

**Marisa Coelho Adati**

**PRODUTOS HEMODERIVADOS NO CONTEXTO DA VIGILÂNCIA  
SANITÁRIA**

**PPGVS/INCQS**

**FIOCRUZ**

**2006**

**PRODUTOS HEMODERIVADOS NO CONTEXTO DA VIGILÂNCIA  
SANITÁRIA**

**Marisa Coelho Adati**

**Programa de Pós-Graduação em Vigilância Sanitária  
Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde  
Fundação Oswaldo Cruz.**

**Orientador:**

**Prof. Dr. André L. Gemal**

Rio de Janeiro

2006

## PRODUTOS HEMODERIVADOS NO CONTEXTO DA VIGILÂNCIA SANITÁRIA

**Marisa Coelho Adati**

Dissertação submetida à Comissão Examinadora composta pelos docentes do Programa de Pós-Graduação em Vigilância Sanitária do Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde da Fundação Oswaldo Cruz e por professores convidados de outras instituições, como parte dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre.

Aprovado:

Prof. \_\_\_\_\_ FIOCRUZ/MS

Profa. \_\_\_\_\_ ANVISA/MS

Prof. \_\_\_\_\_ INCQS/FIOCRUZ/MS

Orientador: \_\_\_\_\_

Rio de Janeiro

2006

Adati, Marisa Coelho

Produtos Hemoderivados no contexto da Vigilância Sanitária/ Marisa Coelho Adati. Rio de Janeiro: INCQS/ FIOCRUZ, 2006.

xviii, 160 p., il., tab.

Dissertação (Mestrado) / Fundação Oswaldo Cruz, Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, Programa de Pós-Graduação em Vigilância Sanitária, Rio de Janeiro, 2006. Orientador: André L. Gemal.

1. Medicamento. 2. Produtos Hemoderivados. 3. Monitoramento da Qualidade. I. Título.

**Title- Plasma Derivatives Products in Sanitary Surveillance context.**

Aos meus pais, Marcilio Adati e  
Manassés Coelho Adati (*in memorium*),  
pelos valores como honestidade, dedicação,  
compromisso, ética, lealdade, determinação,  
destemor e perseverança.

A minha filha, Maria Olívia,  
pela certeza do recomeçar.

Ora, a fé é a certeza das coisas que se esperam,  
a convicção de fatos que não se vêem.

Hb. 11:1

“Sábio, não é aquele que conhece muitas coisas,  
mas o que conhece coisas úteis”.

Ésquilo, escritor grego. 525-456 AC.

## AGRADECIMENTOS

A Deus pelo privilégio desta conquista, porque tudo posso Nele que me fortalece.

Aos meus pais, Marcílio e Mana (*in memorium*) pelo amor, carinho, crenças, valores e principalmente determinação e paixão para correr atrás dos sonhos.

A minha filha, Maria Olívia pelo amor, compreensão e paciência nos momentos de privação.

Ao Dr. José da Rocha Carneiro, por ter acreditado na existência deste trabalho, quando eu não conseguia visualizá-lo.

Ao Dr. André L. Gemal, meu orientador, por entender e respeitar que além de ser sua aluna, sou uma profissional atuante na área de Vigilância Sanitária.

Aos meus amigos de SEMPRE do INCQS, década de 80, não citarei nomes, pois tenho receio de omitir alguns, pelo carinho e incessante incentivo, para que este trabalho tornasse realidade. Minha eterna gratidão.

Aos meus queridos amigos do Laboratório pelo amor, carinho, convivência pacífica, compreensão, dedicação, PACIÊNCIA e principalmente motivação a não desistir, apesar de todo o trabalho ali executado. Destaco entre todos, Helena e Roberto Borges (seu esposo), sem eles, este trabalho seria visualmente pobre, não contaria com os esquemas e as ilustrações por eles tão bem elaboradas.

Aos meus amigos da ANVISA entre outros, por acreditar que Vigilância Sanitária é uma área do conhecimento pela qual vale a pena **insistir, persistir e se apaixonar**.

Enfim, a todos aqueles que direta ou indiretamente contribuíram para este trabalho, meu Muito Obrigado.

## RESUMO

Este trabalho fundamentou-se na análise dos lotes de medicamentos hemoderivados no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2004. Do Sistema de Gerenciamento de Amostras do INCQS foram selecionados 3.100 lotes de amostras de medicamentos hemoderivados assim distribuídas: 31,6% (n=980) de Albumina Humana; 28,7% (n=890) de Fator VIII; 21,4% (n=662) de Imunoglobulina Humana; 8,3% (n=257) de Fator IX; 7,1% (n=220) de Imunoglobulinas Específicas e 2,9% (n=91) de Complexo Protrombínico. A classe de Imunoglobulinas Específicas compreendeu: Imunoglobulina anti-Rho(D), anti-Hepatite B, antitetânica, anti-rábica e anti-varicela zoster. As amostras foram recebidas para análise oriundas dos seguintes segmentos: apreensões realizadas pelos Estados de Pernambuco, Santa Catarina, Rio de Janeiro e Rio Grande do Sul, Empresas, LACENs, FUNASA e Portos, Aeroportos e Fronteiras de Brasília, Rio de Janeiro e São Paulo. Quanto à modalidade de análise, 92,3% (n=2859) foi representada pela análise controle, 5,9% (n=183) pela análise fiscal, 1,4% (n=44) pela de orientação e 0,4% (n=14) pela análise prévia. Da internalização dos produtos hemoderivados importados 40,0% (n=1243) ocorreu pelo Aeroporto de Brasília, 26,9% (n=835) pelo Aeroporto de São Paulo, 25,2% (n=780) pelo Rio de Janeiro, 0,13% (n=04) por Minas Gerais e 0,07% (n=02) por Amazonas. Dos medicamentos hemoderivados referentes à série histórica estudada 12% (n=03) corresponderam à produção nacional e 88% (n=22) à internacional. Quanto aos detentores de registro dos produtos no país, 20% (n=03) foram nacionais e 80% (n=12) detentores de registro de produtos importados. Dos 15 detentores de registro dos medicamentos hemoderivados recebidos para análise: somente 02(dois) **[A e B]** importaram todos os 06(seis) tipos de medicamentos; 02 (dois) **[C e D]** deles, importaram 05(cinco) tipos de medicamentos, outros 02(dois) **[E e F]** importaram 04(quatro) tipos de medicamentos e os demais **[G a O]** de 03 (três) até 01 (hum) tipo de medicamento. No período de janeiro de 2002 a dezembro de 2004, o plasma nacional foi beneficiado a hemoderivados pelas empresas Octapharma e LFB vencedoras do certame internacional licitatório ocorrido em 2001. Na ocasião, 273 lotes de medicamentos hemoderivados foram beneficiados pela empresa Octapharma e 84 pela empresa LFB. Finalmente, as amostras de medicamentos hemoderivados analisadas, incluídas nessa amostragem, as amostras beneficiadas com matéria-prima nacional, 99,1% obtiveram resultados satisfatórios e 0,9% insatisfatórios. Os resultados insatisfatórios foram: inspeção visual, ensaio de solubilidade, ensaio de estabilidade, ensaio químico, teste de pirogênio e teste de toxicidade inespecífica. Os resultados apresentados implicam em consolidar um sistemático de monitoramento da qualidade, com a finalidade de avaliar a conformidade referente à garantia, eficácia e segurança dos medicamentos hemoderivados, como um instrumento de Vigilância Sanitária.

**PALAVRAS-CHAVE** – Medicamentos Hemoderivados, Monitoramento da Qualidade, Vigilância Sanitária.

## ABSTRACT

This work was based in the plasma derivative products' analysis from January 2000 to December 2004. 3.100 plasma derivative samples were selected from INCQS' "Sistema de Gerenciamento de Amostras" and were distributed as of: 31,6% (n=980) of Human Albumin; 28,7% (n=890) of Factor VIII; 21,4% (n=662) of Human Immunoglobulin; 8,3% (n=257) of Factor IX; 7,1% (n=220) of Specific Immunoglobulins and 2,9% (n=91) of Prothrombin Complex. The specific immunoglobulins classes contained: anti-Rho(D) Immunoglobulin, anti-hepatitis B, antitetanus, anti-rabies and antivaricella-zoster. The samples submitted to analysis came from: apprehension carried out by Pernambuco, Santa Catarina, Rio de Janeiro and Rio Grande do Sul states, Lacens, Funasa and harbours, airports and frontiers of Brasilia, Rio de Janeiro and São Paulo. As type of analysis, 92,3% (n=2859) was represented by control analysis; 5,9% (n=183) by fiscal analysis; 1,4% (n=44) by orientation; 0,4% (n=14) by preliminary analysis. About the internalization of plasma derivative imported products, 40,0% (n=1243) occurred through Brasilia's airport; 26,9% (n=835) through São Paulo's; 25,2% (n=780) through Rio de Janeiro's; 0,13% (n=04) through Minas Gerais's and 0,07% (n=02) through Amazonas's. About the studied historical series of the plasma derivatives products, 12% (n=03) corresponded to national production and 88% (n=22) to international. About the registers detentors in the country, 20% (n=03) were national and 80% (n=12) detain imported products. About the 15 plasma derivatives products detentors in the country, 02 (two) **[A and B]** imported all the 06 (six) plasma derivatives above mentioned; 02 (two) **[C and D]** imported 05 (five) types of medicines; another 02 (two) **[E and F]** imported 04 (four) types of medicines and the others **[G and O]** from 03 (three) to 01 (one) types of medicines. From 2000 to 2004, national plasma was benefited to plasma derivatives from Octapharma and LFB, the winners of the international licitatory process in 2001. By that time, Octapharma and LFB company benefited plasma derivatives products 273 and 84 lots, respectively. Finally, about the plasma derivatives analyzed, included in this quantity the samples was benefited with national raw material, 99,1% were considered satisfactory and 0,9% unsatisfactory. The unsatisfactory results were: view inspection, solubility, stability and chemistry essay, pyrogen test, toxicity test. The results presented, imply in consolidate a systematic quality monitoring permanent with the finality of evaluate the conformity concerning the guarantee, effectiveness safety of the plasma derivates medicines like one of Sanitary Surveillance tools.

Key words – Plasma derivatives, Quality monitoring, Assurance Surveillance.

## LISTAS DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	- Esquema de Doação de Sangue.....	28
Figura 2	- Extrator Manual - Unidade de Sangue Total fracionada a Concentrado de Hemácias na bolsa no sentido vertical e Plasma Humano na bolsa no sentido horizontal.....	29
Figura 3	- Esquema de doação de unidade de sangue total fracionado a plasma humano e sua possível utilização.....	31
Figura 4	- Esquema detalhado da produção de medicamentos hemoderivados.....	44
Figura 5	- Esquema do processo produtivo: Da seleção de doadores até o produto acabado (Medicamentos Hemoderivados).....	50
Figura 6	- Fator VIII e Imunoglobulina beneficiados com plasma nacional.....	76
Figura 7	- Fator VIII - Diferenças nos dizeres da embalagem entre medicamentos hemoderivados beneficiado com plasma nacional e importado.....	77
Figura 8	- Albumina Humana – Plasma nacional e importado.....	78
Gráfico 1	- Distribuição dos medicamentos hemoderivados recebidos para análise. (n= 3100 amostras).....	97
Gráfico 2	- Distribuição das imunoglobulinas específicas. (n= 220 amostras).....	98
Gráfico 3	- Requerentes de análise: GGPAF/ANVISA/MS. (n= 2864 amostras)..	99
Gráfico 4	- Outros requerentes de análise. (n= 236 amostras).....	100
Gráfico 5	- Distribuição das modalidades de análise.....	101
Gráfico 6	- Distribuição dos fabricantes de medicamentos hemoderivados.....	102
Gráfico 7	- Distribuição dos detentores de registro de medicamentos hemoderivados.....	103
Gráfico 8	- Distribuição qualitativa dos detentores de registros e os medicamentos hemoderivados registrados.....	104

Gráfico 9	- Distribuição dos lotes medicamentos hemoderivados beneficiados pela Octapharma e LFB.....	105
Gráfico 10	- Distribuição dos lotes medicamentos hemoderivados beneficiados pelas empresas Octapharma e LFB por tipo de produto.....	106
Gráfico 11	- Distribuição dos lotes medicamentos hemoderivados – plasma nacional e importado.....	108
Gráfico 12	- Distribuição dos resultados satisfatórios e insatisfatórios por modalidade de análise. (n= 3100 amostras).....	110
Gráfico 13	- Albumina Humana (n= 980 lotes)- Distribuição dos resultados satisfatórios e insatisfatórios por modalidade de análise.....	111
Gráfico 14	- Fator VIII (n= 890 lotes)- Distribuição dos resultados satisfatórios e insatisfatórios por modalidade de análise.....	112
Gráfico 15	- Imunoglobulina Humana (n= 662 lotes)- Distribuição dos resultados satisfatórios e insatisfatórios por modalidade de análise.....	113
Gráfico 16	- Fator IX (n= 257 lotes)- Distribuição dos resultados satisfatórios e insatisfatórios por modalidade de análise.....	114
Gráfico 17	- Complexo Protrombínico (n= 91 lotes)- Distribuição dos resultados satisfatórios e insatisfatórios por modalidade de análise.....	115
Gráfico 18	- Imunoglobulinas Específicas (n= 220 lotes)- Distribuição dos resultados satisfatórios e insatisfatórios por modalidade de análise.	116
Gráfico 19	- Distribuição dos lotes de medicamentos hemoderivados por ensaio com resultado insatisfatório.....	119
Gráfico 20	- Distribuição dos tipos de resultados insatisfatórios (n= 09 resultados insatisfatórios).....	120

## LISTAS DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1	- Diferenças entre “Source plasma” - Plasma para Fracionamento e “Recovered plasma”.....	34
Quadro 2	- Diferenças quanto ao tipo de doação e o plasma doado de acordo com a proveniência.....	35
Quadro 3	- Testes sorológicos individuais realizados em unidades de plasma.....	36
Quadro 4	- Plasma para Fracionamento: Diferenças entre os parâmetros legais - Europa e USA.....	38
Quadro 5	- Parâmetros europeus do plasma para transfusão e Plasma para Fracionamento.....	40
Quadro 6	- Critérios descritivos do Plasma para Fracionamento.....	42
Quadro 7	- Métodos de fracionamento por tipo de produto.....	48
Quadro 8	- Procedimentos para segurança viral: Da seleção dos doadores ao medicamento hemoderivado.....	52
Quadro 9	- Algumas características dos vírus potencialmente infectantes.....	54
Quadro 10	- Demonstrativo do tipo de tratamento, vantagens, considerações e monitoramento.....	58
Quadro 11	- Demonstrativo dos diferentes tratamentos de inativação/remoção viral por tipo de produto.....	62
Quadro 12	- Demonstrativo dos tratamentos de inativação e/ou remoção viral e a especificidade técnica.....	68
Quadro 13	- Critérios de aceitabilidade dos ensaios realizados.....	95
Tabela 1	- Amostragem dos lotes de medicamentos hemoderivados recebidos para análise. (n= 3100 amostras).....	84

Tabela 2	- Demonstrativo de imunoglobulinas específicas. (n= 220 amostras).....	85
Tabela 3	- Requerente de análise: GGPAF/ANVISA/MS.....	86
Tabela 4	- Outros requerentes de análise.....	87
Tabela 5	- Modalidade de análise.....	88
Tabela 6	- Fabricantes dos medicamentos hemoderivados analisados. (n= 25 fabricantes).....	89
Tabela 7	- Detentores de registro de medicamentos hemoderivados. (n= 15 detentores).....	90
Tabela 8	- Distribuição dos detentores de registro e os medicamentos hemoderivados registrados no país.....	91
Tabela 9	- Medicamentos hemoderivados beneficiados com plasma nacional.....	92
Tabela 10	- Demonstrativo dos lotes de medicamentos hemoderivados beneficiados com plasma nacional .....	107
Tabela 11	- Avaliação analítica final dos lotes de medicamentos hemoderivados por modalidade de análise.....	109
Tabela 12	- Demonstrativo dos ensaios e resultados insatisfatórios por amostra analisada. (n= 29 resultados).....	117

**LISTAS DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS**

AABB	- American Association of Blood Banks
Ag	- Antígeno
Alb. Hum.	- Albumina Humana
AIDS	- Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
Anti	- Anticorpo
Anti-HCV	- Anticorpos contra o vírus da Hepatite C
Anti-HIV-1	- Anticorpos contra o vírus do HIV-1
Anti-HIV-2	- Anticorpos contra o vírus do HIV-2
Anti-HTLV-I/II	- Anticorpos contra o vírus linfotrópico humano para células T
Anti-HBc	- Anticorpos contra o core da Hepatite B
ANVISA	- Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ARC	- American Red Cross (Cruz Vermelha Americana)
B19	- Parvovírus B19
CFR	- Code of Federal Regulations
CP	- Complexo Protombínico
DEAE	- Dietilaminoetil
FDA	- Food and Drug Administration
FUNASA	- Fundação Nacional de Saúde
FVIII	- Fator VIII
FIX	- Fator IX
GGMED	- Gerência Geral de Medicamentos da ANVISA
GMC	- Grupo Mercado Comum - Mercosul
HAV	- Vírus da Hepatite A
HBsAg	- Antígeno de superfície do vírus da Hepatite B
HBV	- Vírus da Hepatite B
HCV	- Vírus da Hepatite C
HEME	- Radical da molécula de hemoglobina

HIV	- Vírus da imunodeficiência adquirida
Ig	- Imunoglobulina
Ig Esp.	- Imunoglobulinas Específicas
LACEN	- Laboratório de Saúde Pública
LFB	- Laboratoire Français du Fractionnement et des Biotechnologies
Mercosul	- Grupo Mercado Comum
MS	- Ministério da Saúde
p24	- Antígeno do vírus do HIV
SGA	- Sistema de Gerenciamento de Amostras
TGP	- Transaminase glutâmico-pirúvica
UPBIH	- Unidade de Produtos Biológicos e Hemoterápicos
USA	- United States of América
VISA	- Vigilância Sanitária
WFH	- World Federation of Hemophilia
$\leq$	- Inferior ou igual
$\geq$	- Superior ou igual
=	- Igual

## SUMÁRIO

<b>RESUMO</b> .....	viii
<b>ABSTRACT</b> .....	ix
<b>LISTA DE ILUSTRAÇÕES</b> .....	x
<b>LISTA DE QUADROS E TABELAS</b> .....	xii
<b>LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS</b> .....	xiv
<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	19
1.1. Evolução da prática transfusional – uma abordagem.....	22
1.2. Prática transfusional no Brasil.....	23
1.3. Plasma Fresco Congelado.....	32
1.4. Medicamentos hemoderivados.....	42
1.4.1. Processo produtivo – fracionamento - breve abordagem.....	42
1.4.2. Procedimento de fracionamento e/ou purificação de plasma para fracionamento.....	46
1.4.2.1. Método precipitação.....	46
1.4.2.1.1. Método físico.....	46
1.4.2.1.2. Método físico-químico.....	46
1.4.2.2. Método cromatográfico.....	47
1.4.3. Inativação e remoção viral.....	53
1.4.3.1. Pasteurização.....	55
1.4.3.2. pH baixo.....	55
1.4.3.3. Aquecimento a seco.....	55
1.4.3.4. Aquecimento úmido.....	56
1.4.3.5. Tratamento com solvente/detergente.....	56
1.4.3.6. Nanofiltração.....	56
1.5. Medicamentos hemoderivados de interesse para o estudo.....	63
1.5.1. Albumina Humana.....	63
1.5.2. Imunoglobulina Humana Normal e Específica.....	64
1.5.3. Fator VIII.....	65

1.5.4. Fator IX.....	66
1.5.5. Complexo Protrombínico.....	67
1.6. Situação dos medicamentos hemoderivados no Brasil.....	69
1.6.1. Histórico dos medicamentos hemoderivados no país.....	69
1.6.2. Produção nacional de medicamentos hemoderivados.....	71
1.6.3. Conjuntura nacional.....	71
1.6.3.1. Programa Brasileiro de Qualidade e Produtividade.....	74
2. OBJETIVOS.....	79
3. MATERIAL E MÉTODO.....	81
3.1. Material utilizado.....	82
3.2. Metodologia adotada.....	82
3.2.1. Amostragem de medicamentos hemoderivados recebida e analisada frente à legislação vigente.....	82
3.2.2. Requerentes de análise.....	85
3.2.3. Modalidade de análise.....	87
3.2.4. Fabricantes e detentores de registro de medicamentos hemoderivados recebidos para análise.....	89
3.2.5. Detentores de registro e os medicamentos hemoderivados registrados.....	90
3.2.6. Medicamentos hemoderivados beneficiados com plasma nacional.....	92
3.3. Análises realizadas.....	93
3.3.1. Análise documental.....	93
3.3.2. Ensaio pertinentes.....	93
3.3.3. Critérios para aceitabilidade dos ensaios realizados.....	94
4. ANÁLISE DOS DADOS E RESULTADOS.....	96
4.1. Quanto à amostragem recebida e selecionada para análise.....	97
4.2. Quanto aos requerentes de análise.....	99
4.3. Quanto à modalidade de análise.....	101
4.4. Quanto aos fabricantes e detentores de registros de medicamentos hemoderivados.....	102
4.5. Quanto aos detentores de registro dos produtos e os medicamentos hemoderivados registrados.....	104

4.6. Medicamentos hemoderivados beneficiados com plasma nacional.....	105
4.7. Avaliação analítica final dos medicamentos hemoderivados por modalidade de análise.....	109
5. Discussão.....	121
5.1. Da amostragem de medicamentos hemoderivados recebida e para análise.....	122
5.2. Dos requerentes de análise.....	125
5.3. Das modalidades de análise.....	128
5.4. Dos Fabricantes e Detentores de Registros dos medicamentos hemoderivados.....	128
5.5. Dos detentores de registro e medicamentos hemoderivados registrados no país.....	130
5.6. Dos medicamentos hemoderivados beneficiados com plasma nacional.....	131
5.7. Avaliação analítica final dos medicamentos hemoderivados.....	133
6. CONCLUSÃO.....	136
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS E RECOMENDAÇÕES.....	141
7.1. Quanto ao monitoramento dos medicamentos hemoderivados.....	142
7.2. Quanto à pesquisa no Sistema de Gerenciamento de Amostras do INCQS	142
7.3. Quanto à recuperação de Fator VIII em Plasma Fresco Congelado.....	142
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	143
9. BIBLIOGRAFIA CONSULTADA.....	154
10. GLOSSÁRIO.....	156
11. APÊNDICES	

APÊNDICE A - Hemoderivados: monitoramento da qualidade dos produtos utilizados no país.

APÊNDICE B - Um olhar sobre o Direito Sanitário e a Produção de Hemoderivados.

## 12. ANEXOS

ANEXO A - Ofício e Termo de Colheita de Amostras – Distrito Federal.

ANEXO B - Ofício e Termo de Colheita de Amostras – São Paulo.

ANEXO C - Ofício e Termo de Colheita de Amostras – Rio de Janeiro.

## 1. INTRODUÇÃO

---

É de fundamental importância conceituar os hemoderivados, que são um grupo de medicamentos diferenciados dentro da variedade de especialidades farmacêuticas, cujo princípio ativo provém unicamente do plasma humano doado por indivíduo sadio pertencente ao grupo de substâncias denominadas de “biológicas”, ou seja, são produtos fisiologicamente ativos e sempre obtidos de material humano. (JOSIC et al, 1997). Os medicamentos hemoderivados são obtidos a partir do fracionamento do sangue humano, um tecido extremamente complexo composto essencialmente de células e proteínas plasmáticas.

O sangue humano, desde os primórdios da humanidade exerceu um grande fascínio entre os homens, pois está associado ao conceito de direito à vida e está ligado a valores éticos e morais os quais tornam um patrimônio do homem. (CAIRUTAS, 2001). O sangue humano quando coletado em recipientes contendo substâncias anticoagulantes, pode ser separado, por exemplo, por centrifugação, em distintas partes: concentrado de hemácias contendo os elementos celulares e plasma humano que é a parte líquida isenta de elementos celulares. (WHO, 2005).

O Plasma Humano é primordial para a produção de concentrados de fatores da coagulação e imprescindível para pacientes portadores de diferentes coagulopatias. No entanto, para preservar e posteriormente recuperar a fração mais importante para a coagulação sanguínea, dentre outras, o Fator VIII, são necessárias condições especiais e nesse sentido, o plasma humano que preserva o teor de Fator VIII é denominado Plasma Fresco Congelado. (FARRUGIA, 2004).

O Plasma Fresco Congelado é o plasma fracionado a partir de uma unidade de sangue total por centrifugação e totalmente congelado até 8 horas após a coleta, com a finalidade de recuperar o Fator VIII. (BRASIL, 2004; FDA, 2001). Deve ser armazenado à temperatura igual ou inferior a 25°C negativos por até 24 meses e 03 (três) meses a temperatura entre 18°C a 25°C negativos, respectivamente. (COUNCIL OF EUROPE, 2003), caso seja armazenado fora da especificação pertinente, ocasiona perda do Fator VIII, ali existente.

Em síntese, o Plasma Fresco Congelado é a matéria-prima para a produção dos medicamentos hemoderivados, contudo, todo e qualquer medicamento é considerado como uma ferramenta primordial para intervir na evolução da doença, seja por intenção da cura, seja na minimização dos efeitos da doença no corpo humano. (SAID, 2004).

Os medicamentos são uma das mais poderosas formas que a medicina moderna dispõe para o tratamento das doenças. No entanto, assim como podem curar ou aliviar as doenças, também podem propiciar o aparecimento de agravos. (SAID, 2004, apud GANDOLFI, 2002, p.1)

Nesse contexto, o medicamento hemoderivado pode, quando não produzido sob rigoroso controle, transmitir doenças infecto-contagiosas por se tratar de produto produzido de plasma humano. (CPMP, 1996c).

Portanto, abordar a produção e o controle de qualidade dos medicamentos hemoderivados, no contexto da Vigilância Sanitária no Brasil, é uma atribuição deste trabalho. Vigilância Sanitária entendida como um conjunto de medidas adotadas pelas sociedades, e que ao longo do tempo, visam impedir ou diminuir os agravos à saúde da população. (BRASIL, 1988; DALLARI, 1990).

Todo o processo produtivo dos medicamentos hemoderivados, desde a rigorosa seleção dos doadores, passando pelo processo produtivo, armazenamento, distribuição e utilização, necessita de regras definidas para o seu constante monitoramento. Monitoramento este, utilizado como instrumento que a Vigilância Sanitária que dispõe acompanhamento, avaliação e controle de amostras sob seu regime. (SAID, 2004 apud ROUQUAYROL, 2003, p.2)

Dentre os monitoramentos estabelecidos pela Vigilância Sanitária na área de medicamentos hemoderivados destacam-se como instrumentos relevantes: a) inspeção sanitária rotineira aos Serviços de Hemoterapia, com a finalidade de minimizar a contaminação de doenças transmissíveis pelo sangue; b) concessão do registro do

produto; c) inspeção sanitária para verificação do cumprimento das Boas Práticas de Fabricação e d) análises laboratoriais. (SAID, 2004).

Outro instrumento de controle e acompanhamento desses produtos é a promulgação da Resolução RDC nº 46/00 e, conseqüentemente, o monitoramento laboratorial dos hemoderivados nacionais e importados. Este trabalho busca apresentar os dados obtidos do recebimento e análise dos medicamentos hemoderivados, no período de 2000 a 2004, bem como refletir sobre a situação nacional referente a estes produtos e contribuir para a reflexão deste tema no contexto da Vigilância Sanitária.

### **1.1. Evolução da prática transfusional – uma abordagem**

Os primeiros registros históricos do uso do sangue, para fins terapêuticos, datam de 1628, do célebre trabalho de Harvey “Os movimentos de coração e do sangue”, obra em que descreve os antigos relatos da circulação sanguínea assinalando, com isso, o início da medicina com base científica. Este relato descreve pela primeira vez o sangue humano como veículo de princípio ativo, porém a primeira transfusão é atribuída a James Bundell, em 1818, que após realizar com sucesso experimentos em animais, transfundiu sangue em mulheres com hemorragia pós-parto. (CAIRUTAS, 2001).

Apesar do avanço que representava a transfusão sanguínea, no final do século 19, os problemas com a coagulação e outras reações adversas ainda desafiavam os cientistas. Por isso, desenvolveram técnicas cirúrgicas que permitiram a transfusão direta, utilizando a artéria do doador e a veia do receptor a esse tipo de transfusão foi denominada de transfusão braço-a-braço. (CAIRUTAS, 2001).

Muito se pesquisou durante esse período e, em 1900 o imunologista austríaco Karl Landsteiner, verificou que o soro extraído do sangue de um indivíduo, muitas vezes coagulava em contato com o de outro indivíduo. Descobriu com isso, o primeiro e mais importante sistema de grupo sanguíneo existente no corpo humano, o sistema ABO. Esta descoberta apesar de ser importante, não foi o bastante para a prática

transfusional, cujo maior impedimento era a coagulação do sangue ao entrar em contato com o meio exterior. Contudo, uma nova descoberta constituiu um marco decisivo para a evolução da transfusão sanguínea – a utilização de citrato de sódio o qual impedia a coagulação do sangue, favorecendo, com isso, a utilização do sangue total na terapêutica. A utilização do sangue para fins transfusionais, coletado com anticoagulante citrato-dextrose e armazenado sob refrigeração, foi praticada pela primeira vez por Robertson, em 1918, na França. (CAIRUTAS, 2001).

## **1.2. Prática transfusional no Brasil**

No Brasil, a prática transfusional foi iniciada experimentalmente na década de 40, necessitando de diretrizes legais para a sua regulamentação. A partir daí, por iniciativa de um grupo de estudiosos, em 1950 é promulgada a Lei nº 1.075/MS de 27 de março de 1950, que dispõe sobre a doação voluntária de sangue.

Com isso, a partir da década de 50, foi iniciada uma série de portarias, instruções normativas, doutrinas entre outros atos, por meio das Câmaras Técnicas de Hemoterapia, sobre a prática transfusional, culminando com o a Lei nº 7.649/88, sancionada pelo Decreto nº 95.721/88, que tornou obrigatório o cadastro de doadores e a realização de exames laboratoriais, além de proibir a comercialização do sangue e de seus componentes. Apesar de o país possuir uma legislação promulgada, contudo não havia uma fiscalização sistemática aos bancos de sangue, este atualmente denominado de Serviços de Hemoterapia. Este fato favoreceu o aparecimento de doenças infecto-contagiosas transmitidas pelo sangue, principalmente a AIDS. (BRASIL, 1988a, 1988b).

Com o avanço vertiginoso da AIDS, na década de 90, foi promulgada a Portaria nº 1376/93 que impulsionou uma intensa fiscalização aos Serviços de Hemoterapia de todos os Estados. (BRASIL, 1993). Com o início das ações de fiscalização, foi constatado a necessidade de instrumentalizar e uniformizar tais ações, com a finalidade de monitorar e uniformizar os procedimentos adotados naqueles estabelecimentos,

visando à qualidade, segurança e eficácia do produto final; o sangue e seus componentes. (BRASIL, 1995a, 1995b).

Este esforço propiciou a regulamentação do artigo 199 da Constituição Federal, sendo promulgada pela Lei nº 10.205/01 – esta que regulamenta o parágrafo 4º do artigo em pauta, relativo à coleta, processamento, estocagem, distribuição e aplicação do sangue, seus componentes e derivados e estabelece o ordenamento institucional indispensável à execução adequada dessas atividades. (BRASIL, 2001).

De 1997 até o momento, todos os Serviços de Hemoterapia do país são regularmente inspecionados, pelas Vigilâncias Sanitárias Estaduais em conjunto com a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) do Ministério da Saúde (MS), objetivando a redução do risco sanitário dos produtos hemocomponentes (Concentrado de Hemácias, Plasma Fresco Congelado, Concentrado de Plaquetas, entre outros) liberados para consumo. Sendo constatada alguma irregularidade administrativa ou de desvio de qualidade dos produtos, o Serviço de Hemoterapia pode ser infracionado ou interdito com base na Lei nº 6437/77. (BRASIL, 1977b).

Atualmente, está em vigência a Resolução RDC nº 153 de 14 de junho de 2004, legislação esta, consensuada no Grupo Mercado Comum – Mercosul: Regulamento Técnico para os procedimentos hemoterápicos, incluindo a coleta, o processamento, a testagem, o armazenamento, o transporte, o controle de qualidade e o uso do sangue humano, e seus componentes, obtidos do sangue venoso, do cordão umbilical, da placenta e da medula óssea. (Brasil, 2004b).

Segundo a legislação supracitada, as doações de sangue devem ser voluntárias, altruístas e não remuneradas direta ou indiretamente em todas as fases, desde a captação de doadores até a liberação dos hemocomponentes. Os Serviços de Hemoterapia produzem os seguintes hemocomponentes de interesse terapêutico: Concentrado de Hemácias, Plasma Fresco Congelado, Concentrado de Plaquetas, Crioprecipitado, Hemácias lavadas, entre outros produtos. (BRASIL, 2001, 2004b).

O funcionamento de um Serviço de Hemoterapia é constituído de dois grandes fluxos: I - Fluxo do Doador e II - Fluxo do Sangue. (BRASIL, 2004b).

I - Fluxo do Doador - O candidato à doação é gentilmente recebido pelas recepcionistas do serviço, que oferecem uma hidratação caso o doador esteja em jejum, sendo então submetido às seguintes etapas:

a) Cadastro do Doador – o candidato à doação deverá apresentar documento com foto para registro das informações pessoais. Este registro pode ser manual ou informatizado. O não cumprimento deste critério nessa etapa impedirá o procedimento à doação.

b) Triagem Hematológica – etapa em que é realizada a punção digital a fim de verificar se o candidato à doação apresenta níveis de hemoglobina conforme preconizado na legislação, caso apresente resultado inferior ao esperado, será encaminhado para atendimento no serviço competente. Se aprovado será encaminhado à triagem clínica.

c) Triagem Clínica – nessa etapa é realizado o registro manual ou informatizado da saúde e conseqüentemente da aptidão do candidato à doação. A legislação define rígidos critérios de saúde aos candidatos à doação, caso o doador não cumpra algum critério, ele é imediatamente encaminhado para ser atendido no serviço competente. Se apto nesta etapa o candidato à doação é encaminhado à sala de coleta.

d) Coleta de Sangue – nessa área, o doador é recebido pelo “flebotomista” que confere seu nome no cartão de identificação, apresenta o material que será utilizado durante a coleta, enfatizando que é totalmente descartável. Finalmente ocorre à coleta do sangue total em bolsas plásticas para coleta de sangue, além de duas amostras de sangue encaminhadas para realização dos testes sorológicos objetivando a qualificação da amostra, segundo a legislação vigente.

Caso ocorra alguma intercorrência durante a coleta, o médico é imediatamente acionado e o doador atendido. Nessa etapa é oferecido sigilosamente ao doador o direito do voto de auto-exclusão de seu sangue, caso não tenha, sido declarado no momento da triagem clínica, as práticas de risco quanto à doença infecto-contagiosa transmissível pelo sangue.

e) Lanche do Doador – uma vez concluído o processo da doação é oferecido ao doador um lanche a fim de repor as perdas energéticas.

II - Fluxo do Sangue – a unidade de sangue total é encaminhada ao fracionamento e as amostras de sangue enviadas a diferentes laboratórios concomitantemente, para a realização dos ensaios sorológicos e imunohematológicos de controle de qualidade, conforme preconizados na legislação vigente.

a) Laboratório de Sorologia - as amostras coletadas serão analisadas para os seguintes ensaios sorológicos:

- anti-HIV-1/2 - dois ensaios sorológicos de metodologia ou composição antigênica diferente e um ensaio para as demais patologias anti-HTLV-I/II; HBsAg; anti-HBc; anti-HCV; Doença de Chagas e Sífilis.

Esses ensaios são realizados utilizando reagentes registrados na Gerência Geral de Amostras para a Saúde (GGTPS) da ANVISA e dentro do prazo de validade especificado pelo fabricante. Por se tratar de doadores rigorosamente selecionados e, por conseguinte, sadios os resultados sorológicos obtidos, conseqüentemente, deverão ser Não Reagentes. No caso de resultado sorológico discordante, ou seja, Inconclusivo ou Reagente, a unidade de sangue coletada será imediatamente segregada e posteriormente descartada. No entanto a triagem sorológica do doador deverá seguir o algoritmo da doença descrito na legislação pertinente. (BRASIL, 2004b).

b) Laboratório de Imunohematologia do Doador - são realizados os testes imunohematológicos – classificação ABO-Rh direta e reversa e pesquisa de anticorpos irregulares.

c) Fracionamento – a unidade de sangue total é fracionada principalmente em Plasma e Hemocomponentes (Concentrado de Hemácias, Concentrados de Plaquetas, entre outros), conforme os equipamentos específicos para tal fim, estes disponíveis no Serviço de Hemoterapia.

Conforme a legislação, cada produto obtido permanece em quarentena, armazenado em temperatura específica e segregado até liberação para consumo, que ocorrerá somente após a conclusão de todos os ensaios realizados com resultados compatíveis, Não Reagentes. (BRASIL, 2004b).

Todos os registros do cadastro do doador, ensaios sorológicos e imunohematológicos realizados deverão permanecer arquivados por 20 anos, no Serviço de Hemoterapia, a fim de garantir a sua rastreabilidade. (BRASIL, 2004b).

A rigorosa seleção dos doadores e controle sorológico realizado tem por finalidade minimizar o risco de contaminação do hemocomponente por agente transmissor de doença infecto contagiosa. (BRASIL, 2004b) (FIGURA 1).

Figura 1 – Esquema de doação de sangue<sup>1</sup>

A Figura 1 demonstra o esquema da doação bem como o fracionamento da unidade de sangue total coletada em hemocomponentes. Além disso, evidencia o percurso das amostras coletadas para teste: triagem sorológica para doenças transmissíveis pelo sangue e classificação imunohematológica, quarentena e liberação do produto.

<sup>1</sup> Fonte: Hospital Israelita Albert Einstein

Com respeito à aplicabilidade dos hemocomponentes, o Concentrado de Hemácias é o de maior consumo na rede hospitalar, (FIGURA 2) sendo empregado principalmente nas grandes perdas de sangue, como acidentes, cirurgias, entre outras.

Figura 2 – Extrator manual – Unidade de sangue total fracionada: Concentrado de Hemácias na bolsa no sentido vertical e Plasma humano, bolsa no sentido horizontal.



---

A Figura 2 evidencia o plasma humano separado do concentrado de hemácias por meio de centrifugação e posteriormente fracionado utilizando extrator manual.

---

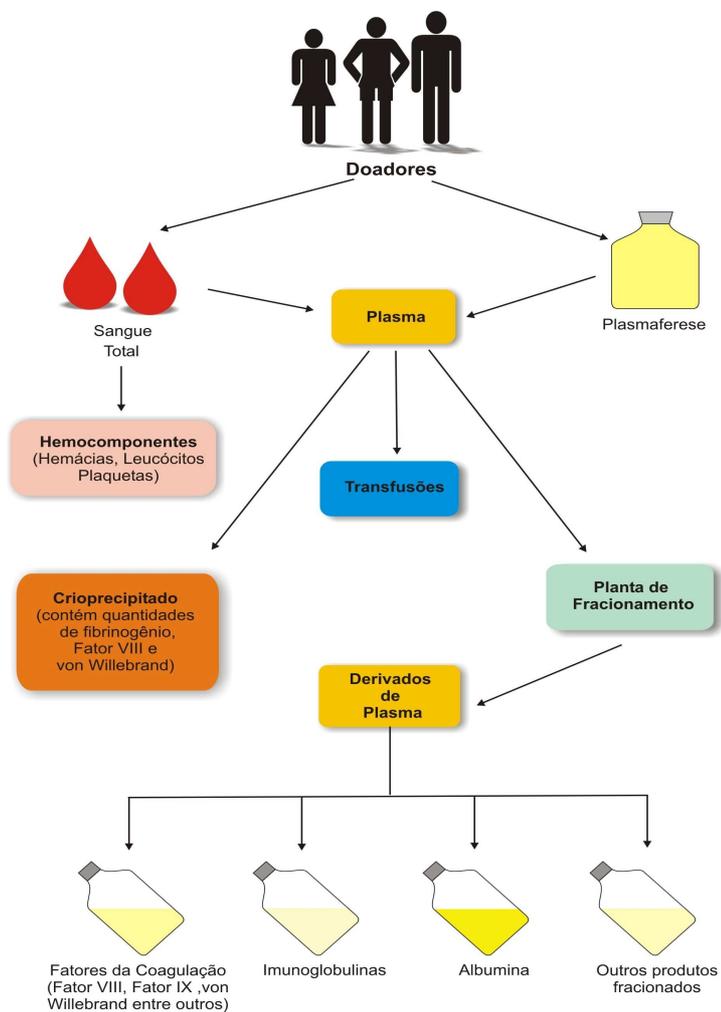
No Brasil, a Lei nº 10205/01 permite somente a coleta da unidade de sangue total que será fracionada a Plasma Humano (FIGURA 3) não permitindo, entretanto, a obtenção do plasma para fins exclusivos de industrialização a medicamentos hemoderivados. O Plasma Humano possui diferentes definições conforme os seguintes parâmetros: i) forma de coleta; ii) tempo entre a coleta do sangue total e o fracionamento a plasma humano e iii) tempo de congelamento.

O Plasma Fresco Congelado (PFC) que, por definição, é o plasma fresco, cujo processo de congelamento se completou no prazo máximo de 8 horas após a coleta, devendo ser

estocado a temperatura não superior a 20°C negativos. Vale ressaltar que este é o plasma de interesse na produção de medicamentos hemoderivados. (BRASIL, 2000).

A utilização terapêutica do Plasma Fresco Congelado é restrita e, este fato, proporciona um excedente do hemocomponente o qual acarreta alguns transtornos aos Serviços de Hemoterapia, como, por exemplo, à manutenção da rede de frio para armazenar tal produto. A solução viável foi o beneficiamento do plasma a medicamentos hemoderivados industrializados. (BRASIL, 2000) (FIGURA 3).

Figura 3 - Esquema de doação de unidade de sangue total fracionado a plasma humano e sua possível utilização. <sup>2</sup>



<sup>2</sup>Fonte: WFH. Facts and Figures, 1997

---

Na Figura 3, observa-se a seleção dos doadores, a coleta do plasma humano por meio do sangue total ou por plasmaférese. O sangue total é coletado e fracionado a hemocomponentes (concentrado de hemácias, leucócitos e plaquetas) e plasma humano. O plasma humano após congelamento pode seguir 03 (três) percursos distintos: i) ser transfundido como tal; ii) ser fracionado a crioprecipitado (que contém o Fator VIII da coagulação) e também ser transfundido ou iii) planta de fracionamento para ser beneficiado a medicamentos hemoderivados como: Albumina Humana, Imunoglobulina Humana, Fator VIII, Fator IX, Complexo Protrombínico, entre outros.

---

### **1.3. Plasma Fresco Congelado**

Segundo a legislação brasileira, o plasma humano é proveniente de doações de unidades de sangue total, de doadores previamente selecionados e testados sorologicamente, centrifugado e fracionado. (BRASIL, 2004b).

O Plasma Fresco Congelado é obtido com duas finalidades: para uso terapêutico ou como matéria-prima para a produção de hemoderivados. Pode ser fracionado a partir da unidade de sangue total e rapidamente congelado, ou então como plasma doado por intermédio de aférese - Plasmaférese. (CFR, 2001). Trata-se de um procedimento automatizado que permite coletar o plasma diretamente do doador e simultaneamente as hemácias retornarem a circulação. É um método que foi eleito para a manutenção da matéria-prima da indústria produtora de hemoderivados, pois permite a coleta de um volume de plasma em torno de 600mL, enquanto que o volume de plasma fracionado do sangue total não deve ser inferior a 170mL. Além disso, permite a redução de tempo entre a coleta e o congelamento favorecendo a preservação do Fator VIII, fator lábil da coagulação. (BRASIL, 2004b).

O Plasma Fresco Congelado é a matéria-prima mais importante para a produção de medicamentos hemoderivados, principalmente os fatores de coagulação por serem extremamente lábeis. Além disso, é o indicador fundamental para o monitoramento dos pontos críticos como manuseio, congelamento e descongelamento do plasma humano. (SWÄRD-NILSSON et al, 2006).

O PFC possui ainda outra denominação de acordo com a sua forma de coleta: quando obtido de doadores de sangue total é denominado “Recovered Plasma” e quando por intermédio de plasmaférese, é denominado “Source Plasma”. (COUNCIL OF EUROPE, 2003). Embora no Brasil a legislação atual permita apenas a coleta do “Recovered Plasma”, nos Estados Unidos e na Europa há a disponibilidade de utilização dos dois tipos de plasma: aquele coletado por meio de sangue total fracionado, “Recovered Plasma” ou o coletado por plasmaférese, “Source Plasma”. O “Source Plasma” possui especificação de acordo com os requisitos de matéria-prima, unicamente para a produção de medicamentos hemoderivados, e é denominado Plasma para Fracionamento. (PHARMACOPÉE EUROPÉENNE, 2002).

Segundo a definição da Farmacopéia Européia (2002), o Plasma para Fracionamento é o plasma preparado por centrifugação ou por plasmaférese, em condições assépticas e sistema fechado, evitando, com isso, a contaminação bacteriana, além disso, congelado rapidamente a 30°C negativos ou temperatura inferior no prazo de 8 horas após a doação. Quando obtido por meio de centrifugação do sangue total, o plasma é denominado de “Recovered Plasma”, congelado rapidamente a 30°C negativos ou temperatura inferior no prazo de 8 horas após a doação.

Nos Estados Unidos praticamente todo o plasma coletado com vistas à produção de hemoderivados é o Plasma para Fracionamento, oriundo de doadores remunerados, diferindo da Europa onde os doadores são altruístas, não remunerados. (FLESLAND et al, 2003; KASPER et al, 2005).

No Brasil, de acordo com a legislação vigente o plasma obtido é o “Recovered Plasma”, embora ambos sejam passíveis de fracionamento a hemoderivados. Portanto, o hemocomponente de interesse na produção de medicamentos hemoderivados é o Plasma Fresco Congelado independente da sua forma de obtenção. (BURNOUF, 2002; KASPER, 2002).

No QUADRO 1 são demonstradas as diferenças entre o “Source Plasma” e o “Recovered Plasma”.

Quadro 1 – Diferenças entre “Source Plasma” - Plasma para Fracionamento e “Recovered Plasma”

“Source Plasma”	“Recovered plasma”
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Obtido por intermédio de máquinas de aférese que separa o plasma e retorna as hemácias para o doador.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Obtido pela centrifugação do sangue total.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Doação de frequência regular.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Doação de frequência limitada.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Usualmente doadores pagos.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Usualmente doadores não pagos.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Serviço regularmente controlado pela indústria produtora de hemoderivados.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Serviço regularmente controlado pela autoridade sanitária.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Doações: EUA – 2 vezes por semana, Europa – 24 vezes ao ano.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Doações de 3 a 4 vezes ao ano.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Período de quarentena – 60 dias (se nesse período o doador apresentar sorologia positiva, esta bolsa de plasma é descartada).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Período de quarentena – comprometido, visto que os doadores de sangue são insuficientes.</li> </ul>

Fonte: Burnouf, 2002.

---

As características entre o "Source Plasma" e o "Recovered Plasma" são: a) "Source Plasma" - i) obtido por meio de plasmaférese; ii) frequência de doação é regular; iii) usualmente os doadores são remunerados, podendo ser não remunerados também; iv) os serviços são monitorados pela empresa produtora dos medicamentos hemoderivados; v) o número de doações nos EUA é de 02 (duas) vezes por semana e na Europa 24 vezes no ano e, vi) quarentena em torno de 60 dias conferindo segurança, caso o doador soroconverta, a bolsa é descartada. b) "Recovered Plasma" - i) obtido por meio de centrifugação do sangue total; ii) frequência de doação é limitada (perda de hemácias); iii) usualmente os doadores são não remunerados; iv) os serviços são monitorados pela autoridade sanitária competente; v) o número de doações é de 3 a 4 vezes no ano e, vi) não é realizada quarentena, pois não há doadores suficientes para suprir a demanda.

---

As diferenças entre o Brasil, Estados Unidos da América e Europa no que diz respeito ao Tipo de Doação e o Tipo de Plasma estão sumarizados no QUADRO 2.

Quadro 2 – Diferenças quanto ao tipo de doação e o plasma doado de acordo com a proveniência.

Proveniência do Plasma	Tipo de Doação	Tipo de Plasma	Remuneração
▪ Brasil	▪ Sangue Total fracionado	▪ "Recovered Plasma"	▪ Não
▪ EUA (Centros de Plasma para Fracionamento)	▪ Plasmaférese	▪ "Source Plasma"	▪ Sim
▪ EUA (Cruz Vermelha Americana)	▪ Sangue Total fracionado	▪ "Recovered Plasma"	▪ Não
▪ Europa	▪ Plasmaférese e Sangue Total fracionado	▪ "Source Plasma" e "Recovered Plasma"	▪ Não

Fonte: Kasper, 2005.

O Quadro 2 evidencia que no Brasil o plasma é oriundo do fracionamento do sangue total, de doadores não remunerados que corresponde ao "Recovered Plasma". Os EUA convivem com os 02 (dois) tipos de plasma: "Source Plasma" procedente de doadores remunerados, coletados por meio de plasmaférese provenientes dos Centros de Plasma para Fracionamento, exclusivos para a produção de medicamentos hemoderivados e os procedentes da Cruz Vermelha Americana, obtidos de forma semelhante ao Brasil. Na Europa, também convive com os 02 (dois) tipos de plasma, contudo, oriundos de doadores não remunerados.

No que diz respeito aos testes sorológicos realizados nos Serviços de Hemoterapia, preconizados pelos diferentes países, apenas o Brasil utiliza o segundo teste para anti-HIV-1/2 e Doença de Chagas (BRASIL, 2004b), e somente os Estados Unidos da América realiza ainda, o teste do antígeno p24 do HIV. O Brasil adota os parâmetros da Farmacopéia Européia para o Plasma para Fracionamento, entretanto, ainda está em discussão à implantação do teste de detecção do ácido nucléico (NAT) pra HIV e HCV na rede pública, devido ao seu alto custo. (BRASIL, 2000) (QUADRO 3).

Quadro 3 – Testes sorológicos individuais realizados em unidades de plasma

Proveniência Da Unidade de Plasma	Testes Sorológicos									
	Anti- HIV- 1/2 (1)	Anti- HIV-1/2 (2)	Anti- HTLV- I/II	HBsAg	Anti- HBc	Anti- HCV	Doença de Chagas	Sífilis	Ag p24 do HIV	TGP
<b>Brasil</b>	<b>Sim</b>	<b>Sim</b>	<b>Sim</b>	<b>Sim</b>	<b>Sim</b>	<b>Sim</b>	<b>Sim</b>	<b>Sim</b>	Não	Não
<b>EUA <sup>3</sup></b>	<b>Sim</b>	Não	Não	<b>Sim</b>	Não	<b>Sim</b>	Não	<b>Sim</b>	Não <sup>4</sup>	<b>Sim</b>
<b>EUA-ARC <sup>5</sup></b>	<b>Sim</b>	Não	<b>Sim</b>	<b>Sim</b>	<b>Sim</b>	<b>Sim</b>	Não	<b>Sim</b>	<b>Sim</b>	<b>Sim</b>
<b>Europa</b>	<b>Sim</b>	Não	<b>Sim</b>	<b>Sim</b>	<b>Sim</b>	<b>Sim</b>	Não	<b>Sim</b>	Não	<b>Sim</b>

Fonte: Brasil, 2004; Kasper, 2005.

---

O Quadro 3 evidencia: o Brasil não realiza a sorologia para antígeno p24 do HIV, mas realiza 2 testes para anti-HIV-1/2 de diferentes composições antigênicas ou diferentes metodologias e não realiza o teste de TGP (transaminase glutâmico-pirúvica), enzima hepática, que não é marcador específico para hepatite viral, no entanto realiza a sorologia para Doença de Chagas porque existem áreas endêmicas no país. Nos EUA, os Centros de Coleta exclusivos para Plasma para Fracionamento realizam a sorologia preconizada na Farmacopéia Européia e Organização Mundial de Saúde que são: anti-HIV-1/2, HBsAg, anti-HCV e Sífilis, ainda incluem o teste de TGP, como adicional, e substituem a sorologia para antígeno p24 do HIV pelo NAT-HIV (teste de amplificação de ácido nucléico para o HIV). Enquanto que a Cruz Vermelha Americana (ARC) realiza a sorologia semelhante a do Brasil com exceção da inclusão do antígeno p24 do HIV obrigatório, desde 1999, nos EUA e é provável que no próximo ano seja obrigatório a realização da sorologia para Doença de Chagas. Na Europa a sorologia é semelhante à realizada no Brasil.

---

Além das diferenças dos requisitos acima mencionados, quanto à realização dos testes sorológicos, aplicáveis ao Plasma para Fracionamento, observam-se ainda divergências entre método de obtenção, temperatura de congelamento e teor de Fator VIII nos parâmetros preconizados nos EUA, Europa e WHO. (FARRUGIA, 2004; WHO, 2005), (QUADRO 4).

---

<sup>3</sup> EUA - Centros coletores exclusivos de Plasma para Fracionamento.

<sup>4</sup> No caso de estar utilizando NAT para HIV, como alternativa.

<sup>5</sup> ARC – American Red Cross – Cruz Vermelha Americana.

Quadro 4 – Plasma para Fracionamento: Diferenças entre os parâmetros legais - Europa e EUA

Parâmetros	Farmacopéia Européia	WHO	Code of Federal Regulations (CFR), FDA
<ul style="list-style-type: none"> <li>Testes Sorológicos.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Anti-HIV, anti-HCV, HbsAg.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Anti-HIV, anti-HCV, HBsAg.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Não menciona.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Teste de ácido nucléico (NAT) em pool.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>HCV em pool homogêneo.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>HCV, HBV, HIV, HAV e/ou B19. (fracionador)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>HIV e HCV – nas doações.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Método de obtenção.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sangue total fracionado e plasmáfêrese.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sangue total fracionado e plasmáfêrese.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Estritamente plasmáfêrese.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Congelamento</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Inferior a 30°C negativos para fatores de coagulação e 20°C negativos para outros produtos.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>20°C negativos ou 30° negativos.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Especifica 20°C negativos para todos os produtos.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Armazenamento</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>20°C negativos, 5°C negativos ≤ 72 horas.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>20°C negativos ou temperatura inferior.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>20°C negativos, 5°C negativos ≤ 72 horas; ≥ +10°C, requer nova rotulagem.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Teor de Fator VIII.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>0,7UI/mL.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>0,7UI/mL.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Não especificado.</li> </ul>

Fonte: Farrugia, 2004; WHO, 2005.

---

O Quadro 4 demonstra que o Plasma para Fracionamento especificado pela Farmacopéia Européia apresenta as seguintes características: i) testes sorológicos para anti-HIV, anti-HCV e HBsAg; ii) teste para amplificação de ácidos nucléicos em pool para Hepatite C (HCV); iii) plasma obtido por fracionamento do sangue total ou por plasmaférese; iv) congelamento inferior a 30°C negativos para os fatores de coagulação e 20°C negativos para outras amostras; v) armazenamento a 20°C negativos e a 5°C negativos por 72 horas e vi) teor de Fator VIII a 0,7UI/mL. Quando especificado pelo Code of Federal Registration/FDA apresenta as seguintes características: i) testes sorológicos convencionais, não mencionam; ii) teste de amplificação de ácidos nucléicos HIV e Hepatite C (HCV) em doações; iii) plasma obtido estritamente por plasmaférese; iv) congelamento a 20°C negativos para outros produtos; v) armazenamento a 20°C negativos, 5°C negativos  $\leq$  72 horas e  $\geq$  +10°C, requer nova rotulagem, não se trata de plasma fresco congelado, pois perdeu o Fator VIII; vi) não especifica o teor de Fator VIII. Quando especificado pela WHO apresenta características semelhantes entre a Farmacopéia Européia e FDA, no entanto o grande diferencial é a recomendação do NAT para HCV, HBV, HIV, HAV e B19, executado pelo fracionador.

---

Além das diferenças acima descritas nos requisitos da Europa, EUA e WHO (FARRUGIA, 2004; WHO, 2005) ainda ocorrem divergências entre os parâmetros europeus preconizados pelo Council of Europe Guide e Pharmacopée Européenne para plasma, quanto ao armazenamento da unidade de sangue total, congelamento do plasma e testes sorológicos. Os dados estão sumarizados no QUADRO 5.

Quadro 5 – Parâmetros europeus do Plasma para Transfusão e Plasma para Fracionamento

<b>Parâmetros</b>	<b>Council of Europe Guide <sup>6</sup> (Plasma para transfusão)</b>	<b>European Pharmacopeia <sup>7</sup> (Plasma para Fracionamento)</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Armazenamento do sangue total</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Preferencialmente inferior a 6 horas; entre <math>\leq 18</math> e 24 horas se mantido entre <math>+20^{\circ}</math> a <math>+24^{\circ}\text{C}</math>.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Para a produção de proteínas lábeis <math>\leq 24</math> horas; para a produção de proteínas não lábeis <math>\leq 72</math> horas.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Congelamento do plasma</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <math>\leq 1</math> hora, a <math>30^{\circ}\text{C}</math> negativos.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Para a produção de proteínas lábeis <math>30^{\circ}\text{C}</math> negativos dentro de 24 horas da coleta; para a produção de proteínas não lábeis <math>20^{\circ}\text{C}</math> negativos.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Testes sorológicos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Todas as unidades individualmente: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ anti-HIV-1+2</li> <li>▪ HBsAg e anti-HBc (se fracionado do sangue total)</li> <li>▪ anti-HCV</li> <li>▪ Sífilis e anti-HTLV-I+II (se fracionado do sangue total).</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Todas as unidades individualmente: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Anti-HIV-1+2</li> <li>▪ HBsAg</li> <li>▪ anti-HCV</li> <li>▪ Sífilis</li> <li>▪ Pool para NAT HCV.</li> </ul> </li> </ul>

Fonte: Farrugia, 2004.

<sup>6</sup> Guide to the preparation, quality assurance and use of blood components, 9<sup>th</sup> edition. Council of Europe Publishing, 2003

<sup>7</sup> Human plasma for fractionation. European Pharmacopeia Monograph, European Department for Quality of Medicines, 2002

---

No Quadro 5 os parâmetros preconizados pelo *Council of Europe Guide* para plasma: i) armazenamento da unidade de sangue total antes do fracionamento deverá ser inferior a 6 horas, entre  $\leq 18$  e 24 horas se mantido na temperatura entre  $+20^{\circ}$  e  $24^{\circ}\text{C}$ ; ii) congelamento do plasma a  $30^{\circ}\text{C}$  negativos dentro de 1 hora; iii) testes sorológicos individuais para anti-HIV-1/2, Hepatite B, anti-HBc e anti-HTLV-I/II (se fracionado do sangue total) anti-HCV e Sífilis. Quanto aos parâmetros preconizados pela *European Pharmacopeia* do Plasma para Fracionamento: i) armazenamento da unidade de sangue total antes do fracionamento deverá ser  $\leq 24$  horas para a produção de proteínas não lábeis e  $\leq 72$  horas para a produção de proteínas lábeis; ii) congelamento do plasma a  $30^{\circ}\text{C}$  negativos para a produção de proteínas lábeis e  $20^{\circ}\text{C}$  negativos para proteínas não lábeis; iii) testes sorológicos individuais para anti-HIV-1/2, Hepatite B, anti-HCV, Sífilis e pool para NAT-HCV (teste de ácidos nucleicos para HCV).

---

Desta forma, o conceito europeu de Plasma para Fracionamento descrito no Dossiê do Plasma (Plasma Master File) contempla as seguintes especificações, como medida de segurança para os produtos derivados de plasma: (FARRUGIA, 2002, 2004) (QUADRO 6).

Quadro 6 – Critérios descritivos do Plasma para Fracionamento.

- 
- Origem das unidades de plasma:
    - Dados do Banco de Sangue;
    - Dados epidemiológicos;
    - Ausência de coleta de sangue em áreas de alta prevalência;
  - Dados epidemiológicos permanentemente revisados;
  - Rígido critério de seleção de doadores;
  - Testes sorológicos de triagem para os marcadores de infecção;
  - Rastreabilidade das doações;
  - Qualidade do plasma:
    - Estocagem e transporte
- 

Fonte: Farrugia 2002, 2004.

#### **1.4. Medicamentos hemoderivados**

Dos medicamentos hemoderivados, destacam-se neste estudo: Albumina Humana, Imunoglobulina Humana, Concentrado de Fator VIII, Concentrado de Fator IX, Complexo Protrombínico e Imunoglobulina Específica. (BRASIL, 1973, 1976, 1977a, 2000).

##### **1.4.1. Processo produtivo – fracionamento – breve abordagem**

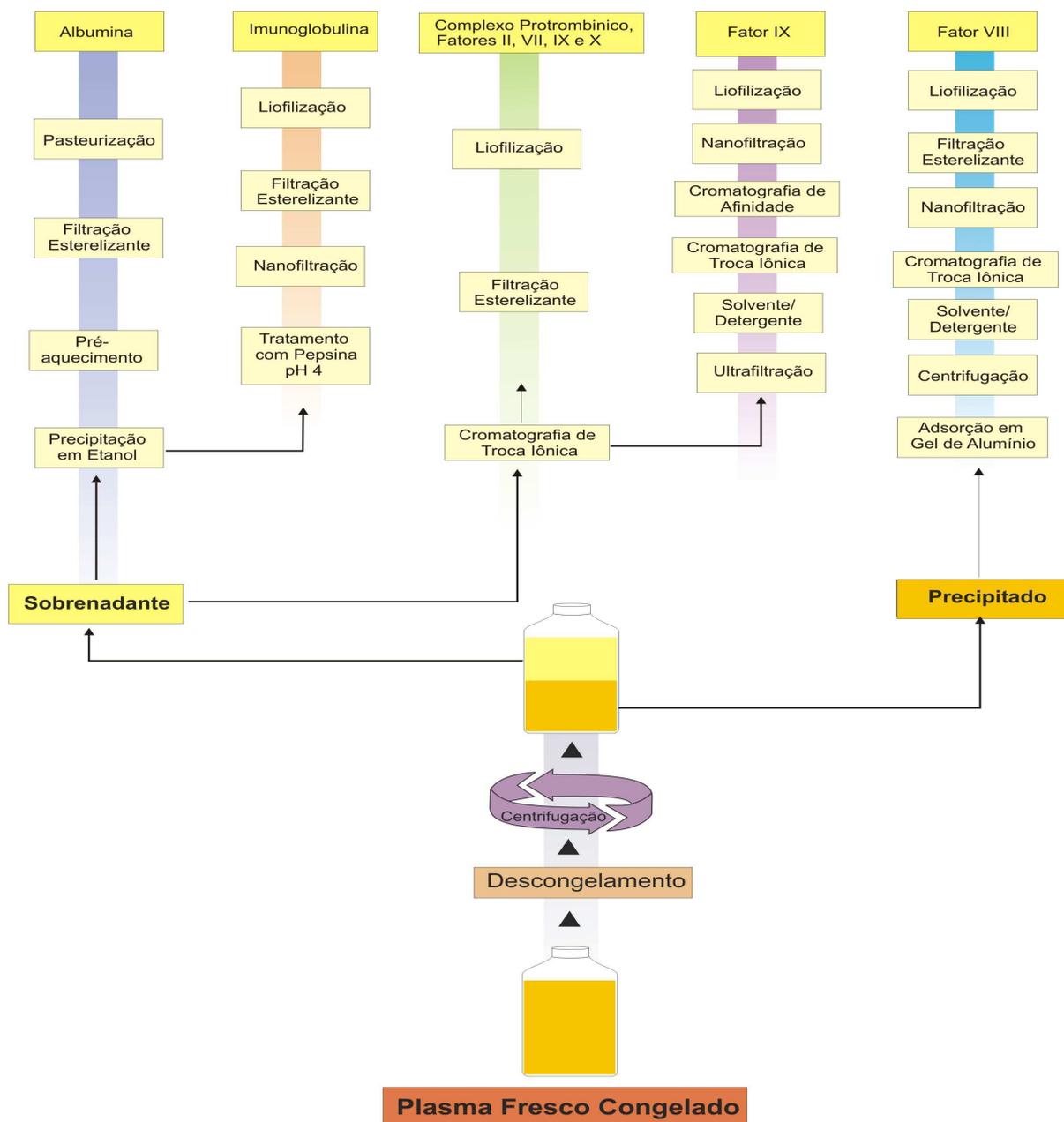
Fracionar é um processo no qual são separadas e purificadas as frações protéicas do plasma humano, originando os produtos derivados de plasma – Hemoderivados. O termo fracionamento é usado para descrever a seqüência de processos: separação das proteínas plasmáticas (precipitação e/ou cromatografia), purificação (cromatografia de troca iônica ou afinidade) e uma ou mais etapas de inativação ou remoção viral. (WHO, 2005).

O método de fracionamento do plasma humano desenvolvido por Cohn e colaboradores da Universidade de Harvard, durante a 2ª Guerra Mundial, consiste na precipitação das proteínas plasmáticas pela combinação de diferentes concentrações de etanol em baixa temperatura, água, ajustes de pH, constante dielétrica, temperatura e concentração de proteínas, obtendo uma precipitação seletiva das diferentes proteínas. (MORE et al, 1991; BURNOUF et al, 2000). Outros produtores, alternativamente separam as proteínas através de cromatografia de troca iônica, gel filtração ou outros métodos de afinidade, sem a utilização do etanol. (BURNOUF et al, 2000).

De qualquer forma, a separação das proteínas plasmáticas é seqüencial, iniciando com o plasma de partida, gerando precipitado e sobrenadante que serão parte da próxima etapa do fracionamento e caso não seja adequadamente efetuada, a fração gerada pode apresentar desvio de qualidade, portanto, a integridade de cada produto final é totalmente dependente das diferentes fases do processo produtivo. Os produtos hemoderivados são similares aos produtos biológicos, com base protéica, sujeitas à desnaturação das proteínas quando expostos a altas temperaturas são ainda, manufaturados em processos assépticos, e não podem ser esterilizados terminalmente. (FDA, 2004).

No Método de Cohn-Oncley, a Fração I contém, especificamente, fibrinogênio, que é o principal componente protéico da coagulação sangüínea, enquanto que na Fração II+III está contida a maior concentração de Imunoglobulinas. A Fração V é a matéria-prima da Albumina e o Fator anti-hemofílico ou Fator VIII, é um componente da fração crioprecipitado do plasma humano. O Fator IX e Complexo Protrombínico (contém os fatores da coagulação II, VII, IX e X), são obtidos após a remoção do crioprecipitado. Todas as etapas do fracionamento são semelhantes, assim como o processo de inativação/remoção viral posteriormente descritos. (BOS et al, 1998; TERPSTRA et al, 2006) (FIGURA 4).

Figura 4 – Esquema detalhado da produção de medicamentos hemoderivados <sup>8</sup>



Fonte: Adaptação do Esquema de Produção, LFB, 2003.

---

O Esquema acima demonstra a produção dos medicamentos hemoderivados a partir do plasma fresco congelado, posteriormente descongelado e centrifugado gerando 02 (duas) frações: sobrenadante e precipitado. A) Do sobrenadante pode ser preparado 04 (quatro) amostras: i) ao adicionar etanol a frio - Método de Cohn, filtração esterilizante, pois todos os medicamentos hemoderivados não toleram esterilização final, pasteurização (aquecimento a 60°C durante 10 horas) e, por fim, Albumina Humana; ii) ao ser tratado com pepsina e pH 4,0, nanofiltração (filtração utilizando filtros de 35nm e 15nm), filtração esterilizante, liofilização e Imunoglobulina Humana (que também pode ser preparada utilizando cromatografia e aquecimento); iii) quando utilizado cromatografia de troca iônica, filtração esterilizante, liofilização e produção de Complexo Protrombínico (que também pode ser preparada utilizando adsorção dietilaminoetil (DEAE) celulose, aquecimento úmido, aquecimento a seco e tratamento solvente/detergente); iv) também utilizando cromatografia de troca iônica, ultracentrifugação, tratamento solvente/detergente, cromatografia de troca iônica e de afinidade, nanofiltração, liofilização e produção do Fator IX. B) Do precipitado tratado por adsorção em gel de alumínio, centrifugação, tratamento solvente/detergente, cromatografia de troca iônica, nanofiltração, filtração esterilizante, liofilização e Fator VIII.

---

Em qualquer das metodologias adotadas, as frações plasmáticas são separadas seqüencialmente e, a cada etapa, obtido o precipitado e o sobrenadante, que é matéria-prima para a próxima etapa do processo produtivo dos diferentes medicamentos hemoderivados. (FDA, 2004). Todas as etapas deverão ser rigorosa e eficientemente controladas, pois interferem intrínseca e diretamente na qualidade, integridade e segurança dos medicamentos. (TROCCOLI et al, 1998).

Os fabricantes freqüentemente incluem diferentes procedimentos de fracionamento e/ou purificação, os quais podem contribuir para a inativação e/ou remoção de possíveis agentes infecciosos. Ainda são adicionados, como parte do processo

produtivo, procedimentos específicos para inativação e/ou remoção viral que deverá ser capaz de demonstrar que o produto é fabricado com eficácia e efetivamente inativado e/ou removido os possíveis agentes infecciosos. (CPMP, 1996a, 1996d, 2004).

#### **1.4.2. Procedimento de fracionamento e/ou purificação do plasma para fracionamento**

No processo produtivo são comumente usados 02 (dois) métodos: Precipitação e Cromatografia.

**1.4.2.1. Método precipitação** está dividido em 02 (dois) procedimentos: Método Físico e Físico/Químico.

##### **1.4.2.1.1. Método físico**

O Plasma para Fracionamento congelado é descongelado sob temperatura controlada e centrifugado para a obtenção do crioprecipitado que dará origem à produção de Fator VIII e outros fatores da coagulação, enquanto que o sobrenadante dará origem à produção de Albumina, Imunoglobulinas, Fator IX e Complexo Protrombínico. (CPMP, 1996d). Subseqüentemente, técnicas de purificação, tais como precipitação ou cromatografia, serão utilizadas com a finalidade de separar, purificar e concentrar a proteína selecionada para o produto final. (UKHCDO, 2003).

##### **1.4.2.1.2. Método físico/químico**

O mais usado método físico/químico é o fracionamento com etanol a frio, Método de Cohn, que irá originar Albumina e Imunoglobulinas, além de separar e concentrar as proteínas, esta metodologia contribui para uma efetiva redução dos possíveis contaminantes virais, sob condições específicas. (CPMP, 1996d). Contudo, especificações definidas contribuem para a purificação protéica: pH, temperatura, força iônica e outros agentes químicos tais como sulfato de amônio, polietilenoglicol e

detergentes catiônicos, essas substâncias também possuem impacto sobre a segurança viral. (CPMP, 1996c, 1996d, 2005).

#### **1.4.2.2. Método cromatográfico**

As etapas do método cromatográfico são amplamente utilizadas para separação e purificação, principalmente do Fator VIII. O processo de purificação, por si só, possui múltiplos procedimentos que têm como princípio básico à separação da proteína, conforme o tamanho e a afinidade, sendo efetivamente utilizado para remover as impurezas e concentrar a proteína específica, por exemplo, o Fator VIII. (BURNOUF, 2001; CPMP, 1996d). Os processos mais utilizados são:

- Gel filtração, principalmente usado para dessalinização ou separação de componentes com tamanho significativamente diferente; (CPMP, 1996d).
- Cromatografia de troca iônica (IEC) ou cromatografia de interação hidrofóbica – para concentração e efetiva remoção da maioria das proteínas contaminantes. É parte essencial do protocolo de purificação e caracterização da molécula do Fator VIII. (POCK et al, 1999).
- Cromatografia de afinidade (IAC) – utiliza anticorpo monoclonal principalmente contra o Fator VIII, e é incorporado durante o processo produtivo. Combinado com a cromatografia de troca iônica produz Fator VIII altamente concentrado. (POCK et al, 1999).

A seletividade dos procedimentos depende criticamente da quantidade do material utilizado, bem como de outros fatores: capacidade da coluna cromatográfica empregada na purificação, natureza e concentração das proteínas no produto, força iônica, pH dos tampões, velocidade do fluxo, temperatura e fundamentalmente a regeneração das colunas cromatográficas. (STEWART et al, 2003). Contudo todo o processo deverá ser rigorosamente controlado, embora o método de fracionamento tradicional seja baseado no fracionamento alcoólico, (BURNOUF, 2001) cada vez mais etapas cromatográficas são atualmente utilizadas, conforme o QUADRO 7.

Quadro 7 – Métodos de fracionamento por tipo de produto

Produto	Método tradicional de fracionamento	Processo cromatográfico comumente usado na indústria
▪ Albumina	▪ Fracionamento com etanol.	▪ Fracionamento com etanol + cromatografia troca iônica.
▪ Imunoglobulina	▪ Fracionamento com etanol.	▪ Fracionamento com etanol + cromatografia troca iônica.
▪ Fator VIII	▪ Crioprecipitação + precipitação.	▪ Cromatografia de Troca iônica; Troca iônica + imunoafinidade.
▪ Fator IX	▪ Adsorção DEAE do plasma pobre em crioprecipitado.	▪ Troca iônica + afinidade heparina imobilizada; troca iônica + imunoafinidade.
▪ Complexo Protrombínico	▪ Adsorção DEAE + cromatografia de troca iônica.	▪ Adsorção DEAE + cromatografia de troca iônica.

Fonte: Burnouf, 2001; Kasper, 2005.

---

O Quadro 7 apresenta uma comparação entre o método de fracionamento tradicional, cada vez mais é utilizado na separação das proteínas por meio de cromatografia. i) Albumina Humana e Imunoglobulina Humana, fracionamento por etanol a frio. Algumas indústrias utilizando etanol a frio e cromatografia de troca iônica; ii) Fator VIII - crioprecipitação + precipitação, atualmente cromatografia de troca iônica ou cromatografia de troca iônica + cromatografia de imunoafinidade; iii) Fator IX - adsorção por dietilaminoetil (DEAE) celulose atualmente cromatografia de troca iônica + afinidade cromatografia de afinidade com heparina imobilizada ou troca iônica + imunoafinidade; iv) Complexo Protrombínico - adsorção por dietilaminoetil celulose atualmente cromatografia de troca iônica, atualmente semelhante.

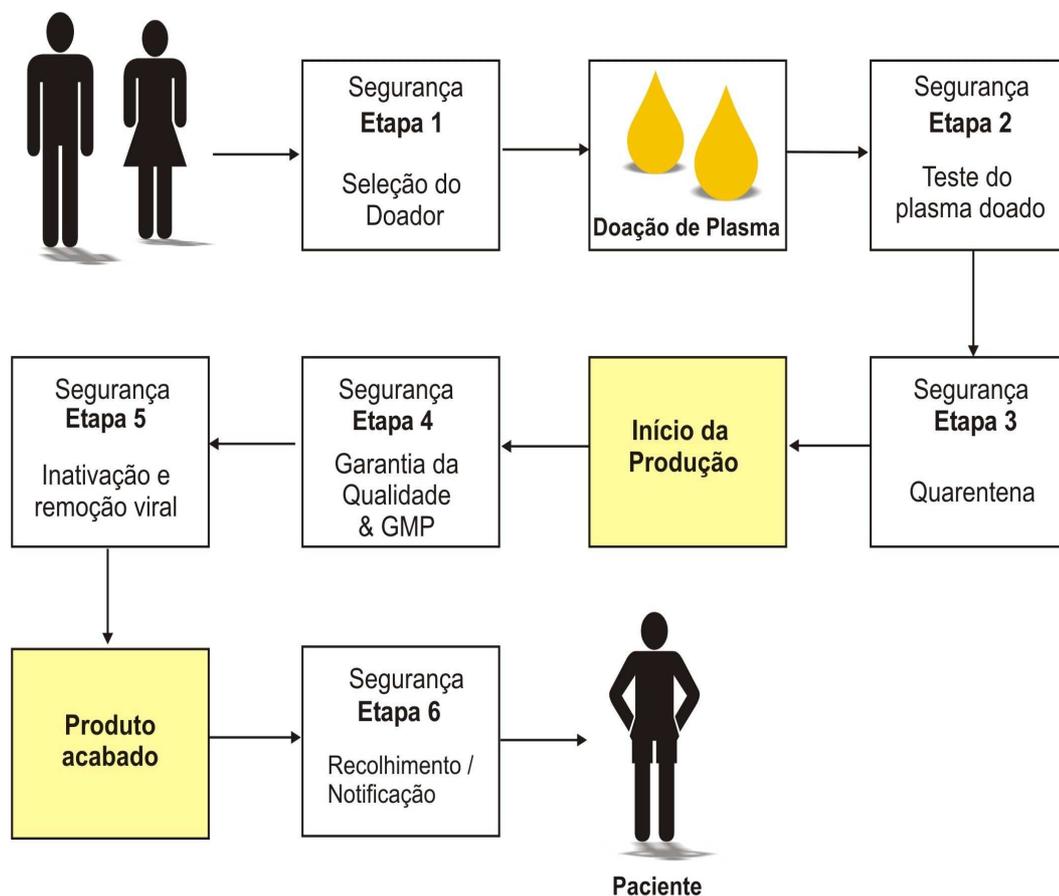
---

Logo, 04 (quatro) pontos são primordiais para assegurar o potencial controle da contaminação viral:

- rigorosa seleção e testes sorológicos realizados nas doações;
- comprovada capacidade do processo produtivo de remover e/ou inativar vírus;
- testes nos produtos intermediários para verificar a ausência de contaminação viral, conforme demonstrado no QUADRO 8. (BURNOUF, 2000; WHO, 2005);
- as diretrizes das Boas Práticas de Fabricação (GMP) implementadas em todo o processo produtivo, incluindo os processos de validação de cada etapa de produção e de inativação e/ou remoção viral. Tais diretrizes têm como ponto culminante garantir que os produtos cumpram as exigências estabelecidas quanto à identificação, qualidade, pureza e segurança declarada, além de evitar a contaminação cruzada e a troca entre substâncias, rotulagem, metodologia, entre outros. (BRASIL, 2000; BURNOUF, 2003).

A FIGURA 5 demonstra resumidamente os procedimentos adotados da seleção dos doadores até a liberação do produto final, o medicamento hemoderivado.

Figura 5 – Esquema do processo produtivo: Da seleção dos doadores até o produto acabado (Medicamentos hemoderivados)<sup>9</sup>



<sup>9</sup> Fonte: WFH. Facts and Figures, 1997

---

A Figura 5 sumariza a produção de medicamentos hemoderivados demonstrando cada etapa como um passo de segurança para o produto acabado, que são: i) rigorosa seleção dos doadores como a primeira etapa de segurança; ii) testagem sorológica do plasma doado para os marcadores virais anteriormente descritos no Quadro 3; iii) quarentena do plasma doado, de aproximadamente 60 dias, afastando a possibilidade de soroconversão; início da produção; iv) cumprimento das Boas Práticas de Fabricação (GMP) e implementação da Garantia da Qualidade; v) Inativação e remoção viral; vi) produto acabado; vii) recolhimento e notificação, no caso de qualquer desvio de qualidade e por fim o consumo do medicamento pelo paciente.

---

Ainda analisando as etapas de segurança, o QUADRO 8 diz respeito a tais etapas sob responsabilidade dos Serviços de Hemoterapia e dos fabricantes dos medicamentos hemoderivados.

Quadro 8 – Procedimentos de segurança viral: Da seleção de doadores ao medicamento hemoderivado.

Procedimento	Responsabilidade	Objetivo	Risco Potencial
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Seleção de doadores e</li> <li>▪ Testes sorológicos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Serviço de Hemoterapia</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Excluir os potenciais doadores de risco</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Transmissão de doenças infecto-contagiosas</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ NAT(*)- Plasma para Fracionamento</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Fabricante</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Eliminar as possíveis unidades de plasma contaminado;</li> <li>▪ Redução da carga viral no plasma de partida</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Identificar os possíveis agentes virais: HIV, HBV e HCV (marcadores obrigatórios), porém podem acrescentar HAV (Hepatite A) e Parvovírus B19<sup>10</sup></li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Inativação Viral</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Inativação viral de vírus envelopados</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Inativação para HIV, HBV e HVC</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Inativação Viral adicional</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Inativação viral de vírus não envelopados e outros emergentes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ HAV, Parvovírus B19</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Controle de Qualidade: produto intermediário e acabado</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Verificar a eficácia e assegurar a ausência de contaminação cruzada</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Vírus e bactérias</li> </ul>

Fonte: Burnouf, 2000.

(\*) NAT – Teste de Ácido Nucleico.

---

O Quadro 8 resume os seguintes procedimentos adotados pelos: i) Serviços de Hemoterapia - responsável pela Seleção de Doadores e Testes Sorológicos com o objetivo de excluir os potenciais riscos de transmissão de doenças infecto-contagiosas; ii) Fabricante responsável pela execução dos procedimentos - NAT (teste de ácido nucléico) realizado com a finalidade de eliminar as possíveis unidades de plasma contaminado como também a redução da carga viral; inativação viral com a intenção de inativação de vírus envelopados e não envelopados e/ou outros emergentes. Tanto o NAT como a inativação viral tem a finalidade de identificar os possíveis agentes virais como HIV, HVB e HCV como também HAV e parvovírus B19. Além disso, realizam o controle de qualidade do produto intermediário e produto acabado a fim de verificar a eficácia e assegurar a ausência de contaminação cruzada.

---

### **1.4.3. Inativação e remoção viral**

Atualmente, há 02 (dois) tipos de processos de redução viral: a Inativação viral e a remoção do vírus por meio de purificação da proteína. Os processos de inativação e/ou remoção viral são somados ao processo produtivo e deverão ser validados, monitorados e segregados, (CPMP, 1995) etapa por etapa, para evitar a contaminação cruzada e/ou resíduos de substâncias que foram agregadas durante tais procedimentos. (BRASIL, 2003; CHANDRA et al, 2002).

A maioria dos vírus transmissíveis pelo plasma humano causa sérias doenças crônicas e/ou fatais, principalmente: HIV, Hepatite B e C. (TEITEL, 1999; WHO, 2004). O QUADRO 8 demonstra os vírus potencialmente infectantes e suas características.

Quadro 9 – Algumas características dos vírus potencialmente infectantes

Vírus	Tamanho (nm)	Genoma	Envelope lipídico
▪ HIV-1	▪ 90 – 100	▪ RNA	▪ Sim
▪ HBV	▪ 40 – 45	▪ DNA	▪ Sim
▪ HCV	▪ 40 – 60	▪ RNA	▪ Sim
▪ HAV	▪ 25 – 30	▪ RNA	▪ Não
▪ B19	▪ 18 – 20	▪ DNA	▪ Não

Fonte: WFH, Facts and Figures, 1999; WHO, 2004.

---

O Quadro 9 sumariza a característica dos vírus potencialmente infectantes, tamanho dos vírus, genoma e se apresentam ou não envelope lipídico. Estas características são importantes, principalmente para a validação do processo de inativação viral, bem como na identificação do filtro no processo de nanofiltração.

---

São considerados métodos reconhecidos de inativação viral: pasteurização; aquecimento a seco; aquecimento úmido; tratamento por solvente e detergente e pH baixo, (WHO, 2004) assim como método de remoção viral: precipitação, nanofiltração e cromatografia de afinidade. (WFH, 1997; WHO, 2004). A seleção do método a ser empregado para inativação e/ou remoção viral depende do tamanho e da labilidade das partículas a serem preparados, do método de purificação que são usados pelos diferentes produtores, natureza e título viral. (WHO, 2004).

---

<sup>10</sup> Outros vírus também podem ser transmitidos pelos fatores da coagulação, por exemplo, Parvovírus B19, porém em adultos causam sintomas moderados e ainda pouco reconhecidos clinicamente.

O tratamento específico para inativação e/ou remoção viral é uma etapa adicional para cada tipo de produto e é o ponto forte para conferir segurança aos medicamentos hemoderivados. (FARRUGIA, 2003). Atualmente, são utilizados diferentes processos de inativação e remoção viral que deverão ser validados frente à legislação específica. (CPMP, 1996d). Os processos de inativação e remoção viral estão descritos abaixo:

#### **1.4.3.1. Pasteurização**

É o aquecimento da preparação aquosa de Albumina, a temperatura de 60°C +/- 0,5°C durante 10 a 11 horas em fluxo contínuo, geralmente após filtração esterilizante e envase em frascos de vidro. (CUTHBERTSON et al, 1991; CHANDRA et al, 2002). A pasteurização é geralmente empregada em presença de substâncias estabilizadoras que protegem a solução protéica, no caso, baixas concentrações de caprilato de sódio em presença ou não de N-acetil triptofanato, adicionados previamente a filtração esterilizante. É requerido um rígido controle e homogeneidade da temperatura e a validação do processo. (WHO, 1994; CPMP, 2005).

#### **1.4.3.2. pH baixo**

O tratamento com pH baixo, em torno de 4, pode inativar certo vírus, ainda que o fator de redução dependa das condições empreendidas pelos produtores, por exemplo: valor do pH, tempo e temperatura do tratamento, composição da solução etc., contudo, se a exposição a este pH for prolongada, pode induzir um significativo aumento de agregados no produto, (BOS et al, 1998), portanto o processo deve ser validado. (CPMP, 1996d).

#### **1.4.3.3. Aquecimento a seco**

É utilizado em fatores da coagulação e consiste em submeter o produto liofilizado a temperatura de 80°C por alguns minutos até 03 dias (72 horas), sob condições

especiais e utilizando substâncias estabilizadoras para proteger a molécula. (CUTHBERTSON et al, 1991; POWELL, 2000).

#### **1.4.3.4. Aquecimento úmido**

Um dos produtores de hemoderivados desenvolveu um tratamento intermediário da matéria-prima, em atmosfera livre de oxigênio, em presença de vapor e pressão. A inativação viral está diretamente relacionada com a temperatura de 60 a 80°C e pressão de 1190 a 1375mbar além do tempo de exposição, geralmente 10 horas. (CUTHBERTSON et al, 1991; BURNOUF et al, 2000).

#### **1.4.3.5. Tratamento com solvente/detergente**

O tratamento com solvente/detergente foi desenvolvido pelo New York Blood Center, no final da década de 80, e desde então, é o procedimento de inativação viral mais amplamente utilizado. (ROBERTS et al, 2003). É constituído de Polisorbato 80 e Tri-n-butyl fosfato (TNBP), eficaz para inativar vírus com envelope lipídico, sob determinadas condições durante o processo produtivo e como vantagem deste tratamento é seu uso em grande quantidade de plasma. (CUTHBERTSON et al, 1991). Estas substâncias são agregadas ao produto sob condições especiais na presença de outras substâncias estabilizadoras, por exemplo, óleo, que são removidas por meio de cromatografia ou ultrafiltração ou precipitação protéica com sílica gel modificada. (Josic et al, 1997). O tratamento com solvente/detergente é amplamente utilizado para inativação viral de imunoglobulinas e fatores da coagulação. (STAMOULIS et al, 2002).

#### **1.4.3.6. Nanofiltração**

No momento é considerado um dos mais efetivos métodos de remoção viral utilizados pelos produtores de hemoderivados tendo sido implementado a partir de 1990. A nanofiltração é especialmente efetiva para a remoção de vírus não envelopados que

são resistentes aos métodos de inativação viral como aquecimento e tratamento por solvente/detergente. (YOKOYAMA, 2004).

Consiste em filtrar a solução protéica através de membranas de poros muito pequenos de 35 e/ou 15nm sob condições especiais, no qual retém os vírus de tamanho maior que os poros utilizados. (TROCCOLI et al, 1998; BURNOUF et al, 2003). A associação de diferentes métodos de inativação/remoção viral contribui sobremaneira para a segurança dos medicamentos hemoderivados. O QUADRO 10 sintetiza os tipos de tratamento de inativação e/ou remoção viral - vantagens e pontos a considerar das metodologias diferentes metodologias e o QUADRO 11 sumariza os diferentes tipos de tratamento por tipo de produto.

Quadro 10 – Demonstrativo do tipo de tratamento, vantagens, considerações e monitoramento.  
(\*)

Tratamento	Vantagens	Pontos a considerar	Monitoramento
Pasteurização	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Potencialmente inativa vírus com ou sem envelope, incluindo HAV;</li> <li>▪ Equipamento relativamente simples.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Proteínas estabilizantes utilizadas podem proteger vírus;</li> <li>▪ Não inativa B19;</li> <li>▪ Baixa cobertura para os fatores de coagulação;</li> <li>▪ Validação do processo.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Temperatura;</li> <li>▪ Homogeneidade da temperatura;</li> <li>▪ Concentração dos estabilizantes;</li> <li>▪ Ciclo de liofilização (quando aplicável).</li> </ul>
Aquecimento a seco	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Potencialmente inativa vírus com ou sem envelope, incluindo HAV;</li> <li>▪ Tratamento aplicado ao produto final.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Requer temperatura de 80°C, para eliminar vírus da hepatite;</li> <li>▪ Não inativa B19;</li> <li>▪ Inativa vírus sob determinadas condições ocorre perda de 10 a 20% dos fatores de coagulação;</li> <li>▪ Requer rígido controle da umidade residual;</li> <li>▪ Condições de congelamento e liofilização requerem validação;</li> <li>▪ Relativamente complexo para implementar.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Temperatura;</li> <li>▪ Homogeneidade da temperatura;</li> <li>▪ Concentração dos estabilizantes;</li> <li>▪ Ciclo de congelamento e liofilização (quando aplicável);</li> <li>▪ Umidade residual.</li> </ul>

Fonte: WHO, 1994; Burnouf, 2000; UKHCDO, 2003; Farrugia, 2003; Kasper, 2005.

(\*) continua na próxima página

Tratamento	Vantagens	Pontos a considerar	Monitoramento
Aquecimento úmido	<ul style="list-style-type: none"> <li>Potencialmente inativa vírus com ou sem envelope, incluindo HAV.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Não inativa B19;</li> <li>Possível transmissão do HCV;</li> <li>Requer rígido controle da umidade residual;</li> <li>Condições de congelamento e liofilização requerem validação.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Homogeneidade da temperatura;</li> <li>Concentração dos estabilizantes;</li> <li>Ciclo de congelamento e liofilização (quando aplicável);</li> <li>Umidade residual antes e após o tratamento.</li> </ul>
Solvente e detergente	<ul style="list-style-type: none"> <li>Extremamente eficaz contra vírus com envelope (HIV, HCV e HBV);</li> <li>Relativamente simples;</li> <li>Efetivamente não desnatura proteínas;</li> <li>Não atua na atividade funcional das proteínas.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>É adicionado ao processo produtivo e necessita de eficiente remoção das substâncias adicionadas;</li> <li>Não efetivo contra vírus sem envelope, por ex. HAV e B19.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Temperatura;</li> <li>Tempo;</li> <li>Concentração dos reagentes.</li> </ul>
pH baixo	<ul style="list-style-type: none"> <li>Efetivo contra vírus com envelope;</li> <li>Equipamento relativamente simples.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Eficácia limitada contra vírus sem envelope;</li> <li>Uso restrito a IgG;</li> <li>pH 4 eficaz para vírus requer temperatura elevada;</li> <li>Processo validado.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>pH;</li> <li>Temperatura;</li> <li>Tempo.</li> </ul>

Fonte: WHO, 1994; Burnouf, 2000; UKHCDO, 2003; Farrugia, 2003; Kasper, 2005.  
 (\*) continua na próxima página

Tratamento	Vantagens	Pontos a considerar	Monitoramento
Precipitação	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Purificação das proteínas;</li> <li>▪ Pode ser efetiva contra vírus com ou sem envelope incluindo HAV e Parvovírus B19.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Geralmente modesto na remoção viral;</li> <li>▪ Dificuldade do modelo.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Concentração do reagente de precipitação;</li> <li>▪ Concentração de proteínas, pH e se possível força iônica;</li> <li>▪ Temperatura;</li> <li>▪ Tempo de adição do reagente precipitante;</li> <li>▪ Contaminação do precipitado com o sobrenadante e vice versa.</li> </ul>
Cromatografia	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Purificação das proteínas;</li> <li>▪ Pode ser efetivo contra vírus com e sem envelope incluindo HAV e Parvovírus B19.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Vírus removidos dependendo da escolha da resina, solução protéica e tampões;</li> <li>▪ A remoção viral pode ser variável de um vírus para outro;</li> <li>▪ Depende também da idade da resina;</li> <li>▪ A resina deverá ser sanitizada entre lotes.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Empacotamento das resinas;</li> <li>▪ Perfil da solução protéica;</li> <li>▪ Fluxo e volume dos tampões;</li> <li>▪ Número de ciclos de reutilização das resinas.</li> </ul>

Fonte: WHO, 1994; Burnouf, 2000; UKHCDO, 2003; Farrugia, 2003; Kasper, 2005.

(\*) continua na próxima página

Tratamento	Vantagens	Pontos a considerar	Monitoramento
Nanofiltração (pode utilizar filtros 35 e 15nm).	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Elimina vírus baseado seu tamanho incluindo o B19 e o HBV;</li> <li>▪ Pode eliminar príons;</li> <li>▪ Não desnatura a proteína;</li> <li>▪ Quando realizado em área asséptica, contribui para eliminar outras partículas;</li> <li>▪ Os filtros são disponíveis comercialmente.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Eliminação de pequenos vírus pode ser incompleta;</li> <li>▪ Controle para afigurar a remoção do HBV e HCV.</li> <li>▪ Não aplicáveis a proteínas de alto peso molecular, por ex. Fator VIII;</li> <li>▪ Sensível às condições de filtração.</li> <li>▪ Alta cobertura para proteínas “pequenas” como o fator IX;</li> <li>▪ Remoção viral depende do poro utilizado;</li> <li>▪ Defeito dos filtros não pode ser detectado pelo teste de integridade.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pressão;</li> <li>▪ Fluxo de transferência;</li> <li>▪ Concentração de proteínas;</li> <li>▪ Razão do volume do produto a ser filtrado e a área de superfície.</li> </ul>

Fonte: WHO, 1994; Burnouf, 2000; UKHCDO, 2003; Farrugia, 2003; Kasper, 2005.

O Quadro 10 sintetiza os diferentes tratamentos de inativação e remoção viral suas vantagens, considerações e monitoramento. A Pasteurização, Aquecimento a seco e Aquecimento Úmido, potencialmente, inativa vírus com ou sem envelope incluindo o HAV, como pontos a considerar a baixa cobertura para os fatores de coagulação, não inativa Parvovírus B19. O tratamento pelo pH baixo, apenas é utilizado na produção de Imunoglobulinas, assim como precipitação e cromatografia são etapas de purificação das proteínas desejadas. O tratamento por solvente/detergente é extremamente eficaz contra os vírus com envelope (HIV, HBV e HCV), entretanto não inativa HAV e Parvovírus B19. Além disso, requer inclusão de outros tratamentos a fim de remover as substâncias que foram adicionadas. A filtração por nanofiltração pode utilizar 02 (dois) tipos de filtros: 35nm e 15nm, estes possuem a característica de remover vírus de pequenos tamanhos e, com isso, removem o HAV e o Parvovírus B19.

Quadro 11 – Demonstrativo dos diferentes tratamentos de inativação/remoção viral por tipo de produto.

Produto	Tratamentos					
	Solvente/ Detergente	Pasteurização	Calor Úmido	Calor Seco	pH4	Nanofiltração
Albumina						
Humana		+++				
IgG IM+IV	++	++			+++	+
Fator VIII	+++	+	+	++		+
Fator IX	+++	+	+	+		++
Complexo	+++	+	+	+		++
Protrombínico						

+, ++, +++ - indica a frequência relativa do uso  
Fonte: WHO, 1999.

## 1.5. Medicamentos hemoderivados de interesse para o estudo

Este item aborda uma sucinta descrição de cada produto de interesse deste estudo.

### 1.5.1. Albumina Humana

É uma solução ligeiramente viscosa, quase incolor, amarela, âmbar ou esverdeada, estéril e apirogênica, obtida pelo fracionamento com etanol a frio e corresponde eletroforéticamente, a 95% da fração albumina do plasma humano. (CPMP, 2005).

Durante seu processo produtivo, é realizada uma termoinativação viral, com temperatura de  $60 \pm 0,5^\circ\text{C}$  durante, no mínimo,  $10 \pm 1$  horas, além da incubação com temperaturas variando entre  $20^\circ$  a  $25^\circ\text{C}$  durante 04 ( quatro) semanas. A qualidade físico-química da solução de Albumina, proteína de peso molecular de 68.000 Daltons, (WHO, 2005), pode ser mensurada pela formação de dímeros e particularmente polímeros que é influenciado pela: i) qualidade do plasma de partida; ii) qualidade do fracionamento: principalmente quanto ao grau de pureza no qual envolve o número de re-precipitação e re-aquecimento; iii) as condições de estocagem, não apenas quanto ao tempo e temperatura, também quanto ao estado físico e concentração da solução. Sob boas condições, a escala média de produção é de aproximadamente 26 a 28 gramas por litro de plasma correspondendo entre 70 a 80% da albumina presente no plasma de partida. (WHO, 1999).

Com relação à estabilidade térmica da solução de Albumina, pode ser considerado: a) a adição de estabilizantes químicos é necessária e são comumente utilizados octanoato de sódio e acetil triptofanato; b) a solução de Albumina preparada com plasma estocado por longo tempo é menos estável do que com plasma fresco congelado; c) etapas de reprocessamento como re-precipitação ou reaquecimento reduz a estabilidade da solução de Albumina; d) estocada por longo tempo, a solução de Albumina é mais estável a  $5 \pm 3^\circ\text{C}$  do que a  $32$  a  $35^\circ\text{C}$ . (WHO, 1994).

A reposição de Albumina é indicada em pacientes com hipoalbuminemia, perdas de volume biológico e de albumina como nos casos de queimaduras graves, cirroses hepáticas, nefrose entre outros. (BRASIL, 2000).

### **1.5.2. Imunoglobulina Humana Normal e Específica**

Imunoglobulina Humana é uma solução ou líofilo estéril e apirogênico de gamaglobulinas contendo diversos anticorpos contra vírus, bactérias, parasitas, e, principalmente, da classe Imunoglobulina G (IgG presentes no sangue de indivíduos normais). Imunoglobulina Humana Específica é uma solução ou um liofilizado estéril e apirogênico de gamaglobulinas que contém alta concentração de anticorpos específicos, derivados do sangue humano provenientes de indivíduos que foram previamente imunizados ou hiperimunizados. (CPMP, 1996c; BRASIL, 2000).

Sua preparação envolve o fracionamento do plasma pelo Método de Cohn, precipitação com etanol a frio, pH ácido, entre outras etapas. (BOS et al, 1998). A maioria das preparações de IgG é originalmente obtida a partir do processo de fracionamento com etanol, Fração II (também denominada Fração II crua). (WHO, 1999). Para a preparação da Imunoglobulina Normal, é necessário um grande número de doadores para que o produto final contenha adequada quantidade de anticorpos desejados. A preparação de Imunoglobulina deve conter não menos que 90% de Imunoglobulinas, proteína de peso molecular de 150.000 Daltons, (WHO, 2005), como determinado por método aprovado e não deve conter mais que 10% de polímeros e agregados. (WHO, 1994).

Para alcançar excelente purificação são usadas, preferencialmente, no mínimo 02 (duas) etapas cromatográficas: cromatografia de troca-iônica e de afinidade. (BURNOUF et al, 2001; STEWART et al, 2002). Embora alguns processos possam render de 2.5 a 3g de IgG por litro de plasma, atualmente com as novas tecnologias e equipamentos, uma produção em larga escala pode alcançar de 3.5 a 5.5 g por litro de plasma. (WHO, 1999). A preparação de Imunoglobulina Líquida deve ser estocada a

5+/-3°C e prazo de validade não mais que 3 anos e preparações liofilizadas devem ser estocadas a 25°C ou menos por não mais que 5 anos. (WHO, 1994).

Adicionalmente ao processo produtivo são realizadas duas ou mais etapas de inativação e/ou remoção viral: tratamento com solvente/detergente, ultrafiltração e/ou nanofiltração. (TERPSTRA et al, 2006). As preparações de Imunoglobulinas são indicadas para agamaglobulinemia congênita, Púrpura Trombocitopênica Idiopática, Leucemias, infecção pelo HIV, transplante de medula óssea, Doença de Kawasaki, entre outras. (CPMP, 2001).

Quanto às preparações de Imunoglobulinas Específicas, geralmente são intramusculares, porém podem ser intravenosas, e tem como principal característica a seleção de doadores com altos títulos de anticorpos específicos. Os doadores podem ser selecionados randomicamente ou por meio de programa de imunização apropriada. A potência mínima de anticorpos no pool de plasma para o fracionamento depende de alguns fatores: i) tamanho e composição do pool de plasma de fracionamento (o qual pode incluir doações com altos títulos de anticorpos específicos, para aumentar o título médio do pool de plasma); ii) a característica do processo de fracionamento da Imunoglobulina; iii) a potência mínima aprovada para o produto final. (WHO, 2005). Podem ser: Imunoglobulina anti-D (anti-Rho), anti-tétano, anti-Hepatite B, anti-Varicella zoster e anti-rábica. (BRASIL, 2000).

### **1.5.3. Fator VIII**

O Fator VIII liofilizado é uma fração de proteínas plasmáticas que contém Fator VIII, uma glicoprotéina, de peso molecular de 330.000 Daltons (WHO, 2005), que intervém na coagulação, juntamente com quantidades variáveis de Fator de von Willebrand. O Fator VIII é responsável pela atividade de coagulação; atua como co-fator do Fator IX acelera a conversão do Fator X em Fator X ativado. O Fator X ativado promove a conversão da protrombina em trombina, que, por sua vez, converte o fibrinogênio em fibrina, formando assim o coágulo. (BRASIL, 2000).

Uma variedade de processos de purificação é empregada durante o processo produtivo: adsorção-precipitação convencional, cromatografia de troca iônica ou cromatografia de afinidade com heparina e cromatografia de imuno-afinidade. (SANTAGOSTINO et al, 2000). Ainda são empregadas duas ou mais etapas de inativação e remoção viral: aquecimento, destinado a inativar vírus sem envelope lipídico, tratamento com solvente/detergente, comumente considerado “gold standard” para a segurança contra vírus com envelope lipídico, no entanto o processo nanofiltração, não é considerado uma boa opção para os concentrados de Fator VIII. (WFH, 2003). A recuperação do Fator VIII depende principalmente da qualidade do plasma de partida, assim como o tratamento para inativação/remoção viral mais adequado e, normalmente a faixa média de recuperação é de 130 a 200UI de Fator VIII por litro de plasma. (WHO, 1999).

Um produto contendo somente Fator VIII pode ser considerado de alta pureza, e certamente depende do processo de purificação empregado para remoção dos elementos indesejáveis. No entanto esforços específicos são aplicados a estes produtos para promover a sua segurança e não a pureza. (WFH, 2005). É indicado na profilaxia e no tratamento das hemorragias decorrentes da deficiência de Fator VIII, conhecida como Hemofilia A. (CPMP, 1996b).

#### **1.5.4. Fator IX**

O Fator IX humano liofilizado é uma fração de proteínas plasmáticas que contém o Fator IX da coagulação, de peso molecular de 37.000 Daltons, (WHO, 2005) preparado por um método que o separe efetivamente dos outros fatores do Complexo Protrombínico, como Fatores II, VII e X (BRASIL, 2000).

No processo produtivo, o produto é purificado e concentrado por meio de cromatografia de troca iônica e de imuno-afinidade e são realizadas duas ou mais etapas de inativação e remoção viral: tratamento com solvente/detergente, aquecimento, e/ou nanofiltração. (SANTAGOSTINO et al, 2000). A recuperação média de Fator IX é de

200 a 350UI/L de plasma. (WHO, 1999). É indicado na profilaxia e tratamento de hemorragia decorrente da deficiência de Fator IX da coagulação humana, conhecida como Hemofilia B. (CPMP, 1996b).

#### **1.5.5. Complexo Protrombínico**

O complexo Protrombínico Humano liofilizado é uma fração de proteínas plasmáticas que contém o Fator IX da coagulação junto com as quantidades variáveis de Fatores II, VII e X; de peso molecular de 340.000, 59.000 e 50.000 Daltons, (WHO, 2005), respectivamente, sendo que a presença e a proporção destes fatores dependentes do método de fracionamento utilizado. (BRASIL, 2000).

No processo produtivo é empregada a técnica de cromatografia de troca iônica, e ainda são realizadas duas ou mais etapas de inativação e remoção viral: tratamento com solvente/detergente, aquecimento, e/ou nanofiltração. É ainda indicado para o tratamento da deficiência congênita dos fatores da coagulação II e X, ou á ausência de outros concentrados específicos, (UKHCDO, 2003) e a potência é expressa em unidades de Fator IX. (CPMP, 1996b). O QUADRO 12 resume o demonstrativo dos tratamentos de inativação e remoção viral aplicáveis aos diferentes medicamentos hemoderivados e a especificidade técnica.

Quadro 12 – Demonstrativo do tratamento de inativação e/ou remoção viral e a especificidade técnica.

Tratamento	Produto	Especificidade técnica
▪ pH 4	▪ Imunoglobulinas.	▪ Temperatura controlada.
▪ Pasteurização	▪ Albumina Humana; ▪ Fator VIII; ▪ Complexo Protrombínico.	▪ Aquecimento a 60°C por 10 horas em estado líquido.
▪ Aquecimento a seco	▪ Fator VIII; ▪ Fator IX; ▪ Complexo Protrombínico.	▪ Aquecimento do produto liofilizado a 60°C a 30 h ou 100°C por 30 min.
▪ Aquecimento úmido	▪ Fator VIII; ▪ Fator IX.	▪ Aquecimento úmido da matéria-prima, sob pressão.
▪ Solvente e detergente	▪ Imunoglobulinas; ▪ Fator VIII; ▪ Fator IX; ▪ Complexo Protrombínico.	▪ Tratamento com TNBP e Polisorbato 80.
▪ Nanofiltração	▪ Fator VIII; ▪ Fator von Willebrand.	▪ Filtração com membranas de 35nm.
▪ Nanofiltração	▪ Imunoglobulinas; ▪ Fator IX; ▪ Complexo Protrombínico.	▪ Filtração com membranas de 15nm.

Fonte: Burnouf, 2000; UKHCDO, 2003; Farrugia, 2003; WHO, 2004; Kasper, 2005.

---

O Quadro 12 resume o tratamento indicado para cada medicamento hemoderivado e a especificidade técnica de cada tratamento. Na Albumina Humana o único tratamento utilizado é a Pasteurização, que é o aquecimento a 60°C por 10 horas. No Fator VIII pode ser utilizado o seguinte tratamento: Pasteurização, Aquecimento a seco, Aquecimento úmido, Solvente/Detergente e Nanofiltração. No Complexo Protrombínico: Aquecimento a seco, Solvente/Detergente e Nanofiltração. No Fator IX: Aquecimento a seco, Aquecimento Úmido, Solvente/Detergente e Nanofiltração. Na Imunoglobulina: pH baixo, Solvente/Detergente e Nanofiltração.

---

## **1.6. Situação dos medicamentos hemoderivados no Brasil**

Este item aborda tanto o histórico da produção de medicamentos hemoderivados no Brasil como também a conjuntura atual.

### **1.6.1. Histórico dos medicamentos hemoderivados no país**

Até a década de 80, era proibida a importação de medicamentos hemoderivados no país. Esta proibição propiciou e viabilizou a implantação de 06 (seis) empresas produtoras de medicamentos hemoderivados no Brasil. Destas, 02 (duas) eram localizadas no Rio de Janeiro (Hoescht do Brasil e o Instituto Santa Catarina), 01 (uma) no Rio Grande do Sul (Laboratório de Produtos Plasmáticos – LIP), 01 (uma) em Pernambuco (Fundação de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco – HEMOPE), 01 (uma) em São Paulo (Fundação Hemocentro de São Paulo) e 01 (uma) em Brasília, Fundação Hemocentro de Brasília. (SOARES, 2002). Das 06 (seis) empresas, as 03 (três) primeiras eram privadas e as 03 (três) últimas públicas.

As empresas privadas produziam Albumina Humana, Imunoglobulina, Fator VIII e Fator IX e as empresas estatais apenas produziam Albumina Humana, entretanto o processo

produtivo se resumia apenas na separação das proteínas, sem qualquer inclusão de procedimentos para inativação viral.

No final da década de 80, com o surgimento da AIDS/HIV no mundo, transmitidos por via sexual e transfusão sanguínea, os portadores de Hemofilia A foram à primeira categoria de pacientes a serem contaminados com HIV, visto que faziam uso de sucessivas transfusões sanguíneas e, concomitantemente, de medicamentos hemoderivados, sem tratamento de inativação viral. Na ocasião, a produção de fatores da coagulação tinha um caráter ainda experimental passível, portanto, de contaminação pelo vírus do HIV. Este fato suscitou uma sucessão de denúncias e escândalos, resultando em intensificadas ações de fiscalização da Vigilância Sanitária culminando com: (BRASIL, 1977a, 1997b)

- a paralisação da atividade fabril da empresa Hoechst do Brasil, que mais tarde passou a importar seus produtos.
- o Instituto Santa Catarina, por não adequar as irregularidades constatadas durante as sucessivas inspeções sanitárias, foi definitivamente interditado. (BRASIL, 1977b).

A empresa LIP foi interditada várias vezes, entretanto, por iniciativa própria e da VISA local, foi realizado um rigoroso controle e monitoramento da qualidade de seu processo produtivo sendo autorizada pela ANVISA, a produzir somente Albumina Humana. No momento, conforme informação da VISA local, está com as suas atividades paralisadas.

Quanto à situação das empresas estatais: a Fundação Hemocentro de São Paulo teve suas atividades paralisadas, aparentemente por motivos gerenciais internos e somente a Fundação Hemocentro de Brasília e o HEMOPE permanecem em atividade, produzindo Albumina Humana.

### **1.6.2. Produção nacional de medicamentos hemoderivados**

Atualmente, a produção nacional se restringe a duas empresas estatais: a Fundação Hemocentro de Brasília e o HEMOPE, produzindo Albumina Humana, fracionadas pelo Método de Cohn, ainda em pequena escala, não atendendo a demanda nacional.

Com isso, pode-se concluir que o país importa Fatores de Coagulação, Imunoglobulina Normal e Específica para atender aos pacientes hemofílicos e a rede de pública saúde. Quanto a Albumina Humana, uma pequena fração refere-se à produção nacional, que é complementada por meio de importação para complementar a demanda nacional.

### **1.6.3. Conjuntura nacional**

A partir dos anos 90, um conjunto de ações tais como a abertura da economia ao mercado internacional e da formação de mercados comuns, as exigências sanitárias passaram a ser vistas como barreiras não alfandegárias à livre circulação de produtos (LUCCHESI, 2001) e a intensificação das relações comerciais com o início das negociações do Grupo Mercado Comum (GMC) – Mercosul, a introdução de novas terapias para o atendimento aos pacientes especiais, principalmente, aos portadores de hemofilia. A globalização impulsionou a concessão da Autorização de Funcionamento de Empresas, conferida pela então Secretaria Nacional de Vigilância Sanitária - SNVS atual Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA, para a atividade: Importar Produtos. (BRASIL, 1976, 1977, 2003).

Com esta nova atividade surgiram 03 (três) tipos de empresas registradas no país:

- Nacional – detentora do registro do produto nacional;
- Empresas Multinacionais com subsidiária no país – detentora do registro de seus produtos;
- Empresas Importadoras – detentora de registros de produtos oriundos de diferentes países.

A etapa seguinte foi à petição, por parte das empresas, da concessão de registros dos medicamentos hemoderivados importados pelo país, que tem como principal prerrogativa preconizada na legislação vigente o registro do produto no país de origem e o certificado das Boas Práticas de Fabricação, além do relatório de produção e controle de qualidade, sem os quais, a petição seria e ainda é indeferida. (BRASIL, 1976, 1977a, 2003 e 2005a).

Segundo SAID (2004), entre os instrumentos mais importantes do controle sanitário e da regulamentação oficial está o registro de medicamentos. Este instrumento permite ao órgão regulador ter o conhecimento de quais são os medicamentos produzidos e comercializados e tem a finalidade primordial de garantir a oferta ao comércio de produtos eficazes e perfeitamente seguros. Sua importância deve ser contextualizada no âmbito de um programa nacional de controle de medicamentos, pois o registro constitui a base essencial para a execução de uma série de ações de Vigilância Sanitária. Desta forma, o registro sanitário é um dos instrumentos de que a Vigilância Sanitária dispõe para controlar a entrada e a circulação de produtos, entre os quais, medicamentos e constitui a base de informações, para o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária.

Cabe destacar que o registro sanitário não adiciona qualidade ao medicamento. O registro representa o momento em que a autoridade sanitária avalia a relevância terapêutica do produto, analisa a segurança e verifica o cumprimento dos requisitos e exigências para sua escala industrial. Dessa forma, seleciona para comercialização, apenas os medicamentos necessários, eficazes e seguros, produzidos sob condições que garantam sua qualidade. (SAID, 2004).

Para peticionar a concessão de registro de um produto, o candidato deverá preencher critérios distintos, e, dentre outros, submeter à documentação técnica referente ao hemoderivado à Unidade de Produtos Biológicos e Hemoterápicos (UPBIH) da Gerência Geral de Medicamentos (GGMED) da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) do Ministério da Saúde (MS), para análise técnica e possível concessão do registro do produto. (BRASIL, 1977a, 2005a).

Dentre os medicamentos hemoderivados registrados e comercializados no país destacam-se para este estudo:

- Albumina Humana;
- Imunoglobulina Humana;
- Imunoglobulina Específica: anti-Hepatite B, anti-rábica, anti-*varicella zoster*, anti-Rh(D) e antitetânica;
- Fator VIII;
- Fator IX;
- Complexo Protrombínico. (BRASIL, 1977a, 2000, 2005a)

O avanço na concessão de registros de medicamentos hemoderivados teve como principal reflexo a elaboração da Resolução GMC nº 33/99, harmonizada no âmbito do Mercosul, e internalizada por intermédio da publicação da Resolução RDC nº 46/00 - Regulamento Técnico para a Produção e Controle de Qualidade de Hemoderivados de Origem Plasmática. A partir daí a produção e o controle de qualidade foi regulamentado.

No que diz respeito à internalização de medicamentos hemoderivados, a Resolução RDC nº 46/00 preconiza que tais medicamentos devem ser internalizados no país, por meio dos seguintes aeroportos e/ou portos: Aeroporto Internacional de Guarulhos/SP, Aeroporto Internacional Tom Jobim/RJ, Aeroporto Internacional de Brasília/DF, Aeroporto Internacional dos Guararapes/PE, Aeroporto de Confins/MG, Aeroporto de Salgado Filho/RS, Aeroporto Internacional Eduardo Gomes/AM, Porto de Santos/SP e Porto do Rio de Janeiro/RJ.

Atualmente, existem no mercado nacional medicamentos hemoderivados registrados, provenientes de empresas de diferentes países do mundo, como: Alemanha, Austrália, Áustria, Coreia do Sul, Espanha, Finlândia, França, Holanda, Inglaterra, Israel, Itália, Suíça, USA.

Outro aspecto que merece destaque ocorreu em 1998 quando foi reeditado pelo governo federal, o Programa Brasileiro de Qualidade e Produtividade e lançado o projeto “Metas Mobilizadoras Nacionais” com o intuito de buscar excelência e competitividade em relação à modernidade científica e tecnológica.

#### **1.6.3.1. Programa Brasileiro de Qualidade e Produtividade**

O Ministério da Saúde definiu como uma das áreas de atuação a Hemoterapia com a meta: “Sangue com Garantia de Qualidade em todo o seu Processo até o ano 2003”. Assim, foram formulados doze projetos específicos, destacando: elaborar um programa que permitisse, em curto prazo, processar o Plasma Fresco Congelado a medicamentos hemoderivados cujo excedente estivesse estocado, e em médio prazo, a implantação de até 03 (três) plantas fracionadoras de Plasma Fresco Congelado no país, buscando com isso, a auto-suficiência nacional em hemoderivados. (SOARES, 2002). Esse objetivo gerou 02 (duas) metas mobilizadoras:

1. Fracionar 100% do Plasma Fresco Congelado excedente estocado no país, a medicamentos hemoderivados, até dezembro de 2001.

2. Implantar a primeira fábrica de medicamentos hemoderivados, com controle do setor público, até dezembro de 2003. (BRASIL, 2004a)

Para viabilizar a primeira meta mobilizadora, o Ministério da Saúde, por intermédio do Projeto REFORSUS, contratou, por concorrência pública, uma empresa de consultoria internacional para realizar o estudo de viabilidade do plasma brasileiro excedente da terapia, na produção de hemoderivados. (REFORSUS, 2000).

O relatório emitido pela consultoria indicou 04 (quatro) alternativas, dentre elas a alternativa eleita para implantação foi:

- Promover o fracionamento do plasma humano nacional no exterior, enquanto se definia o modelo de gestão de tecnologia das empresas estatais no país. Com isso, ao iniciar o beneficiamento do plasma brasileiro no exterior possibilitaria ao país de imediato, interromper o ciclo de descarte desta matéria-prima.

Logo após a emissão deste relatório, o país promoveu outra concorrência internacional, nos moldes de Contrato para Fracionamento (WFH, 1998), para identificar os candidatos ao fracionamento do plasma brasileiro a medicamentos hemoderivados. O Contrato de Fracionamento é um acordo entre os representantes oficiais de saúde de um país e a indústria fracionadora de outro país. Tal Contrato compreende alguns aspectos quanto ao processo produtivo, cumprimento das Boas Práticas de Fabricação, qualidade, segurança, eficácia e quantidade do medicamento hemoderivado a ser obtido pelo fracionamento. (WFH, 1998).

As empresas internacionais que ganharam este certame foram: Octapharma AG e Laboratoire Français du Fractionnement et des Biotechnologies - LFB, localizadas em território francês. As empresas beneficiariam o plasma nacional aos seguintes medicamentos hemoderivados: Albumina Humana, Imunoglobulina Humana, Fator VIII. O Fator IX e Complexo Protrombínico são excludentes durante seu processo produtivo, portanto a empresa Octapharma beneficiaria o plasma nacional em Fator IX e a LFB em Complexo Protrombínico. (SOARES, 2002).

Naquele momento, foi iniciada a coleta de plasma nacional excedente e de fluxo (coletado mensalmente), a fim de ser enviado para as empresas vencedoras do certame internacional que retornariam como medicamento hemoderivado proveniente do plasma nacional. Ficou estabelecido que fosse fracionado o plasma nacional nos seguintes medicamentos hemoderivados: Albumina Humana, Imunoglobulinas Humana, Fator VIII, Fator IX e Complexo Protrombínico. (SOARES, 2002).

Portanto, a partir de 2002, além dos medicamentos hemoderivados importados, provenientes de matéria-prima importada, comumente utilizados no país, foram inseridos no mercado brasileiro os produtos importados da França, provenientes das empresas Octapharma AG e LFB com matéria-prima proveniente de Plasma Fresco Congelado nacional, excedente de terapia.

Ainda foi consensuado que tais produtos deveriam diferir, em sua embalagem, dos produtos totalmente importados por meio de identificação dos números dos lotes codificados especificamente para o plasma nacional e na rotulagem a referência: “Matéria-prima de origem brasileira. Uso exclusivo no Brasil. Venda proibida”. (FIGURAS 6, 7 e 8).

Para viabilizar a segunda proposta, referente à Meta Mobilizadora, foi promulgada a Lei nº 10.972 de 02 de dezembro de 2004 que Autoriza o Poder Executivo, criar a empresa pública denominada Empresa Brasileira de Hemoderivados e Biotecnologia – HEMOBRÁS e dá outras providências.

A HEMOBRÁS tem por finalidade explorar diretamente atividade econômica, nos termos do art. 173 da Constituição Federal, consistente na produção industrial de hemoderivados prioritariamente para tratamento de pacientes do Sistema Único de Saúde, a partir do fracionamento de plasma obtido no Brasil. (BRASIL, 1990).

É vedada a comercialização somente dos produtos resultantes, podendo ser ressarcida pelos serviços de fracionamento, de acordo com o previsto no parágrafo único do art. 2º da Lei nº 10.205, de 21 de março de 2001.

Figura 6 - Fator VIII e Imunoglobulina beneficiados com plasma nacional <sup>11</sup>



---

A Figura 6 demonstra 01 (um) conjunto de Fator VIII (Octavi SDOptimum 250UI) e Imunoglobulina Humana (Octagam), proveniente de plasma nacional beneficiado na empresa Octapharma/França.

---

Figura 7 – Fator VIII – Diferenças nos dizeres da embalagem entre medicamentos hemoderivados importados e beneficiados com plasma nacional.<sup>12</sup>



Figura 8 – Albumina Humana: Produto importado e beneficiado com plasma nacional.



---

As Figuras 7 e 8 evidenciam os medicamentos hemoderivados provenientes de plasma nacional e de plasma importado. A diferença entre os medicamentos se dá na codificação do número do lote - o medicamento proveniente de plasma nacional possui um código alfa-numérico terminando com a letra Z. O medicamento hemoderivado oriundo de plasma importado também possui codificação alfa-numérica, entretanto a letra pertinente é B e no meio do código.

---

---

<sup>11, 12 e 13</sup> Fonte: LSH/DI/INCQS, 2002.

## 2. OBJETIVO

---

Diante do conjunto de dados que ilustram a importância do monitoramento da qualidade de hemoderivados utilizados no país, parece justificável:

1. Avaliar a conformidade quanto aos parâmetros de qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos hemoderivados comercializados no país, preconizados na legislação pertinente, Resolução RDC nº 46/00.
2. Apresentar os dados analíticos dos medicamentos hemoderivados que foram recebidos no INCQS no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2004.
3. Contextualizar a produção e o controle de qualidade dos medicamentos hemoderivados nos conceitos de Vigilância Sanitária.
4. Avaliar as ações e/ou iniciativas governamentais, para viabilizar a produção nacional de hemoderivados.

### **3. MATERIAL E MÉTODO**

---

### **3.1. Material utilizado**

Para a realização deste trabalho, foram utilizadas as informações constantes nos seguintes segmentos:

- a) Sistema de Gerenciamento de Amostras (SGA 2000) do Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS);
- b) Termo de Colheita de Amostras emitido de segmentos como: Gerência Geral de Portos, Aeroportos e Fronteiras, Vigilâncias Sanitárias de diferentes Estados do país;
- c) Amostras de medicamentos hemoderivados recebidas e analisadas no Laboratório de Sangue e Hemoderivados (LSH) do Departamento de Imunologia (DI) do INCQS, no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2004;
- d) Legislação nacional pertinente.

### **3.2. Metodologia adotada**

A análise das informações obtidas no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2004 avaliou os seguintes parâmetros:

- Amostragem de medicamentos hemoderivados recebida e analisada em atendimento a legislação vigente;
- Requerente de análise;
- Modalidade de análise;
- Fabricantes e detentores de registro dos produtos no país;
- Detentores de registro do produto e amostras registrados;
- Medicamentos hemoderivados beneficiados com plasma nacional.

#### **3.2.1. Amostragem de medicamentos hemoderivados recebida e analisada frente à legislação vigente**

Aplicável aos produtos importados na sua maioria, em atendimento a legislação vigente (BRASIL, 2000), durante o desembarço aduaneiro, principalmente nos aeroportos de Brasília e dos estados do Rio de Janeiro e São Paulo, por técnicos da Gerência Geral de Portos e Aeroportos (GGPAF) da ANVISA/MS. São coletados 10

frascos de cada lote de medicamentos hemoderivados, embalados em invólucros lacrados, acompanhados do Termo de Coleta de Amostras devidamente preenchidos e encaminhados ao INCQS por meio de Ofício de Encaminhamento de Amostras. (ANEXOS 1, 2 e 3).

Usualmente, os medicamentos hemoderivados coletados nos aeroportos pela GGPAF são encaminhados para Análise Controle. No entanto, no período estudado, foi constatado que 05 (cinco) amostras foram coletadas para Análise Fiscal, destas 04 (quatro), provenientes de Minas Gerais e 01 (uma) do Rio de Janeiro.

No caso de produto nacional, os medicamentos hemoderivados foram coletados pela VISA Estadual dos Estados de Pernambuco, Rio Grande do Sul, Brasília e Santa Catarina, VISA Municipal, entre outros.

No período de janeiro de 2000 a dezembro de 2004 foram recebidas e cadastradas, no Sistema de Gerenciamento de Amostras (SGA), banco de dados do INCQS, 3203 amostras de medicamentos hemoderivados para análise.

Para efeito deste trabalho, foram excluídas 103 amostras, pelos motivos abaixo relatados:

- 13 amostras apresentavam dados incompletos, como: 12 amostras – não apresentavam avaliação final no SGA e 01 (uma) amostra – não apresentava identificação do requerente no SGA;
- 90 amostras - outros medicamentos hemoderivados, do tipo: Antitrombina III, Anti-Inibidor dos Fatores VIII e IX da coagulação entre outros, por se tratarem de amostras adquiridas esporadicamente pelos detentores de registro.

Nas TABELAS 1 e 2 estão sumarizados os quantitativos de amostras de acordo com o tipo de medicamento hemoderivado por período estudado, de janeiro de 2000 a dezembro de 2004.

Tabela 1 – Amostragem dos lotes de medicamento hemoderivado recebida para análise no INCQS. (n= 3100 amostras).

<b>Amostras recebidas</b>	<b>2000</b>	<b>2001</b>	<b>2002</b>	<b>2003</b>	<b>2004</b>	<b>Total</b>
Albumina Humana	120	248	245	230	137	<b>980</b>
Imunoglobulina Humana	95	126	139	167	135	<b>662</b>
Fator VIII	171	207	207	185	120	<b>890</b>
Fator IX	56	49	72	35	45	<b>257</b>
Complexo Protrombínico	06	18	23	26	18	<b>91</b>
Imunoglobulinas específicas	27	24	57	71	41	<b>220</b>
<b>Total</b>	<b>475</b>	<b>672</b>	<b>743</b>	<b>714</b>	<b>496</b>	<b>3100</b>

Fonte: SGA/INCQS, 2000-2004.

---

A Tabela 1 indica o quantitativo dos medicamentos hemoderivados recebidos para análise por ano. A Albumina Humana contribuiu com 980 amostras; Imunoglobulina Humana com 662 amostras; Fator VIII com 890 amostras; Fator IX com 257 amostras; Complexo Protrombínico com 91 amostras e Imunoglobulinas Específicas com 220 amostras.

---

A imunoglobulina específica é um grupo de imunoglobulinas de diferentes tipos, conforme demonstrado na TABELA 2.

Tabela 2 – Demonstrativo das imunoglobulinas específicas. (n= 220 amostras).

<b>Imunoglobulinas específicas</b>	<b>2000</b>	<b>2001</b>	<b>2002</b>	<b>2003</b>	<b>2004</b>	<b>Total</b>
Ig anti-Rho(D)	08	07	32	45	19	<b>111</b>
Ig anti-Hepatite B	06	01	16	15	14	<b>52</b>
Ig anti-tetânica	11	09	04	08	08	<b>40</b>
Ig anti-rábica	02	05	03	02	-	<b>12</b>
Ig anti-varicela zoster	-	02	02	01	-	<b>05</b>
<b>Total</b>	<b>27</b>	<b>24</b>	<b>57</b>	<b>71</b>	<b>41</b>	<b>220</b>

Fonte: SGA/INCQS, 2000-2004.

---

A Tabela 2 refere-se aos diferentes tipos de Imunoglobulinas, que são: 111 amostras de Imunoglobulina anti-Rho(D); 52 amostras de Imunoglobulina anti-Hepatite B; 40 amostras de Imunoglobulina antitetânica; 12 amostras de Imunoglobulina anti-rábica e 05 (cinco) amostras de Imunoglobulina antivaricela zoster.

---

### 3.2.2. Requerentes de análise

Para efeito deste trabalho, as análises realizadas no INCQS foram requeridas por 05 (cinco) segmentos distintos, que são:

- a) Gerência Geral de Portos, Aeroportos e Fronteiras (GGPAF) da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) do Ministério da Saúde (MS) – coletou amostras de medicamentos importados em atendimento a legislação vigente;
- b) Vigilância Sanitária (VISA) Estadual e Municipal – apreendeu amostras para fins de análise fiscal, principalmente em atendimento a denúncias de desvio de qualidade do produto;

- c) Laboratórios de Saúde Pública (LACENs) – por não comportar a análise de medicamentos hemoderivados apreendidos pelas VISAs Estaduais, encaminhou amostras para análise no INCQS;
- d) Empresas – requereram análise por exigência emitida pela ANVISA/MS no ato da análise técnica do processo de registro do produto;
- e) Instituições públicas – encaminhou amostras para fins de verificação da qualidade do produto.

Os medicamentos hemoderivados foram encaminhados para análise, acompanhados da seguinte documentação específica: Ofício de Encaminhamento e Termo de Colheita de Amostras. A ausência de tais documentos acarretou em cancelamento da análise. As TABELAS 3 e 4 demonstram os 11 requerentes de análise de medicamentos hemoderivados no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2004.

Tabela 3 – Requerente de análise: GGPAF/ANVISA/MS

Requerente	Nº amostras
GGPAF/DF	1243
GGPAF/SP	835
GGPAF/RJ	780
GGPAF/MG	04
GGPAF/AM	02
<b>Total</b>	<b>2864</b>

Fonte: SGA/INCQS, 2000-2004.

---

A Tabela 3 evidencia os requerentes de análise da Gerência Geral de Portos, Aeroportos e Fronteiras dos seguintes Estados e Distrito Federal: 1243 amostras coletadas no Distrito Federal, 835 amostras coletadas em Guarulhos/SP, 780 amostras coletadas no Rio de Janeiro/RJ e 04 (quatro) amostras coletadas em Confins/MG e 02 (duas) amostras coletadas no Eduardo Gomes/AM.

---

Tabela 4 – Outros requerentes de análise

Requerentes	Nº de amostras
VISA-RJ/RS/SC/PE	89
Lacens	65
Empresas [instituições, fundações]	42
Posto Portuário de Santos/SP	31
Funasa	05
VISA-PMRP	04
<b>Total</b>	<b>236</b>

Fonte: SGA/INCQS, 2000-2004.

---

A Tabela 4 indica que 89 amostras foram coletadas pelas VISAs do RJ, RS, SC e PE; 65 amostras provenientes dos LACENS; 42 amostras provenientes das empresas por meio de instituições, fundações; 31 amostras coletadas no Posto Portuário de Santos/SP; 05 (cinco) amostras provenientes da Fundação Nacional de Saúde (FUNASA) e 04 (quatro) amostras coletadas pela VISA da Prefeitura Municipal de Ribeirão Preto/SP.

---

### 3.2.3. Modalidade de análise

O INCQS realiza análise conforme as modalidades preconizadas na legislação sanitária vigente (BRASIL, 1976), que são:

- a) Análise Fiscal por definição é efetuada nos produtos registrados, em caráter de rotina, para a apuração de infração ou verificação de ocorrência fortuita ou eventual;

- b) Análise Controle efetuada em amostras sob regime de Vigilância Sanitária, após sua entrega ao consumo e destinada a comprovar a conformidade do produto com a fórmula que deu origem ao registro. (BRASIL, 1977a).
- c) Análise Prévia é efetuada em determinados produtos sob o regime de Vigilância Sanitária, a fim de ser verificado se os mesmos podem ser objeto de registro. (BRASIL, 1977a).

Além das análises previstas na legislação, o INCQS adota outro tipo de análise denominada Análise de Orientação, que é requerida pelos órgãos públicos, exceto as VISAs. Os medicamentos hemoderivados foram analisados segundo as modalidades: Fiscal, Controle, Orientação e Prévia, como demonstrada na TABELA 5

Tabela 5 – Modalidade de análise

<b>Modalidade</b>	<b>N. de amostras</b>
Controle	2859
Fiscal	183
Orientação	44
Prévia	14
<b>Total</b>	<b>3100</b>

Fonte: SGA/INCQS, 2000-2004.

---

A Tabela 5 indica que 183 amostras analisadas como Análise Fiscal; 2859 amostras analisadas como Análise Controle; 44 analisadas como Análise de Orientação e 14 amostras analisadas como Análise Prévia.

---

### 3.2.4. Fabricantes e detentores de registro dos medicamentos hemoderivados recebidos para análise

Avaliamos a distribuição dos fabricantes dos medicamentos hemoderivados nacionais e/ou importados bem como os detentores de registros desses produtos. Detentores de registro do produto é a designação dada ao titular do registro, do cadastro, da autorização de modelo, da notificação ou do protocolo pertinente do bem ou produto perante a ANVISA. (BRASIL, 2005a, 2005b).

Portanto, o fabricante nacional também é o detentor do registro do produto perante a ANVISA/MS. No caso do fabricante importado, o detentor de registro deverá ser nacional e poderá representar 01 (um) ou mais fabricantes internacionais. Tais informações referentes ao período estudado estão mencionadas nas TABELAS 6 e 7.

Tabela 6 – Fabricantes dos medicamentos hemoderivados analisados. (n= 25 fabricantes).

<b>Fabricantes</b>	<b>Número</b>
Nacional	03
Importado	22
<b>Total</b>	<b>25</b>

Fonte: SGA/INCQS, 2000-2004.

---

A Tabela 6 refere-se aos fabricantes de medicamentos hemoderivados.

---

Tabela 7 – Detentores de registro de medicamentos hemoderivados. (n= 15 detentores).

Detentores de Registro	Número
Produto Nacional	03
Produto Importado	12
<b>Total</b>	<b>15</b>

Fonte: SGA/INCQS, 2000-2004.

---

A Tabela 7 demonstra os detentores de registro de medicamentos hemoderivados, 03 (três) detentores de registro produtos nacionais e 12 detentores de registro de produtos importados, pois 1 detentor de registro de produtos, pode mais de um fabricante importado.

---

### 3.2.5. Detentores de registro e os medicamentos hemoderivados registrados

Foram avaliados os detentores de registro dos medicamentos hemoderivados recebidos pelo INCQS e, conseqüentemente, tais produtos registrados. A fim de não identificar as empresas detentoras de registros de medicamentos hemoderivados, estas foram codificadas de **[A]** a **[O]**. (TABELA 8).

Tabela 8 – Distribuição dos detentores de registro e os medicamentos hemoderivados registrados no país

Detentores	Alb.Hum	Ig	F.VIII	F.IX	CP	Ig Esp
[A]	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
[B]	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
[C]	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim
[D]	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não
[E]	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não
[F]	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim
[G]	Sim	Sim	Não	Não	Não	Sim
[H]	Não	Sim	Sim	Não	Não	Sim
[I]	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Não
[J]	Não	Não	Sim	Sim	Não	Não
[K]	Não	Não	Não	Não	Não	Sim
[L]	Sim	Não	Não	Não	Não	Não
[M]	Sim	Não	Não	Não	Não	Não
[N]	Sim	Não	Não	Não	Não	Não
[O]	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Não
<b>Total de Detentores de Registros</b>	<b>11</b>	<b>08</b>	<b>10</b>	<b>07</b>	<b>05</b>	<b>07</b>

Fonte: SGA/INCQS, 2000-2004.

A Tabela 8 refere-se aos detentores dos produtos registrados - os detentores [A] e [B] detém o registro de Alb. Hum, Ig, FVIII, FIX, CP e Ig Esp; [C] não detém o registro do Fator IX; [D] não detém o registro de Imunoglobulinas Específicas; [E] não detém o registro do Complexo Protrombínico e Imunoglobulinas Específicas; [F] não detém o registro do Fator IX e Complexo Protrombínico; [G] não detém o registro do Fator VIII, Fator IX e Complexo Protrombínico; [H] não detém o registro de Albumina Humana, Fator VIII e Fator IX; [I] não detém o registro Albumina Humana, Imunoglobulina Humana, Complexo Protrombínico e Imunoglobulinas Específicas; [J] não detém o registro de Albumina Humana, Imunoglobulina Humana, Complexo Protrombínico e Imunoglobulinas Específicas; [K] não detém o registro de Albumina Humana, Imunoglobulina Humana, Fator VIII, Fator IX e Complexo Protrombínico; [L], [M] e [N] detém o registro de Albumina Humana e [O] não detém o registro de Imunoglobulina Humana, Complexo Protrombínico e Imunoglobulinas Específicas.

### 3.2.6. Medicamentos hemoderivados beneficiados com plasma nacional

O plasma nacional beneficiado a medicamentos hemoderivados pelas empresas Octapharma e LFB está demonstrado na TABELA 9.

Tabela 9 – Medicamentos hemoderivados beneficiados com plasma nacional

Amostras	Octapharma	LFB	Total
Albumina Humana	105	24	129
Imunoglobulina	65	30	95
Fator VIII	35	15	50
Fator IX	68	-	68
Compl. Protrombínico	-	15	15
<b>Total</b>	<b>273</b>	<b>84</b>	<b>357</b>

Fonte: SGA/INCQS, 2000-2004.

---

A Tabela 9 refere-se aos medicamentos hemoderivados beneficiados com plasma nacional excedente, nas empresas Octapharma e LFB. 129 amostras de Albumina Humana, 95 amostras de Imunoglobulina Humana, 50 amostras de Fator VIII, 68 amostras de Fator IX e 15 amostras de Complexo Protrombínico.

---

### **3.3. Análises realizadas**

Os medicamentos hemoderivados foram analisados frente à legislação vigente, Resolução RDC nº 46/00 de acordo com os seguintes ensaios:

#### **3.3.1. Análise documental**

A Unidade de Produtos Biológicos e Hemoterápicos (UPBIH) da Gerência Geral de Medicamentos (GGMED) da ANVISA/MS encaminham formulário preenchido contendo as seguintes informações: número da Licença de Importação (LI), (BRASIL, 2005b), número do lote, nome do detentor do registro e identificação do medicamento hemoderivado.

Este formulário acompanha os certificados de controle de qualidade da matéria-prima e do produto final, antes do embarque das amostras para o Brasil. Esta documentação é minuciosamente conferida e analisada no ato do recebimento das amostras para análise (BRASIL, 2000). No caso de divergências entre a documentação e as amostras recebidas, a UPBIH/GGMED/ANVISA/MS é imediatamente comunicada a fim de dirimir as dúvidas e dar prosseguimento na análise solicitada.

#### **3.3.2. Ensaios pertinentes**

- a) Análise da Rotulagem, Embalagem e do Certificado de Liberação do Produto;
- b) Determinação dos fatores da coagulação;

- c) Determinação de Hemaglutinina anti-A e anti-B;
- d) Determinação do Radical HEME;
- e) Ensaio de Estabilidade;
- f) Ensaio de Identidade;
- g) Ensaio de Solubilidade;
- h) Ensaio Sorológicos;
- i) Inspeção Visual;
- j) Ensaio Químicos (efetuados no Departamento de Química do INCQS).
- k) Testes de Segurança (efetuados no Departamento de Farmacologia e Toxicologia do INCQS).

Na análise da embalagem do produto, peculiarmente, os fatores de coagulação são embalados em cartuchos contendo agulha de transferência, diluente, dispositivo de assepsia, agulha ou dispositivo munido de filtro e dispositivo para perfusão endovenosa (scalp) ou seringa para facilitar a aplicação do produto, uma vez que os pacientes hemofílicos podem fazer uso desses medicamentos domiciliarmente.

### **3.3.3. Critérios para aceitabilidade dos ensaios realizados**

Este item avaliou os ensaios realizados e os critérios de aceitabilidade conforme a legislação vigente, Resolução RDC nº 46/00, (BRASIL, 2000), descritos no QUADRO 13.

Quadro 13 – Critérios para aceitabilidade dos ensaios realizados

Ensaio	Critério de Aceitabilidade
▪ Análise de Rotulagem, Embalagem e Certificado de Análise do produto	▪ De acordo com a legislação vigente.
▪ Determinação de fatores de coagulação	▪ Fator VIII – potência estimada entre 80% a 120%; ▪ Fator IX – potência estimada entre 80% a 125%.
▪ Determinação de Hemaglutinina anti-A e anti-B	▪ Imunoglobulinas e Fatores de Coagulação - Não deve ser observada aglutinação em diluição igual ou maior a 1:64.
▪ Determinação do Radical HEME	▪ Albumina - Absorbância menor ou igual a 0,150.
▪ Ensaio de Estabilidade	▪ Depende do produto, do tempo e da temperatura de incubação. Ausência de sinais de gelificação e ou floculação.
▪ Ensaio de Identidade	▪ Reatividade somente frente a soro anti-humano.
▪ Ensaio de Solubilidade	▪ Imunoglobulinas: inferior a 20 minutos; ▪ Fatores de Coagulação: inferior a 10 minutos.
▪ Ensaio sorológicos	▪ Não Reagente.
▪ Inspeção Visual	▪ Solução límpida isenta de partículas e turvação.
▪ Ensaio Químicos	▪ Segundo a Resolução RDC nº 46/00
▪ Teste de Pirogênio	▪ Segundo a Resolução RDC nº 46/00
▪ Toxicidade Inespecífica	▪ Segundo a Resolução RDC nº 46/00

Fonte: Brasil, 2000.

---

O Quadro 13 descreve os ensaios realizados e os critérios de aceitabilidade de tais ensaios.

---

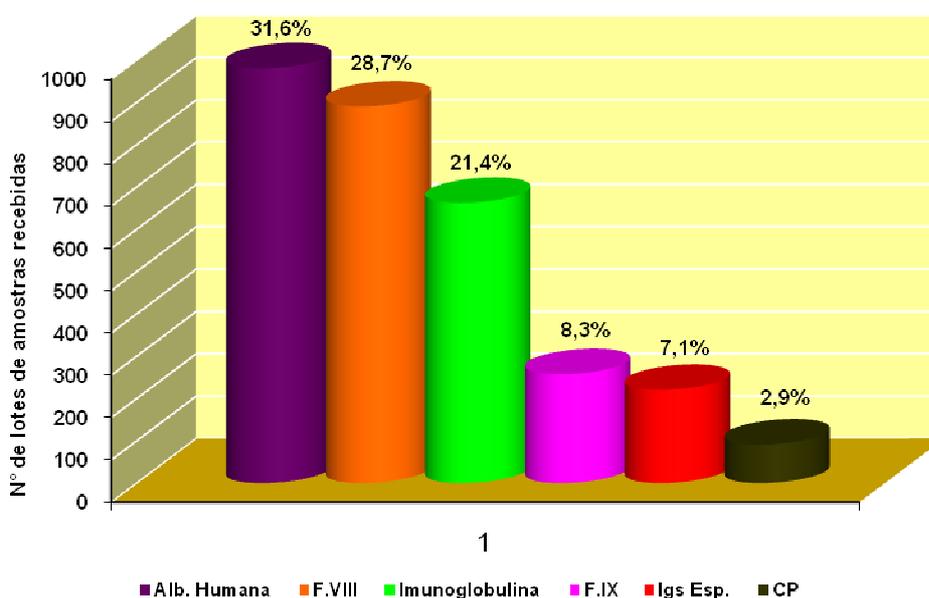
## 4. ANÁLISE DOS DADOS E RESULTADOS

---

#### 4.1. Quanto à amostragem recebida e selecionada para análise

No período de janeiro de 2000 a dezembro de 2004 foram recebidos, no INCQS para análise, 3203 lotes de amostras, entretanto para efeito deste trabalho foram selecionados 3100 lotes de amostras, conforme distribuídos nos GRÁFICOS 1 e 2.

Gráfico 1- Distribuição dos medicamentos hemoderivados recebidos. (n= 3100 amostras).

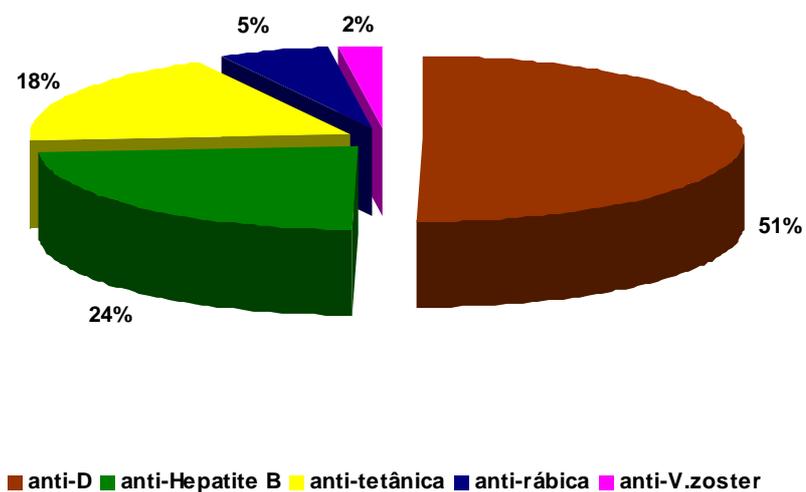



---

Dos 3100 lotes de amostras selecionadas e analisadas, o maior percentual 31,6% (n= 980) correspondeu a Albumina Humana. Um total de 28,7% (n= 890) de Fator VIII; 21,4% (n= 662) de Imunoglobulina Humana; 8,3% (n= 257) de Fator IX; 7,1% (n= 220) de Imunoglobulinas Específicas e 2,9% (n= 91) de Complexo Protrombínico. Esta amostragem contempla também, os produtos beneficiados com a matéria-prima nacional.

---

Gráfico 2- Distribuição das imunoglobulinas específicas. (n= 220 amostras).



---

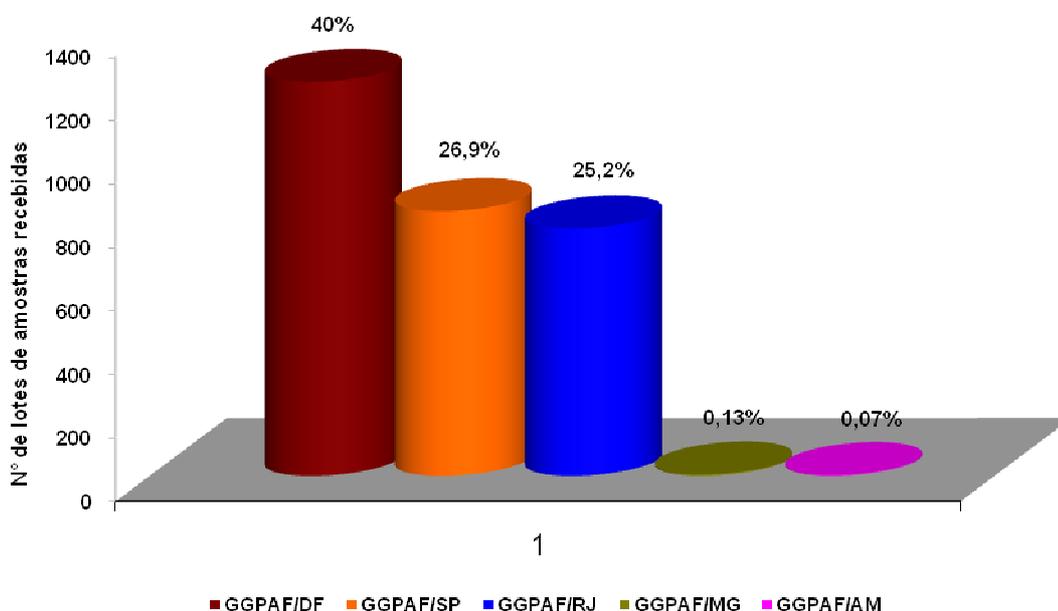
Dentre as imunoglobulinas específicas recebidas para análise, 51% (n= 111 lotes) correspondeu a Imunoglobulina anti-D, 24% (n= 52 lotes) Imunoglobulina anti-Hepatite B, 18% (n= 40 lotes) Imunoglobulina antitetânica, 6% (n= 12 lotes) Imunoglobulina anti-rábica e 2% (n= 05 lotes) de Imunoglobulina anti-varicela zoster.

---

## 4.2. Quanto aos requerentes de análise

Os requerentes de análise foram avaliados separadamente: Aeroportos representados pela Gerência Geral de Portos, Aeroportos e Fronteiras (GGPAF) da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) do Ministério da Saúde (MS), (GRÁFICO 3) e outros como Vigilância Sanitária (VISA) estadual, municipal, Laboratório Central de Saúde Pública (LACEN), entre outros. (GRÁFICO 4).

Gráfico 3- Requerentes de análises: GGPAF/ANVISA/MS. (n= 2864 amostras).

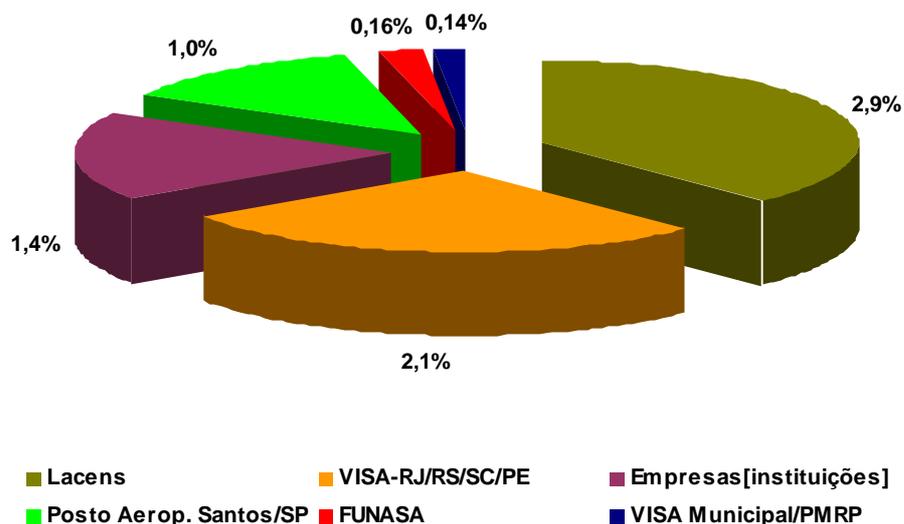



---

92,3% (n= 2864) dos lotes de amostras analisadas provenientes da Gerência Geral de Portos e Aeroportos e Fronteiras (GGPAF), 40,0% (n= 1243 lotes) foram requeridas pela GGPAF/DF (Distrito Federal - Aeroporto Internacional de Brasília); 26,9% (n= 835 lotes) GGPAF de São Paulo (Aeroporto de Guarulhos); 25,1% (n= 780 lotes) GGPAF do Rio de Janeiro (Aeroporto Internacional Tom Jobim); 0,13% (n= 04 lotes) da GGPAF de Minas Gerais (Aeroporto de Confins) e 0,07% (n= 02 lotes) da GGPAF de Manaus (Aeroporto Eduardo Gomes).

---

Gráfico 4- Outros requerentes de análise. (n= 236 amostras).




---

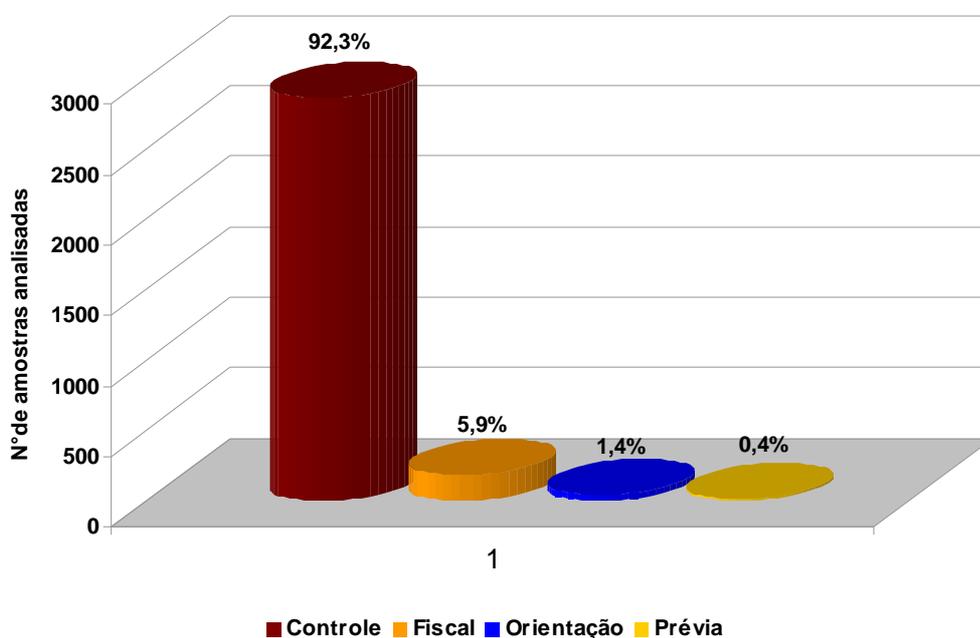
7,7% (n= 236) dos lotes de amostras de medicamentos hemoderivados recebidas para análise, 2,9% (n= 89 lotes) dizem respeito às Vigilâncias Sanitárias das Secretarias Estaduais de Saúde (VISA/SES) dos Estados do Rio de Janeiro, Rio Grande do Sul, Santa Catarina e Pernambuco; 2,1% (n= 65 lotes) aos LACENS; 1,4% (n= 42 lotes) empresas, principalmente para análise prévia com vistas ao registro do produto; 1,0% (n= 31 lotes) Posto Aeroportuário de Santos/São Paulo; 0,16% (n= 05 lotes) referente à Fundação Nacional de Saúde e 0,14% (n= 04 lotes) a Secretaria Municipal de Saúde/Prefeitura Municipal de Ribeirão Preto.

---

### 4.3. Quanto à modalidade de análise

Os lotes de amostras de medicamentos hemoderivados recebidas no INCQS, no período estudado, foram analisados por meio das seguintes modalidades de análises: Controle, Fiscal, Orientação e Prévia. (GRÁFICO 5).

Gráfico 5- Distribuição por modalidade de análise.



---

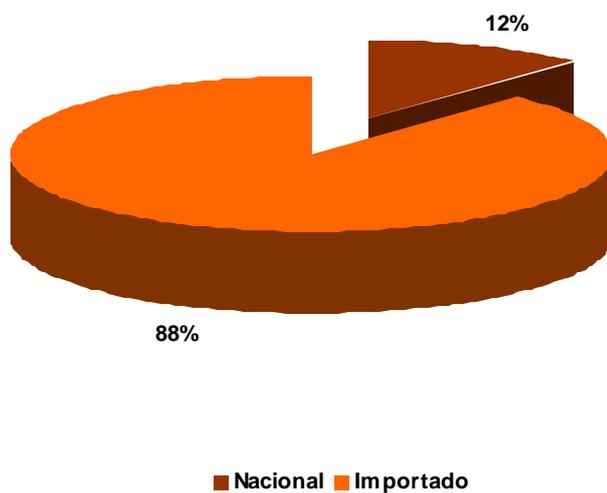
Dos 3100 lotes de medicamentos hemoderivados recebidos para análise no INCQS: 92,3% (n= 2859 lotes) corresponderam à modalidade Análise Controle, 5,9% (n= 183 lotes) à modalidade Análise Fiscal, 1,4% (n= 44 lotes) por Análise de Orientação e 0,4% (n= 14 lotes) por Análise Prévia.

---

#### 4.4. Quanto aos fabricantes e detentores de registros de medicamentos hemoderivados

Neste item, foram analisados os fabricantes nacionais e internacionais dos medicamentos hemoderivados recebidos para análise, bem como os detentores de registro do produto no país. (GRÁFICOS 6 e 7).

Gráfico 6- Distribuição dos fabricantes de medicamentos hemoderivados.

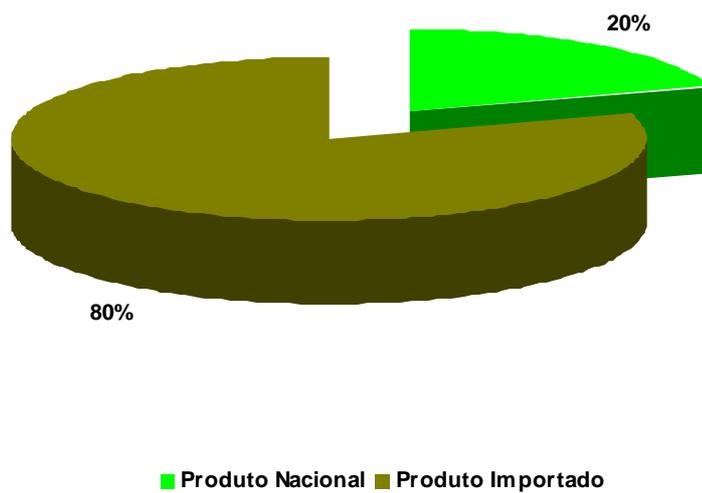


---

Dos 25 fabricantes de medicamentos hemoderivados: 12% (n= 03) corresponderam à produção de medicamentos hemoderivados nacionais e 88% (n= 22) da produção de importados.

---

Gráfico 7- Distribuição dos detentores de registro de medicamentos hemoderivados.



---

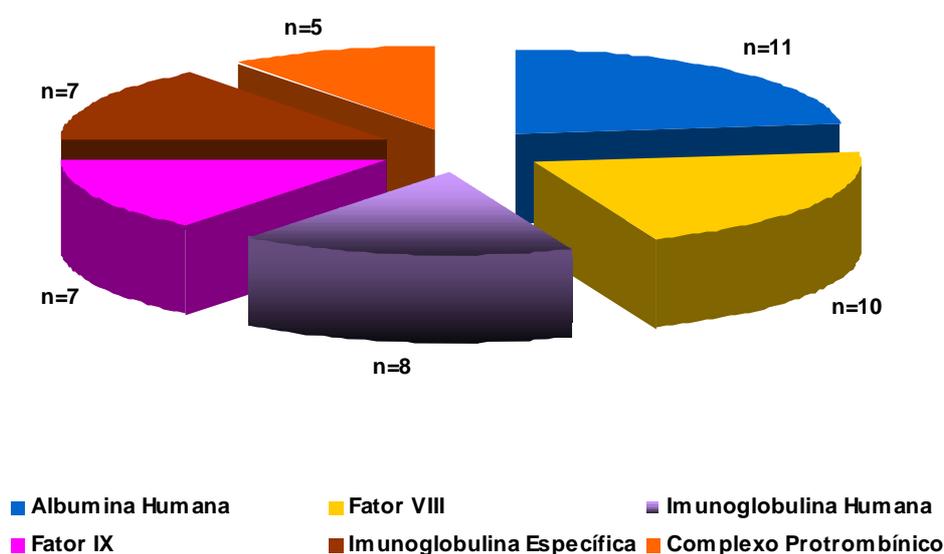
Dos 15 detentores de registro de medicamentos hemoderivados, 20% (n= 03) corresponderam aos detentores de registros de medicamentos hemoderivados nacionais e 80% (n= 12) aos detentores de registros de produtos importados.

---

#### 4.5. Detentores de registros de produtos e os medicamentos hemoderivados registrados

Este item demonstra os detentores de registro dos medicamentos hemoderivados recebidos para análise. (GRÁFICO 8)

Gráfico 8- Distribuição qualitativa dos detentores de registro e medicamentos hemoderivados registrados.



n= Número de detentores de registro de produtos

---

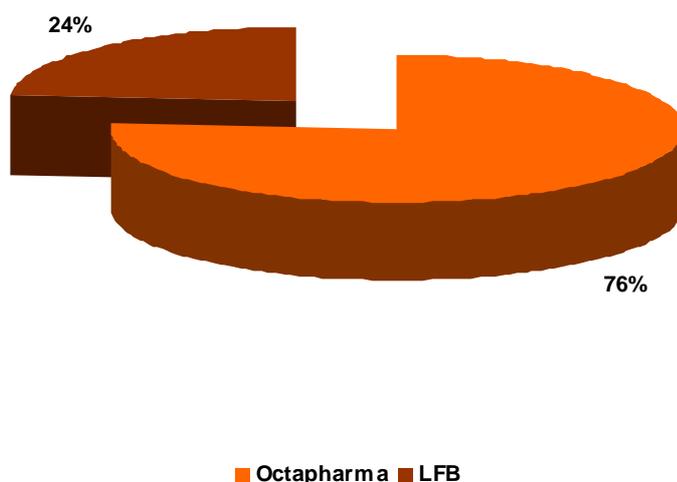
Dos 15 detentores de registros de produtos codificados de [A] a [O], 11 são titulares do registro de Albumina Humana; 10 (dez) de Fator VIII; 08 (oito) de Imunoglobulina Humana; 07 (sete) de Fator IX e Imunoglobulina Específica e 05 (cinco) de Complexo Protrombínico.

---

#### 4.6. Medicamentos hemoderivados beneficiados com plasma nacional

No período de janeiro de 2002 a dezembro de 2004, em atendimento a concorrência internacional foram encaminhados ao país, os lotes de medicamentos hemoderivados produzidos com matéria-prima, plasma humano, nacional beneficiado nas empresas Octapharma/França e LFB/França. Para este trabalho, tais produtos foram analisados em conjunto com todos os demais produtos recebidos para análise. (GRÁFICOS 9 e 10).

Gráfico 9- Distribuição dos lotes de medicamentos hemoderivados beneficiados pela Octapharma e LFB.

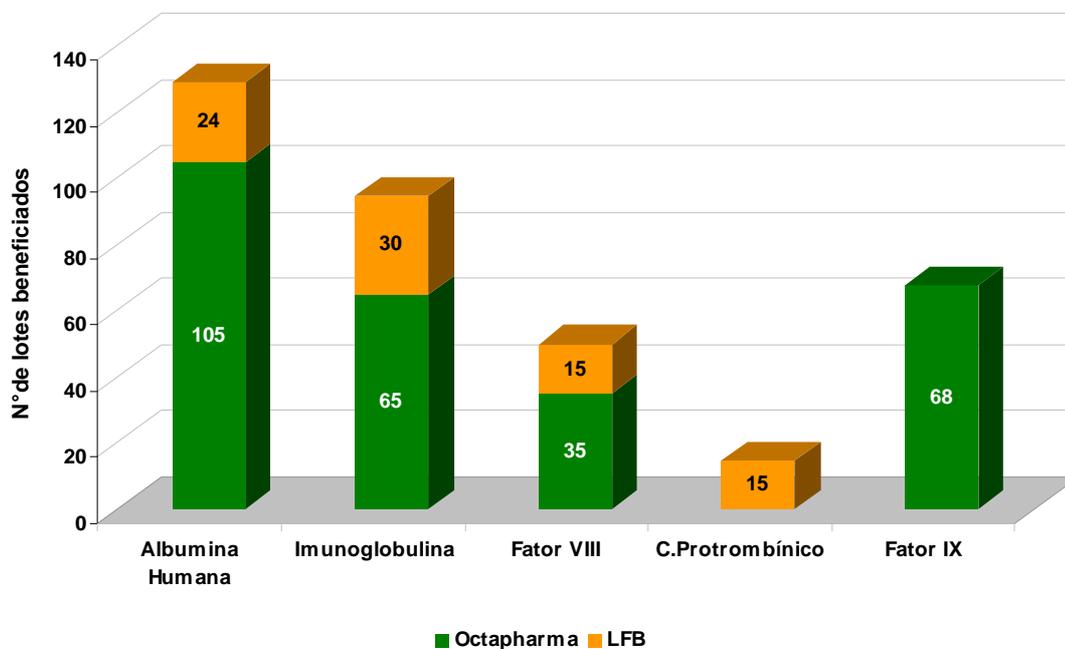


---

Dos 357 lotes de medicamentos hemoderivados recebidos para análise, 76,5% (n= 273 lotes) correspondeu aos lotes beneficiados pela empresa Octapharma e 23,5% (n= 84 lotes) aos lotes beneficiados pela LFB. Dentre os produtos beneficiados, o de maior impacto Albumina Humana e o de menor impacto Fator VIII. O Fator IX foi beneficiado pela empresa Octapharma e o Complexo Protrombínico pela LFB, visto serem excludentes durante seu processo produtivo.

---

Gráfico 10- Distribuição dos lotes de medicamentos hemoderivados beneficiados pelas empresas Octapharma e LFB por tipo de produto.



---

Esta distribuição demonstra os lotes beneficiados pela Octapharma e LFB: Albumina Humana- 105 lotes da Octapharma e 24 lotes da LFB; Imunoglobulina Normal- 65 lotes da Octapharma e 30 da LFB; Fator VIII- 35 lotes da Octapharma e 15 lotes da LFB; 68 lotes de Fator IX da Octapharma e 15 lotes de Complexo Protrombínico da LFB.

---

A TABELA 10 e GRÁFICO 11 demonstram a comparação entre os lotes de medicamentos hemoderivados recebidos no período entre janeiro de 2002 a dezembro de 2004, período correspondente ao beneficiamento do plasma nacional, que foram internalizados no país, para atender a demanda nacional.

Tabela 10- Demonstrativo dos lotes de medicamentos hemoderivados importados e beneficiados com plasma nacional

<b>Hemoderivados</b>	<b>Produto Importado</b>	<b>Beneficiado com Plasma Nacional</b>	<b>Total</b>
Albumina humana	483	129	612
Imunoglobulina humana	346	95	441
Fator VIII	462	50	512
Fator IX	84	68	152
Complexo Protrombínico	52	15	67
<b>Total</b>	<b>1427</b>	<b>357</b>	<b>1784</b>

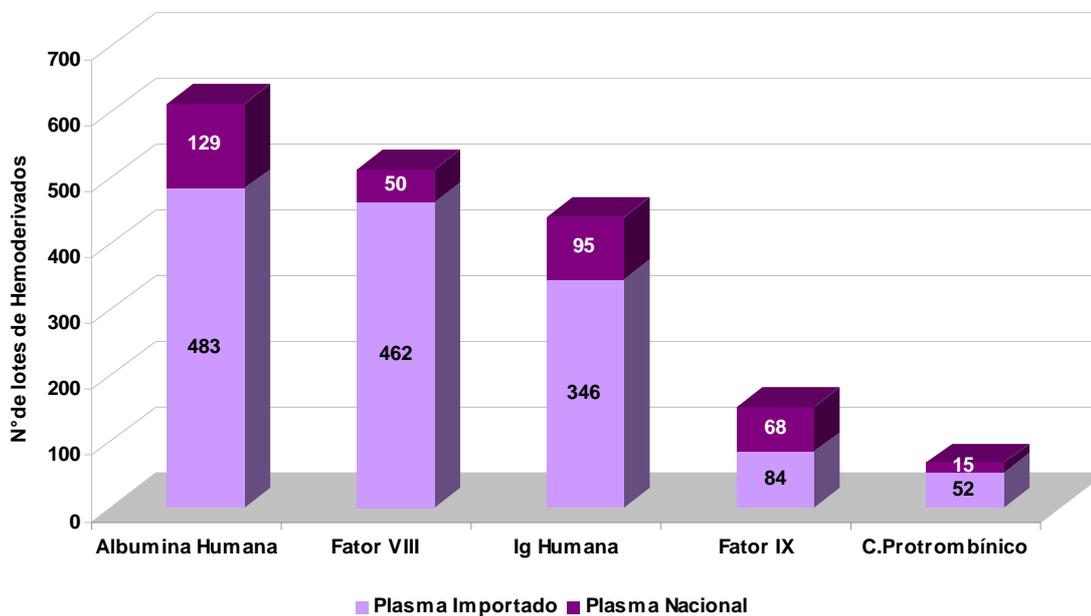
Fonte: SGA/INCQS, 2002 a 2004.

---

Do total de 1784 lotes de medicamentos hemoderivados recebidos para análise, no período de janeiro de 2002 a dezembro de 2004, 1427 (80%) foram corresponderam aos produtos importados pelos diferentes detentores de registros, inclusive a Octapharma e a LFB (com matéria-prima importada) e 357 (20%) lotes de produtos foram beneficiados com plasma nacional.

---

Gráfico 11- Distribuição dos medicamentos hemoderivados – plasma importado e nacional.



O gráfico acima demonstra a distribuição por tipo de medicamento hemoderivado recebido para análise, no período de 2002 a 2004, comparação entre os lotes de produtos importados e os lotes beneficiados com plasma nacional. Dos 612 (34,3%) lotes de amostras de Albumina Humana, 483 (27,1%) foram provenientes de plasma importado e 129 (7,2%) de plasma nacional. Dos 512 (28,7%) lotes de amostras de Fator VIII, 462 (25,9%) provenientes de plasma importado e 50 (2,8%) de plasma nacional. Dos 441 (24,7%) lotes de amostras de Imunoglobulina Humana, 346 (19,4%) provenientes de plasma importado e 95 (5,3%) de plasma nacional. Dos 152 (8,5%) lotes de amostras de Fator IX, 84 (4,7%) provenientes de plasma importado e 68 (3,8%) de plasma nacional. Dos 67 (3,8%) lotes de amostras de Complexo Protrombínico, 52 (2,9%) oriundos de plasma importado e 15 (0,8%) de plasma nacional.

#### 4.7. Avaliação analítica final dos medicamentos hemoderivados por modalidade de análise

Os dados abaixo demonstrados indicam os resultados analíticos dos medicamentos hemoderivados por modalidade de análise. TABELA 11 e GRÁFICOS 12, 13, 14, 15, 16, 17 e 18.

Tabela 11- Avaliação analítica final dos lotes de medicamentos hemoderivados por modalidade de análise

<b>Modalidade</b>	<b>Satisfatória</b>	<b>Insatisfatória</b>	<b>Total</b>
Controle	2851	8	2859
Fiscal	166	17	183
Orientação	42	02	44
Prévia	14	-	14
<b>Total</b>	<b>3073</b>	<b>27</b>	<b>3100</b>

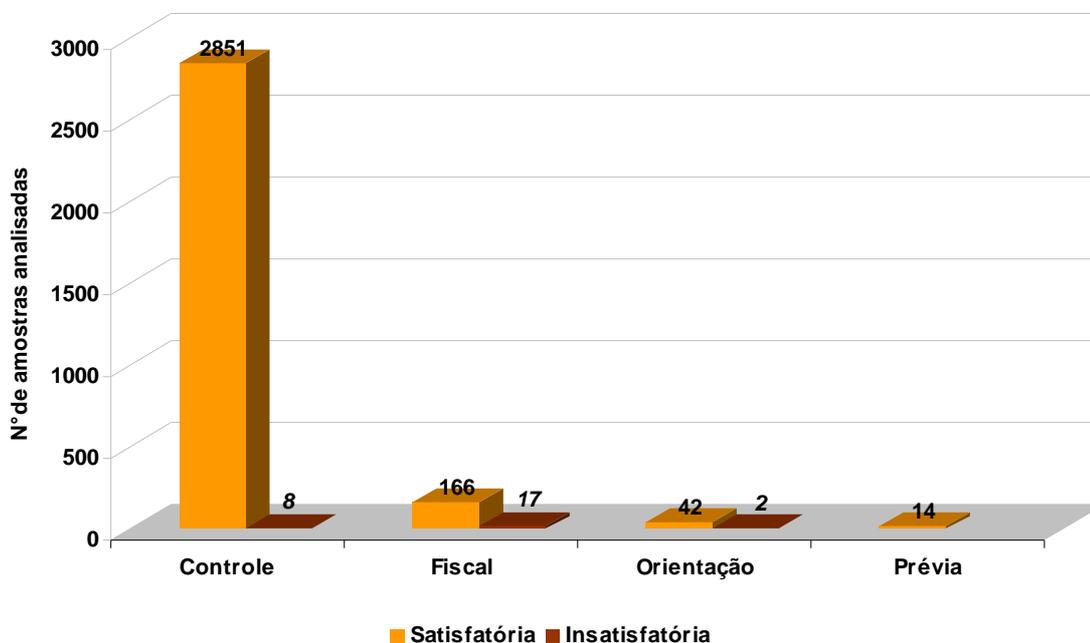
Fonte: SGA/INCQS, 2000-2004.

---

Dos 3100 lotes de medicamentos hemoderivados analisados: 2859 lotes foram referentes à Análise Controle e destes 08 (oito) obtiveram resultados Insatisfatórios; 183 lotes de amostras à Análise Fiscal e 17 delas obtiveram resultados Insatisfatórios, 44 lotes de amostras à de Análise de Orientação e 02 (duas) delas apresentaram resultados Insatisfatórios e 14 lotes por Análise Prévia. Nesta os resultados foram satisfatórios para os ensaios realizados.

---

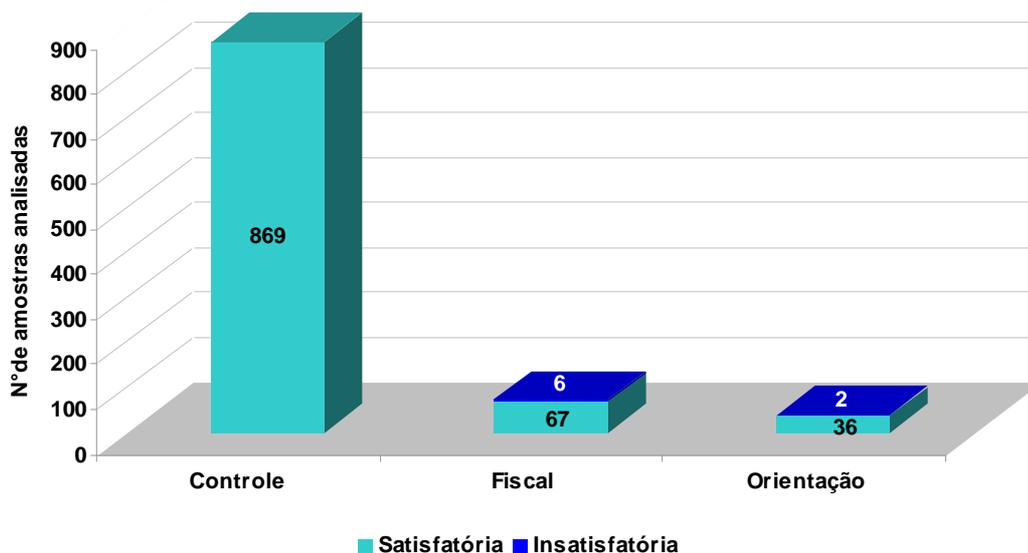
Gráfico 12- Distribuição dos resultados satisfatórios e insatisfatórios por modalidade de análise. (n= 3100 lotes de amostras)



Os resultados insatisfatórios foram detectados nas seguintes análises: Análise Controle, Fiscal e de Orientação. Os resultados satisfatórios, 99,1% (n= 3073) dos lotes de amostras analisadas e 0,9% (n= 27 lotes) de resultados insatisfatórios. O maior índice de resultados satisfatórios das amostras analisadas foi obtido por meio da análise controle, 91,9% (n= 2851 lotes) e 0,26% (n= 08 lotes) de resultados insatisfatórios. A análise fiscal obteve 5,4% (n=166) de resultados satisfatórios e 0,5% (n= 17 lotes) de resultados insatisfatórios, enquanto que a análise de orientação, 1,4% (n= 42 lotes) de resultados satisfatórios e 0,06% (n= 02 lotes) de resultados insatisfatórios, a análise prévia obteve 0,5% (n= 14 lotes) de resultados satisfatórios.

Os GRÁFICOS 13, 14, 15, 16, 17 e 18 demonstram a distribuição dos resultados analíticos por tipo de medicamento hemoderivados e modalidade de análise.

Gráfico 13 – Albumina Humana (n= 980 lotes)- Distribuição dos resultados satisfatórios e insatisfatórios por modalidade de análise.



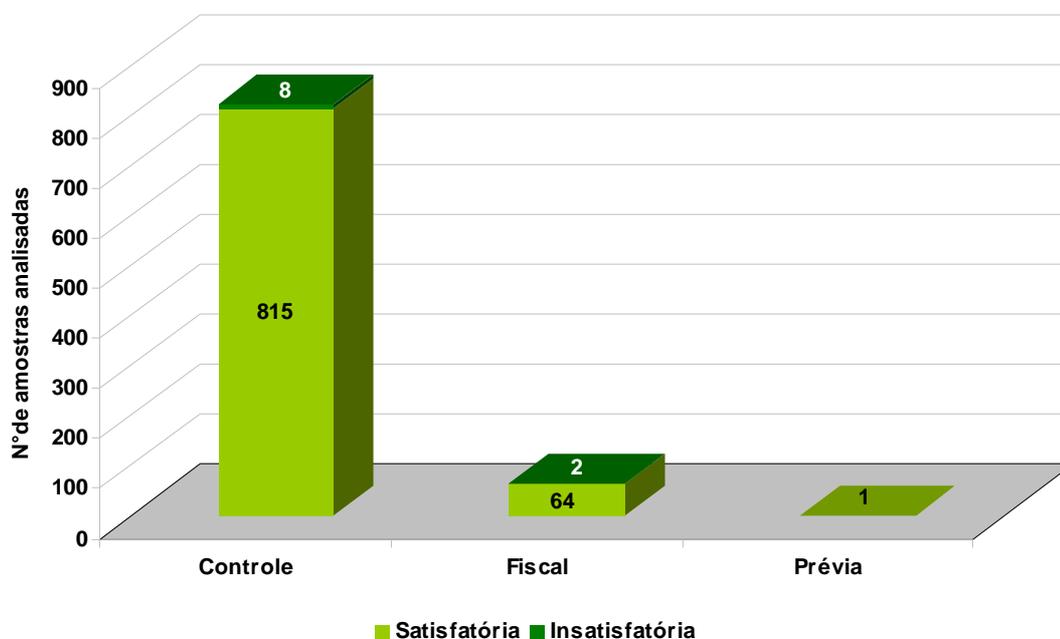
---

### Albumina Humana

Foi analisada pelas seguintes modalidades de análise: Fiscal, Controle e Orientação. A análise fiscal contou com 73 lotes de amostras com resultados assim obtidos: 91,7% (n= 67 lotes) resultados satisfatórios e 8,3% (n= 06 lotes) resultados insatisfatórios. Análise controle recebeu 869 lotes de amostras para análise com 100% de resultados satisfatórios enquanto que análise de orientação recebeu 38 lotes de amostras com 94,7% (n= 36 lotes) de resultados satisfatórios e 5,3% (n= 02 lotes) de resultados insatisfatórios. Nesta amostra não foi registrada a modalidade Análise Prévia.

---

Gráfico 14 – Fator VIII (n= 890 lotes)- Distribuição dos resultados satisfatórios e insatisfatórios por modalidade de análise.



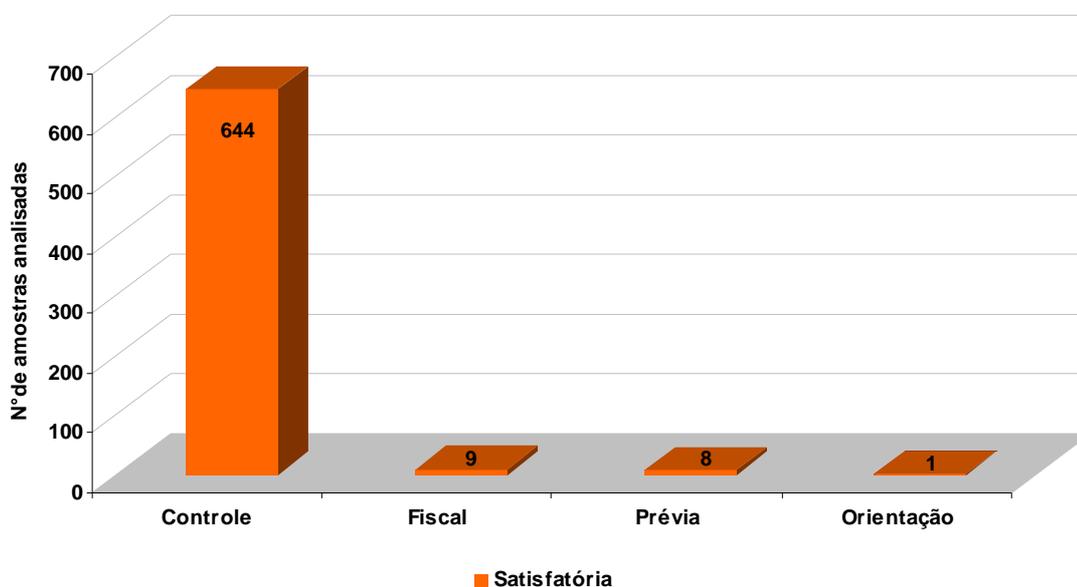
---

### Fator VIII

Foi analisado pelas seguintes modalidades de análise: Fiscal, Controle e Prévia. A análise fiscal contou com 66 lotes de amostras recebidas para análise, com 97,0% (n= 64 lotes) de resultados satisfatórios e 3,0% (n= 02 lotes) de resultados insatisfatórios. Análise controle recebeu 823 lotes de amostras com 99,0% (n= 815 lotes) de resultados satisfatórios e 1,0% (n= 08 lotes) de resultados insatisfatórios enquanto que a análise prévia recebeu 01(um) lote de amostra com 100% de resultados satisfatórios. Nesta amostra não foi registrada a modalidade Análise de Orientação.

---

Gráfico 15 – Imunoglobulina Humana (n= 662 lotes)- Distribuição dos resultados satisfatórios e insatisfatórios por modalidade de análise.



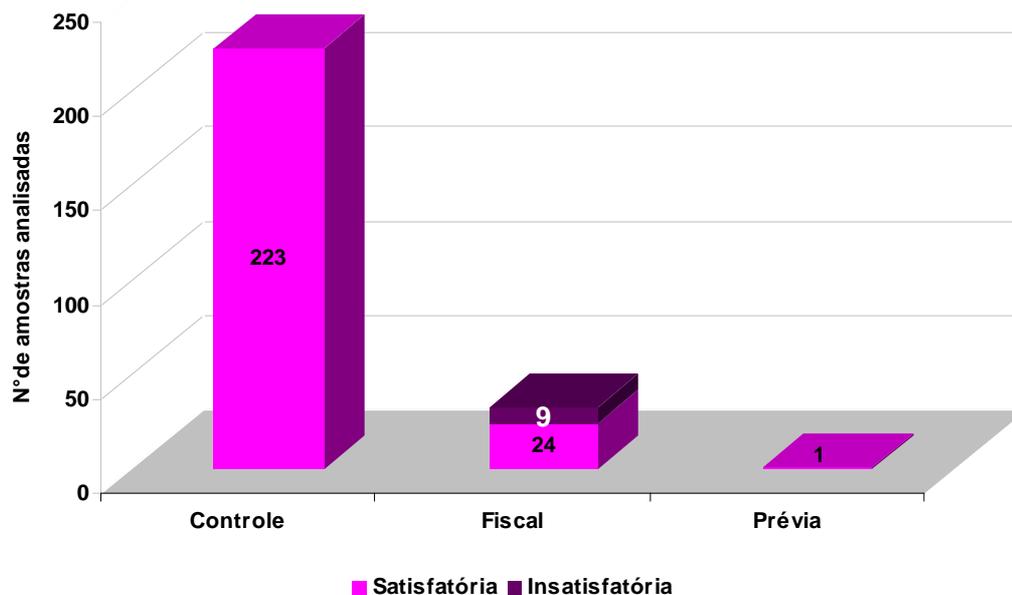
---

### Imunoglobulina Humana

Foi analisada pelas seguintes modalidades de análise: Fiscal Controle, Orientação e Prévia. Todas as modalidades apresentaram 100% de resultado satisfatório. A análise fiscal recebeu 09 (nove) lotes de amostras; 644 lotes de amostras foram recebidos para análise controle; 01 (um) lote de amostra por análise de orientação e 08 (oito) lotes de amostras por análise prévia.

---

Gráfico 16 – Fator IX (n= 257 lotes)- Distribuição dos resultados satisfatórios e insatisfatórios por modalidade de análise.



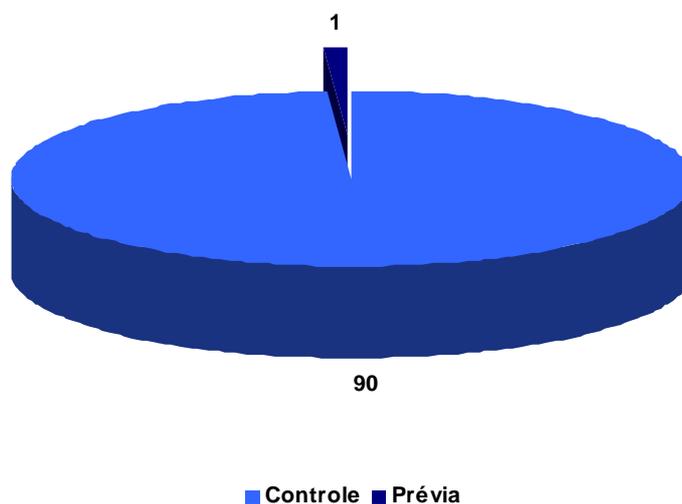
---

### Fator IX

Foi analisado pelas seguintes modalidades de análise: Fiscal, Controle e Prévia. A análise fiscal recebeu 33 lotes de amostras com 72,7% (n= 24 lotes) de resultados satisfatórios e 27,3% (n= 09 lotes) de resultados insatisfatórios. A análise controle recebeu 223 lotes de amostras e 100% de resultados satisfatórios enquanto que a análise prévia recebeu 01 (um) lote de amostra com 100% de resultado satisfatório. Neste produto não foi registrado a modalidade análise de orientação.

---

Gráfico 17 – Complexo Protrombínico (n= 91 lotes)- Distribuição dos resultados satisfatórios e insatisfatórios por modalidade de análise.



---

---

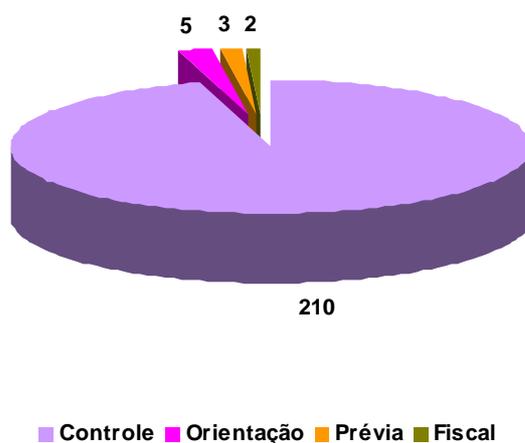
### Complexo Protrombínico

Foi analisado pelas seguintes modalidades de análise: Controle e Prévia. Os resultados obtidos foram 100% satisfatórios. A análise controle recebeu 90 lotes de amostras e a prévia recebeu 01 (um) lote de amostra. Nesta amostra não foram registradas a modalidade fiscal e orientação.

---

---

Gráfico 18 – Imunoglobulinas Específicas (n= 220 lotes)- Distribuição dos resultados satisfatórios e insatisfatórios por modalidade análise.



---

### Imunoglobulinas Específicas

Foram analisadas pelas seguintes modalidades de análise: Fiscal, Controle, Orientação e Prévia. Todas as modalidades obtiveram resultados satisfatórios. A análise fiscal recebeu 02 (dois) lotes de amostras; análise controle recebeu 210 lotes de amostras; análise de orientação contou com 05 (cinco) lotes de amostras e a prévia recebeu 03 (três) lotes de amostras para serem analisadas.

---

Os ensaios que apresentaram resultados insatisfatórios estão descritos na TABELA 12 e GRÁFICOS 19 e 20.

Tabela 12 – Demonstrativo dos ensaios e resultados insatisfatórios por amostra analisada. (n = 27 lotes de amostras).

<b>Ensaio</b>	<b>Resultado</b>	<b>Nº de Amostras</b>
▪ Inspeção Visual	Presença de fragmentos	12
▪ Ensaio de Solubilidade	Reconstituição do líofilo acima de 10 minutos	07
▪ Ensaio de Estabilidade	Presença de gelificação	01
▪ Ensaio Químico	Polímeros e agregados acima de 0,5%	05
▪ Ensaio de Segurança (Teste de Pirogênio)	Presença de Pirogênio	03
▪ Ensaio de Segurança (Teste de Toxicidade Inespecífica).	Presença de toxicidade	01

Fonte – SGA/INCQS, 2000-2004.

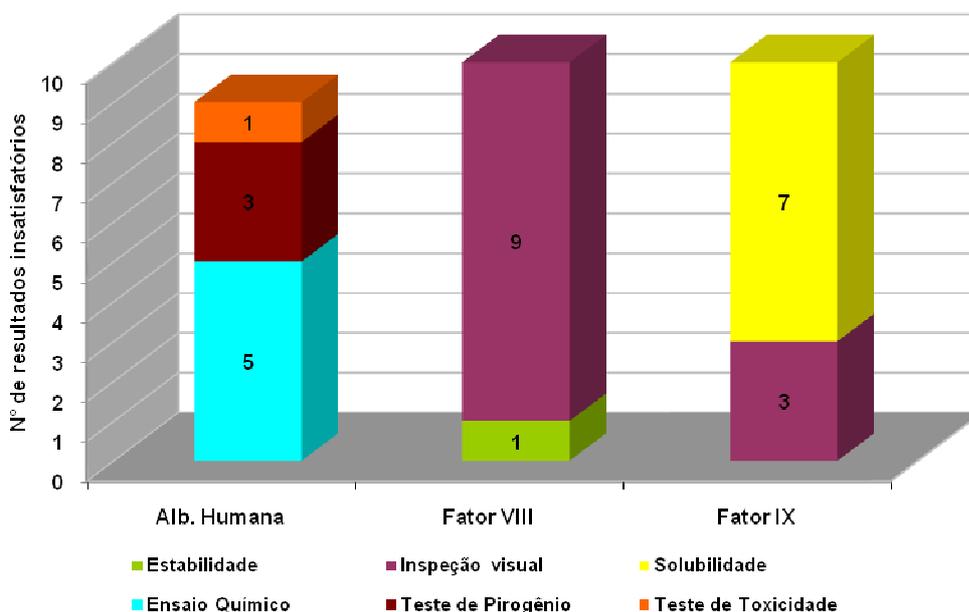
---

Dos ensaios realizados descritos na Tabela 12, 06 (seis) apresentaram resultados insatisfatórios, que são: Inspeção Visual, Ensaio de Solubilidade, Ensaio de Estabilidade, Ensaio Químico, Teste de Pirogênio e Teste de Toxicidade. Do ensaio de Inspeção Visual, 12 resultados foram insatisfatórios e constatou-se a presença de fragmentos de rolha de borracha. Do Ensaio de Solubilidade, 07 (sete) resultados foram insatisfatórios visto que a reconstituição do liófilo foi superior ao tempo previsto na legislação (10 minutos). Do Ensaio de Estabilidade, 01 (um) resultado foi insatisfatório e verificou-se a presença de gelificação da amostra após o período de incubação, indicando deterioração do produto. O Ensaio Químico obteve 05 (cinco) resultados insatisfatórios para a presença polímeros e agregados, superior ao preconizado na legislação. O Teste de Pirogênio houve 03 (três) amostras com resultados insatisfatórios com pirogênio positivo. No Teste de Toxicidade Inespecífica houve 01 (um) resultado insatisfatório e o produto causou morte ou perda de peso no animal.

---

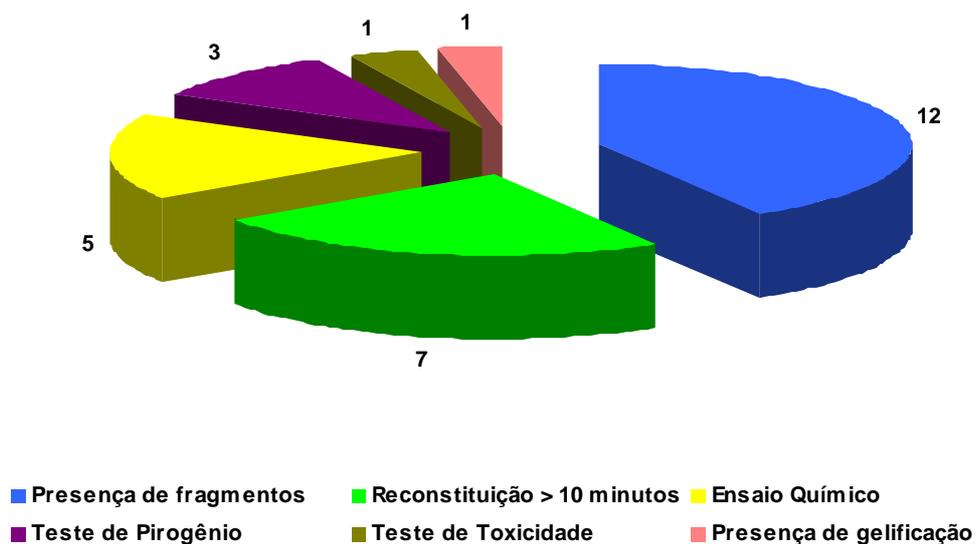
Os GRÁFICOS 19 e 20 demonstram a distribuição dos resultados Insatisfatórios por ensaio e por tipo de medicamento hemoderivado.

Gráfico 19 – Distribuição dos lotes de medicamentos hemoderivados por ensaio com resultado insatisfatório



O Gráfico 19 demonstra que: Ensaio de Inspeção Visual - resultado insatisfatório para 09 (nove) lotes de amostras de Fator VIII e 03 (três) lotes de amostras de Fator IX; Ensaio Químico - resultado insatisfatório para 05 (cinco) lotes de amostras de Albumina Humana; Ensaio de Solubilidade - resultado insatisfatório para 07 (sete) lotes de amostras de Fator IX; Teste de Pirogênio - resultado insatisfatório para 03 (três) lotes de amostras de Albumina Humana; Ensaio de Estabilidade - resultado insatisfatório para 01 (um) lote de amostra de Fator VIII; Teste de Toxicidade Inespecífica - resultado insatisfatório para 01 (um) lote de amostra de Albumina Humana. Não foi observado resultado insatisfatório para os medicamentos hemoderivados beneficiados com plasma nacional.

Gráfico 20 – Distribuição por tipos de resultados insatisfatórios (n= 29 resultados insatisfatórios).



---

Dos 29 resultados Insatisfatórios: 41,4% (n= 12) constataram-se a presença de fragmentos de rolha; 24,1% (n= 07) reconstituição do líófilo acima de 10 minutos; 17,2% (n= 05) insatisfatório para presença de polímeros e agregados (ensaio químico); 10,3% (n= 03) acusou presença de pirogênio na amostra; 3,5% (n= 01) apresentou teste de toxicidade positivo e 3,5% (n= 01) com presença de gelificação.

---

## 5. DISCUSSÃO

---

### 5.1. Amostragem de medicamentos hemoderivados recebida para análise

No período de janeiro de 2000 a dezembro de 2004, foi recebido, no INCQS para análise, um total de 3.203 amostras de diferentes medicamentos hemoderivados. No entanto, 103 amostras foram desconsideradas neste trabalho, pelos seguintes motivos:

- 90 amostras de outros medicamentos hemoderivados como: Anti-Trombina III, Fator XIII, Anti-inibidor de fatores VIII e IX da coagulação, entre outros, que, por serem adquiridos e utilizados esporadicamente, não foram selecionadas para compor a amostragem do referido trabalho.
- 13 amostras apresentavam dados incompletos, como: 12 amostras – não apresentavam avaliação final no SGA e 01 (uma) amostra – não apresentava identificação do requerente no SGA. Este fato acarretará no desarquivamento dos referidos processos administrativos para posterior correção.

Vale ressaltar, que foi observado falha na inserção dos dados no cadastro do SGA quanto ao:

- registro de identificação do produto imunoglobulina antitetânica, imunoglobulina antivaricela zoster de diferentes formas, usando hífen ou não, por exemplo, dificultando a recuperação da informação, entretanto, sem prejuízo para compor a amostragem deste trabalho;
- registro de designação das empresas, por se tratar de palavras em idiomas não pátrio, ocorreram diferentes formas de identificação.

Dos 3.100 lotes de amostras de medicamentos hemoderivados selecionados para análise, foi observado que:

- a) Albumina Humana é o produto de maior demanda no mercado nacional, 31,6% (n= 980 lotes) do total de medicamentos hemoderivados recebidos e analisados. O Ministério da Saúde não adquire este produto para atendimento a rede de saúde, ficando a aquisição restrita aos detentores de registro do produto. Portanto, este quantitativo é adquirido pelos titulares de registro de produtos e

comercializado na rede hospitalar. Contudo, este quadro foi alterado no período entre janeiro de 2002 a dezembro de 2004 com o beneficiamento do plasma nacional excedente, no exterior. Por meio desse procedimento, o Ministério da Saúde distribuiu aproximadamente 21% (n= 129 lotes) de Albumina Humana proveniente de plasma nacional na rede pública, embora necessitasse ainda, de complementação com medicamentos totalmente importados, para suprir a demanda do país, já que a produção nacional é incipiente, ficando restrita sua distribuição principalmente nos estados onde são produzidas: Pernambuco e Distrito Federal.

- b) Fator VIII – é o segundo produto mais adquirido e consumido no país (n= 890 lotes). Este produto é adquirido unicamente pelo Ministério da Saúde por meio de licitações anuais, para atendimento de 5.411 pacientes portadores de hemofilia. (SOARES, 2002). Em 2000, havia 01 (uma) empresa nacional produtora de Fator VIII, a empresa LIP – Laboratório de Produtos Plasmáticos Ltda, que, por sucessivos desvios de qualidade culminou com a paralisação de suas atividades. Desde então, o Fator VIII consumido no mercado nacional é 100% importado, todavia, com o beneficiamento do plasma nacional, ocorrido no período de janeiro de 2002 a dezembro de 2004, aproximadamente 10% (n= 50 lotes) de Fator VIII, foi beneficiado com plasma nacional.
- c) Imunoglobulina Humana – foi o terceiro produto mais consumido no país. (n= 662 lotes). Não há produção nacional e todo o produto consumido é 100% importado. No cenário nacional, assim como a Albumina Humana, não é adquirido pelo Ministério da Saúde. Entretanto, com o beneficiamento do plasma nacional no exterior, no período de janeiro de 2002 a dezembro de 2004, aproximadamente 21,5% (n= 95 lotes) foram adquiridos pelo Ministério da Saúde para distribuição gratuita na rede pública.
- d) Fator IX – foi o quarto produto mais consumido no país e semelhantemente ao Fator VIII, também foi produzido pela LIP. Desde 2001, o Fator IX é totalmente

importado e adquirido unicamente pelo Ministério da Saúde para atender gratuitamente a aproximadamente 886 pacientes portadores de Hemofilia B. (SOARES, 2002). No entanto, no período de janeiro de 2002 a dezembro de 2004, cerca de 45% (n= 68 lotes) do Fator IX consumido no país, foi beneficiado com plasma nacional.

- e) Complexo Protrombínico 1 – o consumo do produto é reduzido e é adquirido exclusivamente pelo Ministério da Saúde a fim de atender aos pacientes portadores de coagulopatias. Este hemoderivado, como os demais fatores de coagulação é 100% importado, embora período de janeiro de 2002 a dezembro de 2004 representou cerca de 22,3% (n= 15 lotes) beneficiados com plasma nacional.
- f) Imunoglobulinas Específicas – todos os produtos consumidos são 100% importados. Desta classe de amostras compreendem as imunoglobulinas anti-Rho(D), anti-Hepatite B, antitetânica, anti-rábica e antivaricela-zoster, assim distribuídas:
- anti-Rho(D) - adquirida exclusivamente pelos detentores de registro do produto para atender a rede de saúde, maternidades. Foram recebidas 51% (n= 111 lotes) das imunoglobulinas específicas;
  - anti-Hepatite B, antitetânica, anti-rábica e antivaricela-zoster – adquiridas exclusivamente pelo MS, em atenção do Programa Nacional de Imunizações e pelos detentores de registro, contribuíram com 49% (n= 109 lotes) de imunoglobulinas específicas analisadas.

---

**Em síntese:** dos medicamentos hemoderivados analisados o de maior impacto foi a Albumina Humana, utilizada principalmente, em grandes queimados, insuficiência hepática aguda entre outras patologias. O segundo lugar foi referente ao Fator VIII indicado para os pacientes portadores de Hemofilia A e o terceiro lugar coube a Imunoglobulina Humana indicada para pacientes portadores de HIV, Síndrome de Guillan-Barré entre outras patologias. Os medicamentos hemoderivados como Fator IX, Complexo Protrombínico e Imunoglobulinas Específicas apresentaram amostragem inferior quando comparados aos demais produtos, por serem de uso restrito. Desta forma, foi demonstrado o quantitativo de lotes de medicamentos hemoderivados internalizado no país conforme previsto na Resolução RDC nº 46/00.

---

## 5.2. Dos requerentes de análise

Dos requerentes de análise dos medicamentos hemoderivados destacou-se a Gerência Geral de Portos, Aeroportos e Fronteiras (GGPAF) da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) do Ministério da Saúde (MS) com 92,4% (n= 2864 lotes) das amostras encaminhadas para análise. (TABELA 4, GRÁFICO 4).

Dentre os lotes de amostras coletados e encaminhados pela GGPAF/ANVISA/MS, sobressaiu a GGPAF/DF, que demandou 40,0% (n= 1243 lotes) das análises. A GGPAF/DF demonstrou que o Ministério da Saúde é o maior adquirente de medicamentos hemoderivados, fatores da coagulação como: Fator VIII, Fator IX e Complexo Protrombínico. Cabe ressaltar, que, o Brasil é o único país da América Latina que fornece esses medicamentos a todos os pacientes portadores de coagulopatias da rede pública de saúde.

Os requerentes GGPAF/SP e GGPAF/RJ representaram 26,9% (n= 835 lotes) e 25,1% (n= 780 lotes) respectivamente, da demanda de análises. No período avaliado, a GGPAF/SP e a GGPAF/RJ coletaram e encaminharam medicamentos hemoderivados para análise e foi representativamente semelhante, justificado pela presença dos titulares de registro, destes produtos, localizados no eixo São Paulo - Rio de Janeiro. Atualmente, este quadro foi alterado, visto que 01 (uma) empresa localizada no Rio de Janeiro foi transferida para São Paulo. Os requerentes GGPAF/MG e GGPAF/AM encaminharam 04 (quatro) e 02 (dois) lotes de amostras de medicamentos hemoderivados, respectivamente, esporádicos e pouco representativos.

Os demais requerentes de análise representaram 7,7% (n= 236 lotes) das amostras coletadas e encaminhadas para análise. Foram apreendidos pelas Vigilâncias Sanitárias dos Estados do Rio de Janeiro, Rios Grandes do Sul, Santa Catarina e Pernambuco, 89 lotes de amostras, 65 lotes pelos LACENs e 04 pela Prefeitura Municipal de Ribeirão Preto em atendimento a denúncias de desvio de qualidade do produto. As amostras encaminhadas pelos LACENs foram apreendidas pelas VISAs estaduais, em atendimento a denúncia de desvio de qualidade e encaminhada ao LACEN dos respectivos estados, para análise. Contudo, como o LACEN não tem tradição na análise de medicamentos hemoderivados, as amostras foram encaminhadas ao INCQS para efetuar as análises.

No período estudado, foram alvos de denúncias os medicamentos hemoderivados produzidos pela empresa nacional – LIP – Laboratórios de Produtos Plasmáticos Ltda. As amostras foram apreendidas e analisadas e os resultados serão discutidos no item Avaliação dos Resultados Analíticos.

O requerente “Empresas” foi assim denominado as instituições que solicitaram análise para verificação da qualidade do produto, assim como as empresas que submeteram seus processos de registro para análise técnica na UPBIH/ANVISA. Durante a análise técnica do processo de registro, foi exigido a análise prévia do produto, com vistas ao seu registro, conforme previsto no Decreto nº 79.094/77.

Outro requerente de análise foi o Posto Aeroportuário de Santos/SP – no período estudado, um dos detentores de registro do produto transportava os medicamentos hemoderivados do país de origem até o Brasil, por via marítima, porém tal procedimento foi paralisado.

A requerente Fundação Nacional de Saúde (FUNASA) demandou análise de lotes de amostras de imunoglobulinas específicas como: anti-Hepatite B, antitetânica, anti-rábica, antivaricela-zoster.

Na pesquisa da série histórica entre janeiro de 2000 e dezembro de 2004, ficou evidenciada que o Sistema de Gerenciamento de Amostras (SGA 2000) do INCQS apresentou falhas no tocante a inserção de dados do cadastro da amostra. Um exemplo foi à identificação dos requerentes de análise, a Gerência Geral de Portos, Aeroportos e Fronteiras do Distrito Federal em que foi inserida de 06 (seis) formas diferentes, dificultando a correta pesquisa da informação. Outro fato relevante foi à ausência da designação do requerente de análise de 01 (uma) amostra, no SGA, acarretando a exclusão da amostra no estudo.

---

Em síntese: No período estudado, foi constatado 11 requerentes de análise de medicamentos hemoderivados. (TABELAS 3 e 4). Atualmente, este quadro fica limitado aos requerentes provenientes da GGPAF do DF, SP e RJ para as amostras importadas, enquanto que as amostras nacionais foram oriundas das VISAs do Estado de Pernambuco e Distrito Federal. Portanto, fica restrito a aproximadamente 05 (cinco) requerentes. Outro fato a destacar foi à falha na inserção dos dados do cadastro das amostras no Sistema de Gerenciamento de Amostras (SGA) do INCQS.

---

### **5.3. Das modalidades de análise**

As modalidades de análise dos medicamentos hemoderivados foram: Controle, Fiscal e Prévia em atendimento a legislação vigente. (BRASIL, 1976, 2000). Também foi incluída a Análise de Orientação que não está prevista em lei, entretanto, é adotada pelo INCQS a fim de atender a demanda das instituições públicas.

Nesse sentido, as amostras de medicamentos foram analisadas segundo a distribuição: 92,3% (n= 2859 lotes) referente à análise controle, que é efetuada em produtos no consumo após o registro na ANVISA/MS. Por se tratar de produtos importados, a GGPAF procede em coletar amostras para verificação da conformidade do produto com a fórmula que deu lhe origem, por intermédio de análise controle.

---

*Em síntese: No período avaliado a Análise Controle foi à modalidade de análise dos medicamentos hemoderivados em consequência da legislação vigente, Resolução RDC nº 46/00. As demais análises representaram 7,7% podendo ser considerada como análise pontual para atender uma demanda específica e atualmente, semelhante ao período estudado está limitada a Análise Controle.*

---

### **5.4. Dos fabricantes e detentores de registro dos medicamentos hemoderivados**

Os 12% (n= 03) de fabricantes nacionais de medicamentos hemoderivados no período estudado estavam localizados nos Estado de Pernambuco, Rio Grande do Sul e Distrito Federal. Atualmente, este quadro foi alterado pela paralisação das atividades fabris da empresa LIP – Laboratórios de Produtos Plasmáticos, localizada no Rio Grande do Sul, portanto, permanecendo em atividade os fabricantes localizados em Pernambuco e Distrito Federal.

Dos 88% (n= 22) de fabricantes internacionais de medicamentos hemoderivados estes estavam localizados nos seguintes países: Alemanha, Austrália, Áustria, Coréia do Sul, Espanha, Estados Unidos da América (TABELAS 6, 7 e GRÁFICOS 6, 7), atualmente este quadro permanece inalterado.

---

Em síntese: Dos 25 fabricantes de medicamentos hemoderivados nacionais e importados, do período estudado, 01 (um) fabricante retirou-se do mercado por apresentar sucessivos desvios de qualidade de seus produtos.

---

Um total de 20% (n= 03) dos detentores de registro dos medicamentos hemoderivados era de produtos nacionais, ou seja, para cada 01(um) fabricante corresponde a 01(um) detentor de registro do produto. Atualmente, este quadro foi alterado para 02 (dois) detentores de registro de produtos nacionais aptos a comercializar seus produtos em território nacional.

Os 80% (n= 12) dos detentores de registro de medicamentos hemoderivados eram de produtos importados dos países supracitados, no9 entanto atualmente este quadro foi alterado, pois um dos titulares de registro cancelou os registros de medicamentos hemoderivados de 01 (um) fabricante internacional por razão de desentendimento entre as partes.

Neste item foi também evidenciada falhas na inserção dos dados do cadastro de amostras no SGA. Na identificação dos detentores de registro de medicamentos hemoderivados, foi constatado que ora designa os fabricantes, ora os detentores de registro do produto no país, entretanto tanto fabricantes como detentores de registro foram identificados no cadastro do SGA, como detentores de registro do produto.

---

Em síntese: Dos 03 (três) detentores de registro de produtos nacionais, 01 (um) perdeu o registro, ficando, portanto, apenas 02 (dois) detentores de registro de medicamentos hemoderivados. Dos 12 detentores de registro de produtos importados, atualmente 01 (um) perdeu o registro por razões particulares, restando, no momento, 11 detentores de registro de medicamentos hemoderivados.

---

### **5.5. Dos detentores de registros e medicamentos hemoderivados registrados no país**

O GRÁFICO 8 e a TABELA 8 demonstram, no período estudado, que 11 titulares de registro comercializavam Albumina Humana, codificados: **[A]** a **[O]**, 10 titulares comercializavam Fator VIII que foram assim codificados: **[A]** a **[F]**, **[H]**, **[I]**, **[J]** e **[O]**; 08 (oito) titulares comercializavam Imunoglobulina Humana codificados de **[A]** a **[H]**; 07 (sete) titulares, Fator IX e Imunoglobulinas Específicas assim codificados: Fator IX – **[A]** e **[B]**, **[D]** e **[E]**, **[I]**, **[J]** e **[O]** e para as Imunoglobulinas Específicas: **[A]** a **[C]**, **[F]**, **[G]**, **[H]** e **[K]** e 05 (cinco) de Complexo Protrombínico codificados como: **[A]** a **[D]** e **[I]**.

Nesta tabela, pode-se visualizar que os titulares codificados como **[F]** e **[G]** detêm o registro apenas de fatores da coagulação, Fator VIII e Fator IX. Portanto, podemos concluir que se destinam exclusivamente a comercializar seus produtos para o Ministério da Saúde, para atender aos pacientes portadores de coagulopatias.

Os titulares codificados como **[L]**, **[M]** e **[N]** comercializam somente Albumina Humana enquanto o **[K]** comercializa Imunoglobulinas Específicas.

---

Em síntese: Podemos perceber que nem todos os titulares de registro comercializam todos os produtos como também existem titulares que possuem registro de apenas fatores de coagulação, com intuito de escoar sua produção para o Ministério da Saúde.

---

## **5.6. Dos medicamentos hemoderivados beneficiados com plasma nacional**

O beneficiamento do plasma nacional teve início em janeiro de 2002 e conclusão em dezembro de 2004, referente ao 1º processo de concorrência internacional. (TABELAS 9, 10 e GRÁFICOS 8, 9). As empresas vencedoras do certame foram a Octapharma AG e a LFB, todas localizadas em solo francês.

As empresas foram contratadas para beneficiar o plasma nacional aos seguintes medicamentos hemoderivados: Albumina Humana, Imunoglobulina Humana Normal, Fator VIII, Fator IX e Complexo Protrombínico. A empresa Octapharma beneficiou o Fator IX e a LFB beneficiou o Complexo Protrombínico, pois a obtenção de tais medicamentos é excludente. O Complexo Protrombínico é uma combinação dos fatores II, VII, IX e X, sendo que a potência do produto expressa em unidades de Fator IX. (REFORSUS, 2000). A expectativa inicial do Ministério da Saúde era fracionar aproximadamente 250.000 litros de plasma fresco congelado (PFC) principalmente proveniente do serviço público, podendo alcançar 400.000 litros de PFC por ano. (SOARES, 2002).

A empresa LFB apresentou problemas durante o beneficiamento do plasma nacional e obteve prorrogação na entrega dos produtos até 2005, portanto os dados de produção não foram considerados neste estudo, impossibilitando a comparação entre o desempenho real das empresas.

Outro fato relevante foi à promulgação da Resolução RDC nº 73 de 03 de agosto de 2000, que dispõe sobre o Programa Nacional de Sangue e Hemoderivados, além de regular o uso e a disponibilidade do Plasma Fresco Congelado Excedente do Uso Terapêutico no Brasil e dá outras providências. Este dispositivo legal confere ao poder público, a disponibilidade do plasma excedente em todo o país, oriundos dos serviços públicos ou privados, com vistas à manutenção da matéria-prima exclusiva para a produção de medicamentos hemoderivados.

Ao comparar os produtos recebidos, na ocasião, os medicamentos hemoderivados provenientes do plasma nacional beneficiado totalizaram 20% (n= 357 lotes) enquanto que 80% (n= 1427 lotes), correspondeu aos medicamentos hemoderivados importados pelos diferentes detentores de registro.

Também foi evidenciado que a empresa Octapharma obteve, aparentemente um aproveitamento do plasma nacional superior ao da empresa LFB, contudo, o baixo índice dos lotes beneficiados pela LFB também pode ter sido motivado pela remessa encaminhada ao país, em 2005, portanto não sendo computado neste estudo. Quanto ao Fator IX e o Complexo Protrombínico foram beneficiados pela Octapharma e LFB, respectivamente.

Cabe ressaltar que a produção de Albumina e Imunoglobulina Humana pelas 02 (duas) empresas foi o ponto forte de rendimento. Este fato é justificado pelo tipo de coleta de plasma efetuado no Brasil, do tipo "Recovered Plasma", plasma fracionado do sangue total coletado, rico em proteínas, haja vista coleta de sangue total, ocorrerem de 03 (três) a 04 (quatro) vezes ao ano, recuperando com isso, as proteínas circulantes e justificando tal rendimento. (WHO, 1994, 2005).

O baixo rendimento de Fator VIII implica diretamente com o teor de Fator VIII presentes no Plasma Fresco Congelado, que no caso, trata-se de excedente de terapia, ou seja, quando não usado na terapia é armazenado e pode ser beneficiado a medicamentos hemoderivados. Com os dados apresentados, fica explícito que os Serviços de

Hemoterapia do país, deverão melhorar as condições de obtenção e armazenamento do Plasma Fresco Congelado, seja com fins tanto terapêutico quanto para industrialização. (BRASIL, 2004). No Brasil, o Plasma para Fracionamento é resultante do excedente do Plasma Fresco Congelado que não foi utilizado para fins terapêuticos, (BRASIL, 2000), contudo pode ser utilizado na indústria beneficiadora de medicamentos hemoderivados, visto que não há divergências relevantes, quanto à qualidade, quando comparado aos dispositivos legais e a literatura internacional disponíveis mundialmente. (WHO, 1999, BRASIL, 2000).

### **5.7. Avaliação analítica final dos medicamentos hemoderivados**

No período estudado, resultado analítico obtido, demonstrou que o índice de resultados satisfatórios dos lotes de medicamentos foi de 99,1% e de insatisfatórios foi de 0,9%. (TABELAS 11, 12 e GRÁFICOS 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 e 20).

A análise fiscal liderou o índice de resultados Insatisfatórios com 0,5% (n= 17 lotes) do total de 0,9% (n= 27 lotes) no total. Este resultado implicou nos seguintes motivos:

- presença de fragmentos de rolha (n= 12 lotes) – demonstrando que ocorreu um equívoco durante a esterilização do material, comprometendo as Boas Práticas de Fabricação, (BRASIL, 2003);
- reconstituição do líófilo, acima do tempo permitido, 10 minutos (n= 07 lotes), favorecendo o aparecimento de filamentos de fibrina, (BRASIL, 2000);
- presença de polímeros e agregados acima do permitido pela legislação (n= 05 lotes), indicando produto com pureza inferior ao exigido pela legislação e desvio de qualidade (BRASIL, 2000);
- presença de pirogênio na amostra (n= 03 lotes) indicando deficiência no cumprimento das Boas Práticas de Fabricação, favorecendo a contaminação bacteriana (resíduos celulares) (BRASIL, 2003);
- presença de gelificação e/ou floculação (n= 01 lote), indicando que o produto apresentava deterioração, entretanto, dentro do prazo de validade, tal fato implica diretamente na estabilidade do produto, (BRASIL, 2000, 2003);

- presença de toxicidade na amostra (n= 01 lote), indicando que o produto estava impróprio para o consumo, pois comprometia a sua segurança. (BRASIL, 2000, 2003).

Os resultados insatisfatórios obtidos das amostras de medicamentos hemoderivados monitorados no período estudado, pelos motivos acima destacados foram detectados nos produtos: Albumina Humana, Fator VIII e Fator IX. No entanto, esses lotes de produtos foram fabricados por uma empresa nacional, LIP – Laboratório de Produtos Plasmáticos Ltda, que por apresentar sucessivos desvios de qualidade, foi interdito pela Vigilância Sanitária local (BRASIL, 1977b), por fim, paralisou suas atividades no final do ano 2000.

A análise controle representou 0,26% (n= 08 lotes) do total de 0,9% (n= 27 lotes) dos resultados insatisfatórios. Foi evidenciada a presença de fragmentos de rolha indicando problemas na esterilização do material de acondicionamento do produto Fator VIII. Por se tratar de produto importado, os lotes de produtos foram devolvidos ao fabricante que substituiu por novos lotes, os quais foram analisados, sem qualquer desvio de qualidade e sem prejuízo para o país.

A análise de orientação representou 0,06% (n= 02 lotes) do total de 0,9% (n= 27 lotes). Tal produto foi oriundo de uma empresa nacional e apresentou resultado insatisfatório acusando a presença de fragmentos de rolha, indicando problemas ocorridos durante o processo de esterilização do material de acondicionamento do produto (rolhas de borracha). Por se tratar de produto nacional, a VISA local foi contactada, foi realizado inspeção sanitária e sanado o problema. (BRASIL, 2003).

---

Em síntese: Ficou evidenciada que as análises dos lotes de medicamentos hemoderivados com resultados insatisfatórios, foi limitada principalmente a análise fiscal, demandada por meio de denúncias de desvio de qualidade. Quanto aos resultados insatisfatórios das análises controles e de orientação podemos considerar como resultados esporádicos.

---

## 6. CONCLUSÃO

---

O primeiro e segundo objetivo deste trabalho foram avaliar a conformidade dos medicamentos hemoderivados e apresentar os dados analíticos, pode-se concluir que foram alcançados. No período de janeiro de 2000 a dezembro de 2004, foram analisados 3.100 lotes de amostras de medicamentos hemoderivados, 99,1% (n= 3073 lotes) obtiveram resultados Satisfatórios, demonstrando que os medicamentos hemoderivados consumidos no país possuem qualidade, segurança e eficácia de acordo com os parâmetros requeridos na legislação vigente. (BRASIL, 2000).

Da amostragem analisada, 0,9% (n= 27 lotes) obtiveram resultado insatisfatório, restrita as amostras analisadas nos anos de 2000 a 2002. Os anos subseqüentes, 2003 e 2004 os lotes de hemoderivados analisados apresentaram 100% de resultados satisfatórios nos ensaios realizados.

---

Resumindo: Ao avaliar o mérito dos resultados da análise dos lotes de medicamentos hemoderivados, principalmente os produtos importados, provenientes de diferentes países, assim como os produtos nacionais, este trabalho revela a importância do contínuo monitoramento da qualidade dos produtos distribuídos ao consumo, como um instrumento do exercício da ação de Vigilância Sanitária.

---

O terceiro objetivo deste trabalho foi contextualizar a produção, controle de qualidade e a Vigilância Sanitária que estão amparados legislação brasileira. (BRASIL, 2000, 2004). A matéria-prima, Plasma Fresco Congelado ou Plasma para Fracionamento, está regulamentado desde 1950 por meio da Lei nº 1.075/50/MS culminando com Lei nº 10.205/01, que regulamenta o artigo 199 da Constituição Federal, relativo à coleta, processamento, estocagem, distribuição e

aplicação do sangue, seus componentes e derivados e estabelece o ordenamento institucional indispensável à execução dessas atividades.

Atualmente, os Serviços de Hemoterapia tem como legislação a ser rigorosamente cumprida, a Resolução RDC nº 153 14 de junho de 2004, que determina o Regulamento Técnico para os procedimentos hemoterápicos, incluindo a coleta, o processamento, a testagem, o armazenamento, o transporte, o controle de qualidade e o uso humano de sangue, e seus componentes, obtidos do sangue venoso, do cordão umbilical, a placenta e da medula óssea. Portanto, a obtenção do Plasma Fresco Congelado nos Serviços de hemoterapia está totalmente amparada na legislação nacional.

A produção e o controle de qualidade de medicamentos hemoderivados estão regulamentados pela Resolução RDC nº 46 de 18 de maio de 2000, harmonizada no Grupo Mercado Comum – Mercosul, Resolução GMC nº 33/99, além de atos normativos internacionais, favorecendo com isso a qualidade, segurança e eficácia desses medicamentos.

No Brasil temos um vasto arcabouço legal constituído de leis, medidas provisórias, decretos e atos regulatórios, emanados dos órgãos e entidades competentes que têm por objetivo os aspectos relacionados com a prevenção de doenças, as atividades de produção e comercialização de produtos e bens sujeitos, por força da lei, ao controle sanitário, conforme necessário ao exercício § 1º do artigo 6º da Lei 8080/90 - Lei Orgânica de Saúde entende-se por *Vigilância Sanitária* “um conjunto de ações capaz de eliminar, diminuir ou prevenir riscos à saúde e de intervir nos problemas sanitários decorrentes do meio ambiente, da produção e circulação de bens e da prestação de serviços de interesse à saúde, abrangendo”:

I – o controle de bens de consumo que, direta ou indiretamente, se relacionam com a saúde, compreendidas todas as etapas e processos, da produção ao consumo;

“II – o controle da prestação de serviços que se relacionam direta ou indiretamente com a saúde”.(DIAS, 2002, 2003).

---

Em síntese: contextualizar Vigilância Sanitária, produção e o controle de qualidade dos medicamentos hemoderivados concluem-se que todo o procedimento está amparado na legislação e literatura nacional e internacional.

---

O quarto e último objetivo, analisar as iniciativas governamentais, para viabilizar a produção nacional de medicamentos hemoderivados. A primeira ação nesse sentido foi beneficiar o plasma nacional excedente no exterior, considerando que 03 (três) anos é o tempo médio necessário para a tomada de decisão até a efetiva produção de tais medicamentos no país, implicando, com isso, no aproveitamento do plasma que seria descartado, caso não ocorresse seu beneficiamento no exterior. Portanto, este fato foi consumado. No entanto, este trabalho não teve por objetivo analisar economicamente estas tomadas de decisão, tendo sido referendada pelo Ministério da Saúde.

Outra iniciativa governamental foi à promulgação da Lei da Lei nº 10.972 de 2 de dezembro de 2004 que cria a HEMOBRÁS - Empresa Brasileira de Hemoderivados e Biotecnologia, com vistas à produção de medicamentos hemoderivados, provavelmente no Estado de Pernambuco. O modelo para viabilizar a fábrica é o estatal, no qual solucionaria a comercialização de tais produtos e que também é proibida pela legislação vigente, Lei nº 10.205/01, garantindo o controle absoluto do estado sobre a Política de Sangue e Hemoderivados. (SOARES, 2002).

Atualmente, em fase de conclusão final, o novo edital internacional para o beneficiamento do plasma excedente, que está retido e acumulado desde 2004, ora, tal processo será repetido até que se tenha início a produção nacional pela HEMOBRÁS. (BRASIL, 2004a).

## **7. CONSIDERAÇÕES FINAIS E RECOMENDAÇÕES**

---

### **7.1. Quanto ao monitoramento dos medicamentos hemoderivados**

Deverá ser contínuo tanto para os medicamentos hemoderivados nacionais quanto para os importados. Justifico esta afirmativa apesar de os resultados analíticos referentes aos anos de 2003 e 2004 não acusar resultados insatisfatórios. No entanto, no ano de 2005, foi registrado o recebimento de lotes de amostras com desvio de qualidade quanto à rotulagem do produto. Foi recebido para análise, produto rotulado como Fator IX, porém na descrição do produto continha a seguinte informação: “Cada frasco contém concentrado de Fator VIII da coagulação”, demonstrando claramente desvio de qualidade. Este fato acarretou em análises complementares a fim de determinar que o produto ali, existente correspondia de fato ao produto Fator IX, comprovando a necessidade do ininterrupto monitoramento da qualidade do produto como exercício cotidiano da Vigilância Sanitária.

### **7.2. Quanto à pesquisa no Sistema de Gerenciamento de Amostras do INCQS**

Ao pesquisar a série histórica compreendida entre janeiro de 2000 e dezembro de 2004 foi utilizado o banco de dados, Sistema de Gerenciamento de Amostras (SGA) do INCQS, ficou evidenciada a presença de algumas falhas na inserção de dados do cadastro das amostras que deverá ser corrigida e uniformizada.

### **7.3. Quanto à recuperação de Fator VIII em Plasma Fresco Congelado**

Alavancar a produção de Plasma Fresco Congelado nos Serviços de Hemoterapia, de acordo com a especificação de Plasma para Fracionamento, fundamentalmente quanto recuperação do teor de Fator VIII presente no produto, provavelmente, será meu trabalho de doutorado.

## 8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

BOS, O.J.M, SUNYÉ, DD.G.J, NIEUWEBOER, C.E.F, ENGELENBURG, F.A.C, SCHUITEMAKER, H., OVER, J. Vírus validation of pH 4-treated human immunoglobulin products produced by the Cohn fractionation process. **Biologicals**, v. 26, n. 4, p. 267-276, dez. 1998,

BRASIL. Constituição Federal de 5 de outubro de 1988c. Constituição da República Federativa do Brasil de 1988. [on line] Disponível em: [www.anvisa.gov.br/legis/index.htm](http://www.anvisa.gov.br/legis/index.htm). Acesso em: 02 jun.2005.

BRASIL. Lei nº 1.075/MS de 27 de março de 1950. Dispõe sobre a doação voluntária de sangue. DOU de 27 mar. 1950. **Lex**: Arcabouço Legal de Hemoterapia. Legislação Federal e estadual, Aplicáveis no Estado de São Paulo, 1950-2003. v.1.0, 2004. CD-ROM.

BRASIL. Lei nº 5991 de 17 de dezembro de 1973. Dispõe sobre o controle sanitário do comércio de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos, e dá outras providências. [on line] Disponível em: [www.anvisa.gov.br/medicamentos/legis.lei.htm](http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/legis.lei.htm). Acesso em: 02 jun. 2005.

BRASIL. Lei nº 6360 de 23 de setembro de 1976. Dispõe sobre a vigilância sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos saneantes e outros produtos, e dá outras providências. [on line] Disponível em: [www.anvisa.gov.br/medicamentos./legis.lei.htm](http://www.anvisa.gov.br/medicamentos./legis.lei.htm). Acesso em: 02 jun. 2005.

BRASIL. Decreto nº 79094 de 5 de janeiro de 1977a. Regulamenta a Lei nº 6360 de 23 de setembro de 1976, que submete a sistema de vigilância sanitária os medicamentos, insumos farmacêuticos, drogas, correlatos, cosméticos produtos de higiene, saneantes e outros produtos. [on line] Disponível em: [www.anvisa.gov.br/medicamentos./legis.lei.htm](http://www.anvisa.gov.br/medicamentos./legis.lei.htm). Acesso em: 02 jun. 2005.

BRASIL. Lei nº 6437 de 20 de agosto de 1977b. Configura infrações à legislação sanitária federal, estabelece as sanções respectivas, e dá outras providências. [on

line] Disponível em: [www.anvisa.gov.br/medicamentos./legis.lei.htm](http://www.anvisa.gov.br/medicamentos./legis.lei.htm). Acesso em: 02 jun. 2005.

BRASIL. Lei nº 7649 de 25 de janeiro de 1988a. Esta bece a obrigatoriedade do cadastramento dos doadores de sangue, bem como a realização de exames laboratoriais n sangue coletado, visando a prevenir a propagação de doenças e dá outras providências. **Compilação das Legislações da Hemoterapia Brasileira**, 1ª ed. São Paulo: Pilares, p.50, 2004.

BRASIL. Decreto nº 95.721 de 11 de fevereiro de 1988b. Regulamenta a Lei nº 7.649 de 25 de fevereiro de 1988, que estabelece a obrigatoriedade de cadastramento dos doadores de sangue bem como a realização de exames laboratoriais no sangue coletado, visando a prevenir a propagação de doenças. [on line] Disponível em: [www.anvisa.gov.br/sangue/legis/decreto.htm](http://www.anvisa.gov.br/sangue/legis/decreto.htm). Acesso em 02 jun. 2005.

BRASIL. Lei nº 8080 de 19 de setembro de 1990. Disp õe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes, e dá outras providências. [on line] Disponível em: [www.anvisa.gov.br/legis.index.htm](http://www.anvisa.gov.br/legis.index.htm). Acesso em: 02 jun. 2005.

BRASIL. Lei nº 10.205 de 21 de março de 2001. Regul amenta o parágrafo 4º do artigo 199 da Constituição Federal, relativo à coleta, processamento, estocagem, distribuição e aplicação do sangue, seus componentes e derivados, estabelece o ordenamento institucional indispensável à execução adequada dessas atividades, e dá outras providências. [on line] Disponível em: [www.anvisa.gov.br/sangue/legis/leis.htm](http://www.anvisa.gov.br/sangue/legis/leis.htm). Acesso em: 02 jun. 2005.

BRASIL. Lei nº 10.972 de 2 de dezembro de 2004a. Autoriza o Poder Executivo a criar a empresa pública denominada Empresa Brasileira de Hemoderivados e Biotecnologia – HEMOBRÁS e dá outras providências. [on line] Disponível em: [www.anvisa.gov.br/legis.index.htm](http://www.anvisa.gov.br/legis.index.htm). Acesso em: 02 jun. 2005.

BRASIL. Portaria nº 1376 de 19 de novembro de 1993. Aprova alterações na Portaria nº 721/GM de 09 de junho de 1989, que aprova Normas Técnicas para coleta, processamento e transfusão de sangue, componentes e derivados, e dá outras providências. **Compilação das Legislações da Hemoterapia Brasileira**, 1ª ed. São Paulo: Pilares, p. 48-49, 2004.

BRASIL. Portaria nº 121 de 24 de novembro de 1995a. Institui como norma de inspeção para os órgãos de Vigilância Sanitária do Sistema Único de Saúde, o “Roteiro de Inspeção em Unidades Hemoterápicas” e determina a todas as Unidades Hemoterápicas, o cumprimento das “Normas Gerais de Garantia de Qualidade para Unidades Hemoterápicas”, constantes nos Anexos I e II. **Compilação das Legislações da Hemoterapia Brasileira**, 1ª ed. São Paulo: Pilares, p. 50, 2004.

BRASIL. Portaria nº 127 de 08 de dezembro de 1995b. Institui o Programa Nacional de Inspeção em Unidades Hemoterápicas – PNIUH com o objetivo de executar inspeções para avaliar a qualidade dos processos nas unidades hemoterápicas existentes no país, de acordo com a legislação vigente, como um dos mecanismos fundamentais para a garantia da qualidade dos produtos hemoterápicos e dá outras providências. **Compilação das Legislações da Hemoterapia Brasileira**, 1ª ed. São Paulo: Pilares, p.50, 2004.

BRASIL. Resolução RDC nº 46 de 18 de maio de 2000. Normatiza os processos de produção e controle de qualidade, a aquisição e distribuição dos medicamentos hemoderivados para uso humano. [on line] Disponível em: [www.anvisa.gov.br/sangue/legis/leis.htm](http://www.anvisa.gov.br/sangue/legis/leis.htm). Acesso em: 02 jun. 2005.

BRASIL. Resolução RDC nº 73 de 03 de agosto de 2000. Dispõe sobre o Programa Nacional de Sangue e Hemoderivados, regula o uso e a disponibilidade do Plasma Fresco Congelado excedente de uso terapêutico e dá outras providências. Disponível em: [www.anvisa.gov.br/sangue/legis/leis.htm](http://www.anvisa.gov.br/sangue/legis/leis.htm). Acesso em: 02 jun. 2005.

BRASIL. Resolução RDC nº 210 de 04 de agosto de 2003. Estabelece diretrizes das Boas Práticas de Fabricação descritas no Anexo I (Regulamento Técnico). [on line]

Disponível em: [www.anvisa.gov.br/medicamentos./legis.htm](http://www.anvisa.gov.br/medicamentos./legis.htm). Acesso em: 02 jun. 2005.

BRASIL. Resolução RDC nº 153 de 14 de junho de 2004 b. Determina o Regulamento Técnico para os procedimentos hemoterápicos, incluindo a coleta, o processamento, a testagem, o armazenamento, o transporte, o controle de qualidade e o uso humano de sangue, e seus componentes, obtidos do sangue venoso, do cordão umbilical, a placenta e da medula óssea. [on line] Disponível em: [www.anvisa.gov.br/sangue/legis/leis.htm](http://www.anvisa.gov.br/sangue/legis/leis.htm). Acesso em: 16 nov. 2004.

BRASIL. Resolução RDC nº 315 de 26 de outubro de 2005a. Dispõe sobre o Regulamento Técnico de Registro, Alterações Pós-Registro e Revalidação de Registro de Produtos Biológicos Terminados. [on line] Disponível em: [www.anvisa.gov.br/sangue/legis/leis.htm](http://www.anvisa.gov.br/sangue/legis/leis.htm). Acesso em: 26 abr. 2006.

BRASIL. Resolução RDC nº 350 de 28 de dezembro de 2005b. Dispõe sobre o Regulamento Técnico de Mercadorias Importadas. [on line] Disponível em: [www.anvisa.gov.br/sangue/legis/leis.htm](http://www.anvisa.gov.br/sangue/legis/leis.htm). Acesso em: 26 abr. 2006.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE (MS). Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPq. Projeto REFORSUS. **Estudo de Viabilidade das diferentes alternativas de processamento do plasma brasileiro para a produção de hemoderivados**. Consórcio Laboral-SBS. Brasília. set. 2000.

BURNOUF, T. Factors affecting the quality/safety of hemophilia treatment products. In: **World Federation of Hemophilia**. Flórida, 2002. 8p.

BURNOUF, T; RADOSEVICH, M. Reducing the risk of infection from plasma products: specific preventive strategies. **Blood Reviews**, n. 14, p. 94-110, jun. 2000. [on line] Disponível em: [www.sciencedirect.com/science/journal/0268960x](http://www.sciencedirect.com/science/journal/0268960x). Acesso em: 16 ago. 2005.

\_\_\_\_\_. Affinity chromatography in the industrial purification of plasma proteins for therapeutic use. **Biochemical and Biophysical Methods**, n. 49, p. 575-586, oct.

2001.[on line] Disponível em: [www.sciencedirect.com/science/journal/0165022x](http://www.sciencedirect.com/science/journal/0165022x). Acesso em: 16 ago. 2005

\_\_\_\_\_. Nanofiltration of plasma-derived biopharmaceutical products. **Haemophilia**, n. 9, p. 24-37, jan. 2003. [on line] Disponível em: [www.blackwell-synergy.com/hae/9/1](http://www.blackwell-synergy.com/hae/9/1). Acesso em: 21 set. 2005.

CAIRUTAS, C.M. **O que corre em nossas veias fragmentos de sua história**. Recife: EBGE, 2001. 134p.

CHANDRA, S; GROENER, A; FELDMAN, F. Effectiveness of alternative treatments for reducing potential viral contaminants from plasma-derived products. **Thrombosis Research**, v. 105, n. 5, p. 391-400, mar. 2002.

COMMITTEE FOR PROPRIETARY MEDICINAL PRODUCTS (CPMP). **Note for Guidance on Virus Validation Studies: The Design, Contribution and Interpretation of Studies Validating the Inactivation and Removal of Viruses**. CPMP/BWP/268/95. 14p. feb. 1996a. [on line] Disponível em: [www.emea.eu.int/index/index\\_h1.htm](http://www.emea.eu.int/index/index_h1.htm). Acesso em: 16 ago 2005.

COMMITTEE FOR PROPRIETARY MEDICINAL PRODUCTS (CPMP). DIRECTIVE 75/318/EEC. **ASSESSING the efficacy and safety of human plasma derived factor VIII:C and factor IX:C products in clinical trials in Haemophiliacs before and after authorization**. CPMP/BPWP/198/95. p. 381-392, feb. 1996b. [on line] Disponível em: [www.emea.eu.int/index/index\\_h1.htm](http://www.emea.eu.int/index/index_h1.htm). Acesso em: 16 ago 2005.

COMMITTEE FOR PROPRIETARY MEDICINAL PRODUCTS (CPMP). DIRECTIVE 75/318/EEC. **ASSESSING the efficacy and safety of normal intravenous immunoglobulin products for marketing authorizations**. CPMP/BPWP/ 388/95, p. 393-404, aug. 1996c. [on line] Disponível em: [www.emea.eu.int/index/index\\_h1.htm](http://www.emea.eu.int/index/index_h1.htm). Acesso em: 16 ago 2005.

COMMITTEE FOR PROPRIETARY MEDICINAL PRODUCTS (CPMP). **DIRECTIVE 89/381/EEC. Plasma derived Medicinal Products.** p. 333-350, sep. 1996d. [on line] Disponível em: [www.emea.eu.int/index/index\\_h1.htm](http://www.emea.eu.int/index/index_h1.htm). Acesso em: 16 ago 2005.

COMMITTEE FOR PROPRIETARY MEDICINAL PRODUCTS (CPMP). **CORE SPC for human normal immunoglobulin for subcutaneous and intramuscular use (SC/IMlg) (CPMP/BPWG/282/00).** 8p, mar. 2001. [on line] Disponível em: [www.emea.eu.int/index/indexh1.htm](http://www.emea.eu.int/index/indexh1.htm). Acesso em: 16 ago. 2005.

COMMITTEE FOR PROPRIETARY MEDICINAL PRODUCTS (CPMP). **Guideline on assessing the risk for virus transmission note for guidance on plasma derived medicinal products.** 6p. oct. 2004. [on line] Disponível em: [www.emea.eu.int/index/index\\_h1.htm](http://www.emea.eu.int/index/index_h1.htm). Acesso em: 16 ago 2005.

COMMITTEE FOR PROPRIETARY MEDICINAL PRODUCTS (CPMP). **CORE SPC for human Albumin solution (CPMP/PhVWP/BPWG/2231/99 rev.1).** 9p, mar. 2005. [on line] Disponível em: [www.emea.eu.int/index/index\\_h1.htm](http://www.emea.eu.int/index/index_h1.htm). Acesso em: 16 ago. 2005.

COUNCIL OF EUROPE. **GUIDE pour la préparation, l'utilisation et l'assurance de qualité des composants sanguins.** Strasbourg Cedex: Council of Europe Publishing, 9<sup>o</sup>ed, 2003, 281p.

CUTHBERTSON, B; REID, K.G; FOSTER, P.R. **Viral Contamination of Human Plasma and Procedures for Preventing Virus Transmission by Plasma Products. Blood Separation and Plasma Fractionation,** Scotland, 385-435, 1991.

DALLARI, S.G. **O direito à Saúde.** Revista Saúde Pública. São Paulo, 23(1): 1988, p 57-63.

DIAS HP. **Direitos e Obrigações em Saúde.** Brasília: ANVISA, 2002: p17-42.

DIAS HP. **Direito Sanitário.** Brasília: ANVISA. 2003: 47p.

FARRUGIA, A. Guide for the Assessment of Clotting factor concentrate for the treatment of Haemophilia. **World Federation of Haemophilia**. Canadá, 2003. 47p.

\_\_\_\_\_. Plasma for fractionation: safety and quality issues. **Haemophilia**, n. 10, p. 334-340, jul. 2004. [on line] Disponível em: [www.blackwell-synergy.com/toc/hae/10/4](http://www.blackwell-synergy.com/toc/hae/10/4). Acesso em: 30 jun. 2005.

\_\_\_\_\_. Evolving perspectives in product safety for haemophilia. **Haemophilia**, n. 8, p. 236-243, may 2002. [on line] Disponível em: [www.blackwell-synergy.com/toc/hae/8/3](http://www.blackwell-synergy.com/toc/hae/8/3). Acesso em: 30 jun. 2005.

FEDERAL REGISTER (FDA). **Revisions to the Requirements Applicable to Blood, Blood Components, and Source Plasma; Confirmation in Part and Technical Amendment**. V. 66, n.7, jan 2001, p. 1834. [on line] Disponível em: [www.fda.gov/cber/rules/frbldreq011001.pdf](http://www.fda.gov/cber/rules/frbldreq011001.pdf). Acesso em: 24 abr. 2006.

FEDERAL REGISTER (FDA). **Revisions to the Requirements Applicable to Blood, Blood Components, and Source Plasma**. V. 66, n.151, ago 2001, p. 40886. [on line] Disponível em: [www.fda.gov/cber/rules/revbldreq3.pdf](http://www.fda.gov/cber/rules/revbldreq3.pdf). Acesso em: 24 abr. 2006.

FEDERAL REGISTER (FDA). **Compliance Program Guidance Manual**. Chapter 45, Biological Drug Products. Inspection of Biological Drug Products. CBER, dec. 2004. [on line] Disponível em: [www.fda.gov](http://www.fda.gov). Acesso em: 30 jun.2005.

FLESLAND, O; SEGATCHIAN, J; SOLHEIM, B.G. The Norwegian plasma fractionation project-a 12 year clinical and economic success story. **Transfusion and Apheresis Science**. n. 28, feb. 2003, p. 93-100. [on line] Disponível em: [www.elsevier.com/locate/trasci/14730502](http://www.elsevier.com/locate/trasci/14730502). Acesso em: 30 jun. 2005.

JOSIC, D et al. Issues in the development of medical products based on human plasma. **Journal of Chromatography B**. n. 694, feb. 1997, p. 253-269. [on line] Disponível em: [www.sciencedirect.com/science/journal/00219673](http://www.sciencedirect.com/science/journal/00219673). Acesso em: 30 jun. 2005.

KASPER, C.K. Concentrate safety and efficacy. **Haemophilia**, n. 8, p. 161-165, may 2002. [on line] Disponível em: [www.blackwell-synergy.com/toc/hae/8/3](http://www.blackwell-synergy.com/toc/hae/8/3). Acesso em: 21 set. 2005.

KASPER, C.K; SILVA, M.C. Register of Clotting Factor Concentrates. **World Federation of Hemophilia**. Canadá: 6<sup>th</sup> ed. n. 6, 13p, jan. 2005.

LUCCHESI, G. **Globalização e Regulação Sanitária: os rumos da Vigilância Sanitária no Brasil**. Rio de Janeiro: ENSP/FIOCRUZ. 2001. 308p. Tese (Doutorado) – Escola Nacional de Saúde Pública, Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública, Rio de Janeiro.

PHARMACOPÉE Européenne. **Médicaments Dérivés du Sang Humain**. 4<sup>e</sup> édition. Strasbourg. 2002.

MORE, J.E; HARVEY M.J. Purification Technologies for Human Plasma Albumin. **Blood Separation and Plasma Fractionation**. Edited by James Robinson Harris, United Kingdom, 261-306, 1991.

POCK, K; RIZZI, A; JOSIC, D. Use of high-resolution techniques for the characterization of clotting factor VIII. **Journal of Chromatography A**, n. 852, p. 175-188, ago. 1999. [on line] Disponível em: [www.sciencedirect.com/science/journal/00219673](http://www.sciencedirect.com/science/journal/00219673). Acesso em: 21 set. 2005.

POWELL, J.S. et al. Safety and efficacy of solvent/detergent-treated antihaemophilic factor with an added 80°C terminal dry heat treatment in patients with haemophilia A. **Haemophilia**, v. 6, p. 140-149, may 2000. [on line] Disponível em: [www.blackwell-synergy.com/toc/hae/6/3](http://www.blackwell-synergy.com/toc/hae/6/3). Acesso em: 21 set. 2005.

ROBERTS, P.L; DUNKERLEY, C. Effect of manufacturing process parameters on virus inactivation by solvent-detergent treatment in a high-purity factor IX concentrate. **Vox Sanguinis**, v. 84, p. 170-175, apr. 2003. [on line] Disponível em: [www.blackwell-synergy.com/toc/vox/84/3](http://www.blackwell-synergy.com/toc/vox/84/3). Acesso em: 21 set. 2005.

SANTAGOSTINHO, E et al. Guidelines on replacement therapy for haemophilia and inherited coagulation disorders in Italy. **Haemophilia**, n. 6, p. 1-10, jan. 2000. [on line] Disponível em: [www.blackwell-synergy.com/toc/hae/6/1](http://www.blackwell-synergy.com/toc/hae/6/1). Acesso em: 21 set. 2005.

SAID, D.M.P. **Registro Sanitário de Medicamentos: uma Experiência de Revisão**. Rio de Janeiro: INCQS/FIOCRUZ. 2004. 156p. Dissertação (Mestrado) – Instituto nacional de Controle de Qualidade em Saúde, Programa de Pós-Graduação em Vigilância Sanitária, Rio de Janeiro.

SOARES, B.MD. **Política de Hemoderivados no Brasil: Desafios e Perspectivas**. Brasília: UnB, 2002. 90p. Dissertação (Mestrado) – Universidade de Brasília, Centro de Desenvolvimento Sustentável, Brasília.

STAMOULIS, K, SOFRONIADOU, K. Vírus inactivation of plasma and its derivatives. **Haema**, v. 5, n. 3, 2002, p. 213-221.

STEWART, G.LI.R et al. Purification of human immunoglobulin G: a new approach to plasma fractionation. **Vox Sanguinis**, n. 83, p. 332-338, nov. 2003. [on line] Disponível em: [www.blackwell-synergy.com/toc/vox/83/4](http://www.blackwell-synergy.com/toc/vox/83/4). Acesso em 30 jun. 2005.

SWÄRD-NILSSON, A.M, et al. Factors influencing factor VIII activity in frozen plasma. **Vox Sanguinis**, n. 90, p. 33-39, jan. 2006. [on line] Disponível em: [www.Blackwell-synergy.com/toc/vox/90/1](http://www.Blackwell-synergy.com/toc/vox/90/1). Acesso em: 10 jan. 2006.

TEITEL, J. Transmissible agents and the safety of coagulation factor concentrates. **Facts and Figures. WFH**, n. 7, nov. 1999, 8p.

TERPSTRA, F.G. et al. Viral safety of Nanogram, a new 15 nm-filtered liquid immunoglobulin product. **Vox Sanguinis**, n. 90, p. 21-32, jan. 2006. [on line] Disponível em: [www.Blackwell-synergy.com/toc/vox/90/1](http://www.Blackwell-synergy.com/toc/vox/90/1). Acesso em: 10 jan. 2006.

TROCCOLI, N. M, et al. Removal of viruses from human intravenous immune globulin by 35nm Nanofiltration. **Biologicals**. n. 26, dez. 1998, p. 321-329.

UNITED KINGDOM HAEMOPHILIA CENTRE DOCTORS' ORGANIZATION (UKHCDO). Guidelines on the selection and use of therapeutic products to treat haemophilia and other hereditary bleeding disorders. **Haemophilia**, n. 9, p. 1-23, jan. 2003. [on line] Disponível em: [www.blackwell-synergy.com/toc/hae/9/1](http://www.blackwell-synergy.com/toc/hae/9/1). Acesso em: 03 jan. 2006.

WORLD FEDERATION OF HEMOPHILIA (WFH). KEY issues in Haemophilia treatment. Part 1: Products. **Facts And Figures**. Canadá: WFH. n. 1, feb. 1997, 18p.

WORLD FEDERATION OF HEMOPHILIA (WFH). CONTRACT Fractionation. **Facts And Figures**. Canadá: WFH. n. 5, sept. 1998, 18p.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. (WHO). Technical Report Series n° 840, **Requirements for the Collection, Processing and Quality Control of Blood, Blood Components and Blood derivatives**, (Requirements for Biological Substances, n°27, revised 1992), 1994, 99p.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. (WHO). **Plasma Fractionation Programmes for Developing Countries**. Technical aspects and infrastructural requirements. WHO Regional Publications, Eastern Mediterranean Series, n°22, 155p, 1999.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. (WHO). Technical Report Series n° 941, Annex 4 – **WHO Recommendations for the production, control and regulation of human plasma for fractionation**. Oct, 2005, 69p.

YOKOYAMA, T. et al. Removal of small non-enveloped viruses by nanofiltration. **Vox Sanguinis**, n. 86, p. 225-229, may 2004. [on line] Disponível em: [www.blackwell-synergy.com/toc/vox/86/4](http://www.blackwell-synergy.com/toc/vox/86/4). Acesso em: 30 jun. 2005.

## **9. BIBLIOGRAFIA CONSULTADA**

---

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **NBR 6023**: informação e documentação: referências: elaboração. Rio de Janeiro, 2002. 24p.

\_\_\_\_\_. **NBR 6028**: informação e documentação: resumo: apresentação. Rio de Janeiro, 2003. 2p.

\_\_\_\_\_. **NBR 10520** informação e documentação: citações em documentos: apresentação. Rio de Janeiro, 2002. 7p.

\_\_\_\_\_. **NBR 10717**: apresentação de relatórios técnico-científicos. Rio de Janeiro, 1989. 9p.

\_\_\_\_\_. **NBR 14724**: informação e documentação: trabalhos acadêmicos: apresentação. Rio de Janeiro, 2006. 9p.

OLIVEIRA, M.G.R. **Avaliação dos pontos críticos na armazenagem e transporte de produtos farmacêuticos em áreas de portos, aeroportos, fronteiras e recintos alfandegários**. Porto Alegre: Faculdade de Farmácia. 2005. 106p. Dissertação – (Mestrado). Universidade do Rio Grande do Sul, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas. Rio Grande do Sul.

## 10. GLOSSÁRIO

---

**Análise Prévia** – efetuada em determinados produtos sob o regime de Vigilância Sanitária, a fim de ser verificado se os mesmos podem ser objeto de registro.

**Análise Fiscal** – efetuada sobre os produtos submetidos ao sistema instituído pelo Regulamento, em caráter de rotina, para a apuração de infração ou verificação de ocorrência fortuita ou eventual.

**Análise Controle** – efetuada em produtos sob regime de vigilância sanitária, após sua entrega ao consumo e destinada a comprovar a conformidade do produto com a fórmula que deu origem ao registro.

**Análise de Orientação** – análise requerida pelos órgãos públicos.

**Autorização de Funcionamento de Empresa** – ato privativo do órgão competente do Ministério da Saúde, incumbido da vigilância sanitária dos produtos a que se trata esta legislação, contendo permissão para que as empresas exerçam as atividades sob o regime de Vigilância Sanitária, instituído pela Lei nº 6360, de 23 de setembro de 1976.

**Boas Práticas de Fabricação (GMP)** - Regulamentações promulgadas e executadas pelas autoridades sanitárias, que estabelecem os padrões mínimos para garantir que os produtos cumpram as exigências estabelecidas quanto à identificação, teor, qualidade e pureza, declarados. Foi desenvolvido como medida de controle de qualidade para diminuição dos riscos inerentes a qualquer produção que não podem ser completamente evitados, através da realização dos testes para produto final. Os riscos são essencialmente de 2 tipos: CONTAMINAÇÃO CRUZADA E CONFUSÃO.

**Controle de Qualidade** – conjunto de medidas destinadas a verificar a qualidade de cada lote de medicamentos e demais produtos abrangidos por esta legislação, para que satisfaçam às normas de atividades, pureza, eficácia e inocuidade.

**Crioprecipitado** – fração do sangue humano preparado do plasma fresco congelado. O crioprecipitado é rico em Fator VIII, von Willebrand e Fibrinogênio, porém não contém Fator IX.

**Desembaraço Aduaneiro de importação:** ato final do despacho aduaneiro.

**Despacho Aduaneiro de Importação:** ato em procedimento fiscal que verifica a exatidão dos dados declarados pelo importador em relação à mercadoria importada, a título definitivo ou não, com vista ao seu desembaraço aduaneiro, de acordo com a legislação pertinente.

**Detentor do Documento de regularização do Produto na ANVISA:** designação dada ao titular do registro, do cadastro, da autorização de modelo, da notificação ou do protocolo pertinente do bem ou produto perante a ANVISA.

**Fabricação** – todas as operações que se fizerem necessárias à obtenção dos produtos abrangidos por Lei nº 6360/76.

**Fracionamento do plasma** - Conjunto de procedimentos físicos e/ou químicos utilizados na obtenção de produtos hemoderivados a partir de plasma.

**“Flebotomista”** – pessoa que coleta sangue humano.

**Inativação / Eliminação viral** - Processo validado, autorizado pela Autoridade Sanitária competente, ao qual devem ser submetidos os hemoderivados e que tem por objetivo eliminar ou inativar vírus infecciosos conhecidos.

**Licenciamento de Importação:** requerimento por via eletrônica junto ao SISCOMEX (Módulo Importação), pelo importador ou seu representante legal, para procedimentos de licenciamento não-automático de verificação de atendimento de exigências para importação de mercadorias sob vigilância sanitária.

**Licença Sanitária** – ato privativo do órgão de saúde dos Estados, do Distrito Federal e dos Territórios, contendo permissão para o funcionamento dos estabelecimentos que desenvolvam quaisquer das atividades a que foi autorizada a empresa.

**Liofilização** – método utilizado para conservação, constitui em submeter o produto ao congelamento rápido seguido de desidratação do produto congelado sob vácuo.

**Lote** – quantidade de um medicamento ou produto abrangido pela Lei nº 6360/76, que se produz em um ciclo de fabricação, cuja característica essencial é a homogeneidade.

**Matéria-prima** – substância ativa ou inativa que se emprega na fabricação dos medicamentos e demais produtos abrangidos por esta legislação, tanto a que permanece inalterada como à passível de modificações.

**Medicamento** - produto farmacêutico, tecnicamente obtido e elaborado, com finalidades profiláticas, curativas, paliativas ou para fins de diagnóstico.

**Parvovírus B19** - são os menores vírus de DNA, em torno de 18 a 20nm, pertencente à Família *Parvoviridae*, causam doenças exantemáticas e a principal via de contágio é a respiratória podendo ser transmitido também por transfusão de sangue e seus derivados.

**Plasma** - porção líquida remanescente após separação física dos elementos celulares do sangue total, através de processos de sedimentação, centrifugação ou obtida por plasmaferese.

**Plasmaférese** - Procedimento de obtenção de plasma a partir da coleta de sangue total, onde os elementos celulares são removidos e devolvidos ao doador durante a doação.

**Pool** – concentração, associação, aglomeração.

**Precipitado** – depósito formado por precipitação.

**Procedência** – lugar de produção ou industrialização do produto.

**Registro de produto** - inscrição, em livro próprio, após o despacho concessivo do dirigente do órgão do Ministério da Saúde, sob número de ordem, dos produtos de que se trata a lei, com a indicação do nome, fabricante, procedência, finalidade e dos outros elementos que os caracterizam.

**Radical HEME** – é o grupamento que contém ferro que unido à proteína globina irá formar a hemoglobina.

**“Recovered Plasma”** – plasma coletado e fracionado do sangue total. Expressão sem tradução.

**“Source Plasma”** – plasma coletado por aférese. Expressão sem tradução.

**Sobrenadante** – fase líquida que se forma no tubo após centrifugação ou precipitação.

**Validação** - ação de comprovar, em conformidade com os princípios de cGMP, que qualquer procedimento, processo, equipamento, material, atividade ou sistema realmente proporciona os resultados esperados. É a principal ferramenta da Garantia da Qualidade. Envolve a Qualificação de Instalação, Operacional e de Desempenho.

## 11. APÊNDICES

---

## **APÊNDICE A**

Hemoderivados: monitoramento da qualidade dos produtos utilizados no país.

## **APÊNDICE B**

Um olhar sobre o Direito Sanitário e a Produção de Hemoderivados.

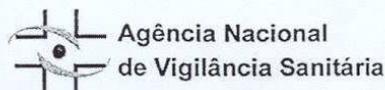
## 12. ANEXOS

---

## **ANEXO A**

Ofício e Termo de Colheita de Amostras – Distrito Federal.

**ANEXO A – Termo de Colheita de Amostras – Distrito Federal.**



3277/04  
11  
18

**Termo de Colheita de Amostra**

Nº 3070200 /0185-04  
(Identificação do Posto) (código do Termo)

**1 - Identificação do responsável pela amostra:**

Nome: MINISTERIO DA SAÚDE  
(Identificar a Pessoa Física ou Jurídica)

Nº CNPJ /CGC ou CPF:

Atividade:  
(Identificar o Tipo de Prestação de Serviço ou Produção de Bens)

Aut.Funcionamento /MS: \_\_\_\_\_

Nº Licença (Alvará Sanitário): \_\_\_\_\_, Município: BRASILIA UF:DF Data do Venc.: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Endereço: Esplanada dos Ministérios Bloco G anexo sala 424 A CEP:--- \_\_\_\_\_

Cidade : Brasília Município: \_\_\_\_\_ Estado: Distrito Federal

Fone/Fax: \_\_\_\_\_ E.-mail: \_\_\_\_\_

**2 – Identificação da amostra:**

Nome: CONCENTRADO DE FATOR IX

Marca:

Registro/MS:

Apresentação: Frascos com 500 UI +

*Equipo p/ substituição e administração*

Data da Fabricação: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Data de Validade:

Nº do lote:

Fabricante:

End: -

Cidade:

País: França

Importador: Ministério da Saúde

Nº da LI :

**3 - Colheita da amostra:**

3.1- Data: /10/2004

3.2- Hora:

3.3 - Quantidade: 10 unidades de 500 UI

Especificar nº de unidades, volume e peso

3.4 - Condições Ambientais: S – Satisfatória I - Insatisfatória

3.4.1 – Temperatura de acondicionamento: \_\_\_\_\_ C°, 3.4.2 Luminosidade: \_\_\_\_\_ 3.4.3- Umidade: \_\_\_\_\_

S/I

S/I

3.5 – Tipo de Análise solicitada:

I XI Microscópica I XI Microbiológica IX I Físico-química IX I Toxicologia , outra:

(especificar)

3.6 – Motivo da Amostragem:

I XI Programa institucional I I Denúncia I I Surto Epidêmico, outra:

(especificar)

3.7 – Objetivo de Análise:

IXI Fiscal I I Controle

I I, outras: \_\_\_\_\_

(especificar)

3.8 – Lacre da Amostras:

A .1 - 0058588  
(lacre Prova)

A . 2 - 0057687  
(lacre contra prova)

A .3 - \_\_\_\_\_  
(nº do lacre)

**0058588**

12  
14

3.9 – Transporte da Amostra:

3.9.1-Temperatura de acondicionamento/meio transportador: C°,

3.8.2 ISOPOR COM GELOX

(especificar recipiente/transporte)

4 – Observações:

De acordo com os artigos 23 e 27 da Lei Federal nº 6.437, de agosto de 1977, em caso de colheita de amostras em triplicata uma das partes do produto ou da substância fica com o detentor, a fim de servir como contraprova, devendo mantê-la e conservá-la adequadamente, conforme o recomendado pelo fabricante.

No caso de não viabilidade de colheita de amostra em função da quantidade ou natureza, o produto ou substância será encaminhado ao laboratório oficial, para realização da análise fiscal, na presença do seu detentor, ou do representante legal da empresa e do perito pela mesma indicado. No caso de ausência, serão convocadas duas testemunhas para presenciar a análise.

Nome e Assinatura do Servidor Autuante

Nome e Assinatura da Testemunha

Matrícula: \_\_\_\_\_

CPF: \_\_\_\_\_

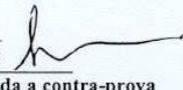
Nome e Assinatura do Servidor Autuante

Nome e Assinatura da Testemunha

Matrícula: \_\_\_\_\_

CPF: \_\_\_\_\_

Recebi a 1ª Via deste Termo de Apreensão e Controle de Amostra e a amostra destinada a contra-prova

18/10 14:55 

em: \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2.004 \_\_\_\_\_ horas

Laboratório Analista / Recepção de Amostras.

Acuso recebimento das amostras A. \_\_\_\_\_ - \_\_\_\_\_ A. \_\_\_\_\_  
(n° do lacre) (n° do lacre)

às \_\_\_\_\_: \_\_\_\_\_ horas, do dia \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/2.0004 acondicionada \_\_\_\_\_  
(descrever tipo de acondicionamento)

em recipiente \_\_\_\_\_ e conservada à temperatura de \_\_\_\_\_ °C  
(descrever o tipo de recipiente)

Nome e Assinatura do Servidor Recepção

Matrícula: \_\_\_\_\_

Nome e Assinatura do Servidor Recepção

Matrícula: \_\_\_\_\_

## **ANEXO B**

Ofício e Termo de Colheita de Amostras – São Paulo.

**ANEXO B – Termo de Colheita de Amostras – São Paulo.**

INCQS PROTOCOLO

48.7103  
02  
4

F I O C R U Z -07-Mar-2003-10:48-000755-1/1

 **Agência Nacional de Vigilância Sanitária**  
Gerência-Geral de Portos Aeroportos e Fronteiras  
Posto Aeroportuário de São Paulo/ Guarulhos / SP

Carta nº 64/ Produtos/PAP-GUARULHOS/ANVISA

Em, 06 de março de 2003.

**Ao INCQS / FIOCRUZ / RJ**

Ref.: Análise de Controle de Hemoderivado

Prezada Senhora :

Em cumprimento à Resolução RDC n.º 46 de 18/05/00 – Artigo 5º estamos encaminhando 01 amostra de hemoderivado para a realização de análise de controle de qualidade quanto a atividade específica , ensaios químicos e sorológicos .

**Produto : IMUNOGLOBULINA HUMANA**  
Marca:  
Fabricante :  
Procedência :  
Lote :  
Importador :  
Protocolo SVS :  
Termo de Colheita de Amostra : 020/03

Informamos que se trata de produto importado aguardando o resultado da análise para fins de desembaraço aduaneiro .

Atenciosamente .

Agência de Vigilância Sanitária  
Chefe do Posto Aeroportuário de Guarulhos/SP

Recebi a original e 01 vias em  
07.03.03

\_\_\_\_\_  
Nome

A Sala de Amostras  
07/03/2003  
BP

Termo de Colheita de Amostra - N° 020/03

1 - Identificação do responsável pela amostra:

Nome:

N°CPNJ /CGC ou CPF:

Atividade: Importação de Medicamento

Aut.Funcionamento /MS 1.02.361-9

N° Licença(Alvara Sanitário):

Município: \_\_\_\_\_

UF: \_\_\_\_\_

Data do Venc.: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Endereço:

CEP:

Cidade:

Município:

Estado:

Fone/Fax:

E.-mail: \_\_\_\_\_

2 - Identificação da amostra:

Nome: IMUNOGLOBULINA HUMANA

Marca: .

N° do Registro/MS:

Apresentação: Frasco

Data da Fabricação: 12/02 Data de Validade: 01/05 N° do lote/partida: 03962-00001

Fabricante:

Cidade:

UF/País:

End:

Importador:

N° da L.I:

3 - Colheita da amostra:

3.1- Data: 06/03/2003 ,

3.2- Hora: 10 : 30 ,

3.3 - Quantidade: 10 frascos

3.4 - Condições Ambientais: S - Satisfatória

I - Insatisfatória

3.4.1 - Temperatura de acondicionamento: \_\_\_\_\_ C°, 3.4.2 Luminosidade: \_\_\_\_\_ S/I 3.4.3- Umidade: \_\_\_\_\_ S/I

3.5 - Tipo de Análise solicitada:

[ ] Microscópica [ ] Microbiológica [ ] Físico-química [ ] Toxicologia , outra: \_\_\_\_\_ ( especificar )

3.6 - Motivo da Amostragem:

[ ] Programa institucional [ ] Denúncia [ ] Surto Epidêmico, outra: \_\_\_\_\_ ( especificar )

3.7 - Objetivo de Análise:

[ ] Fiscal [ X ] Controle [ ] outras: \_\_\_\_\_ ( especificar )

02  
V  
W

A.1 - \_\_\_\_\_ A.2 - \_\_\_\_\_ A.3 - \_\_\_\_\_  
(nº do lacre) (nº do lacre) (nº do lacre)

3.9 - Transporte da Amostra:  
3.9.1 - Temperatura de acondicionamento/meio transportador: \_\_\_\_\_ Cº. 3.9.2 - Caixa de Isopor com gelo  
(especificar recipiente/transporte)

4 - Observações:  
De acordo com os artigos 23 e 27 da Lei Federal nº 6.437, de agosto de 1977, em caso de colheita de amostras em triplicata uma das partes do produto ou da substância fica com o detentor, a fim de servir como contraprova, devendo mantê-la e conservá-la adequadamente, conforme o recomendado pelo fabricante.  
No caso de não viabilidade de colheita de amostra em função da quantidade ou natureza, o produto ou substância será encaminhado ao laboratório oficial, para realização da análise fiscal, na presença do seu detentor, ou do representante legal da empresa e do perito pela mesma indicado. No caso de ausência, serão convocadas duas testemunhas para presenciar a análise.

Nome e Assinatura do Servidor Autuante  
Matricula: \_\_\_\_\_

Nome e Assinatura da Testemunha  
CPF: \_\_\_\_\_

Nome e Assinatura do Servidor Autuante  
Matricula: \_\_\_\_\_

Nome e Assinatura da Testemunha  
CPF: \_\_\_\_\_

Nome e assinatura do Responsável  
ou  
Nome e assinatura do Representante Legal

Doc. de Identidade nº \_\_\_\_\_ Org. Exp.: \_\_\_\_\_ Data Exp.: 01/08/1998 CPF: \_\_\_\_\_

Recebi a 1ª Via deste Termo de Apreensão e Colheita de Amostra e a amostra destinada a contra-prova em: 12 de Janeiro de 2004, às 9:48 horas

Laboratório Analista / Recepção de Amostras:

Acuso recebimento das amostras A. \_\_\_\_\_ A. \_\_\_\_\_  
(nº do lacre) (nº do lacre)

às \_\_\_\_\_ horas, do dia \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / 2004 acondicionada \_\_\_\_\_  
(descrever tipo de acondicionamento)  
em recipiente \_\_\_\_\_ e conservada à temperatura de \_\_\_\_\_ °C  
(descrever o tipo de recipiente)

Nome e Assinatura do Servidor Recepção  
Matricula: \_\_\_\_\_

## **ANEXO C**

Ofício e Termo de Colheita de Amostras – Rio de Janeiro.

**ANEXO C – Termo de Colheita de Amostras – Rio de Janeiro.**



**Agência Nacional de Vigilância Sanitária**  
Diretoria de Portos, Aeroportos, Fronteiras e Relações Internacionais  
Gerência Geral de Portos, Aeroportos e Fronteiras  
Coordenação de Vigilância Sanitária de Portos, Aeroportos e Fronteiras do  
Rio de Janeiro

**PROCOLO - INCQS**  
**ENTREGA DE AMOSTRAS**

INCQS PROCOLO  
2003-11-03-11:39-40339-1/1

PROCESSO NR: 001-2003/ 0280

PRODUTO: Siburina humana 20%

Tela(s) nº \_\_\_\_\_

RESPONSÁVEL PELA COLETA: \_\_\_\_\_

EM: 22/01/03

HORAS: \_\_\_\_\_

Obs: os lotes  
estavam armazenados em temperatura ambiente

RECEBIDO NO INCQS: 23/01/03 HORAS 10:21

POR: \_\_\_\_\_

Nome legível, matrícula ou carimbo



**Agência Nacional de Vigilância Sanitária**

Diretoria de Portos, Aeroportos, Fronteiras e Relações Internacionais  
Gerência Geral de Portos, Aeroportos e Fronteiras  
Coordenação de Vigilância Sanitária de Portos, Aeroportos e Fronteiras do Rio de Janeiro

17/1/03  
14:15

**Termo de Apreensão e Interdição de Matérias-primas e Produtos sob Vigilância Sanitária N° 012/2003**

I - Identificação do Detentor do Produto:

Processo:

Nome

Atividade

CNPJ:

Endereço

C.E.P:

Cidade:

Município:

Estado:

Ao(s) vinte e dois dia(s) do mês de janeiro do ano de 2003 às 10,00 horas, no exercício de fiscalização sanitária, com fundamento no(s) seguinte(s) dispositivo(s) legal(is): artigos 5º, 6º e seus parágrafos da RDC 46/00, APREENDI, perante o responsável pelo(s) produto importado hemoderivado, marca Albumina humana, lote \_\_\_\_\_, registrado sob o nº \_\_\_\_\_, fabricado por \_\_\_\_\_, fabricado em \_\_\_\_\_, validade \_\_\_\_\_, representativa do estoque existente.

Retirei 10 (dez) unidades do produto, que serão destinados ao Laboratório Oficial INCQS/ANVISA, para análises de controle, ao mesmo tempo em que INTERDITEI o restante do lote ( \_\_\_\_\_ unidades).

Até o resultado satisfatório da análise laboratorial, fica proibida a entrada ao consumo e sua exposição à venda, não podendo ser desviado ou substituído no todo ou em parte.

Para constar, lavrei (amos) o presente Termo em 03 (três) vias de igual teor e para um único efeito, que vão assinados por mim/nós pelas testemunhas abaixo e pelo(s) responsável.

\_\_\_\_\_  
Nome e Assinatura do Servidor Responsável

\_\_\_\_\_  
Nome e Assinatura da Testemunha

Matrícula: \_\_\_\_\_

C P F: \_\_\_\_\_

Recebi a 1ª via deste Termo em 22 / 01 / 03 às \_\_\_\_\_ horas.

\_\_\_\_\_  
Nome e Assinatura do Responsável ou Nome e Assinatura do Representante Legal

Doc. De Identidade nº \_\_\_\_\_ Órg Exp.: \_\_\_\_\_ Data Exp.: 1 / 1 / \_\_\_\_\_ CPF \_\_\_\_\_

*Handwritten signature and notes at the bottom of the page.*

03  
4

Agência Nacional  
de Vigilância Sanitária

Termo de Colheita de Amostra - N° 020/03

1 - Identificação do responsável pela amostra:

Nome: \_\_\_\_\_  
N° CPNJ /CGC ou CPF: \_\_\_\_\_  
Atividade: Importação de Medicamento Aut. Funcionamento - MS 1.02.361-9  
N° Licença (Alvará Sanitário): \_\_\_\_\_ Município: \_\_\_\_\_ UF: \_\_\_\_\_ Data do Venc.: \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_  
Endereço: \_\_\_\_\_ CEP: \_\_\_\_\_  
Cidade: \_\_\_\_\_ Município: \_\_\_\_\_ Estado: \_\_\_\_\_  
Fone/Fax: \_\_\_\_\_ E.-mail: \_\_\_\_\_

2 - Identificação da amostra:

Nome: \_\_\_\_\_ Marca: \_\_\_\_\_  
N° do Registro/MS: \_\_\_\_\_ Apresentação: \_\_\_\_\_  
Data da Fabricação: 12/02 Data de Validade: 10/05 N° do lote/partida: \_\_\_\_\_  
Fabricante: \_\_\_\_\_  
End: \_\_\_\_\_ Cidade: \_\_\_\_\_ UF/País: \_\_\_\_\_  
Importador: \_\_\_\_\_ N° da L.I: \_\_\_\_\_

3 - Colheita da amostra:

3.1- Data: 06/03/2003, 3.2- Hora: 10:30, 3.3 - Quantidade: 10 frascos

3.4 - Condições Ambientais: S - Satisfatória I - Insatisfatória  
3.4.1 - Temperatura de acondicionamento: \_\_\_\_\_ C°, 3.4.2 Luminosidade: \_\_\_\_\_ S/I 3.4.3- Umidade: \_\_\_\_\_ S/I

3.5 - Tipo de Análise solicitada:

Microscópica  Microbiológica  Físico-química  Toxicologia, outra: \_\_\_\_\_  
(especificar)

3.6 - Motivo da Amostragem:

Programa institucional  Denúncia  Surto Epidêmico, outra: \_\_\_\_\_  
(especificar)

3.7 - Objetivo de Análise:

Fiscal  Controle  outras: \_\_\_\_\_  
(especificar)

02  
V  
4

A.1 - \_\_\_\_\_ A.2 - \_\_\_\_\_ A.3 - \_\_\_\_\_  
(nº do lacre) (nº do lacre) (nº do lacre)

3.9 - Transporte da Amostra:  
3.9.1 - Temperatura de acondicionamento/meio transportador: \_\_\_\_\_ Cº. 3.9.2 - Caixa de Isopor com gelo  
(especificar recipiente/transporte)

4 - Observações:  
De acordo com os artigos 23 e 27 da Lei Federal nº 6.437, de agosto de 1977, em caso de colheita de amostras em triplicata uma das partes do produto ou da substância fica com o detentor, a fim de servir como contraprova, devendo mantê-la e conservá-la adequadamente, conforme o recomendado pelo fabricante.  
No caso de não viabilidade de colheita de amostra em função da quantidade ou natureza, o produto ou substância será encaminhado ao laboratório oficial, para realização da análise fiscal, na presença do seu detentor, ou do representante legal da empresa e do perito pela mesma indicado. No caso de ausência, serão convocadas duas testemunhas para presenciar a análise.

Nome e Assinatura do Servidor Autuante  
Matricula: \_\_\_\_\_

Nome e Assinatura da Testemunha  
CPF: \_\_\_\_\_

Nome e Assinatura do Servidor Autuante  
Matricula: \_\_\_\_\_

Nome e Assinatura da Testemunha  
CPF: \_\_\_\_\_

Nome e assinatura do Responsável  
ou  
Nome e assinatura do Representante Legal

Doc. de Identidade nº \_\_\_\_\_ Org. Exp.: \_\_\_\_\_ Data Exp.: 01/08/1998 CPF: \_\_\_\_\_

Recebi a 1ª Via deste Termo de Apreensão e Colheita de Amostra e a amostra destinada a contra-prova em: 12 de janeiro de 2004, às 9:48 horas

Laboratório Analista / Recepção de Amostras:

Acuso recebimento das amostras A. \_\_\_\_\_ A. \_\_\_\_\_  
(nº do lacre) (nº do lacre)

às \_\_\_\_\_ horas, do dia \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / 2004 acondicionada \_\_\_\_\_  
(descrever tipo de acondicionamento)  
em recipiente \_\_\_\_\_ e conservada à temperatura de \_\_\_\_\_ °C  
(descrever o tipo de recipiente)

Nome e Assinatura do Servidor Recepção  
Matricula: \_\_\_\_\_