas (ROBERTSON; FRANZEL; MAIRE, 2017).

2.5 Novas tecnologias e embalagens para o transporte de materiais biológicos humanos

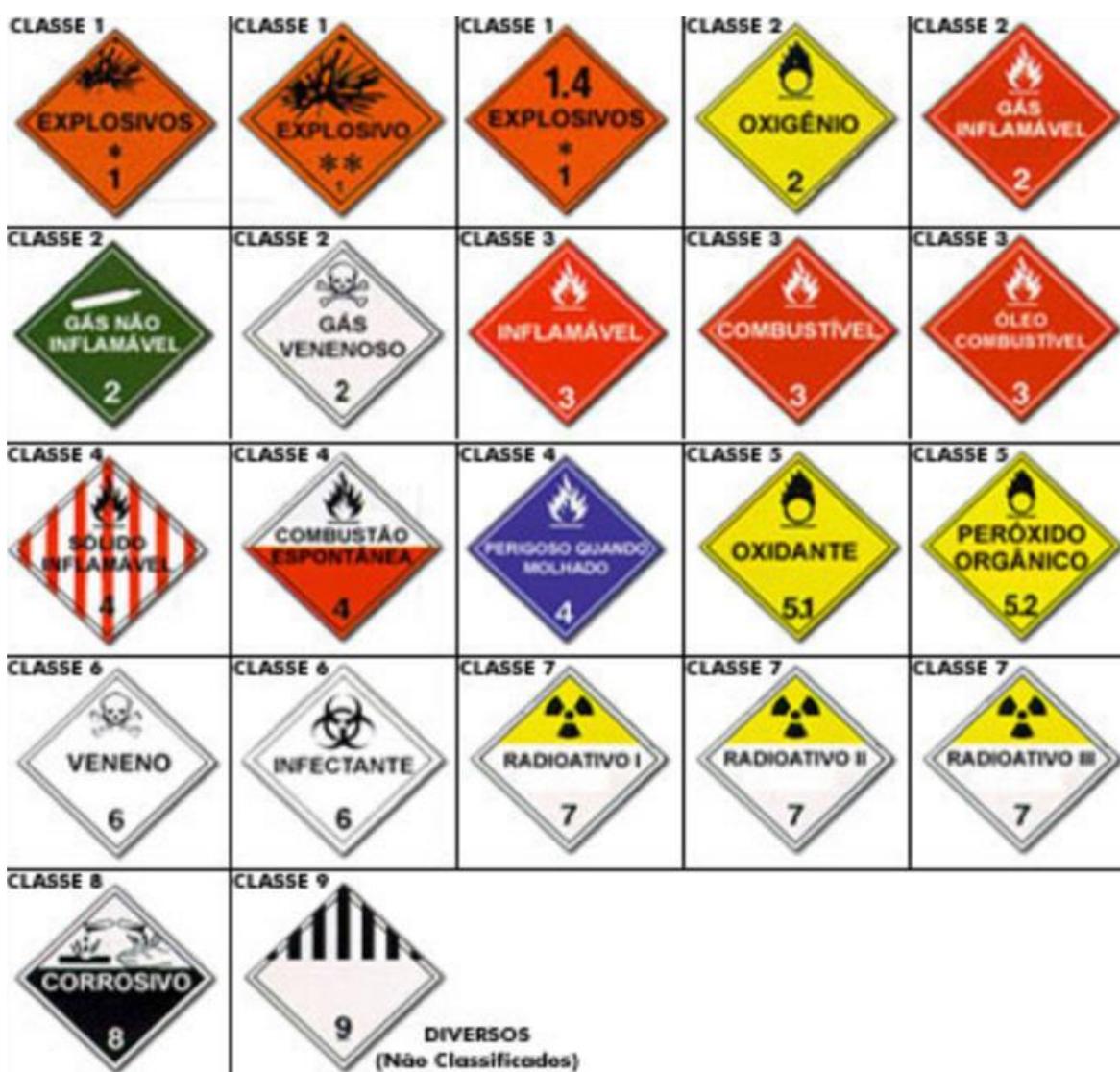
O primeiro passo para o transporte seguro de material biológico é o seu correto armazenamento e acondicionamento em embalagens adequadas para o transporte. Novas embalagens com novas tecnologias como *loggers* e sistemas *on-line* de acompanhamento de temperatura (ROBERTSON; FRANZEL; MAIRE, 2017) permitem o monitoramento da temperatura, bem como, otimizam a logística de transporte, de grandes laboratórios, instituições de pesquisas e hospitais (LIU et al., 2021).

Nos últimos anos, houve aumento no interesse na investigação da temática acerca da otimização do trajeto de distribuição da logística da cadeia de frio a fim de diminuir o custo do transporte, da emissão de carbono e da perda de produto (ASHOK; BRISON; LETALLEC, 2017).

2.6 Classificação de produtos perigosos

Os produtos perigosos são todos os produtos que representam risco para a saúde das pessoas, para segurança ou para o meio ambiente (ANTT, 2016). A OMS, por sua vez, classifica os produtos perigosos em nove classes diferentes, conforme descrição abaixo (Figura 1).

Figura 1. As nove classes de produtos considerados perigosos.



Fonte: ANTT (2016)

Cada produto perigoso tem simbologia iniciada por “UN” (*United Nation*), seguido da numeração de acordo com a classificação. Os materiais biológicos pertencem a classe 6, e são classificados em categoria A (UN 2814 e 2900) e categoria B (UN 3373).

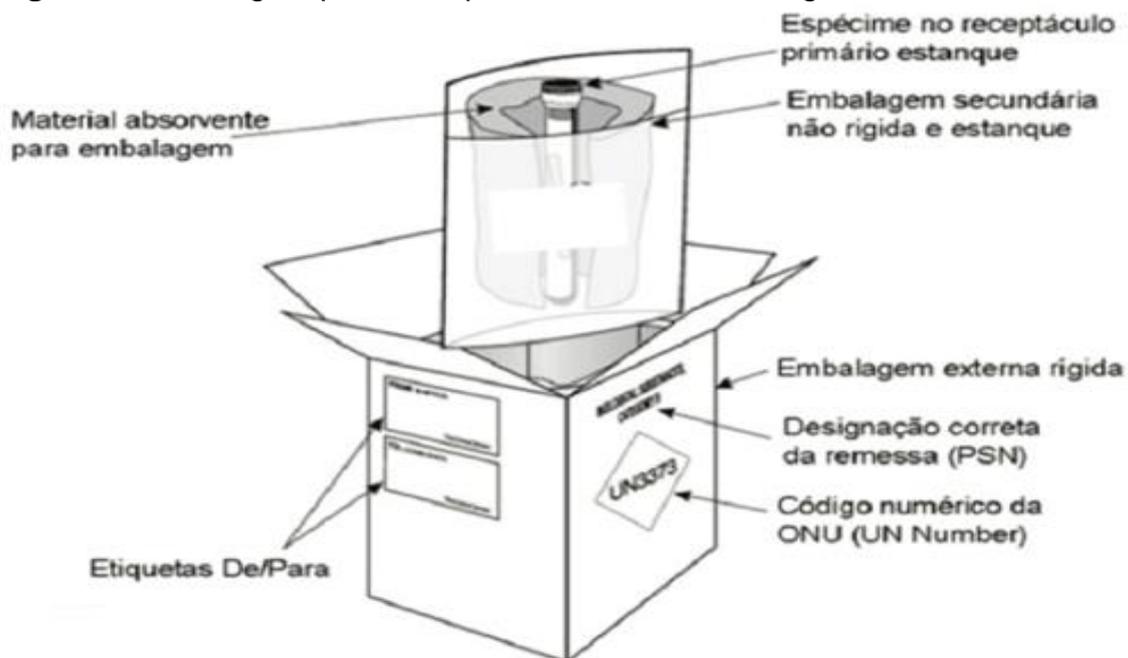
Em relação aos produtos considerados perigosos constante da Categoria A, são substâncias sabidamente infecciosas, que podem causar risco à vida ou incapacidade. Os produtos perigosos constantes da Categoria B, em sua maioria são produtos para espécime diagnóstico que podem ou não conter agentes infecciosos, porém com baixo risco de perigo de vida.

Segundo o art. 12 da Resolução ANTT nº 5.998/22, o transporte de produtos perigosos deve ser realizado em veículos classificados como “de carga” ou “misto”, salvo os casos previstos nas instruções complementares a este Regulamento (ANTT, 2022).

2.7 Embalagens

Na RDC 504/21 em seu art. 10, capítulo III, consta que o material biológico humano a ser transportado deve ser acondicionado de forma a preservar a sua integridade e estabilidade, bem como a segurança do pessoal diretamente envolvido, durante o processo de transporte. Para transporte de amostras biológicas humanas deve-se utilizar embalagens PI 650 (Figura 2), reutilizáveis e higienizáveis (ANVISA, 2021).

Figura 2. Embalagem para transporte de amostras biológicas PI 650



Fonte: ANVISA 2015

O conjunto da embalagem PI 650 contém três componentes (primário, secundário e terciário), sendo que a embalagem secundária deve conter material absorvente e a embalagem terciária, deve ser rígida, preservando a integridade e estabilidade das amostras em caso de quedas. A marca UN 3373 deve ser exibida na superfície da embalagem externa, sobre um fundo de cor contrastante, e deve ser claramente visível e legível (Figura 3).

Figura 3. Marca UN 3373 que deve ser exibida na superfície da embalagem PI 650



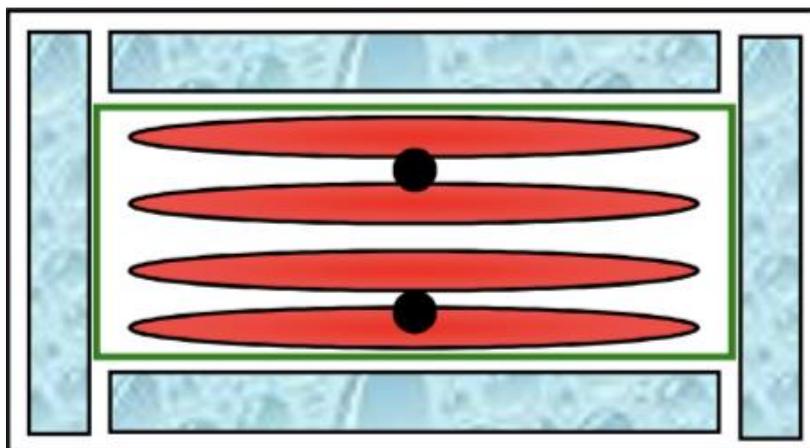
Fonte: ANVISA

2.8 Materias refrigerantes

Os materiais refrigerantes são elementos como gelo, gelo seco, nitrogênio líquido ou líquidos criogênicos, utilizados para conservar o material transportado no estado refrigerado (ANVISA, 2015).

Os requisitos sobre os materiais utilizados para manter as amostras biológicas refrigeradas são definidas pela ANAC. O gelo, ou outro material refrigerante deve ser colocado em torno da embalagem secundária ou, alternativamente, em uma sobre-embalagem, como o remetente (laboratório) determinar para a melhor conservação do material (ANVISA, 2015).

Figura 4. Caixa montada para transporte de hemocomponente.



Fonte: <https://saude.rs.gov.br/upload/arquivos/carga20180606/12150647-thabyta-souza-transporte-de-hemocomponentes.pdf>

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Avaliar e comparar a média de temperatura entre embalagens elétricas ativas e embalagens térmicas passivas com gelos artificiais durante o transporte de materiais biológicos humanos.

3.2 Objetivos Específicos

- Monitorar a variação de temperatura em tempo real com desvio padrão, em caixas elétricas ativas com baterias internas de lítio e caixas térmicas passivas refrigeradas com gelos artificiais.
- Avaliar se a temperatura do ambiente interfere diretamente na temperatura das caixas elétricas ativas com baterias internas de lítio e caixas térmicas passivas refrigeradas com gelos artificiais.
- Avaliar a recuperação da temperatura após a saída e entrada das unidades de coletas.
- Avaliar a quantidade de gelo artificial utilizado durante o transporte de materiais biológicos.

4 MÉTODOS

4.1 Delineamento do estudo

Esse é um tipo de estudo no qual a exposição ao fator ou causa é observada simultaneamente com o efeito. Nesse tipo de pesquisa, uma situação ou fenômeno é descrito em um determinado momento, e é feita uma análise para verificar se há a presença ou ausência da exposição e a presença ou ausência do efeito. Esse tipo de estudo é útil para avaliar a prevalência de uma condição ou comportamento do fenômeno para identificar associações entre exposições e efeitos (HOCHMAN et al., 2005).

4.2 Coleta de dados

O presente estudo avaliou a temperatura (em °C) de duas caixas de transporte de material biológico: (1) caixa passiva e (2) caixa elétrica ativa. As temperaturas eram medidas na saída e na chegada das caixas nas unidades de coleta (11 unidades).

O estudo aconteceu nos dias 08, 09, 10, 14, 15 e 16 do mês de março de 2023, no estado de Goiás. Ao todo foram percorridos 2.247,10 km, e coletadas 10.606 amostras. Além da temperatura das caixas, foram coletadas as seguintes variáveis: horário de chegada e de saída das unidades, distância percorrida (em km) por dia e total de amostras coletadas.

4.3 Materiais utilizados

- a) Caixas passivas: caixas térmicas com volume de 30 litros da marca Coleman para transporte de materiais biológicos, resfriadas por gelos artificiais.
- b) Gelos artificiais: 09 gelos artificiais médios (21,5 x 14,5 x 2,5 cm) posicionados em torno da caixa passiva.
- c) Caixas elétricas ativas: caixas elétricas da marca Hagelab® com bateria de Lítio de longa duração, volume de 30 litros, e sistema de refrigeração composto por circuito fechado que utiliza compressor, serpentina, condensador, evaporador e gás R134.
- d) Sensores de temperatura e GPS da marca Hagelab® devidamente calibrados e qualificados termicamente, capazes de fornecer a temperatura e geolocalização on-line em tempo real, por meio de software de monitoramento Hagelab®.
- e) Software validável para monitoramento *on-line*, (Hagelab®) de temperatura e geolocalização: software on-line para verificação de temperatura e geolocalização em tempo real, com emissão de alertas.

4.4 Análise dos dados

O presente estudo avaliou a temperatura (em °C) de duas caixas de transporte de material biológico: (1) caixa ativa e (2) caixa passiva. As temperaturas eram medidas na saída e na chegada das caixas nas unidades de coleta (11 unidades). Além da temperatura das caixas, foram coletadas as seguintes variáveis: horário de chegada e de saída, distância percorrida (em km) e total de amostras coletadas.

Foram realizadas as estatísticas descritiva e inferencial. Para a estatística descritiva, foram calculadas, para as variáveis categóricas: as frequências absolutas (n) e as frequências relativas percentuais [$f(\%)$]; e para as variáveis contínuas: média (medida de tendência central), desvio padrão (DP; medida de dispersão); e os valores mínimo e máximo.

Para a estatística inferencial, a normalidade dos dados foi avaliada por meio dos testes de Kolmogorov-Smirnov e de Shapiro-Wilk, todas as variáveis contínuas tiveram comportamento não paramétrico ($<0,05$). Adicionalmente, foram realizados procedimentos de bootstrapping (1.000 reamostragens), para se obter maior confiabilidade dos resultados, para corrigir desvios de normalidade da distribuição da amostra e diferenças entre os tamanhos dos grupos. Adicionalmente, foram realizados: teste t de Student para amostras dependentes (comparação da mesma caixa: temperatura de saída da caixa ativa vs. temperatura de chegada da ativa e temperatura de saída da caixa passiva vs. temperatura de chegada da passiva) e amostras independentes (comparação entre caixas: ativa vs. passiva). Finalmente, foram aplicados dois testes de correlação de Pearson: (1) entre as variáveis: módulo da variação da temperatura das caixas ativas, módulo da variação da

temperatura das caixas passiva, distância percorrida (em km) e tempo (em min.); e (2) entre as variáveis: variação da temperatura ambiental (temperatura ambiental máxima subtraída da temperatura ambiental mínima registradas durante o trajeto do material biológico), módulo da variação da temperatura da caixa ativa (valor modular do resultado da temperatura inicial de saída da caixa ativa subtraída da temperatura final de chegada da caixa ativa), módulo da variação da temperatura da caixa passiva (valor modular do resultado da temperatura inicial de saída da caixa passiva subtraída da temperatura final de chegada da caixa passiva) e temperatura ambiental média (a metade do valor resultante da soma da menor temperatura e da maior temperatura registradas no trajeto do transporte do material Biológico), todos os valores em oC. (FIELD, 2015).

Para a realização dos cálculos estatísticos e elaboração das tabelas e figuras (gráficos), foram utilizados os softwares: Hagelab®, Microsoft® Excel® 365; BioEstat® 5.3; e IBM® SPSS® (*Statistical Package for the Social Sciences*), adotando o nível de significância de 5%.

5 RESULTADOS

Durante os dias do estudo foram percorridos 2.247,1 km e transportadas 10.606 amostras biológicas. O dia com o maior número de amostras coletadas e quilometragem percorrida foi 16/03. A maior variação de temperatura do ambiente foi no dia 08/03 em 10°C. (Tabela 1)

Tabela 1. Frequência absoluta (*n*) e relativa percentual [*f*(%)] do número de amostras transportadas e da distância percorrida em (km/dia) e temperatura do ambiente (em °C) de início e fim da rota para cada dia de transporte. Goiânia, Goiás, 2023.

Dia do Transporte	Amostras		km/dia		Temperatura ambiente	
	<i>n</i>	<i>f</i> (%)	<i>n</i>	<i>f</i> (%).	<i>T.início</i>	<i>T.final</i>
08/03/2023	1932	18,2	379,0	16,9	20	30
09/03/2023	1455	13,7	379,1	16,9	21	27
10/03/2023	1620	15,3	374,5	16,7	21	30
14/03/2023	1741	16,4	350,3	15,6	21	25
15/03/2023	1880	17,7	380,9	17,0	20	28
16/03/2023	1978	18,6	383,3	17,1	21	26
Total	10606	100,0	2247,1	100,0		

Fonte: Elaborado pelo autor.

Durante todo o trajeto foi avaliada a temperatura da caixa elétrica ativa e caixa passiva, especificamente na saída e na chegada de cada unidade de coleta do material. Na tabela 2 observa-se a média da temperatura diária de cada caixa durante a saída e chegada de cada unidade de coleta. Em todos os dias não houve diferença significativa de variação em ambas as caixas, exceto no dia 15/03, em que a caixa passiva variou de +0,7°C. É possível verificar a maior oscilação de temperatura da caixa passiva durante todos os dias em relação a caixa elétrica ativa, fato evidenciado pelo desvio padrão.

Tabela 2. Avaliação da diferença das médias, com desvio padrão (DP), das temperaturas (em °C) de saída e chegada nas unidades de coleta, dentro da mesma caixa. Goiânia, Goiás, 2023.

Dia do Transporte	Caixa Ativa				<i>p</i> -valor	Caixa Passiva				<i>p</i> -valor
	Temp. Saída		Temp. Chegada			Temp. Saída		Temp. Chegada		
	<i>Média</i>	<i>DP</i>	<i>Média</i>	<i>DP</i>		<i>Média</i>	<i>DP</i>	<i>Média</i>	<i>DP</i>	
08/03/2023	4,7	1,9	4,3	1,5	0,5514	19,6	2,5	19,3	2,6	0,6434
09/03/2023	5,5	1,8	5,7	1,5	0,8175	17,9	3,5	17,8	3,6	0,9258
10/03/2023	5,0	1,4	5,3	1,6	0,3986	19,6	4,6	19,3	4,4	0,8256
14/03/2023	5,6	1,9	5,4	1,6	0,8010	16,4	3,0	16,0	2,9	0,6597
15/03/2023	5,6	1,6	5,4	1,6	0,8212	17,4	2,2	18,1	2,0	0,0388
16/03/2023	6,1	2,5	5,8	1,6	0,7300	18,7	3,4	19,0	3,9	0,6643
Total	5,4	1,9	5,3	1,6	0,7572	18,3	3,4	18,3	3,4	0,9780

Fonte: Elaborado pelo autor.

A tabela 3 analisa a média de temperatura diária entre as caixas, com desvio padrão, durante a saída e chegada de cada unidade de coleta. Em todos os dias houve uma diferença significativa ($p < 0,001$) na média da temperatura, além da maior oscilação de temperatura da caixa passiva.

Tabela 3. Avaliação da diferença das médias, com desvio padrão (DP), das temperaturas (em °C) de saída e chegada nas unidades de coleta, entre as caixas. Goiânia, Goiás, 2023.

Dia do Transporte	Temperatura Saída				<i>p</i> -valor	Temperatura Chegada				<i>p</i> -valor
	Caixa Ativa		Caixa Passiva			Caixa Ativa		Caixa Passiva		
	<i>Média</i>	<i>DP</i>	<i>Média</i>	<i>DP</i>		<i>Média</i>	<i>DP</i>	<i>Média</i>	<i>DP</i>	
08/03/2023	4,7	1,9	19,6	2,5	<0,0001	4,3	1,5	19,3	2,6	<0,0001
09/03/2023	5,5	1,8	17,9	3,5	<0,0001	5,7	1,5	17,8	3,6	<0,0001
10/03/2023	5,0	1,4	19,6	4,6	<0,0001	5,3	1,6	19,3	4,4	<0,0001
14/03/2023	5,6	1,9	16,4	3,0	<0,0001	5,4	1,6	16,0	2,9	<0,0001
15/03/2023	5,6	1,6	17,4	2,2	<0,0001	5,4	1,6	18,1	2,0	<0,0001
16/03/2023	6,1	2,5	18,7	3,4	<0,0001	5,8	1,6	19,0	3,9	<0,0001
Total	5,4	1,9	18,3	3,4	<0,0001	5,3	1,6	18,3	3,4	<0,0001

Fonte: Elaborado pelo autor.

Embora a variação da média de temperatura da caixa passiva durante saída e chegada de cada unidade seja menor, na tabela 4 pode-se observar que do início ao fim do trajeto a temperatura da caixa ativa se manteve estável, devido ao

sistema de refrigeração ativo que possibilita a recuperação da temperatura após a abertura da tampa durante o trajeto.

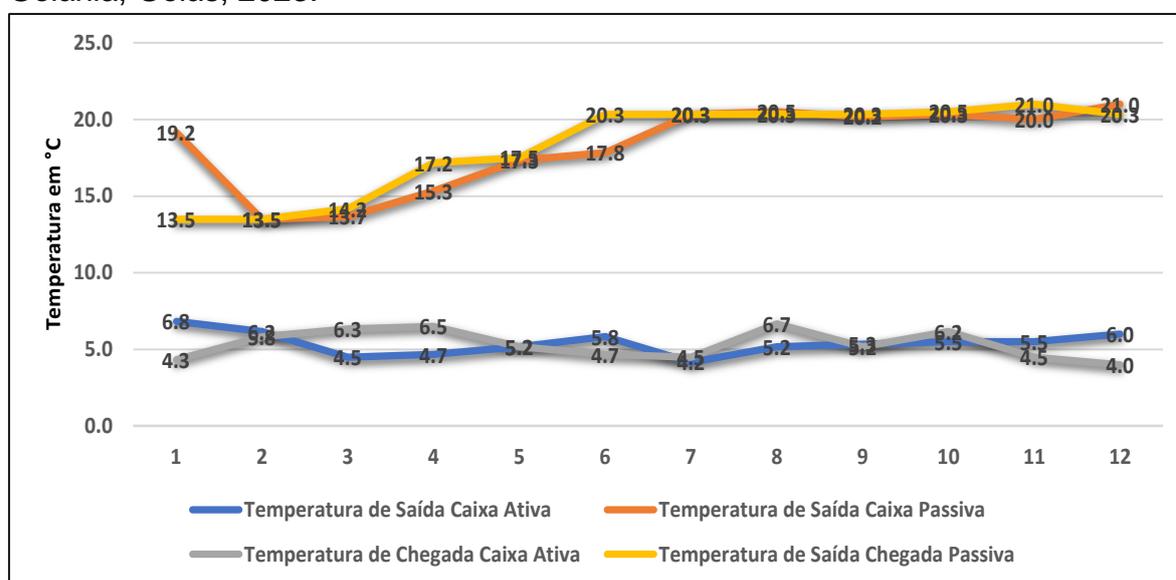
Tabela 4. Média, desvio padrão (DP) e valores mínimo (Mín.) e máximo (Máx.): do módulo das variações das temperaturas (em °C) das caixas ativas e passivas; das distâncias percorridas (em km); e do tempo (em min.). Goiânia, Goiás, 2023.

Variáveis	Média	DP	Mín.	Máx.
Varição da Temperatura da Caixa Ativa (°C)	1,8	1,3	0	5
Varição da Temperatura da Caixa Passiva (°C)	1,3	2,4	0	12
Distância (km)	30,8	40,6	1	135,2
Tempo (min.)	36,6	37,8	1	148

Fonte: Elaborado pelo autor.

Na figura 5 observa-se que a média da temperatura na caixa elétrica ativa durante a saída e chegada em todos os dias, manteve dentro do estabelecido, por outro lado a caixa passiva, apresentou resultados fora do padrão estabelecido. Esse dado mostra a importância da embalagem durante o transporte de matéria biológica.

Figura 5. Variação da média das temperaturas (em °C) de saída e chegada nas unidades de coleta, nas caixas ativa e passiva, considerando todos os dias. Goiânia, Goiás, 2023.



Fonte: Elaborado pelo autor

A tabela 5 apresenta a correlação entre a distância percorrida e o tempo, e a variação de temperatura da caixa ativa (MVT01) e a variação de temperatura da caixa passiva (MVT 02). Identifica-se, com significância estatística, uma correlação fraca entre a MVT01 com a distância percorrida ($r=0,2969$ e $p=0,0113$) e a tempo ($r=0,3475$ e $p=0,0028$). Também houve significância estatística na correlação moderada da MVT02 com o tempo ($r=0,6263$ e $p<0,0001$) e forte com a distância percorrida ($r=0,7278$ e $p<0,0001$).

Tabela 5. Correlação de Pearson entre as variáveis: módulo da variação da temperatura (MVT) das caixas ativas e passiva (em °C), distância percorrida (em km) e tempo (em min.). Goiânia, Goiás, 2023.

Variáveis	Pearson	MVT01	MVT02	Distância	Tempo
MVT Caixa Ativa (°C)	R	1			
	<i>p-valor</i>	--			
MVT Caixa Passiva (°C)	R	0,0708	1		
	<i>p-valor</i>	0,5542	--		
Distância (km)	R	0,2969	0,7278	1	
	<i>p-valor</i>	0,0113	<0,0001	--	
Tempo (min.)	R	0,3475	0,6263	0,8942	1
	<i>p-valor</i>	0,0028	<0,0001	<0,0001	--

Fonte: Elaborado pelo autor.

A tabela 6 apresenta a correlação entre a variação da temperatura do ambiente (VTA) e a temperatura ambiental média (TAM) com o módulo da variação da temperatura da caixa ativa (MVTCA) e o módulo da variação da temperatura da caixa passiva (MVTCP).

A correlação ente a TAM com a VTA na caixa passiva e ativa é bem fraca e não apresentou significância estatística. A variação da temperatura do ambiente durante o trajeto apresentou uma correlação moderada com a variação da temperatura da caixa passiva e bem fraca com a variação da temperatura da caixa ativa, ambos, não foram significativos (Tabela 6).

Tabela 6. Correlação de Pearson entre as variáveis: variação da temperatura ambiental (VTA), módulo da variação da temperatura da caixa ativa (MVTCA) e da caixa passiva (MVTCP) e temperatura ambiental média (todos em °C). Goiânia, Goiás, 2023.

Variáveis	Pearson	VTA	MVTCA	MVTCP	TAM
VTA	r	1,0000			
	<i>p-valor</i>				
MVTCA	r	0,1055	1,0000		
	<i>p-valor</i>	0,8423			
MVTCP	r	-0,4172	-0,7656	1,0000	
	<i>p-valor</i>	0,4106	0,0760		
TAM	r	0,9080	-0,1788	-0,0321	1,0000
	<i>p-valor</i>	0,0123	0,7347	0,9518	

Fonte: Elaborado pelo autor.

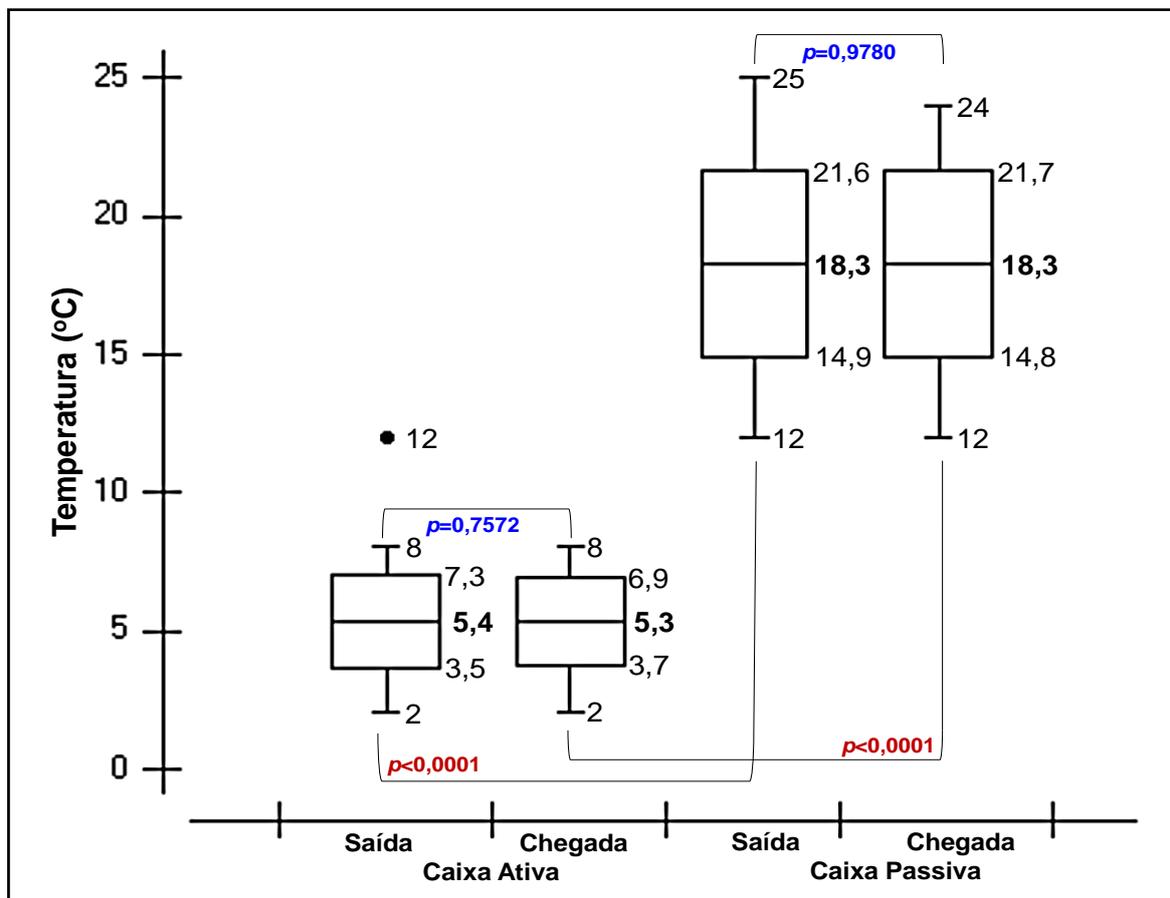
O diagrama de caixa apresentado na figura 6 apresenta um resumo e uma visão geral de todos achados do estudo. A maior e menor temperatura na saída das unidades registrada na caixa ativa elétrica respectivamente foram 7,3°C e 3,5°C, a maior e menor temperatura de chegada das unidades registrada na caixa ativa elétrica respectivamente foram 6,9°C e 3,7°C.

A maior e menor temperatura na saída das unidades registrada na caixa passiva respectivamente foram 21,6°C e 14,9°C, a maior e menor temperatura de chegada das unidades registrada na caixa passiva respectivamente foram 21,7°C e 14,8°C (Figura 7).

Quando comparado a temperatura da caixa ativa na saída e chegada nas unidades não houve relevância estatística, da mesma forma quando comparado a diferença de temperatura na saída e chegada da caixa passiva (Figura 6).

Por outro lado, quando comparado a temperatura, com desvio padrão entre a caixa ativa e passiva, na saída e chegada das unidades, houve diferença significativa ($p < 0,001$) (Figura 6).

Figura 6. Diagrama de caixa, com média, desvio padrão e valores mínimo e máximo das temperaturas (em °C) de saída e chegada nas caixas ativa e passiva, considerando todos os dias e o *p*-valor. Goiânia, Goiás, 2023.



Fonte: Elaborado pelo autor.

Durante o trajeto realizado, diariamente, são utilizados 9 gelos artificiais para o transporte do material biológico na caixa passiva. Caso o transporte fosse realizado exclusivamente na caixa ativa, 54 gelos artificiais deixariam de ser utilizados durante o estudo. Esse trajeto é realizado ininterruptamente durante 20 dias do mês. Estima-se que, anualmente, 2.160 gelos artificiais deixariam de ser utilizados, caso o transporte do material biológico fosse transportado exclusivamente na caixa elétrica ativa.

6 DISCUSSÃO

Estudos ao longo do tempo demonstraram a importância da temperatura durante o transporte de material biológico (GUDER et al., 1996; ROBERTSON; FRANZEL; MAIRE, 2017), seja para pesquisa, análise clínica ou outros fins. A evolução das embalagens são importantes para que o transporte seja seguro e atenda as exigências dos órgãos reguladores (OLSON et al., 2011; TEIXEIRA; VALLE, 2010).

A temperatura é uma etapa crítica durante o transporte de qualquer produto termolábil. Recentemente, essa discussão ganhou força, devido a perdas relacionadas com o transporte das vacinas contra o COVID, além das regulamentações para evitar as perdas por temperatura durante o transporte (PATINE et al., 2021).

Atualmente, em sua grande maioria o transporte de materiais biológicos é realizado em caixas térmicas refrigeradas com a ajuda de gelos artificiais (ROIZ, 2019) que são compostos por um gel a base de Polímero Acrílico. Em transportes longos e que necessitam abertura frequente da caixa, pode haver perda de temperatura e comprometer a estabilidade do produto transportado (HOCOLNIK, 2019).

Novas embalagens com sistema ativo de refrigeração dispensam gelos artificial, deixando o transporte mais seguro e estável. Essa discussão precisa ser estudada com maior ênfase, devido às novas regulamentações e exigências dos órgãos fiscalizadores e acreditadores.

Existem diversos modelos e tamanhos de embalagens com sistema ativo de refrigeração, a embalagem utilizada nesse estudo possui o valor médio de R\$

5.500,00 e o custo de manutenção, segundo a fabricante, é de R\$ 250,00, sendo que a bateria de Lítio possui duração de 5 anos com custo de R\$ 1.500,00.

Para a rota analisada, caso somente a caixa elétrica fosse utilizada, 2.160 gelos artificiais deixariam de ser utilizados. O valor médio do gelo artificial (21 x 14 x 2,5), normalmente utilizado para o transporte de material biológico é R\$ 3,50. Ao longo de 12 meses estima-se que R\$ 7.560,00 deixariam de ser gastos com gelos artificiais.

Em laboratórios de análises clínicas, grandes investimentos são realizados em novas tecnologias e equipamentos para diagnóstico *In vitro*. É fundamental que gestores, líderes e pessoas ligadas ao transporte de materiais biológicos, entendam a importância das regulamentações e diretrizes para que o investimento no transporte seja proporcional e adequado.

A expansão das redes de saúde aumentou a demanda pelo transporte de materiais biológicos. É claro que deve-se haver cuidado e padronizações que atendam as diretrizes e normativas da logística e garantia da qualidade, para evitar que as amostras sofram interferências, impactando na análise do material (ASHMORE; SHOPP; EDWARDS, 1989; WEIBLEN et al., 1984).

Para o diagnóstico fidedigno, todas as etapas dentro do processo analítico são importantes. Há anos, é unânime que a maioria dos erros nos laboratórios estão diretamente ligados a eventos pré-analíticos (HCOLNIK, 2019). Estudos e análises internas de laboratórios clínicos reforçam que essa etapa exige atenção.

Dentro do processo pré-analítico, o transporte de materiais biológicos pode impactar em todo o restante da cadeia e comprometer diretamente o tempo médio

de atendimento e, conseqüente, na ocorrência de atrasos nos diagnósticos e possíveis terapias.

A rastreabilidade e monitoramento de temperatura do material biológico permite ações corretivas além de ações preventivas, como gerenciamento de risco, mapeamento de rotas, planos de contingência e estratégias que visam minimizar riscos por acondicionamento ou extravios.

São poucos os estudos realizados sobre o transporte de materiais biológicos, porém, analisando outros produtos relacionados a saúde que necessitam da cadeia de frio é possível traçar um paralelo.

Todos os anos, de acordo com a OMS, cerca de 50% das vacinas produzidas em todo o mundo já chegam ao destino deterioradas. Mais uma vez, as falhas no controle da temperatura durante o transporte são apontadas como sendo o principal motivo (KARTOGLU; AMES, 2022).

A OMS sempre previu a necessidade de um monitoramento “ponta a ponta”. Entretanto, percebe-se que todo o trabalho realizado por grandes centros de saúde, que visam garantia de qualidade, agilidade e satisfação podem estar ameaçados caso o transporte não esteja adequado.

Desde o início do desenvolvimento da cadeia de frio vários desafios foram superados com soluções tecnológicas (LLOYD; CHEYNE, 2017). Com a pandemia e a expansão das redes de saúde com as unidades de atendimento e centralização dos pontos de processamento, a gestão, rastreabilidade e monitoramento durante a rota é fundamental.

Quando o material biológico é analisado, pressupõe-se que todo o processo e diretrizes desde a coleta do material, preparação e transporte até a unidade de processamento foi cumprida. É papel dos profissionais envolvidos em todas as

etapas realizar todas as verificações, bem como as ações corretivas em caso de quebra em qualquer etapa.

Durante as etapas até a análise final, o material biológico pode passar por diversas mãos, dificultando o controle e o monitoramento (KUMRU et al., 2014). Para que esta gestão seja mais eficiente existem tecnologias capazes de fornecer rastreabilidade em tempo real de ponta a ponta, com emissão de alertas em caso de desvios de rotas ou excursão de temperaturas.

Monitorar a integridade física química e biológica de analitos imunológicos está diretamente relacionada a cadeia de frio, cujo papel é essencial para manter a estabilidade (KUMRU et al., 2014). Além de novas tecnologias relacionadas ao software, ao longo do tempo novas embalagens também acarretaram evoluções significativas para o transporte de material biológico humano.

Esse estudo constatou que embalagens com sistema ativo de refrigeração, em comparação com embalagens com sistema passivo, em todos os aspectos, acondicionamento, recuperação de temperatura, conservação de temperatura são mais eficientes e garantem a estabilidade, manutenção e recuperação da temperatura durante todo o transporte de material biológico humano.

Em todos os dias de rota de coleta de materiais biológicos, a caixa elétrica ativa manteve a temperatura dentro da temperatura desejada (2 a 8 °C) e durante a chegada nas unidades de coleta, onde a caixa é aberta e conseqüentemente há o aumento da temperatura interna da caixa a recuperação da temperatura ocorre rapidamente evitando o desvio e a excursão da mesma.

Por outro lado, a caixa passiva, mesmo com a utilização correta de gelos artificiais não atingiu a temperatura dentro dos parâmetros em nenhum dos dias. Notou-se também que o tempo interfere diretamente no transporte de material

biológico e após a abertura e fechamento dessa embalagem não há recuperação da temperatura.

Em relação a variação da temperatura do ambiente, não houve impacto relevante sobre a temperatura interna das caixas, fato que pode ser explicado, devido ao tempo mínimo de abertura das tampas, para que material biológico seja inserido nas caixas. É importante ressaltar, que no Brasil, principalmente na região Centro-Oeste, onde o estudo foi realizado, as estações do ano não são bem definidas. É fundamental que esse tipo de trabalho seja realizado em locais diferentes, com climas diversos e com um maior intervalo de tempo.

A utilização de novas tecnologias trás rastreabilidade durante todo o transporte de material biológico e dados importantes que permitem ações que evitam perdas que podem causar danos inestimáveis e incalculáveis para os pacientes e para a instituição.

O presente trabalho não analisou diretamente o impacto nos analitos das amostras biológicas transportadas, estudo que pode ser realizado posteriormente, mas evidenciou que novas embalagens e tecnologias capazes são fundamentais para o controle efetivo que atendam às exigências dos órgãos reguladores.

7 CONCLUSÃO

Embalagens elétricas ativas são mais eficientes quando comparadas com embalagens passivas refrigeradas com gelos artificiais, pois, mantiveram a temperatura correta em todo o transporte do material biológico.

Apesar da temperatura do ambiente não ter interferido diretamente na temperatura interna das caixas, novos estudos, com maior prazo, locais e estações climáticas diferentes, devem ser realizados para uma análise mais conclusiva.

Durante o estudo, vários gelos artificiais deixariam de ser utilizados caso o transporte do material biológico fosse realizado somente com a caixa ativa. O poder de investimento de cada empresa e centros de saúde é uma importante variável. Entretanto, é necessário que a análise interna e individual seja realizada, pois com o tempo, o investimento em novas tecnologias e embalagens de transporte de material biológico pode ser viável financeiramente.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGÊNCIA NACIONAL DE TRANSPORTES TERRESTRES (ANTT). **Resolução nº 5.998, de 3 de novembro de 2022**. Atualiza o Regulamento para o Transporte Rodoviário de Produtos Perigosos, aprova suas Instruções Complementares, e dá outras providências. Brasília: Ministério da Infraestrutura, 2022. Disponível em: <<https://www.in.gov.br/web/dou/-/resolucao-n-5.998-de-3-de-novembro-de-2022-441279478>>. Acesso em: 20 fev. 2023.

AGÊNCIA NACIONAL DE TRANSPORTES TERRESTRES (ANTT). **Resolução nº 5.232, de 14 de dezembro de 2016**. Aprova as Instruções Complementares ao Regulamento Terrestre do Transporte de Produtos Perigosos, e dá outras providências. Brasília: Ministério da Infraestrutura, 2016. Disponível em: <https://anttlegis.antt.gov.br/action/ActionDatalegis.php?acao=detalharAto&tipo=RES&numeroAto=00005232&seqAto=000&valorAno=2016&orgao=DG/ANTT/MTPA&codTipo=&desItem=&desItemFim=&cod_menu=5408&cod_modulo=161>. Acesso em: 20 fev. 2023.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Resolução RDC n.º 20, de 10 de abril de 2014**. Dispõe sobre regulamento sanitário para o transporte de material biológico humano. Brasília: ANVISA, 2014. Disponível em: <<https://saude.rs.gov.br/upload/arquivos/carga20170553/04145354-rdc-anvisa-20-2014.pdf>>. Acesso em: 20 fev. 2023.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Manual de vigilância sanitária sobre o transporte de material biológico humano para fins de diagnóstico clínico**. Brasília: ANVISA, 2015. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/sangue/transporte-de-material-biologico/manual-de-transporte-de-material-biologico-humano.pdf>>. Acesso em: 20 fev. 2023.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Resolução RDC Nº 504, de 27 de maio de 2021**. Dispõe sobre as boas práticas para o transporte de material biológico humano. Brasília: ANVISA, 2021. Disponível em: <<https://cvs.saude.sp.gov.br/zip/RDC%20504%2021.pdf>>. Acesso em: 20 fev. 2023.

AIRES, C. A. M. et al. Biosafety in transportation of biological material at national level: a brief guide. **Revista Pan-Amazônica de Saúde**, v. 6, n. 2, p. 73-81, 2015.

ASHMORE, L. M.; SHOPP, G. M.; EDWARDS, B. S. Lymphocyte subset analysis by flow cytometry. Comparison of three different staining techniques and effects of blood storage. **Journal of immunological methods**, v. 118, n. 2, p. 209-215, 1989.

ASHOK, A.; BRISON, M.; LETALLEC, Y. Improving cold chain systems: challenges and solutions. **Vaccine**, v. 35, n. 17, p. 2217-2223, 2017.

BRISOLARA, M. L. Controle de qualidade em análises clínicas. In: XAVIER, R. M. et al. (Org.). **Laboratório na prática clínica: consulta rápida**. Porto Alegre: Artmed; 2016. p. 91-109

FIELD, A. **Descobrimo a estatística usando o SPSS**. 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2015.

GABRIEL JÚNIOR, A. et al. Validação do sistema de transporte e das dosagens de amostras biológicas enviadas para a central de um laboratório de grande porte. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 43, n. 4, p. 235-240, 2007.

GUDER, W. G. et al. **Amostras: do paciente para o laboratório, impacto das variáveis pré-analíticas sobre a qualidade dos resultados de laboratório**. São Paulo: Câmara Brasileira do Livro, 1996.

HOCHMAN, B. et al. Desenhos de pesquisa. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v. 20, p. 2-9, 2005.

HCOLNIK, W. Erros relacionados ao laboratório. In: SOUSA, P.; MENDES, W. (Orgs.). **Segurança do paciente: conhecendo os riscos nas organizações de saúde**. 2. ed. Rio de Janeiro: FIOCRUZ, 2019, p. 237-262.

KARTOGLU, U.; AMES, H. Ensuring quality and integrity of vaccines throughout the cold chain: the role of temperature monitoring. **Expert review of vaccines**, v. 21, n. 6, p. 799-810, 2022.

KUMRU, O. S. et al. Vaccine instability in the cold chain: mechanisms, analysis and formulation strategies. **Biologicals: Journal of the International Association of Biological Standardization**, v. 42, n. 5, p. 237-259, 2014.

LIU, Z. et al. Research on the optimized route of cold chain logistics transportation of fresh products in context of energy-saving and emission reduction. **Mathematical biosciences and engineering**, v. 18, n. 2, p. 1926-1940, 2021.

LLOYD, J.; CHEYNE, J. The origins of the vaccine cold chain and a glimpse of the future. **Vaccine**, v. 35, n. 17, p. 2115-2120, 2017.

OLIVEIRA, R. G. A. M.; SILVA, G. A. F. Os principais erros da fase pré-analítica de exames laboratoriais. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 54, n. 1, e20220330, 2022.

OLSON, W. C. et al. Shipping blood to a central laboratory in multicenter clinical trials: effect of ambient temperature on specimen temperature, and effects of temperature on mononuclear cell yield, viability and immunologic function. **Journal of translational medicine**, v. 9, n. 26, p. 1-13, 2011.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **Guidance on regulations for the transport of infectious substances 2013–2014**. Genebra, OMS, 2013. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/78075/WHO_HSE_GCR_2012.12_eng.pdf?sequence=1>. Acesso em: 22 fev. 2023.

PATINE, F. S. et al. Analysis of vaccine loss due to temperature change. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 74, n. 1, e20190762, 2021.

ROBERTSON, J.; FRANZEL, L.; MAIRE, D. Innovations in cold chain equipment for immunization supply chains. **Vaccine**, v. 35, n. 17, p. 2252-2259, 2017.

ROIZ, C. **Normas e procedimentos em transportes de materiais humanos biológicos**. São Paulo: Thecalone Company, 2019.

TEIXEIRA P.; VALLE, S. (Orgs). **Biossegurança: uma abordagem multidisciplinar**. Rio de Janeiro: FIOCRUZ, 2010.

SALINAS, M. et al. Evaluación de la calidad en el laboratorio en la fase preanalítica: un estudio multicéntrico. **Revista de Calidad Asistencial**, v. 26, n. 4, p. 264-268, 2011.

WEIBLEN, B. J. et al. Monoclonal antibody testing of lymphocytes after overnight storage. **Journal of immunological methods**, v. 70, n. 2, p. 179-183, 1984.