



Philips Respironics

Resumo dos resultados de testes e conclusões sobre PE-PUR disponíveis até o momento

Atualizado em: 21 de dezembro
de 2022



Índice

I. Introdução	3
II. Métodos de testagem	4
II.A. Testes de compostos orgânicos voláteis (COV) e material particulado (MP) ao nível do dispositivo	5
II.B. Testes ao nível da espuma e testes adicionais ao nível do dispositivo	5
III. Histórico: COVs e degradação da espuma no PE-PUR.....	7
IV. Limitações gerais dos testes.....	10
V. Visão geral resumida do status e resultados dos testes por plataforma	12
V.A. Dispositivos DreamStation de primeira geração	13
V.A.1. Teste em nível de dispositivo	14
Tabela 1: Inspeção visual de dispositivos DreamStation de primeira geração dos EUA e Canadá	14
V.A.2. Testes ao nível da espuma	16
V.B. DreamStation Go	17
V.B.1. Testes ao nível do dispositivo.....	18
V.B.2. Testes ao nível da espuma	18
V.C. System One	18
V.C.1. Testes ao nível do dispositivo.....	18
V.C.2. Testes ao nível da espuma	18
V.D. Trilogy 100/200	18
V.D.1. Testes ao nível do dispositivo	18
V.D.2. Testes ao nível da espuma	18
V.E. BiPAP A-Series e OmniLab.....	19
V.E.1. Testes ao nível do dispositivo.....	19
V.E.2. Testes ao nível da espuma.....	19
VI. Análise clínica independente: Dispositivos CPAP da Philips Respironics não associados a um risco maior de câncer	20
Tabela 2. Lista de resultados de testes para a primeira geração do DreamStation	21
Tabela 3. Lista de resultados de testes para o DreamStation Go	28
Tabela 4. Lista de resultados de testes para o Trilogy	13
Tabela 5. Lista de resultados de testes para o BiPAP A30/A40/V30 e o OmniLab	33
Tabela 6. Lista de resultados de testes para o SystemOne, Dorma, REMstar, C-series BiPAP	36
Tabela 7. Tipo de espuma para redução de som por dispositivo	39
Tabela 8. Siglas e abreviaturas.....	40

Atualização sobre o programa de pesquisa e teste em conexão com o aviso de segurança de campo/notificação de recall de junho de 2021* especificamente para dispositivos CPAP, BiPAP e ventiladores mecânicos

I. Apresentação

Em 14 de junho de 2021, a Philips Respironics iniciou uma [notificação de recall/aviso de segurança de campo voluntário](#)* para alguns produtos de cuidados respiratórios e do sono, com o objetivo de lidar com riscos em potencial para a saúde relacionados à espuma de redução sonora de poliuretano à base de poliéster (PE-PUR) nesses dispositivos. Os 18 produtos afetados de CPAP, BiPAP e ventiladores mecânicos podem ser agrupados em cinco categorias de dispositivos conforme o design de trajetória de ar, conforme estabelecido na **Tabela 7**, que também identifica o tipo de espuma (espuma Tipo A ou Tipo B) para cada dispositivo.

No momento em que a notificação de recall/aviso de segurança de campo* foi emitido, a Philips Respironics contava com um conjunto de dados e uma avaliação de risco toxicológico iniciais e limitados, incluindo:

- Reclamações relativas à degradação de espuma e partículas;
- Experimentos de laboratório iniciais e limitados em espuma Tipo A;
- Medições de compostos orgânicos voláteis (COV) em dispositivos CPAP DreamStation Novos;
- Avaliação ISO 10993 limitada da espuma SystemOne usada e envelhecida em laboratório (consulte a **Seção II** para obter uma descrição das condições de uso e envelhecimento em laboratório).

Os resultados foram posteriormente extrapolados em todos os tipos de dispositivos e, por uma abundância de cautela, um **cenário razoável de pior hipótese** foi considerado. Na época, a Philips Respironics não podia excluir possíveis efeitos carcinogênicos com o conjunto de dados limitado que estava disponível.

A Philips Respironics não tinha dados conclusivos indicando que a exposição aos materiais particulados ou produtos químicos emitidos levaria ao câncer.

Desde então, juntamente com cinco laboratórios de teste certificados nos EUA e Europa, bem como com outros especialistas fora de empresa, a Philips Respironics vem realizando um programa abrangente de testes e pesquisas sobre a espuma PE-PUR para melhor avaliar e investigar os riscos potenciais à saúde do paciente relacionados à possível emissão de partículas pela espuma degradada e compostos orgânicos voláteis (COV). Isso também inclui uma revisão aprofundada e uma reavaliação dos dados e das avaliações de riscos toxicológicos antes de junho de 2021.

Esta atualização da Philips Respironics destina-se a fornecer aos profissionais de saúde, pacientes e outras partes interessadas informações atualizadas sobre os resultados dos testes e conclusões confirmadas por terceiros até o momento sobre os resultados e achados dos testes da espuma PE-PUR usada nos dispositivos do recall em relação a compostos orgânicos voláteis (VOCs), material particulado (PM) e outros testes, de forma a disponibilizar informações adicionais aos profissionais de saúde para que possam tomar decisões bem-informadas sobre o risco do uso contínuo dos produtos do recall.

A Philips Respironics forneceu os dados à FDA e a outras autoridades competentes. **A FDA ainda está considerando os dados e análises que a Philips Respironics forneceu e pode chegar a uma conclusão diferente.**

A Philips Respironics permanece completamente comprometida em analisar todos os dispositivos afetados pela notificação de recall/aviso de segurança de campo* e continua trabalhando com as autoridades competentes para otimizar ainda mais o plano de remediação.

A Philips Respironics continua a aconselhar os pacientes que usam dispositivos CPAP/BiPAP afetados a entrar em contato com seu médico ou prestador de cuidados para decidir sobre um tratamento adequado para sua condição, o que pode incluir interromper o uso do dispositivo, continuar a usar o dispositivo afetado, usar outro dispositivo semelhante que não faça parte do recall ou usar tratamentos alternativos para a apneia do sono. Além disso, os pacientes são aconselhados a seguir as instruções da Philips Respironics e diretrizes recomendadas de limpeza e substituição para sua máquina de CPAP e acessórios.

Produtos de limpeza de ozônio e luz UV não são métodos aprovados atualmente para dispositivos ou máscaras para apneia do sono e não devem ser usados.

A Philips Respironics também continua a aconselhar os usuários de ventiladores mecânicos a entrar em contato com seus profissionais de saúde antes de fazer qualquer alteração na terapia.

Para mais informações sobre a notificação de recall/aviso de segurança de campo*, além de instruções para clientes, pacientes e médicos, as partes afetadas podem entrar em contato com seu representante Philips local ou visitar o site philips.com/src-update

Notificação voluntária de recall nos EUA/aviso de segurança de campo fora dos EUA.

II. Métodos de testagem

Os resultados e conclusões dos testes até o momento estão agrupados de acordo com o design do caminho do ar do dispositivo (consulte as **Tabelas 2-6**). Uma visão geral dos cinco tipos de dispositivos e dos dois tipos de espuma (Tipo A e Tipo B) pode ser encontrada na **Tabela 7**. Para cada tipo de dispositivo, foram realizados testes em uma das três categorias de dispositivos/espumas PE-PUR.

- **Novo:** dispositivos/espumas puras testados após a fabricação, antes da utilização por pacientes;
- **Usado:** dispositivos/espumas testados após o uso pelo paciente (anos de uso, fatores ambientais e condições dos dispositivos variam); Foram testados dispositivos utilizados com diferentes níveis de degradação;
- **Envelhecido em laboratório:** dispositivos/espumas testados após exposição à temperatura e umidade significativamente elevadas (por exemplo, 90°C e umidade relativa de 95%) para indução intencional da degradação hidrolítica da espuma PE-PUR.

Dispositivos usados e envelhecidos em laboratório passam por avaliação visual para avaliar a presença de degradação visual na espuma. As inspeções visuais são de natureza qualitativa e não contribuíram para o cálculo da avaliação dos riscos descrito na **Seção V.A.2**.

Além da avaliação visual, três categorias de testes podem ser geralmente descritas na avaliação de um possível risco para os pacientes: (A) Testes de COV para identificar e quantificar compostos orgânicos que podem ser inalados durante a utilização do dispositivo, (B) testes de materiais particulados (PM) para determinar as concentrações de partículas transportadas pelo ar no que se refere aos riscos de inalação e aos limiares de saúde estabelecidos e (C) testes físicos, químicos e biológicos adicionais relacionados aos riscos para os pacientes

se os pacientes estiveram em contato com o material de espuma PE-PUR. Essas categorias encontram-se descritas em mais detalhes abaixo.

Os testes continuam em andamento. Os resultados destes testes serão analisados para avaliar potenciais riscos toxicológicos agudos e crônicos relacionados à saúde do paciente. À medida que novos resultados/análises de testes finalizados forem disponibilizados, a Philips Respironics atualizará este resumo, bem como as **Tabelas 1-5**.

II.A. Testes de compostos orgânicos voláteis (COV) e materiais particulados (PM) ao nível do dispositivo

Testes de COV conforme a ISO 18562-3:2017 (Avaliação de biocompatibilidade de vias de gás respiratório em cuidados de saúde – Parte 3: testes de emissões de compostos orgânicos voláteis) foi realizado nos dispositivos que contêm espuma PE-PUR a fim de (1) quantificar as emissões de COV pelos dispositivos e (2) avaliar o risco toxicológico associado à exposição às concentrações quantificadas desses COVs. Este teste é realizado em todo o dispositivo, não apenas no componente de espuma PE-PUR. O objetivo deste teste é determinar se um VOC detectado e quantificado tem probabilidade de estar associado a um risco toxicológico com base na exposição durante o uso do dispositivo. Para cada composto detectado e quantificado, uma estimativa do pior caso de exposição diária é determinada e comparada a uma ingestão tolerável, ou seja, a quantidade total de um composto que é considerada não causar danos significativos para a saúde. Essa comparação é apresentada como um fator de margem de segurança (MOS), com um valor MOS superior a 1,0 indicando que a estimativa do pior caso para o composto está abaixo da ingestão tolerável do composto e, portanto, não sugere nenhum dano considerável à saúde.

Testes de MP conforme a ISO 18562-2:2017 (Avaliação de biocompatibilidade de vias de gás respiratório em cuidados de saúde – Parte 2: testes para emissões de material particulado) foram realizados nos dispositivos que contêm espuma PE-PUR para (1) quantificar o material particulado emitido pelos dispositivos e (2) avaliar se a concentração detectada é inferior aos limites previstos na norma. Este teste é realizado em todo o dispositivo, não apenas no componente de espuma PE-PUR. Especificamente, a ISO 18562-2 define limites para partículas transportadas pelo ar de tamanhos inferiores ou iguais a 2,5 µm de diâmetro (referidas como MP_{2,5} com um limite de 12 µg/m³) e aquelas inferiores ou iguais a 10 µm de diâmetro (referidas como MP₁₀ com um limite de 150 µg/m³). Como descrito na ISO 18562-2, esses limites foram retirados dos Padrões Nacionais de Qualidade do Ar Ambiente da EPA dos EUA (40 § CFR Parte 50). Partículas com mais 10 µm de diâmetro não são avaliadas nos testes ISO 18562-2 (consulte a **Seção IV, Limitações Gerais dos Testes** para mais informações).

O padrão ISO 18562 foi estabelecido em 2017 e aceito pela FDA em 2018 para avaliar COVs e MP respiráveis de vias de gás respiratório em aplicações de saúde. No entanto, as avaliações da ISO 18562 em novos dispositivos não protegem os processos de degradação potencial que pode resultar em COVs latentes no estágio de vida útil do produto e emissões de MP respiráveis. Portanto, além dos protocolos ISO 18562, a Philips Respironics também contratou laboratórios de terceiros para realizar mais testes e análises usando suposições conservadoras sobre espuma usada e envelhecida em laboratório de acordo com a ISO 10993-1: 2018 e [orientação da FDA \(2020\)](#) para abordar processos de degradação e risco.

Para avaliar o risco para a saúde do(s) produto(s) de degradação que possam resultar de diferentes graus de degradação (ou seja, emissões de COV e MP durante o processo de degradação), foram realizados testes em dispositivos usados com diferentes quantidades de utilização pelo paciente e degradação da espuma/redução de volume visuais observados, bem como em espuma envelhecida em laboratório que tenha sido intencionalmente degradada em diferentes graus. Com a realização desses testes e análises, vários pontos de dados de exposição potencial do paciente podem ser capturados em função da degradação do dispositivo para estimar se um risco para a saúde do paciente pode existir durante o processo de degradação.

A ISO 18562-2 não caracteriza os produtos químicos potencialmente presentes em partículas degradadas. Portanto, os limiares para essa norma podem não se correlacionar necessariamente com a toxicidade de materiais particulados da degradação de PE-PUR. Como isso, a caracterização química e a caracterização do risco toxicológico da espuma PE-PUR do Tipo A degradada foram realizadas de acordo com as normas ISO 10993-18 e -17 (ver **Seção V.A.2**). Essas avaliações podem fornecer dados sobre produtos de degradação únicos de interesse, bem como determinar o risco toxicológico desses produtos nos níveis presentes na espuma degradada. Avaliações adicionais estão em andamento para outras plataformas de dispositivos, bem como espuma PE-PUR Tipo B.

Por fim, o teste ISO 18562-2 de dispositivos quantifica a concentração de particulados respiráveis, ou seja, para a faixa de tamanho específica de 0,2 a 10 µm de diâmetro, em um ponto discreto no tempo. Para a análise de partículas não respiráveis maiores que podem ser emitidas pelo dispositivo (ou seja, >10 µm partículas de espuma PE-PUR), uma avaliação de risco foi realizada com base em testes personalizados e aplicação de pressupostos conservadores. Para uma avaliação de risco concluída na espuma Tipo A os pressupostos conservadores incluíram que toda a espuma no dispositivo poderia se degradar e entrar em contato com o paciente. Sabe-se que esse pressuposto é conservador, uma vez que, com base na inspeção visual de 60.847 dispositivos DreamStation de primeira geração, apenas uma quantidade limitada (2%) teve degradação/redução de volume visuais significativos da espuma, e a espuma ainda estava presente em todos esses dispositivos (ver **Seção V.A.1**). Os testes personalizados incluíram a coleta de particulados em um filtro durante os testes ISO 18562-2 para identificar se algum particulado de PE-PUR estava presente (ver **Tabela 2, linhas 16 e 17**).

II.B. Testes em nível de espuma e outros testes em nível de dispositivo

Testes adicionais conforme a ISO 10993 (Avaliação biológica de dispositivos médicos) estão em andamento para facilitar uma avaliação do risco toxicológico. Esses testes incluem: caracterização química (ou seja, quais produtos químicos podem potencialmente ser extraídos ou lixiviados da espuma e ter contato direto com tecidos corporais e/ou fluidos), avaliação *in vitro* (ou seja, testes realizados em um tubo de ensaio, placa etc. fora do corpo) e avaliação *in vivo* (ou seja, testes em animais) da espuma PE-PUR nova, envelhecida em laboratório e/ou usada. Nesses testes, o material com espuma PE-PUR é testado diretamente de acordo com as normas ISO 10993, diferentemente dos testes segundo as normas ISO 18562, que são realizados em todo o dispositivo. Os resultados disponíveis até o momento são relatados nas Tabelas abaixo. Conforme descrito na **Seção IV**, Limitações gerais dos testes, podem existir diferenças em como a espuma PE-PUR envelhecida em laboratório se degrada em comparação com a espuma usada ao longo da vida útil do dispositivo. Essas diferenças foram consideradas nas avaliações de risco toxicológico realizadas até o momento. Testes adicionais ainda estão em andamento ou planejados, incluindo:

- Para a espuma do Tipo A: Testes adicionais de COV para dispositivos DreamStation Usados, testes de dispositivos DreamStation Novos intencionalmente expostos ao ozônio e testes ao nível do dispositivo para dispositivos System One e DreamStation Go.
- Para espuma do Tipo B: Testes em espuma Tipo B nova, envelhecida em laboratório, usada; e testes ao nível do dispositivo para dispositivos Trilogy 100/200 e OmniLab/A-Series.

Uma avaliação química em espumas PE-PUR Novas, Usadas e Envelhecidas em laboratório está sendo realizada mediante a identificação e quantificação de produtos químicos que possam ser extraídos ou lixiviados da espuma PE-PUR. A pior estimativa de exposição diária será informada por experimentos para avaliar a quantidade de espuma PE-PUR que pode potencialmente ser emitida pelo dispositivo e entrar em contato com o paciente. Uma avaliação toxicológica dos produtos químicos extraídos ou lixiviados será realizada em conformidade geral com a norma ISO 10993 Avaliação biológica de dispositivos médicos, Parte 17: Estabelecimento de limites permitidos para substâncias lixiviáveis e Parte 18: Caracterização química de materiais de dispositivos médicos em um processo de gerenciamento de riscos. Para cada composto quantificado extraído ou lixiviado da espuma PE-PUR, a pior estimativa de exposição diária é determinada e comparada a uma ingestão tolerável, que é a quantidade total de um composto considerado sem danos significativos à saúde. Essa comparação é apresentada como um fator de Margem de Segurança (MOS) com um valor de MOS maior que 1,0, indicando a estimativa do pior caso do composto está abaixo da ingestão tolerável do composto e, portanto, não sugere nenhum dano apreciável à saúde. Uma avaliação química e uma avaliação de risco toxicológico de terceiros estão atualmente concluídas para a espuma de Tipo A em dispositivos DreamStation (DS1) de primeira geração (ver **Tabela 2, Linha 21**) e em andamento para a espuma Tipo A usada em outras plataformas e para espuma Tipo B.

As avaliações *in vitro* e *in vivo* são realizadas de acordo com a ISO 10993, Avaliação biológica de dispositivos médicos Parte 3: Testes para genotoxicidade, carcinogenicidade e toxicidade reprodutiva, Parte 5: Testes para citotoxicidade *in vitro*, e Parte 10: Testes para irritação e sensibilização da pele. Esses testes são avaliados em relação aos critérios de aceitação *a priori* para determinar se a espuma PE-PUR "passou" no teste.

III. Histórico – COVs e degradação da espuma PE-PUR

Origens de COVs e partículas

Como a maioria dos materiais plásticos, as espumas PE-PUR podem emitir compostos orgânicos voláteis (COVs) com perfis de emissões característicos. As três fontes possíveis são as seguintes [1-3]:

- COVs associados ao processo de produção da espuma PE-PUR; a emissão de COV normalmente decai em função do tempo;
- Absorção de COVs pela espuma do ambiente e emissão subsequente; a emissão de COV a partir da absorção normalmente decai em função do tempo se a absorção não for persistente;
- COVs resultantes da degradação da espuma; a emissão de COV pode ser persistente.

A degradação da espuma também pode resultar na redução do volume da espuma e na formação de partículas.

Degradação da espuma

A espuma de poliuretano à base de poliéster (PE-PUR) para redução do som é uma espuma de célula aberta com estrutura de poliéster-poliol à base de dietilenoglicol (DEG) e ácido adipico (AA) e uma estrutura de poliuretano à base de diisocianato de tolueno (DST).

A literatura [4] e dados experimentais sugerem até o momento que o mecanismo de degradação da espuma PE-PUR usada nos dispositivos afetados – quando são usados de acordo com as instruções de uso – é a hidrólise, principalmente dos grupos com espuma éster.

O produto de degradação hidrolítica de uma ligação éster, como a presente na espuma PE-PUR (ver Figura 1), produz um oligômero contendo álcool e um oligômero contendo ácido. Uma maior degradação hidrolítica da espuma PE-PUR pode então produzir um diálcool (especificamente DEG) e um diácido (especificamente ácido adipico [AA]). A literatura demonstra que essa reação é autocatalítica, uma vez que o subproduto ácido de uma ligação éster pode aumentar a taxa de hidrólise, degradando ainda mais as ligações éster [4]. Além disso, os produtos de degradação hidrolítica DEG e AA são higroscópicos (ou seja, atraem água).

O produto de degradação hidrolítica da ligação de uretano produz uma diamina de tolueno contendo oligômero, enquanto a degradação hidrolítica posterior pode produzir diamina de tolueno (TDA).

O ozônio é um forte oxidante. As espumas PE-PUR também são suscetíveis à oxidação, especialmente se contiverem grupos com éter [5], como no caso nas espumas do tipo A e B.

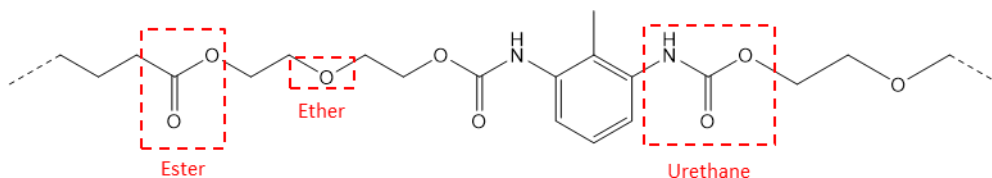


Figura 1. Estrutura química da composição principal da espuma PE-PUR (tipos A e B).

Referências:

- [1] Lattuati-Derieux, A., Thao-Heu, S. & Lavédrine, B.; Assessment of the degradation of polyurethane foams after artificial and natural ageing by using pyrolysis-gas chromatography/mass spectrometry and headspace-solid phase microextraction-gas chromatography/mass spectrometry; J. Chromatogr. A 1218, 4498–4508 (2011).
- [2] Characterizing Polyurethane Foam as a Sink for or Source of Volatile Organic Compounds in Indoor Air; Zhao, D.; Little J.C.; and Cox, S.S.; Journal of Environmental Engineering. Volume 130 Edição 9 - Setembro de 2004 (983 - 989).
- [3] Aldehyde Emissions from Flexible Molded Foam; Al-Rashid, J., Panitzch T., Su, J., Lal, G., and Adamczyk, A.; outubro de 2015; American Chemistry Council Center for the Polyurethanes Industry (CPI) Technical Conference.
- [4] Szycher's handbook of Polyurethanes; Second edition; 2013 CRC Press; International Standard Book Number-13: 978-1-4398-6313-8.
- [5] Ozone Reactions with Aliphatic Ethers in CCl₄. Kinetics and Mechanism; Rakovsky, S.; Cherneva, D.; Deneva, M.; International Journal of Chemical Kinetics, 1995 (27); 153-165, 1995.

Degradação e alterações no volume

A densidade da espuma PE-PUR (0,06 g/mL para a espuma tipo A e 0,03 g/mL para a espuma tipo B, veja a **Tabela 7**) é baixa, com base na estrutura de célula aberta da espuma. Para efeitos comparativos, a PE-PUR sólida tem uma densidade de aproximadamente 1 g/mL. A degradação da espuma deve levar ao colapso da estrutura de célula aberta e a uma redução significativa do volume do material. Por exemplo, o volume total de espuma tipo A no Dreamstation de primeira geração de aproximadamente 80 mL teoricamente pode cair para cerca de 5 mL (uma colher de chá) se a estrutura de célula aberta entrar em colapso.

Degradação e alterações na massa

A Philips Respironics avaliou a correlação entre degradação e alterações na massa das espumas para os dispositivos DreamStation de primeira geração. Na presença de umidade (como em condições de uso em pacientes), a espuma PE-PUR Tipo A torna-se higroscópica (ou seja, absorve umidade) com degradação e, portanto, espera-se um aumento de massa. Esses resultados são consistentes com observações de que uma perda de massa insignificante foi medida na espuma degradada. Além disso, mesmo pequenos aumentos de massa foram observados devido à absorção de água. Além disso, a avaliação de risco de particulados DreamStation de primeira geração por um terceiro é protetora de um cenário teórico de exposição do paciente de limite superior no qual há 100% de ingestão de toda a espuma Tipo A de um único dispositivo (ver **Seção V.A.2**). Por essas razões, concluiu-se que as medições de massa não são um indicador confiável de degradação da espuma.

Produtos de degradação de espuma

Como analisado acima, TDI, TDA, DEG e AA são produtos com potencial degradação do material PE-PUR, dependendo do mecanismo de degradação (por exemplo, devido à alta temperatura) e da extensão da degradação.

- A DDT não foi detectada como um COV, mas foi detectada como um produto químico extraível/lixiviável na espuma Tipo A. A análise de acompanhamento (ver **Tabela 2, Linha 22**) determinou que a detecção de DDT como um produto químico extraível/lixiviável era um artefato do método de detecção (cromatografia gasosa-espectrometria de massa, GC-MS), que requer alto calor para separar e identificar produtos químicos. O TDI é um produto conhecido da degradação em altas temperaturas, como as utilizadas no GC-MS (por exemplo, 210°C e acima). Essas temperaturas estão muito acima das condições de utilização previstas dos dispositivos com recall. Com base nisso, não se espera que o TDI seja um produto de degradação sob uso normal (consistente com as instruções de uso) para os dispositivos do recall.
- O TDA não foi detectado como um COV, mas foi detectado como um produto químico extraível/lixiviável em extrato de espuma Envelhecido em laboratório. Os testes de seis dispositivos Usados, incluindo dispositivos com degradação grave de espuma, não detectaram TDA no extrato de espuma Usado (Ver **Tabela 2, Linha 21**).
- O DEG foi detectado como um COV em vários testes e como um produto químico extraível/lixiviável em espuma Envelhecida em laboratório e Usada.
- O AA não foi detectado como um COV, mas foi detectado como um produto químico extraível/lixiviável em espuma Envelhecida em laboratório e Usada.

Se presentes acima dos limiares toxicológicos, conforme determinado pelas normas ISO 18562 e ISO 10993, os principais riscos relacionados à inalação ou ingestão de TDI, TDA, DEG ou AA incluem:

- TDI – sensibilização respiratória e irritação, asma e carcinogenicidade;

- TDA – sensibilização cutânea, toxicidade hepática, toxicidade reprodutiva, genotoxicidade e carcinogenicidade;
- DEG – toxicidade renal e toxicidade hepática;
- AA – irritação respiratória.

IV. Limitações gerais dos testes

Os profissionais de saúde e os pacientes são avisados de que existem certas limitações relativo aos resultados atuais aqui apresentados, conforme descrito em mais detalhes abaixo, e que essas limitações ainda estão sendo abordadas com testes e avaliações em andamento e planejados. Os testes e avaliações em andamento e planejados incluem:

- Para a espuma do Tipo A: Testes adicionais de COV para dispositivos DreamStation Usados, testes de dispositivos DreamStation Novos intencionalmente expostos ao ozônio e testes ao nível do dispositivo para System One e DreamStation Go.
- Para espuma do Tipo B: Testes em espuma Tipo B Nova, Envelhecida em laboratório, Usada; e testes ao nível do dispositivo para s Trilogy 100/200 e OmniLab/A-Series.

Por exemplo, a ISO 18562 fornece orientação para testes de COV (ISO 18562-3) e MP (ISO 18562-2) em dispositivos de cuidados respiratórios e do sono. No entanto, as limitações que estão sendo abordadas incluem:

1. Os testes ISO 18562 padrão em dispositivos podem não capturar todos os processos de degradação. Uma vez que a degradação ocorre, é um processo contínuo ao longo da vida útil restante do dispositivo que pode gerar espuma PE-PUR PM. Os testes de um dispositivo de acordo com a ISO 18562 capturam apenas um "instantâneo" do desempenho do dispositivo durante a degradação. Talvez não se saiba se haverá máximos na concentração de perigos (ou seja, COVs ou particulados) ao longo do tempo ou se a reação de degradação se comportará de forma assintótica.
 - a. Conforme discutido acima na **Seção II.A.**, a Respironics considerou essa limitação e está abordando-a por meio de testes e análises adicionais de acordo com a ISO 10993-1: 2018 e orientação da FDA dos EUA (2020). Os testes foram realizados em dispositivos Usados com diferentes quantidades de uso do paciente e observaram degradação/redução de volume visuais da espuma, bem como em espuma Envelhecida em laboratório que foi intencionalmente degradada em diferentes graus. Portanto, vários "instantâneos" da exposição potencial do paciente podem ser capturados em função da degradação do dispositivo para determinar se um risco à saúde do paciente pode existir durante o processo de degradação. Podem existir diferenças na forma como a espuma PE-PUR Envelhecida em laboratório se degrada em comparação com a espuma Usada ao longo da vida útil do dispositivo. Essas diferenças foram consideradas nas avaliações de risco toxicológico realizadas até o momento.
2. Os testes ISO 18562-2 de dispositivos quantificam a concentração de particulados respiráveis com base apenas em sua faixa de tamanho (0,2 a 10 µm de diâmetro), mas não mede partículas não respiráveis maiores que 10 µm.
 - a. Conforme discutido acima na **Seção II.A.**, a Respironics considerou essa limitação e está abordando-a por meio de testes personalizados e aplicação de pressupostos conservadores, incluindo um pressuposto de que toda a espuma no dispositivo poderia

se degradar e entrar em contato com o paciente. Sabe-se que esse pressuposto é conservador, uma vez que a inspeção visual até o momento de 60.847 dispositivos DreamStation de primeira geração identificou uma quantidade limitada (2%) de degradação/redução de volume da espuma visuais significativas. Além disso, a espuma ainda estava presente em todos esses dispositivos (ver **Seção V.A.1**).

3. A ISO 18562-2 não caracteriza os produtos químicos presentes nas partículas detectadas e, portanto, os limiares para essa norma (com base apenas no tamanho das partículas) podem não necessariamente proteger contra a toxicidade das partículas degradadas de PE-PUR e seus compostos associados. Por isso, passar em um teste ISO 18562-2 pode não indicar "não há risco para a saúde" de particulados de espuma PE-PUR emitidos pelo dispositivo.
 - a. Conforme discutido acima na **Seção II.A.**, a Respironics considerou essa limitação e está abordando-a por meio da caracterização química e da caracterização do risco toxicológico da espuma PE-PUR de acordo com as normas ISO 10993-18 e -17 (por exemplo, ver **Seção V.A.2**). Essa abordagem permite a aplicação de limiares toxicológicos de proteção para a avaliação dos riscos dos produtos degradantes identificados de PE-PUR e dos componentes da formulação da espuma PE-PUR.

Outras limitações nos resultados apresentados incluem o número de dispositivos Usados que têm testes concluídos. Por exemplo, cinco dispositivos DreamStation de primeira geração Usados foram selecionados para testes (consulte a **Tabela 2**) com base nos dispositivos que apresentam diferentes graus de degradação visível da espuma PE-PUR, e com base na inspeção visual até o momento (ver **Seção V.A.1**) dispositivos com esse nível de degradação representam uma pequena porcentagem no mercado. Como descrito anteriormente, esses testes fornecem um instantâneo da detecção de COV no momento do teste e podem não capturar como todos os dispositivos se comportam no campo ao longo da vida útil do uso, informações que foram consideradas durante a avaliação de risco associada. Embora os COVs medidos nesses dispositivos não tenham sugerido danos apreciáveis à saúde, testes adicionais de dispositivos Usados e dispositivos Envelhecidos em laboratório estão sendo realizados para avaliar de forma mais abrangente a degradação do "piores caso".

As inspeções visuais dos dispositivos incluem a remoção da tampa do dispositivo para visualizar a espuma. Essas inspeções só podem identificar particulados visíveis e não podem medir a geração de COV ou quantificar a perda de particulados. Consequentemente, os testes ISO 18562-2 e -3 foram/são realizados em dispositivos com e sem degradação visível para obter dados de teste em uma variedade de estados de degradação potencial da espuma. Os testes de dispositivos que têm uma variedade de estados de degradação visíveis fornecem vários instantâneos, mas, novamente, pode, não capturar todos os graus potenciais de degradação no campo ao longo da vida útil do uso. Portanto, as avaliações de risco toxicológico incluíram pressupostos conservadores para proteger todos os graus potenciais de degradação da espuma Usada.

O Envelhecimento em laboratório (temperatura e umidade elevadas) da espuma está sendo usado para induzir vários níveis de degradação da espuma e comparado com os níveis de degradação em dispositivos Usados. O propósito e a vantagem do Envelhecimento em laboratório são gerar dispositivos com diferentes níveis de degradação em condições controladas sem contaminação do ambiente. Cada dispositivo Envelhecido em laboratório é usado em testes para determinar o risco geral à saúde associado a esse nível de degradação. As condições de Envelhecimento em laboratório não se destinam a ser preditivas da taxa de degradação da

espuma observada em dispositivos Usados, mas são informativas para a avaliação dos riscos toxicológicos, incluindo caracterizações de perigo e exposição. Em especial, a inspeção visual dos dispositivos DreamStation de primeira geração Usados não identificou uma correlação direta com o aumento do uso do dispositivo e o aumento da degradação da espuma.

Conforme apresentado abaixo na **Seção V.A.2 e V.D.2**, a espuma Envelhecida em laboratório (espuma Tipo A e espuma Tipo B) foi reprovada nos testes de genotoxicidade nas condições laboratoriais do ensaio Ames, mas as implicações desse resultado no risco geral para a saúde dos pacientes ainda estão sendo avaliadas em testes adicionais (incluindo a quantidade de espuma que pode entrar em contato com um paciente com base no nível de degradação). De acordo com a ISO 10993, um resultado Ames positivo desencadeia uma avaliação de acompanhamento

necessária, incluindo a identificação de fatores de confusão em potencial, além de avaliação do peso das evidências para determinar uma conclusão confirmada sobre os riscos em potencial para os pacientes com uma utilização do dispositivo em condições de utilização prevista. Da mesma forma, a espuma Envelhecida em laboratório também falhou nos testes de citotoxicidade (Tipos A e B) e irritação da pele (Tipo A), mas assim como nos testes do ensaio Ames e de acordo com as normas ISO 10993, esses resultados não são independentes e requerem uma análise mais aprofundada. Para apoiar a avaliação de genotoxicidade, citotoxicidade e riscos de irritação, a caracterização química da espuma PE-PUR e experimentos para avaliar a quantidade de espuma PE-PUR que pode entrar em contato com o paciente estão sendo conduzidos. Uma caracterização química e a avaliação de risco toxicológico de terceiros estão atualmente concluídas para a espuma Tipo A no DreamStation de primeira geração (ver **Tabela 2, Linha 21**), e em andamento para a espuma Tipo A Usada em outras plataformas e para a espuma Tipo B.

Considerando essas limitações coletivas, a Philips Respironics recomenda cautela na interpretação de qualquer resultado de teste (aprovado ou reprovado) como reflexo do risco geral do paciente.

V. Resumo da visão geral do status e resultados dos testes por plataforma

Conclusões específicas sobre os resultados disponíveis dos testes e confirmadas por terceiros até o momento para as três categorias descritas acima se encontram nas **Tabelas 2-6**, que estão organizadas por família de dispositivos. A **Tabela 7** lista o tipo de espuma PE-PUR usada em cada dispositivo (tipo A ou tipo B). A **Tabela 8** lista todas as siglas e abreviaturas.

- **Status atual dos testes de COV:** Na [atualização](#) de 23 de dezembro de 2021, a Philips explicou que não é tipicamente previsto que a exposição ao nível de COVs identificados até hoje dos dispositivos DreamStation de primeira geração gere consequências em longo prazo para a saúde dos pacientes. No entanto, testes adicionais de COV estão em andamento (por exemplo, em dispositivos expostos a ozônio) e conclusões finais serão fornecidas após a finalização deles. Testes adicionais de COVs para outros dispositivos afetados pelo recall estão em andamento e as conclusões sobre os riscos de exposição relacionados aos COVs para esses dispositivos serão fornecidas quando os testes forem finalizados.

Status atual dos testes de MP e testes adicionais (ISO 10993): As **Tabelas 1-5** fornecem os resultados disponíveis dos testes e as conclusões confirmadas por terceiros relatadas até o momento sobre todos os dispositivos afetados. Avaliações de risco abrangentes dos testes estão em andamento para cada dispositivo afetado pelo recall. A Philips Respironics continuará a fornecer atualizações sobre os resultados dessas avaliações.

Além disso, os dispositivos podem ser fabricados com um ou mais tipos de espuma PE-PUR e certos tipos de espuma são usados em várias plataformas de dispositivos, conforme indicado na **Tabela 7**. Portanto, os testes da espuma podem ser aplicáveis a várias plataformas de dispositivos e são assim indicados nas tabelas abaixo. Salvo quando observado de outro modo nas tabelas, todos os testes e conclusões foram apresentados em um ou mais laboratórios externos certificados e/ou confirmados por especialistas externos qualificados.

V.A. Dispositivos DreamStation de primeira geração

Resumo dos testes até o momento

Conforme descrito nas **Seções V.A.1. e V.A.2.** abaixo, testes e análise de dados significativos de terceiros foram realizados desde que a Philips Respironics iniciou a notificação de recall/aviso de segurança de campo em 14 de junho de 2021. Isso inclui uma revisão de terceiros dos dados da notificação de recall/aviso de segurança de campo inicial que descobriu que a caracterização analítica identificou incorretamente um produto químico (a acetona foi incorretamente identificada como dimetildiazeno) e descaracterizou outro [(fenol, 2,6-bis (1,1-dimetiletil)-4-(1-metilpropil)] como um mutagênico e carcinogênico. Por meio da reavaliação dos dados, a avaliação do risco toxicológico de terceiros não encontrou qualquer preocupação com o risco de efeitos adversos para a saúde dos pacientes (**Tabela 2, Linha 4**).

Por fim, a expansão dos testes e das avaliações de risco toxicológico em vários dispositivos com espuma Nova, Usada e Envelhecida em laboratório não mostrou detecção de dimetil diazeno e nenhum dano apreciável à saúde para todos os COVs detectados.

Em relação aos riscos relacionados aos COVs, os testes na **Tabela 2** mostram que o teste ISO 18562-3 de 15 dispositivos Novos, 5 dispositivos Usados e 9 dispositivos Envelhecidos em laboratório não identificaram um risco toxicológico para os pacientes. Conforme observado na **Seção IV**, um teste ISO 18562-3 individual pode não levar em conta todos os processos de degradação. Portanto, a seleção de testes incluiu dispositivos Usados com diferentes anos de uso e diferentes graus de degradação visível. Especificamente, quatro dos cinco dispositivos apresentaram degradação/redução de volume da espuma visuais significativas (ver **Seção V.A.1**), e os níveis de dietilenoglicol (DEG), um produto conhecido da degradação, medidos durante os testes foram geralmente maiores em dispositivos com graus mais elevados de degradação/redução de volume visuais da espuma, consistentes com o mecanismo de degradação da PE-PUR. Os níveis medidos de COVs nesses dispositivos e em todos os dispositivos testados até o momento, incluindo o DEG e todos os outros COVs medidos, não estavam em níveis que apresentam um risco toxicológico para os pacientes. Por último, a inspeção visual até o momento de 60.847 dispositivos (ver **Tabela 1**) identificou a degradação/redução do volume visuais da espuma em um número limitado de dispositivos (2%).

Em relação aos riscos relacionados à exposição a particulados respiráveis aos pacientes, os testes na **Tabela 2 (Linhas 2, 5, 14-17, 19, 20)** mostram que os testes ISO 18562-2 de 61 dispositivos Novos, 96 dispositivos Usados, 28 com uso de ozônio simulado e 24 dispositivos Envelhecidos em laboratório estavam todos abaixo dos limites de particulados respiráveis permitidos especificados na ISO 18562-2.

Em relação aos riscos relacionados com particulados maiores (> 10 µm), foi concluída uma análise por terceiros dos produtos químicos presentes na espuma degradada de 6 dispositivos Usados diferentes, incluindo aqueles com degradação/redução de volume visuais significativas da espuma. Foi realizada uma avaliação dos riscos

que presumiu conservadoramente que toda a espuma presente em um dispositivo poderia entrar em contato com o paciente. Essa avaliação de risco de terceiros concluiu que não houve danos apreciáveis para a saúde dos pacientes (ver **Tabela 2, Linha 21**).

V.A.1. Testes em nível de dispositivo

Inspeção visual de dispositivos usados/devolvidos

Foi realizada uma avaliação visual nos dispositivos DreamStation de primeira geração Usados/devolvidos como parte do processo de reparo para determinar a prevalência de degradação visível nas partículas da espuma e na espuma para redução de som PE-PUR, bem como outros resultados (por exemplo, descoloração e

outros detritos). Para essa avaliação, o dispositivo é desmontado para permitir o acesso à caixa da ventoinha (onde a espuma PE-PUR está localizada) e outras partes do caminho de ar do dispositivo. A ventoinha também foi removida de sua respectiva caixa para permitir uma inspeção visual completa. Além disso, foram tiradas fotografias da caixa com e sem a ventoinha que foram usadas na avaliação a fim de determinar se ocorreu alguma degradação visível e, se for o caso, onde alguma partícula de espuma se acumulou dentro da caixa da ventoinha.

Esse processo de inspeção visual foi realizado em 60.847 dispositivos dos EUA e Canadá. Esses dispositivos incluíam aqueles em que o usuário não relatou uso de limpeza de ozônio, o que relatou uso de limpeza de ozônio e dispositivos para os quais não se sabia se a limpeza de ozônio era usada (ver **Tabela 1**).

Tabela 1: Inspeção visual de dispositivos DreamStation de primeira geração dos EUA e Canadá

	N.º de dispositivos inspecionados	N.º de dispositivos com degradação/redução de volume de espuma visuais significativas
Sem limpeza com ozônio*	36,341	164
Limpeza com ozônio*	11,309	777
Desconhecido*	13,197	164
Total	60,847	1,105

*Relatados pelos próprios usuários

Como mostrado na **Tabela 1** acima, 1.105 dos dispositivos apresentaram degradação/redução de volume visuais significativas da espuma, o que corresponde a aproximadamente 2% dos dispositivos inspecionados. Os dispositivos para os quais o usuário relatou o uso de ozônio apresentaram 14 vezes mais chances de ter degradação/redução de volume visuais significativas da espuma (777 de 11.309 ou 7%) do que aqueles em que o usuário relatou que não houve uso de ozônio (164 de 36.341 ou 0,5%).

Dentre os 60.847 dispositivos inspecionados, 422 estavam relacionados a queixas de degradação da espuma, porém apenas 18 dos 422 (4%) apresentaram degradação/redução de volume visuais significativas da espuma.

Espumas PE-PUR do tipo A, como as usadas nos dispositivos DreamStation de primeira geração (consulte a **Tabela 7**), tornam-se higroscópicas (ou seja, absorvem umidade) e pegajosas com a degradação, perdem um volume significativo e ganham densidade à medida que a estrutura muda de uma espuma para um material líquido viscoso. Elas podem se acumular dentro da passagem de ar do dispositivo: na cavidade em direção à ventoinha e na própria ventoinha.

Além disso, uma análise de 2.469 dispositivos DreamStation da Europa encontrou um dispositivo com degradação/redução de volume visuais significativas da espuma (1 de 2.469, ou 0,04%), enquanto uma análise de 1.964 dispositivos DreamStation do Japão não encontrou dispositivos com degradação/redução de volume visuais significativas da espuma.

O acúmulo observado de espuma degradada dentro da passagem de ar do dispositivo sugere que, mesmo quando as partículas PE-PUR do tipo A são formadas por degradação, há uma probabilidade de acúmulo sem emissão direta pelo dispositivo. Isso também é apoiado pelos resultados de medição de MP até o momento, conforme analisado a seguir.

Compostos orgânicos voláteis (COV)

Conforme fornecido anteriormente em uma [atualização](#) de 23 de dezembro de 2021, a exposição ao nível de COVs identificados até o momento para os dispositivos DreamStation de primeira geração não deverá resultar em consequências para a saúde a longo prazo para os pacientes com base nos testes e avaliação ISO 18562-3 de dispositivos Novos, Envelhecidos em laboratório e Usados (**Tabela 2**). É importante observar que esses dispositivos DreamStation de primeira geração Novos e Envelhecidos em laboratório não foram expostos à limpeza com ozônio, de acordo com as instruções de uso.

Material particulado (MP)

61 dispositivos Novos, 96 dispositivos Usados, 28 dispositivos de ozônio simulado e 24 dispositivos Envelhecidos em laboratório estavam todos em conformidade com os limites permitidos da ISO 18562-2 para emissões de MP. Outras emissões testadas de MP nos dispositivos Usados com degradação (8 dispositivos) não foram estatisticamente diferentes das emissões de MP de dispositivos Usados sem degradação (67 dispositivos), sugerindo que a degradação não contribuiu para níveis significativamente elevados de partículas inaláveis nos dispositivos testados.

Os dispositivos usados/devolvidos tiveram sua limpeza avaliada com base em uma inspeção visual na parte externa do dispositivo. Nesses dispositivos, as contagens médias de material particulado em dispositivos classificados como "sujos" foram significativamente maiores do que em dispositivos classificados como "limpos". Observe que limpeza não se refere à degradação da espuma. Trata-se de uma avaliação visual baseada na presença de materiais ambientais na superfície externa do dispositivo, como a localização do filtro de entrada.

Exposição ao ozônio

Como discutido acima, os dados até o momento para a primeira geração do DreamStation indicam que os dispositivos com limpeza de ozônio relatada pelo usuário apresentam 14 vezes mais chances de ter degradação/redução de volume de espuma visíveis significativas em comparação com dispositivos sem exposição ao ozônio relatada pelo usuário. Essa observação é consistente com testes de laboratório, em que a primeira geração de dispositivos DreamStation

expostos a ciclos crescentes de limpeza de ozônio apresentou degradação visual cada vez mais severa (**Tabela 2, Linha 20**). Em relação aos COVs, esses testes também mostraram que, após 200 ciclos de limpeza de ozônio (cada ciclo simulando uma noite de uso e, em seguida, a limpeza de ozônio), o dietilenoglicol (DEG) tornou-se detectável como um COV nos testes ISO 18562-3. O risco toxicológico de COV dessa degradação induzida pelo ozônio ainda está sendo avaliado. Esse resumo será atualizado após a disponibilização dos resultados e conclusões.

Em relação aos riscos associados a particulados respiráveis e não respiráveis, foram realizados testes até o momento em dispositivos com exposição conhecida ao ozônio. Por exemplo, dois dispositivos DreamStation de primeira geração usados com exposição ao ozônio relatada pelo usuário e três dispositivos Usados adicionais com uso de ozônio desconhecido (ver **Tabela 2, Linha 21**) foram incluídos em testes de extraíveis e lixiviáveis, que formaram a base para uma avaliação de risco toxicológico de particulados de espuma Tipo A. Essa análise coletiva de terceiros concluiu que a exposição a particulados de espuma degradada do tipo A em dispositivos DreamStation de primeira geração provavelmente não resultará em um dano considerável à saúde dos pacientes.

V.A.2. Testes em nível de espuma

Testes de biocompatibilidade de espuma PE-PUR (degradada) de acordo com a ISO 10993 são relevantes de particulados de espuma (degrada) puderem potencialmente alcançar o paciente.

Espumas (tipo A) Novas passaram nos testes de irritação, sensibilização e no Ames (genotoxicidade) conforme a ISO 10993. Com relação à citotoxicidade, espumas Novas passaram no teste de difusão em ágar e falharam no teste de eluição MEM.

A diferença entre esses resultados de citotoxicidade possivelmente se deve aos diferentes aspectos adotados nos processos de ambos os testes. No teste de difusão em ágar, uma amostra de espuma intacta é aplicada diretamente à superfície de ágar com a cultura celular, enquanto no teste de eluição MEM, a amostra de espuma é extraída na solução MEM e, então, apenas o extrato de espuma é testado na cultura celular. De acordo com a norma de citotoxicidade ISO 10993, uma avaliação adicional foi realizada, conforme discutido abaixo na seção de caracterização química e na avaliação de risco.

A espuma (tipo A) Envelhecida em laboratório foi reprovada nos testes ISO 10993 de genotoxicidade e, portanto, uma avaliação do peso da evidência foi realizada para fornecer uma conclusão confirmada sobre os riscos em potencial para o paciente com o uso esperado. Uma caracterização química e uma avaliação do risco toxicológico preliminares não exaustivas de espumas Envelhecidas em laboratório indicaram que todos os compostos detectados apresentavam MOSs > 1,0. Para dar suporte à avaliação completa de risco toxicológico, caracterizações químicas adicionais e experimentos para avaliar a probabilidade e a quantidade de espuma PE-PUR degradada que pode entrar em contato com o paciente estão sendo realizados. A espuma Envelhecida em laboratório passou nos testes de sensibilização da pele ISO 10993 e foi reprovada no teste de irritação da pele ISO 10993. De acordo com a norma de irritação ISO 10993, uma análise toxicológica adicional baseada em produtos químicos foi realizada, conforme descrito abaixo na seção de caracterização química e avaliação de risco.

A espuma Usada foi caracterizada com espuma Nova e espuma Envelhecida em laboratório, conforme descrito abaixo na seção de caracterização química e avaliação de risco. Os bioensaios ISO 10993-3 não foram realizados em espuma Usada, pois cada amostra de espuma conteria contaminação ambiental descontrolada, de modo que os resultados do bioensaio não seriam capazes de discriminar a degradação associada à espuma PE-PUR. Por fim, a caracterização química da espuma Usada permite

a discriminação de compostos associados à degradação da espuma PE-PUR para a avaliação quantitativa de riscos toxicológicos.

Caracterização química e avaliação de risco

Caracterização química e avaliação de risco adicionais foram realizadas de acordo com a norma ISO 10993, com base nos resultados descritos acima. Uma caracterização química de extraíveis e lixiviáveis de acordo com a ISO 10993-18: *A caracterização química de materiais de dispositivos médicos dentro de um processo de gestão de riscos* foi realizada por um laboratório de terceiros para identificar e quantificar os produtos químicos que podem ser extraídos da espuma PE-PUR (tipo A) em caso de contato com pacientes. Especificamente, a espuma foi analisada a partir de seis dispositivos DreamStation de primeira geração Usados com degradação visível da espuma, incluindo dois dispositivos com utilização de ozônio relatados pelo paciente. Espumas Novas e Envelhecidas em laboratório (2 semanas ou 4 semanas de exposição a 90°C e 95% de UR) também foram avaliadas. Uma avaliação de risco de acordo com a ISO 10993-17: *Estabelecimento de limites admissíveis para substâncias lixiviáveis* foi realizada por um terceiro qualificado e incluiu a consideração de produtos de degradação em potencial como TDI, TDA, DEG e/ou AA detectados na espuma, bem como os riscos potenciais associados, incluindo, entre outros, sensibilização, irritação, asma, genotoxicidade, carcinogenicidade, toxicidade hepática, toxicidade renal e toxicidade reprodutiva.

Como a espuma PE-PUR tipo A degradada foi considerada como potencialmente genotóxica (conforme os testes de bioensaio ISO 10933-3 de espuma Envelhecida em laboratório), uma avaliação de peso de evidência gradual de acompanhamento de acordo com a norma ISO 10993-3 se fez necessária, incluindo uma caracterização química e uma avaliação quantitativa do risco de carcinogenicidade da espuma Usada e Envelhecida em laboratório. Portanto, um especialista terceirizado avaliou o risco de carcinogenicidade para cada composto ou grupos de compostos estruturalmente semelhantes associados à degradação de espuma detectados em amostras de espuma Usadas e Envelhecidas em laboratório de acordo com a ISO 10993-17, -18 e [FDA dos EUA \(2018\)](#), incluindo considerações sobre compostos exclusivos das condições clínicas de uso versus envelhecimento em laboratório. O perito terceiro concluiu que não existia um risco apreciável de carcinogenicidade em condições clínicas de utilização.

A avaliação de risco presumiu conservadoramente a exposição do paciente a toda a espuma PE-PUR tipo A degradada dentro do dispositivo; no entanto, deve-se notar que o pressuposto de exposição do paciente a toda a espuma PE-PUR degradada não é suportada por testes até o momento em dispositivos DreamStation de primeira geração. Os resultados desse teste indicam que a emissão de partículas de PE-PUR pequenas (menos de 10 µm, ver **Tabela 2, Linhas 1, 2, 5, 14-17, 19, 20**) e grandes (maiores que 10 µm, ver **Tabela 2, Linhas 16, 17**) é mínima. Mesmo com o pressuposto conservador de exposição a toda a espuma PE-PUR tipo A degradada dentro do dispositivo, a avaliação de risco de terceiros concluiu que a exposição a particulados da espuma tipo A degradada em dispositivos DreamStation provavelmente não resultará em um dano considerável à saúde dos pacientes (**Tabela 2, Linha 21**).

V.B. DreamStation Go

Os testes incluem testes de COV e MP em todo o dispositivo que contenha espuma PE-PUR para redução de som e o tipo de espuma é o mesmo usado em dispositivos DreamStation de primeira geração (Tipo A).

V.B.1. Testes em nível de dispositivo

Um dispositivo Novo foi aprovado nos testes de COV e MP. Novos testes do DreamStation Go estão em andamento.

V.B.2. Testes em nível de espuma

Consulte o teste de espuma do DreamStation de primeira geração.

V.C. System One

Os testes incluem testes de COV e MP em todo o dispositivo que contenha espuma PE-PUR para redução de som e o tipo de espuma é o mesmo usado em dispositivos DreamStation de primeira geração (Tipo A).

V.C.1. Testes em nível de dispositivo

Um dispositivo Novo foi aprovado nos testes de COV. Quatro dispositivos Novos, vinte Envelhecidos em laboratório e sete Usados passaram nos testes de MP. Novos testes estão em andamento.

V.C.2. Testes em nível de espuma

Consulte o teste de espuma do DreamStation de primeira geração.

V.D. Trilogy 100/200

Os testes incluem testes de COV e MP em todo o dispositivo que contenha espumas PE-PUR para redução de som, além de caracterização de materiais de investigação da espuma. Dispositivos Trilogy 100/200 contêm espuma PE-PUR tipo B.

V.D.1. Testes em nível de dispositivo

Três dispositivos Trilogy Novos testados de acordo com as normas disponíveis antes da aceitação da ISO 18562 passaram nos testes de COV e MP. Além disso, três dispositivos Trilogy Novos passaram nos testes ISO 18562-2 e ISO 18562-3. Testes adicionais do Trilogy estão em andamento.

V.D.2. Testes em nível de espuma

O teste de biocompatibilidade da espuma PE-PUR (degradada) de acordo com a ISO 10993 é relevante se partículas de espuma (degradadas) apresentarem risco de afetar o paciente. Esse teste está em andamento.

A **espuma Nova (Tipo B)** passou nos testes de citotoxicidade, irritação e sensibilização ISO 10993. Testes preliminares nos materiais das espumas sugeriram que a PE-PUR apresenta degradação mensurável com exposição a altas temperaturas e alta umidade. A espuma Nova foi reprovada nos testes ISO 10993 de genotoxicidade e, portanto, uma avaliação do peso da evidência está em andamento para fornecer uma conclusão confirmada sobre os riscos potenciais para o paciente com o uso esperado. Semelhante às análises realizadas para a espuma Tipo A, caracterização química adicional, bem como experimentos para avaliar a probabilidade e a quantidade de espuma PE-PUR degradada que pode potencialmente atingir o paciente estão sendo realizados para apoiar a avaliação completa do risco toxicológico.

A **espuma (tipo B) Envelhecida em laboratório** foi reprovada nos testes ISO 10993 de genotoxicidade e, portanto, uma avaliação do peso da evidência está em andamento para fornecer uma conclusão comprovada sobre os riscos potenciais para o paciente com o uso esperado. De modo semelhante às análises realizadas para a espuma tipo A, caracterizações químicas adicionais e experimentos para avaliar a probabilidade e a quantidade de espuma PE-PUR degradada que pode entrar em contato com o paciente estão sendo realizados

para apoiar a avaliação completa dos riscos toxicológicos. A espuma Envelhecida em laboratório passou no teste de sensibilização cutânea ISO 10993 e no teste de irritação cutânea ISO 10993. A espuma Envelhecida em laboratório foi reprovada no teste de citotoxicidade ISO 10993. De acordo com as normas ISO 10993 sobre citotoxicidade, uma nova avaliação está sendo realizada com uma caracterização química e avaliação de risco contínuas.

V.E. BiPAP A-Series e OmniLab

Os testes incluem testes de COV e MP em todo o dispositivo que contenha espumas PE-PUR para redução de som. Cada dispositivo contém espuma dos tipos A e B; um é igual à espuma PE-PUR no DreamStation (tipo A) de primeira geração e outro é igual à espuma PE-PUR no Trilogy (tipo B).

V.E.1. Testes em nível de dispositivo

Um dispositivo A-Series Novo passou nos testes de COV e três passaram nos testes de MP. Um dispositivo OmniLab Novo e três dispositivos OmniLab Usados passaram nos testes ISO 18562-3, com todos os COVs detectados com MOSs > 1,0. Novos testes estão em andamento.

V.E.2. Testes em nível de espuma

Consulte os testes de espuma (tipo A e tipo B) descritos acima para o DreamStation e o Trilogy 100/200 de primeira geração. Outros testes em espumas Envelhecidas em laboratório e Usadas ainda estão em andamento.

VI. Análise clínica independente: Dispositivos CPAP da Philips Respironics não associados a um maior risco de câncer

A Philips Respironics contratou especialistas científicos externos para realizar uma [análise sistemática independente de estudos epidemiológicos](#) a fim de avaliar se o uso de dispositivos de Pressão Contínua ou Binível Positiva das Vias Aéreas (PAP) aumenta o risco de câncer em pacientes com apneia obstrutiva do sono (AOS). Ao investigar essa questão, é importante notar que a própria AOS pode aumentar o risco de câncer, assim como os fatores de risco para AOS, como envelhecimento, tabagismo e obesidade. Portanto, o risco de câncer seria comparado entre pacientes com AOS com e sem uso de dispositivos PAP, ajustando-se para fatores de risco relevantes que diferem entre esses grupos.

De acordo com as diretrizes padrão para revisões sistemáticas da literatura, uma pesquisa foi realizada no PubMed, o banco de dados de literatura biomédica da Biblioteca Nacional de Medicina dos EUA, para identificar estudos em humanos, publicados até 14 de julho de 2022, que comparavam o risco de cânceres gerais e específicos do local entre pacientes com AOS usando ou não dispositivos PAP. Após a exclusão de estudos não humanos, estudos de pacientes com AOS não tratados com terapia com PAP, estudos sem um grupo de comparação sem o uso de dispositivos PAP e artigos sem dados de pesquisa originais (por exemplo, revisões, comentários e cartas), foram identificados 13 estudos epidemiológicos relevantes. A concepção, os métodos e os resultados de cada estudo foram avaliados quanto ao rigor científico e ao risco de viés de acordo com considerações epidemiológicas padrão, bem como por sua relevância para o tema de interesse.

Com base nesses 13 estudos epidemiológicos, nenhum aumento estatístico no risco de câncer devido ao uso de dispositivos PAP foi estabelecido, incluindo os dispositivos PAP da Philips Respironics. Dois estudos rigorosos de terceiros não mostraram diferença estatística no risco de câncer entre pacientes com AOS que usaram dispositivos PAP da Philips Respironics versus outras marcas de dispositivos PAP. # Um terceiro estudo rigoroso não mostrou diferença estatisticamente significativa no risco de câncer geral ou específico do local (próstata, cólon, mama, pulmão ou outros locais) entre pacientes com AOS com ou sem adesão à terapia com PAP em geral. Os dez estudos epidemiológicos restantes forneceram pouca visão adicional sobre essa questão, mas seus resultados sugeriram que não havia risco excessivo de câncer associado ao uso de PAP para AOS. A Philips Respironics e especialistas externos continuarão a monitorar estudos recém-publicados sobre esse tópico.

#Referências:

Dispositivos PAP da Philips Respironics versus outras marcas de dispositivos PAP

Kendzierska T, Leung RS, Boulos MI, et al. An association between positive airway pressure device manufacturer and incident cancer? a secondary data analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2021;204:1484-1488.

Justeau G, Gerves-Pinquier C, Jouvenot M, et al. Cancer risk in adherent users of polyurethane foam-containing CPAP devices for sleep apnoea. *Eur Respir J* 2022.

OSA patients with or without adherence to PAP therapy in general.

Justeau G, Bailly S, Gervès-Pinquier C, et al. Cancer risk in patients with sleep apnoea following adherent 5-year CPAP therapy. *Eur Respir J* 2022.

Tabela 2. Lista de resultados de testes para o DreamStation de primeira geração

Dispositivo	Linha	Categoria do dispositivo	Nº de Testes/dispositivos testados	Descrição do teste	Resultado	Conclusão(ões) e informações adicionais ^a
Dispositivos novos						
DreamStation de primeira geração (espuma tipo A)	1	Novo [Dispositivo inteiro]	4	Qualidade de ar interior Avaliação de COV e MP	Aprovado	Todas as emissões de COVs e particulados estavam abaixo dos limites estabelecidos. Testes realizados com os padrões disponíveis antes da ISSO 18562.
	2	Novo [Dispositivo inteiro]	16	MP (ISO 18562-2)	Aprovado	MP2,5 e MP10 abaixo dos limites da ISO 18562-2.
	3	Novo [Dispositivo inteiro]	14	COVs (ISO 18562-3)	Aprovado	Todos os VOCs detectados apresentaram MOSs > 1,0.
	4	Novo [dispositivo inteiro]	1	COVs (ISO 18562-3)	Aprovado	DD e estabilizador de fenol foram identificados inicialmente como compostos de potencial preocupação; Acompanhamento toxicológico a avaliação de risco do estabilizador de fenol não sugere preocupação com o risco de efeitos adversos à saúde em pacientes. A análise adicional sobre DD indica que o DD foi mal identificado durante a caracterização inicial.
	5	Novo [dispositivo inteiro]	1	MP (ISO 18562-2) e COVs (ISO 18562-3)	Aprovado	MP2,5 e MP10 abaixo dos limites da ISO 18562-2. Todos os VOCs detectados apresentaram MOSs > 1,0.
	6	Novo [Espuma A]	3 testes	ISO 10993-5: Difusão de ágar ISO 10993-10: GPMT, irritação da pele	Aprovado	Negativo para citotoxicidade, sensibilização e irritação cutânea em condições de laboratório
	7	Novo [Espuma A]	6 testes (3 pré-tratamento condições ^c , 2 laboratórios)	Teste de genotoxicidade ISO 10993-3: Ames	Aprovado	Negativo para genotoxicidade em condições laboratoriais
Produto químico preliminar						

8	Novo [Espuma A]	1	caracterização de acordo com ISO 18562- 4/ISO 10993-18 (não exaustiva) ^b	Aprovado	Todos os compostos detectados apresentaram MOSs > 1,0
---	-----------------------	---	---	----------	--

Dispositivo	Linha	Categoria do dispositivo	nº de testes/dispositivos testados	Descrição do teste	Resultado	Conclusão(ões) e informações adicionais ^a
	9	Novo [Espuma A]	3 testes	ISO 10993-5: Eluição MEM ISO 10993-10: GPMT, irritação da pele	Eluição MEM: Reprovado/IA GPMT: Aprovado Irritação da pele: Aprovado	Positivo para citotoxicidade em condições laboratoriais. ^d Negativo para sensibilização da pele em condições laboratoriais. Negativo para irritação da pele em condições laboratoriais. Avaliação dos riscos toxicológicos associados concluída (ver Linha 21)
Envelhecido em laboratório						
	10	Envelhecido em laboratório [dispositivo inteiro]	3 pontos de tempo de envelhecimento	COVs (ISO 18562-3) ^b	Aprovado	Todos os VOCs detectados apresentaram MOSs > 1,0. Os testes incluíram dispositivos com espuma previamente envelhecida por 1, 2 ou 3 semanas a 90°C e 95% de umidade relativa.
	11	Envelhecido em laboratório [Espuma A]	24 testes (4 pontos de tempo de pontos no tempo, 3 pré-tratamento condições ^c , 2 laboratórios)	Teste de genotoxicidade ISO 10993-3: Ames	Reprovado/IA	Positivo para genotoxicidade em condições laboratoriais para todas as espumas envelhecidas a 90 °C e 95% de RH por ≥ 2 semanas e 1/6 das amostras de espuma envelhecidas a 90 °C e 95% de RH por 1 semana. Avaliação dos riscos toxicológicos associados concluída (ver Linha 21).
	12	Envelhecido em laboratório [espuma A]	3 pontos de tempo de envelhecimento	Caracterização química preliminar de acordo com a ISO 18562-4/ISO 10993-18 (não exaustiva) ^b	Aprovado	Todos os compostos detectados apresentaram MOSs > 1,0. Os testes incluíram dispositivos com caixa de ventoinha contendo espuma anteriormente envelhecida por 1, 2 ou 3 semanas a 90 °C e 95% de RH.
	13	Envelhecido em laboratório [Espuma A]	3 testes (2 pontos de tempo de envelhecimento)	ISO 10993-5: Eluição de MEM ISO 10993-10: GPMT,	Eluição MEM: Reprovado/IA GPMT: Aprovado	Negativo para citotoxicidade em condições laboratoriais para para espuma envelhecida a 90°C e 95% de UR durante 4 semanas. A espuma envelhecida às 2 semanas foi negativa para citotoxicidade em laboratório neurológicas. Negativo para sensibilização da pele em condições laboratoriais em todos os pontos de tempo de envelhecimento.

irritação da pele

Pele

pele:
Reprovad
o/IA

Positivo para irritação da pele em condições laboratoriais em todos os pontos de tempo de envelhecimento (2 e 4 semanas a 90 °C e 95% de RH).

Avaliação dos riscos toxicológicos associados concluída (ver **Linha 21**).

Dispositivo	Linha	Categoria do dispositivo	nº de testes/dispositivos testados	Descrição do teste	Resultado	Conclusão(ões) e informações adicionais ^a
	14	Envelhecido em laboratório [Dispositivo inteiro]	12	PM (ISO 18562-2) ^e	Aprovado	MP _{2,5} e MP ₁₀ abaixo dos limites da ISO 18562-2. Os testes incluíram dispositivos com espuma previamente envelhecida por 4, 15, 28, 35, 40 ou 46 dias a 80°C e 75% de umidade relativa.
	15	Envelhecido em laboratório [dispositivo inteiro]	12	MP (ISO 18562-2)	Aprovado	MP _{2,5} e MP ₁₀ abaixo dos limites da ISO 18562-2. O teste incluiu dispositivos com espuma previamente envelhecida por 1, 2, 3, ou 4 semanas a 90°C e 95% de umidade relativa.
Usados						
	16	Usado [Dispositivo inteiro]	5	MP (ISO 18562-2) e COVs (ISO 18562-3)	Aprovado	MP _{2,5} e MP ₁₀ abaixo dos limites da ISO 18562-2. Todos os VOCs detectados apresentaram MOSs > 1,0. Os dispositivos usados foram selecionados com base em diferentes níveis de degradação, com quatro dispositivos apresentando degradação visível. Os particulados emitidos também foram coletados em um filtro; os particulados maiores que 20 µm foram analisados por FTIR. Nenhum particulado foi consistente com a espuma tipo A PE-PUR.
	17	Usado [Dispositivo inteiro]	16	MP (ISO 18562-2)	Aprovado	PM _{2,5} e PM ₁₀ abaixo dos limites ISO 18562-2 para 16 dispositivos. ^f Os particulados emitidos também foram coletados em um filtro; os particulados maiores que 20 µm foram analisados por FTIR. Nenhum particulado foi consistente com a espuma tipo A PE-PUR.

18	Usado [Dispositivo inteiro]	60,847	Inspeção visual ^g	N/A	<ul style="list-style-type: none"> • Dispositivos devolvidos por pacientes passaram por inspeção de degradação visual. • Dos 60.847 dispositivos inspecionados dos EUA e Canadá, 1.105 dispositivos mostraram degradação/redução de volume visuais significativas (~ 2%). • Para os dispositivos não vinculados a uma queixa que foram inspecionados (60.425), aproximadamente 2% (1.087) apresentaram degradação/redução de volume visuais significativas. • Para os dispositivos ligados a uma queixa que foram inspecionados (422), aproximadamente 4% (18) apresentaram degradação/redução de volume visuais significativas. • Dispositivos inspecionados cujos usuários relataram usar ozônio apresentaram 14x mais chance de degradação do que os dispositivos cujos usuários não relataram usar ozônio.
----	-----------------------------------	--------	------------------------------	-----	---

Dispositivo	Linha	Categoria do dispositivo	nº de testes/dispositivos testados	Descrição do teste	Resultado	Conclusão(ões) e informações adicionais ^a
						<ul style="list-style-type: none"> • Para 659 dispositivos inspecionados aleatoriamente, 13 mostraram degradação/redução de volume visuais significativas. Dos 13 dispositivos, 11 foram limpos com ozônio segundo os usuários, enquanto não se sabe se 2 haviam sido limpos com ozônio. • Uma análise de 2.469 dispositivos DreamStation de primeira geração da Europa encontrou um dispositivo com degradação/redução de volume de espuma visuais significativas (1 de 2.469, ou 0,04%), enquanto uma análise de 1.964 dispositivos DreamStation de primeira geração do Japão não encontrou dispositivos com degradação/redução de volume de espuma visuais significativas. • Com a degradação, a espuma torna-se higroscópica (absorve umidade) e pegajosa, perde um volume significativo e ganha densidade à medida que a estrutura se torna um material mais líquido, que pode se acumular na passagem de ar do dispositivo (tanto na cavidade em direção à ventoinha quanto na própria ventoinha). • Existe um maior risco de degradação em dispositivos que foram mais usados. No entanto, os dados até o momento sugerem que não há uma correlação direta que indicaria ocorrência de degradação após certo tempo de uso do dispositivo.
Experimentos combinados de dispositivos Novos, Envelhecidos em laboratório e Usados						
						<p>MP₃ e MP₁₀ abaixo dos limiares da ISO 18562-2 para todos os 116 dispositivos testados (41x Novos e 75x Usados).</p> <p>MP₃ e MP₁₀ de dispositivos Usados com degradação (8 dispositivos totais) não foram estatisticamente diferentes dos MP₃ e MP₁₀ de dispositivos Usados sem degradação (67 dispositivos), sugerindo que a degradação não contribuiu para níveis elevados apreciáveis de partículas respiráveis nos dispositivos testados.</p> <p>Quando os dispositivos foram classificados com base na limpeza, a média de contagens de particulados em dispositivos classificados como "sujos" foram significativamente maiores do que aqueles classificados como "limpos".ⁱ</p> <p>^o de dispositivos DS1 Novos</p>
	19	Usado [dispositivo inteiro] c/ Novo [dispositivo inteiro] para comparação	75 (Usado) 41 (Novo)	Testes de material particulado (MP) em geral de acordo com a ISO 18562-2 ^h	Aprovado	

Dispositivo	Linha	Categoria do dispositivo	nº de testes/dispositivos testados	Descrição do teste	Resultado	Conclusão(ões) e informações adicionais ^a
						para dispositivos Usados com e sem degradação não apresentaram diferença estatisticamente significativa na distribuição de probabilidade.
	20	Novo; ozônio exposto [dispositivo inteiro]	115 total 3 Novos 84 com uso simulado e exposição ao ozônio 28 com uso simulado, mas sem exposição ao ozônio	<p>O uso simulado foi realizado ligando um DS1 por 1 hora, desligando e, em seguida, expondo ao ozônio de acordo com as instruções do fabricante. Isso foi considerado um ciclo. O processo foi repetido (ligar um dispositivo DS1, desligar e expor ao ozônio) por até 500 ciclos.</p> <p>Para um controle, os dispositivos DS1 foram ligados por 1 hora, desligados e, em seguida, mantidos desligados durante o período em que os outros dispositivos foram expostos ao ozônio. Este foi considerado um ciclo para os dispositivos de controle.</p> <p>Os testes incluíram inspeção visual, pH, condutividade, FTIR, testes de MP (ISO 18562-2) e testes de COV (ISO 18562-3)</p>	O ozônio induz a degradação e a produção de DEG	<p>Diferenças na espuma entre os dispositivos expostos ao ozônio e aqueles não expostos ao ozônio foram detectáveis pelos testes de pH, condutividade e FTIR. Não foi observado MP acima dos limites da ISO 18562-2 para todas as amostras testadas (28 dispositivos com uso simulado e exposição ao ozônio e 14 dispositivos com uso simulado e sem exposição ao ozônio).</p> <p>A degradação visual ocorreu em dispositivos expostos ao ozônio entre 150-300 ciclos de uso simulado/exposição ao ozônio. Em 200 ciclos de uso simulado e exposição ao ozônio, os níveis de DEG foram mensuráveis pela primeira vez pelos testes ISO 18562-3.</p> <p>Para todas as amostras de controle (ou seja, sem exposição ao ozônio): não foi observada degradação visual.</p> <p>Análises adicionais sobre essas amostras estão em andamento.</p>

Dispositivo	Linha	Categoria do dispositivo	nº de testes/dispositivos testados	Descrição do teste	Resultado	Conclusão(ões) e informações adicionais ^a
	21	Usado; Novo; Envelhecido em laboratório [Espuma A]	6 dispositivos Usados [2 com o uso de ozônio relatado pelo usuário, 3 com o uso de ozônio desconhecido e 1 com o uso de ozônio relatado pelo usuário] Novo Envelhecido em laboratório o [Condição 1: 2 semanas a 90°C 95% de UR]; [Condição 2: 4 semanas a 90°C 95% de UR]	Caracterização química por extraíveis e lixiviáveis e avaliação de risco toxicológico: ISO 10993-18 e ISO 10993-17	Aprovado	<p>Não houve detecção de 2,4-TDA não ligado na espuma Usada (6 dispositivos diferentes) até o limite de detecção (<0,2 µg/g).</p> <p>Conclusão primária</p> <p>No geral, as várias linhas de evidência científica demonstram coletivamente que a exposição a partículas de espuma degradada Tipo A em dispositivos DS1 provavelmente não resultará em um dano considerável à saúde dos pacientes.</p>

22	Usado; Novo; Envelhecido em laboratório; [Espuma A]	Diversos	O potencial de formação de IDT como artefato da Cromatografia gasosa - espectrometria de massas (GC-MS) foi investigado. Foi gerada uma curva de calibração de um autêntico padrão de referência 2,4-TDI. A detecção de DDT a partir de extratos de espuma foi detectada em função da temperatura de entrada do GC-MS (180°C, 210°C e 275°C).	Veja as conclusões	Na presença de álcool isopropílico (IPA) ou água, a IDT reage com IPA ou água e não é observada como IDT livre. A IDT foi confirmada como artefato em extratos de PE-PUR tipo A Envelhecidos em laboratório, resultante de temperaturas de entrada de GC-MS de 210°C e acima. Não se espera que a TDI esteja livre e presente dentro de um extrato de amostra de espuma de PE-PUR.
----	--	----------	---	--------------------	---

^a Para relatórios sem cálculo direto de MOS quando a concentração detectada ou a dose calculada foi reconhecida como abaixo do limite tolerável associado considerado equivalente a um MOS > 1,0

^b Coleta de dados analíticos, caracterização química e/ou identificação de COV de 3 dispositivos por ponto de tempo de envelhecimento (total de 9 dispositivos) realizados internamente; avaliação dos riscos toxicológicos utilizando o valor médio da medição triplicada fornecida por um terceiro qualificado.

^c Cada condição de envelhecimento testou uma das três amostras que foram tratadas da seguinte forma antes do envelhecimento: (1) espuma equivalente a de produção não tratada ou (2) exposta ao ozônio ou (3) colocada em forno ventilado a 60 °C por um período de 24 horas antes do envelhecimento.

^d Com relação à citotoxicidade, espumas novas passaram no teste de difusão de ágar e falharam no teste de eluição MEM. A diferença entre esses resultados de citotoxicidade possivelmente se deve aos diferentes aspectos adotados nos processos de ambos os testes. No teste de difusão em ágar, uma amostra de espuma intacta é aplicada diretamente à superfície de ágar com a cultura celular, enquanto no teste de eluição MEM, a amostra de espuma é extraída na solução MEM e, então, apenas o extrato de espuma é testado na cultura celular. De acordo com a norma de citotoxicidade ISO 10993, foi realizada uma avaliação adicional com uma caracterização química e avaliação de risco (ver **Linha 21**).

^e Enquanto a norma ISO18652-2 usa MP_{2,5}, a definição do compartimento de tamanho fixo do OPC foi tal que uma MP₃ é reportada: Tamanhos do compartimento de OPC: 0,3 – 0,5 – 1,0 – 3,0

– 5,0 – 10,0 µm. Para essa análise, a MP₃ é considerada comparável a MP_{2,5}.

^f Em um dispositivo, a MP_{2,5} foi detectada em 14 µg/m³ por 0 -1 h e depois detectado <5 µg/m³ para 1 - 4 h. Análises posteriores indicaram que o perfil de emissões em sua totalidade estaria em conformidade com os limites permitidos da EPA 40 § CFR 50 (base para os limites permitidos da ISO 18562-2:2017). Os limites permitidos de acordo com a ISO 18562-2:2017 são baseados nas Normas Nacionais de Qualidade do Ar Ambiente (NAAQS; [40 CFR § 50.18](#)) da EPA dos EUA. O limite permitido de MP_{2,5} de acordo com a norma ISO 18562-2:2017 para MP_{2,5} é µg/m³ é baseado em um limite médio anual de três anos. A NAAQS também fornece um limite médio de 24 horas de MP_{2,5} de 35 µg/m³.

^g Inspeção visual realizada internamente.

^h O teste foi realizado a 75 LPM, porém o contador óptico de partículas (OPC) apresentou testes a 28,3 LPM, de tal forma que um fator de correção foi aplicado para o fluxo não isocinético e para o efeito de funilização com base no formato do bocal da amostra do OPC. Enquanto a norma ISO18652-2 usa MP_{2,5}, a definição do compartimento de tamanho fixo do OPC foi tal que uma MP₃ foi relatada em vez disso: Tamanhos do compartimento de OPC: 0,3 – 0,5 – 1,0 – 3,0 – 5,0 – 10,0 µm. Para essa análise, a MP₃ é considerada comparável a MP_{2,5}. O dispositivo foi posicionado verticalmente com o fluxo de saída do DS1 acima do bocal afunilado óptico do contador de partículas. Os testes foram realizados internamente.

ⁱ A limpeza não se refere à degradação da espuma. Trata-se de uma observação geral baseada em parte na presença de materiais ambientais na superfície externa do dispositivo, como a localização do filtro de entrada.

Tabela 3. Lista dos resultados de testes para o DreamStation Go

Dispositivo	Linha	Categoria do dispositivo	Nº de testes/dispositivos testados	Descrição do teste	Resultado	Conclusão(ões) e informações adicionais ^a
DreamStation Go (espuma tipo A)	Novo					
	1	Novo [dispositivo inteiro]	1	Avaliação da qualidade do ar interior para COV e MP	Aprovado	Todas as emissões de COV e particulados se encontraram abaixo dos limites estabelecidos. Testes realizados em padrões disponíveis antes da ISO 18562.
	2	Novo [Espuma A] ^e	3 testes	ISO 10993-5: Difusão de ágar ISO 10993-10: GPMT, irritação pele	Aprovado	Negativo para citotoxicidade, sensibilização e irritação da pele em condições laboratoriais
	3	Novo [Espuma A] ^e	6 testes (3 condições de pré-tratamento ^b , 2 laboratórios)	Teste ISO 10993-3 de genotoxicidade: Ames	Aprovado	Negativo para genotoxicidade em condições laboratoriais
	4	Novo [Espuma A] ^e	1	Preliminar química caracterização de acordo com ISO 18562-4/ISO 10993-18 (não exaustivo) ^c	Aprovado	Todos os compostos detectados apresentaram MOSs > 1,0
5	Novo [espuma A] ^e	3 testes	ISO 10993-5: Eluição MEM de acordo com ISO 10993-10: GPMT, irritação da pele	Eluição de MEM: Reprovado/IA GPMT: Aprovado Pele pele: Aprovado	Positivo para citotoxicidade em condições laboratoriais. ^d Negativo para sensibilização da pele em condições laboratoriais. Negativo para irritação da pele em condições neurológicas.	
Envelhecido em laboratório						

Dispositivo	Linha	Categoria do dispositivo	Nº de testes/dispositivos testados	Descrição do teste	Resultado	Conclusão(ões) e informações adicionais ^a
	6	Envelhecido em laboratório [espuma A] ^e	24 testes (4 pontos de tempo de envelhecimento, 3 condições de pré-tratamento ^b , 2 laboratórios)	Teste ISO 10993-3 de genotoxicidade: Ames	Reprovado /IA	Positivo para genotoxicidade em condições laboratoriais para todas as espumas envelhecidas a 90°C e 95% de RH por ≥ 2 semanas e 1/6 das amostras de espuma envelhecidas a 90°C e 95% de RH por 1 semana. Avaliação do risco toxicológico associado em andamento ^f
	7	Envelhecido em laboratório [Espuma A] ^e	3 pontos de tempo de envelhecimento	Preliminar química caracterização de acordo com ISO 18562-4/ISO 10993-18 (não exaustivo) ^d	Aprovado	Todos os compostos detectados apresentaram MOSs > 1,0 Testes dos dispositivos incluídos com a caixa da ventoinha contendo espuma previamente envelhecida por 1 semana, 2 semanas ou 3 semanas a 90°C e 95% de UR.
	8	Envelhecido em laboratório [espuma A] ^e	3 testes (2 pontos de tempo de envelhecimento)	ISO 10993-5: Eluição MEM ISO 10993-10: GPMT, irritação pele	Eluição MEM: Reprovado /IA GPMT: Aprovado Pele pele: Reprovado /IA	Positivo para genotoxicidade em condições laboratoriais para todas as espumas envelhecidas a 90 °C e 95% de RH por 4 semanas. Após 2 semanas, espumas envelhecidas deram negativo para citotoxicidade em condições laboratoriais. Negativo para sensibilização da pele em condições laboratoriais para todos os pontos de tempo de envelhecimento. Positivo para irritação da pele em condições laboratoriais para todos os pontos de tempo de envelhecimento (2 e 4 semanas a 90 °C e 95% de RH). Avaliação do risco toxicológico associado em andamento . ^g

^a Para relatórios sem cálculo direto de MOS quando a concentração detectada ou a dose calculada foi reconhecida como abaixo do limite tolerável associado considerado equivalente a um MOS > 1,0

^b Cada condição de envelhecimento testou uma das três amostras que foram tratadas da seguinte forma antes do envelhecimento: (1) espuma equivalente a de produção não tratada ou (2) exposta ao ozônio ou (3) colocada em forno ventilado a 60°C por um período de 24 horas antes do envelhecimento.

^d Coleta de dados analíticos, caracterização química e/ou identificação de COV realizada internamente; avaliação do risco toxicológico fornecida por terceiros qualificados.

^d Com relação à citotoxicidade, espumas novas passaram no teste de difusão de ágar e falharam no teste de eluição MEM. A diferença entre esses resultados de citotoxicidade possivelmente se deve aos diferentes aspectos adotados nos processos de ambos os testes. No teste de difusão em ágar, uma amostra de espuma intacta é aplicada diretamente à superfície de ágar com a cultura celular, enquanto no teste de eluição MEM, a amostra de espuma é extraída na solução MEM e, então, apenas o extrato de espuma é testado na cultura celular. De acordo com as normas ISO 10993 sobre citotoxicidade, uma nova avaliação está sendo realizada com uma caracterização química e avaliação de risco contínuas.

^e Os testes da espuma tipo A são relatados tanto nesta tabela quanto na Tabela 1.

^f De acordo com a norma ISO 10993-3, um resultado positivo desencadeia uma avaliação de acompanhamento, incluindo a identificação de potenciais fatores de confusão e uma avaliação do peso da evidência para fornecer uma conclusão confirmada sobre os riscos potenciais para o paciente com o uso esperado. Atualmente em andamento.

^g Os testes de eluição MEM ISO 10993, sensibilização da pele e irritação da pele só fornecem indicação de toxicidade potencial e não podem necessariamente ser determinados para avaliar a biocompatibilidade com uma determinada aplicação clínica. Como esses resultados não podem ser independentes de acordo com a norma ISO 10993, uma avaliação de risco toxicológico está sendo realizada para determinar se há um risco considerável para a saúde dos pacientes.

Tabela 4. Lista dos resultados dos testes para o Trilogy

Dispositivo	Linha	Categoria do dispositivo	Nº de testes/dispositivos testados	Descrição do teste	Resultado	Conclusão(ões) e informações adicionais
Trilogy 100/200 (espuma tipo B)	Novo					
	1	[Dispositivo inteiro]	3	Qualidade de ar interior Avaliação de COV e MP	Aprovado	Todas as emissões de VOC e particulados estavam abaixo dos limites estabelecidos. Testes realizados com os padrões disponíveis antes da ISO 18562.
	2	Novo [Espuma B] ^c	3 testes	ISO 10993-5: Teste teste ISO 10993-10: GPMT, irritação da pele	Aprovado	Negativo para citotoxicidade, sensibilização e irritação de pele em condições laboratoriais
	3	Novo [dispositivo inteiro]	3	MP (ISO 18562-2) e COVs (ISO 18562-3)	Aprovado	MP2,5 e MP10 abaixo dos limites da ISO 18562-2. Todos os VOCs detectados apresentaram MOSs > 1,0.
	4	Novo [espuma B] ^b	1 teste	Teste ISO 10993-3 de genotoxicidade: Ames	Reprovado/IA	Positivo para genotoxicidade em condições laboratoriais. Avaliação do risco toxicológico associado em andamento ^d
	5	Novo [espuma B]	3 testes	ISO 10993-5: Teste teste ISO 10993-10: GPMT, irritação da pele	Aprovado	Negativo para citotoxicidade, ^{b,c} sensibilização ^b e irritação de pele ^{b,c} em condições laboratoriais.
	Envelhecido em laboratório					
6	Envelhecido em laboratório [Espuma B] ^b	4 testes (4 condições de envelhecimento)	Teste de genotoxicidade ISO 10993-3: Ames	Reprovado/IA	Positivo para genotoxicidade em condições condições para espuma envelhecida a 80°C e 75% de UR por 1, 2, 3 e 4 semanas. Avaliação do risco toxicológico associado em andamento . ^d	
7	Envelhecido em laboratório [Espuma B] ^b	4 testes (4 condições de envelhecimento)	ISO 10993-5: Eluição MEM ISO 10993-10: GPMT, irritação da pele	Eluição MEM: Reprovado/IA GPMT: Aprovado	Positivo para citotoxicidade em condições laboratoriais para espuma envelhecida a 80°C e 75% de UR por 1 e 3 semanas. Após 2 e 4 semanas, espumas envelhecidas deram negativo para citotoxicidade em condições laboratoriais. Negativo para sensibilização da pele em condições laboratoriais para todos os pontos de tempo de envelhecimento. Negativo para sensibilização da pele em condições	

Pele
pele:
Aprovado

laboratoriais para todos os pontos de tempo de
envelhecimento.
Avaliação do risco toxicológico associado em
andamento.^e

Experimentos combinados de dispositivos Novos, Envelhecidos em laboratório e Usados					
8	Novo, Envelhecido em laboratório e Usado [Espuma B]	4 testes/várias condições	pH, condutividade, FTIR, DSC ^a	N/A	A espuma PE-PUR apresenta degradação mensurável com exposição à alta temperatura e alta umidade. Os testes incluíram espuma previamente envelhecida por 1, 4, 7, 11 ou 14 dias a 90°C e 100% de UR, bem como 2 espumas Usadas/devolvidas mediante reclamação de clientes

^a Coleta de dados analíticos realizada internamente.

^b Espuma Tipo B sem adesivo

^c Espuma Tipo B com adesivo

^d De acordo com a norma ISO 10993-3, um resultado positivo desencadeia uma avaliação de acompanhamento, incluindo a identificação de potenciais fatores de confusão e uma avaliação do peso da evidência para fornecer uma conclusão comprovada sobre os riscos potenciais para o paciente com o uso esperado. Atualmente em andamento.

^e Os testes de eluição MEM, sensibilização da pele e irritação da pele ISO 10993 só fornecem indicação de toxicidade potencial e não podem necessariamente ser determinados para avaliar a biocompatibilidade com uma determinada aplicação clínica. Como esses resultados não podem ser independentes de acordo com a norma ISO 10993, uma avaliação de risco toxicológico está sendo realizada para determinar se há um risco considerável para a saúde dos pacientes.

Tabela 5. Lista dos resultados dos testes em BiPAP A30/A40/V30 e OmniLab

Dispositivo	Linha	Categoria do dispositivo	Nº de testes/dispositivos testados	Descrição do teste	Resultado	Conclusão(ões) e informações adicionais ^a
BiPAP A30/A40/V30; OmniLab (tipos de espuma A e B)	Novo					
	1	Novo [dispositivo inteiro]	1	Avaliação da qualidade do ar interior para COV e	Aprovado	Todas as emissões de COV e particulados se encontraram abaixo dos limites estabelecidos. Testes realizados de acordo com as normas disponíveis antes da ISO 18562.
		Novo [dispositivo inteiro]	3	MP (ISO 18562-2)	Aprovado	MP2,5 e MP10 abaixo dos limites da ISO 18562-2.
	2	Novo [espuma A] ^f	3 testes	ISO 10993-5: Difusão de ágar ISO 10993-10: GPMT, irritação da pele	Aprovado	Negativo para citotoxicidade, sensibilização e irritação da pele em condições laboratoriais
	3	Novo [espuma B] ^f	3 testes	ISO 10993-5: Teste de eluição ISO 10993-10: GPMT, irritação da pele	Aprovado	Negativo para citotoxicidade, sensibilização e irritação da pele em condições laboratoriais
	4	Novo [espuma A] ^f	6 testes (3 condições de pré-tratamento ^b , 2 laboratórios)	Teste ISO 10993-3 de genotoxicidade: Ames	Aprovado	Negativo para genotoxicidade em condições laboratoriais
	5	Novo [espuma A] ^f	1	Caracterização química preliminar de acordo com a ISO 18562-4/ISO 10993-18 (não exaustivo) ^e	Aprovado	Todos os compostos detectados apresentaram MOSs > 1,0
6	Novo [Dispositivo inteiro]	1	COVs (ISO 18562-3)	Aprovado	Todos os COVs detectados apresentaram MOSs > 1,0 ^h	
7	Novo [espuma A] ^f	3 testes	ISO 10993-5: Eluição MEM ISO 10993-10: GPMT, irritação da pele	Eluição MEM: Reprovado/IA GPMT: Aprovado	Positivo para citotoxicidade em condições laboratoriais. ^c Negativo para sensibilização da pele em condições laboratoriais. Negativo para irritação da pele em condições laboratoriais.	

Dispositivo	Linha	Categoria do dispositivo	N° de Testes/dispositivos testados	Descrição do teste	Resultado	Conclusão(ões) e informações adicionais ^a
					Pele pele: Aprovado	
	8	Novo [espuma B] ^f	1 teste	Teste ISO 10993-3 de genotoxicidade: Ames	Reprovado/IA	Positivo para genotoxicidade em condições laboratoriais. Avaliação do risco toxicológico associado em andamento ^d
Envelhecido em laboratório						
	9	Envelhecido em laboratório [Espuma A] ^f	24 testes (4 pontos de tempo de pontos no tempo, 3 pré-tratamento associadas ^b , 2 laboratórios)	Teste de genotoxicidade ISO 10993-3: Ames	Reprovado/IA	Positivo para genotoxicidade em condições laboratoriais para todos os espuma envelhecida a 90°C e 95% de UR por ≥2 semanas e 1/6 de amostras de espuma envelhecidas a 90°C e 95% de UR por 1 semana. Condições avaliação de risco toxicológico em andamento ^d
	10	Envelhecida em laboratório [espuma A] ^f	3 pontos de tempo de envelhecimento	Caracterização química preliminar de acordo com a ISO 18562-4/ISO 10993-18 (não exaustivo) ^e	Aprovado	Todos os compostos detectados apresentaram MOSs > 1,0 Os testes incluíram dispositivos com caixa de ventoinha contendo espuma anteriormente envelhecida por 1, 2 ou 3 semanas a 90 °C e 95% de RH.
	11	Envelhecido em laboratório [Espuma A] ^f	3 testes (2 pontos de tempo de envelhecimento)	ISO 10993-5: Eluição de MEM ISO 10993-10: GPMT, irritação da pele	Eluição de MEM: Reprovado/IA GPMT: Aprovado Pele pele: Reprovado/IA	Positivo para citotoxicidade em condições laboratoriais para espuma envelhecida a 90 °C e 95% de RH durante 4 semanas. Espumas envelhecidas com 2 semanas foram negativas para genotoxicidade em condições laboratoriais Negativo para sensibilização da pele em condições laboratoriais em todos os pontos de tempo de envelhecimento. Positivo para irritação da pele em condições laboratoriais em todos os pontos de tempo de envelhecimento (2 e 4 semanas a 90 °C e 95% de RH). Avaliação do risco toxicológico associado em andamento ^g
	12	Envelhecido em laboratório [espuma B] ^f	4 testes (4 condições de envelhecimento)	Teste ISO 10993-3 de genotoxicidade: Ames	Reprovado/IA	Positivo para genotoxicidade em condições laboratoriais para espuma envelhecida a 80 °C e t5% de UR por 4 semanas. Avaliação de risco toxicológico associado em andamento ^d

13	Envelhecido em laboratório [Espuma B] ^f	4 testes (4 condições de envelhecimento)	ISO 10993-5: Eluição MEM ISO 10993-10: GPMT, irritação da pele	Eluição de MEM: Reprovação/IA GPMT: Aprovado	Positivo para citotoxicidade em condições laboratoriais para espuma envelhecida a 80°C e 75% de UR por 1 e 3 semanas. Espuma envelhecida a 2 semanas foi negativa para citotoxicidade em laboratório neurológicas. Negativo para sensibilização da pele em condições laboratoriais em todos os pontos de tempo de _____ envelhecimento.
----	--	--	---	---	--

Dispositivo	Linha	Categoria do dispositivo	N° de Testes/dispositivos testados	Descrição do teste	Resultado	Conclusão(ões) e informações adicionais ^a
					Irritação da pele: Aprovado	Negativo para irritação da pele em condições laboratoriais em todos os pontos de tempo de envelhecimento. Avaliação do risco toxicológico associado em andamento ^g
Usados						
	14	Usados [Dispositivo inteiro]	3	COVs (ISO 18562-3)	Aprovado	Todos os COVs detectados apresentaram MOSs > 1,0 ^h
Experimentos combinados de dispositivos Novos, Envelhecidos em laboratório e Usados						
	15	Novo, Envelhecido em laboratório e Usado [Espuma B] ^f	4 testes/várias condições	pH, condutividade, FTIR, DSC ^e	N/A	A espuma PE-PUR apresenta degradação mensurável com exposição à alta temperatura e alta umidade. Os testes incluíram espuma previamente envelhecida por 1, 4, 7, 11 ou 14 dias a 90°C e 100% de UR, bem como 2 espumas usadas/devolvidas com reclamação do cliente

^a Para relatórios sem cálculo direto de MOS quando a concentração detectada ou a dose calculada foi reconhecida como abaixo do limite tolerável associado considerado equivalente a um MOS > 1,0

^b Cada condição de envelhecimento testou uma das três amostras que foram tratadas da seguinte forma antes do envelhecimento: (1) espuma equivalente a de produção não tratada ou (2) exposta ao ozônio ou (3) colocada em forno ventilado a 60°C por um período de 24 horas antes do envelhecimento.

^c Com relação à citotoxicidade, espumas Novas passaram no teste de difusão de ágar e falharam no teste de eluição MEM. A diferença entre esses resultados de citotoxicidade possivelmente se deve aos diferentes aspectos adotados nos processos de ambos os testes. No teste de difusão em ágar, uma amostra de espuma intacta é aplicada diretamente à superfície de ágar com a cultura celular, enquanto no teste de eluição MEM, a amostra de espuma é extraída na solução MEM e, então, apenas o extrato de espuma é testado na cultura celular. De acordo com as normas ISO 10993 sobre citotoxicidade, uma nova avaliação está sendo realizada com uma caracterização química contínua e avaliação de risco.

^d De acordo com a norma ISO 10993-3, um resultado positivo desencadeia uma avaliação de acompanhamento, incluindo a identificação de potenciais fatores de confusão e uma avaliação do peso da evidência para fornecer uma conclusão comprovada sobre os riscos potenciais para o paciente com o uso esperado. **Atualmente em andamento.**

^e Coleta de dados analíticos, caracterização química e/ou identificação de COV realizada internamente; avaliação do risco toxicológico fornecida por terceiros qualificados.

^f Os testes em espuma tipo A e B relatados nesta tabela também estão relatados nas Tabelas 2 e 4, respectivamente.

^g Os testes de eluição MEM ISO 10993, sensibilização da pele e irritação da pele só fornecem indicação de toxicidade potencial e não podem necessariamente ser determinados para avaliar a biocompatibilidade com uma determinada aplicação clínica. Como esses resultados não podem ser independentes de acordo com a norma ISO 10993, uma avaliação de risco toxicológico está sendo realizada para determinar se há um risco considerável para a saúde dos pacientes.

^h Dispositivos OmniLab foram usados com uma duração de teste selecionada de 16 horas com base na duração do uso do dispositivo.

ⁱ Coleta de dados analíticos realizada internamente.

Tabela 6. Lista dos resultados dos testes em dispositivos SystemOne, Dorma, REMstar, C-series BiPAP

Dispositivo	Linha	Categoria do dispositivo	Nº de testes/dispositivos testados	Descrição do teste	Resultado	Conclusão(ões) e informações adicionais ^a
SystemOne; Dorma; REMstar; C-series BiPAP (espuma tipo A)	Novo					
	1	Novo [dispositivo inteiro]	1	Avaliação da qualidade do ar interior para COV e MP	Aprovado	Todas as emissões de COV e particulados se encontraram abaixo dos limites estabelecidos. Testes realizados com os padrões disponíveis antes da ISO 18562.
		Novo [Dispositivo inteiro]	3	MP (ISO 18562-2)	Aprovado	MP2,5 e MP10 abaixo dos limites da ISO 18562-2.
	2	Novo [Espuma A] _e	3 testes	ISO 10993-5: Difusão de ágar ISO 10993-10: GPMT, irritação da pele	Aprovado	Negativo para citotoxicidade, sensibilização e irritação da pele em condições laboratoriais
	3	Novo [Espuma A] _e	6 testes (3 condições de pré-tratamento ^b , 2 laboratórios)	Teste ISO 10993-3 de genotoxicidade: Ames	Aprovado	Negativo para genotoxicidade em condições laboratoriais
	4	Novo [espuma A] _e	1	Caracterização química preliminar de acordo com a ISO 18562-4/ISO 10993-18 (não exaustivo) ^c	Aprovado	Todos os compostos detectados apresentaram MOSs > 1,0
	5	Novo [espuma A] _e	3 testes	ISO 10993-5: Eluição de MEM de acordo com ISO 10993-10: GPMT, irritação da pele	Eluição MEM: Reprovado/IA GPMT: Aprovado Irritação da pele: Aprovado	Positivo para citotoxicidade em condições laboratoriais. ^d Negativo para sensibilização da pele em condições laboratoriais. Negativo para irritação da pele em condições laboratoriais.
Envelhecimento em laboratório						

Dispositivo	Linha	Categoria do dispositivo	Nº de testes/dispositivos testados	Descrição do teste	Resultado	Conclusão(ões) e informações adicionais ^a
	6	Envelhecido em laboratório [espuma A] ^e	24 testes (4 pontos de tempo de envelhecimento, 3 condições de pré-tratamento ^b , 2 laboratórios)	Teste ISO 10993-3 de genotoxicidade: Ames	Reprovado/IA	Positivo para genotoxicidade em condições laboratoriais para todas as espumas envelhecidas a 90°C e 95% de RH por ≥ 2 semanas e 1/6 das amostras de espuma envelhecidas a 90°C e 95% de RH por 1 semana. Avaliação do risco toxicológico associado em andamento ^f
	7	Envelhecido em laboratório [Espuma A] ^e	3 pontos de tempo de envelhecimento	Preliminar química caracterização de acordo com ISO 18562-4/ISO 10993-18 (não exaustivo) ^d	Aprovado	Todos os compostos detectados apresentaram MOSs > 1,0. Os testes incluíram dispositivos com caixa da ventoinha contendo espuma previamente envelhecida por 1 semana, 2 semanas ou 3 semanas a 90°C e 95% de UR.
	8	Envelhecido em laboratório [Espuma A] ^e	3 testes (2 pontos de tempo de envelhecimento)	ISO 10993-5: Eluição MEM ISO 10993-10: GPMT, irritação da pele	Eluição MEM: Reprovado/IA GPMT: Aprovado Pele pele: Reprovado/IA	Negativo para genotoxicidade em condições laboratoriais para espuma envelhecida a 90 °C e 95% de RH durante 4 semanas. Espuma: envelhecida por 2 semanas foi negativa para citotoxicidade de acordo com a condições laboratoriais. Negativo para sensibilização da pele em condições laboratoriais para todos os pontos de tempo de envelhecimento. Positivo para irritação da pele em condições laboratoriais para todos os pontos de tempo de envelhecimento (2 e 4 semanas a 90 °C e 95% RH). Avaliação do risco toxicológico associado em andamento
	9	Envelhecido em laboratório [dispositivo inteiro]	20 dispositivos (7 pontos de tempo de envelhecimento)	MP (ISO 18562-2)	Aprovado	MP _{2,5} e MP ₁₀ abaixo dos limiares da ISO 18562-2. Os testes incluíram dispositivos com espuma previamente envelhecida por 11 (2 dispositivos), 21 (3 dispositivos), 28 (3 dispositivos), 35 (3 dispositivos), 42 (3 dispositivos), 49 (3 dispositivos) e 56 dias (3 dispositivos) a 80°C e 75% de umidade relativa.
Usados						

10	Usado [Dispositivo inteiro]	7 dispositivos	MP (ISO 18562-2)	Aprovado	MP2,5 e MP10 abaixo dos limites da ISO 18562-2.
----	--------------------------------	----------------	------------------	----------	---

^a Para relatórios sem cálculo direto de MOS quando a concentração detectada ou a dose calculada foi reconhecida como abaixo do limite tolerável associado considerado equivalente a um MOS > 1,0

^b Cada condição de envelhecimento testou uma das três amostras que foram tratadas da seguinte forma antes do envelhecimento: (1) espuma equivalente a de produção não tratada ou (2) exposta ao ozônio ou (3) colocada em forno ventilado a 60°C por um período de 24 horas antes do envelhecimento.

^d Coleta de dados analíticos, caracterização química e/ou identificação de COV realizada internamente; avaliação do risco toxicológico fornecida por terceiros qualificados.

^d Com relação à citotoxicidade, espumas novas passaram no teste de difusão de ágar e falharam no teste de eluição MEM. A diferença entre esses resultados de citotoxicidade possivelmente se deve aos diferentes aspectos adotados nos processos de ambos os testes. No teste de difusão em ágar, uma amostra de espuma intacta é aplicada diretamente à superfície de ágar com a cultura celular, enquanto no teste de eluição MEM, a amostra de espuma é extraída na solução MEM e, então, apenas o extrato de espuma é testado na cultura celular. De acordo com as normas ISO 10993 sobre citotoxicidade, uma nova avaliação está sendo realizada com uma caracterização química e avaliação de risco contínuas.

^e Os testes da espuma tipo A são relatados tanto nesta tabela quanto na Tabela 1.

^f De acordo com a norma ISO 10993-3, um resultado positivo desencadeia uma avaliação de acompanhamento, incluindo a identificação de potenciais fatores de confusão e uma avaliação do peso da evidência para fornecer uma conclusão confirmada sobre os riscos potenciais para o paciente com o uso esperado. Atualmente em andamento.

^g Os testes de eluição de MEM de acordo com a ISO 10993, sensibilização da pele e irritação da pele são usados para identificar o risco de triagem, e não determinam o potencial de risco para pacientes através das rotas relevantes de exposição. Uma avaliação de risco toxicológico está sendo conduzida para determinar se há um risco de saúde considerável para os pacientes.

Tabela 7. Tipo de espuma para redução de som por dispositivo

Dispositivos agrupados por design de caminho de ar do dispositivo	Tipo de espuma	Material da espuma	Densidade de espuma (g/mL)	Percentual de dispositivos registrados
Dreamstation CPAP, BiPAP, AutoPAP Dreamstation ASV Dreamstation ST, AVAPS E30	A	PE-PUR	0.06	68%
DreamStation GO (CPAP, AutoCPAP)	A	PE-PUR	0.06	1%
SystemOne 60-Series SystemOne 50-series SystemOne ASV4 C-series S/T, AVAPS Dorma 400, 500 CPAP, Auto CPAP (não comercializado nos EUA)	A	PE-PUR	0.06	26%
Trilogy 100 Trilogy 200 Garbin Plus, Aeris, Ventilador LifeVent (não comercializado nos EUA)	B	PE-PUR	0.03	3%
Ventilador A-Series BiPAP V30 automático BiPAP Hybrid A30 Série A (não comercializado nos EUA) A-Series BiPAP A30 (não comercializado nos EUA) A-Series BiPAP A40 (não comercializado nos EUA) OmniLab Advanced Plus	A e B	PE-PUR para ambas	0.06 0.03	2%

A quantidade total de espuma nos dispositivos varia de 1 g a 10 g, dependendo do design e configuração da passagem do ar do dispositivo. Conforme indicado na **Tabela 7** acima, existem dois tipos principais de espuma PE-PUR usadas nos dispositivos incluídos no recall – referidas como "Tipo A" e "Tipo B". As diferenças conhecidas

entre as espumas tipo A e tipo B são que a espuma tipo B pode ser usada com um adesivo acrílico sensível à pressão, tem uma densidade menor, tem uma espessura diferente e também contém um aditivo para reduzir o risco de inflamabilidade.

Tabela 8. Siglas e abreviações

IA	Informações adicionais
°C	Celsius
CFR	Code of Federal Regulations (Código de Regulamentos Federais)
DD	Diazeno de dimetil
DSC	Differential Scanning Calorimetry (Calorimetria de varredura diferencial)
EPA	U.S. Environmental Protection Agency (Agência de Proteção Ambiental dos EUA)
FDA	U.S. Food and Drug Administration (Agência para Alimentos e Medicamentos dos EUA)
FTIR	Fourier Transform Infrared Spectroscopy (Espectrometria no infravermelho por transformada de Fourier)
GC-MS	Cromatografia gasosa-espectrometria de massa
GPMT	Guinea Pig Maximization Test (Teste de maximização em cobaias)
HHE	Health Hazard Evaluation (Avaliação do risco de saúde)
<i>In vitro</i>	Estudos experimentais realizados com material biológico, por exemplo, células em um tubo de ensaio, fora do corpo
<i>In vivo</i>	Estudos experimentais realizados em modelo animal
ISO	International Organization for Standardization (Organização internacional para padronização)
MOS	Margin of Safety (Margem de segurança)
PE-PUR	Poliéster-poliuretano
Estabilizador de fenol	Fenol, 2,6-bis (1,1-dimetiletil)-4-(1-metilpropil) MP Material particulado
MP _{2,5}	Material particulado com diâmetro de até 2,5 micrômetros
MP ₁₀	Material particulado com um diâmetro de até 10 micrômetros
RH	Relative Humidity (Umidade relativa)
VOC	Volatile Organic Compounds (Compostos orgânicos voláteis)
Sem	Semanas
Mem	Meio essencial mínimo
GPMT	Teste de maximização em cobaias
µg/m ³	Microgramas por metro cúbico
L/min	Litros por minuto