

CURSO DE RESIDÊNCIA MULTIPROFISSIONAL EM SAÚDE NA ÁREA DE
VIGILÂNCIA SANITÁRIA COM ÊNFASE NA QUALIDADE DE PRODUTOS,
AMBIENTES E SERVIÇOS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM VIGILÂNCIA SANITÁRIA
INSTITUTO NACIONAL DE CONTROLE DE QUALIDADE EM SAÚDE
FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ

Marlon Akio da Silva Issobe

**FATORES DE COAGULAÇÃO: MONITORAMENTO DA QUALIDADE DO FATOR
VIII COMO INSTRUMENTO DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA**

Rio de Janeiro

2015

Marlon Akio da Silva Issobe

**FATORES DE COAGULAÇÃO: MONITORAMENTO DA QUALIDADE DO FATOR
VIII COMO INSTRUMENTO DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Programa de Pós-Graduação em Vigilância Sanitária do Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde da Fundação Oswaldo Cruz, para a obtenção do grau de Especialista.

Preceptora: Helena C. B. Guedes Borges
Tutora: Marisa Coelho Adati

Rio de Janeiro
2015

Catálogo na fonte
Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde
Biblioteca

Issobe, Marlon Akio da Silva

Fatores de coagulação: monitoramento da qualidade do fator VIII como instrumento de vigilância sanitária / Marlon Akio da Silva Issobe. Rio de Janeiro: INCQS/FIOCRUZ, 2015.

73 f., il.

Trabalho de conclusão de curso (Especialização em Vigilância Sanitária) – Fundação Oswaldo Cruz, Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, Programa de Pós Graduação em Vigilância Sanitária. Rio de Janeiro, 2015.

Preceptora: Helena C. B. Guedes Borges. Tutora: Marisa Coelho Adati

1. Fatores de Coagulação Sanguínea. 2. Fator VIII. 3. Medicamentos Hemoderivados. 4. Controle de Qualidade. 5. Vigilância Sanitária. I. Título

Marlon Akio da Silva Issobe

**FATORES DE COAGULAÇÃO: MONITORAMENTO DA QUALIDADE DO FATOR
VIII COMO INSTRUMENTO DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
ao Programa de Pós-Graduação em Vigilância
Sanitária do Instituto Nacional de Controle de
Qualidade em Saúde da Fundação Oswaldo
Cruz, para a obtenção do grau de Especialista

Aprovado em 11 / 02 / 2015

BANCA EXAMINADORA

Marisa Coelho Adati (Doutora) - Tutora
Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde

Marli Melo da Silva (Mestre)
Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde

Helena Cristina Balthazar Guedes Borges (Mestre) - Preceptora
Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde

Dedico este trabalho...

Aos meus pais, e a toda minha família, pelo imenso amor, carinho, apoio, suporte, compreensão e torcida, a mim dedicados não só nesse período, mas durante toda minha trajetória até aqui.

AGRADECIMENTOS

A Deus, pelas bênçãos proporcionadas, por sempre guiar meus passos e pela proteção em todos os dias de minha vida.

Aos meus pais, Takeshi e Edith, pelo amor, carinho, dedicação, base e valores que sempre me deram e por todos os sacrifícios e esforços, mesmo diante de todas as dificuldades, feitos para que eu pudesse realizar meus sonhos e atingir meus objetivos.

Aos amigos residentes do Laboratório de Sangue e Hemoderivados, Joice, Cristiane, Paola, Rafaelle, Karla e Sabrina (inclusa nesse bando) pela amizade, companheirismo, convívio e pelos momentos divertidos que passamos. Muito obrigado por terem dividido angústias e multiplicado alegrias. Esta jornada não teria sido tão especial, nem teria tido a mesma graça sem vocês.

A Marisa, por ter apostado e me selecionado dentre os residentes, dando a oportunidade de crescer profissionalmente.

A minha orientadora, Helena, por estar sempre disponível e disposta a ajudar em todos os momentos.

A todos os profissionais do LSH, Álvaro, Danielle, Margaret, Roberto, Valéria, Vanderlei, cada um à sua maneira contribuíram de alguma forma para meu crescimento profissional e pessoal.

Não há mérito maior do que aproveitar a oportunidade em todas as coisas.

Píndaro

Somos o que repetidamente fazemos. A excelência, portanto, não é um efeito, mas um hábito.

Aristóteles

RESUMO

Hemoderivados são medicamentos que tem como matéria-prima, o plasma humano obtido a partir de doações de sangue e portanto devem possuir estabilidade, eficácia, segurança e atender os requisitos técnicos de qualidade estabelecidos na RDC nº 46/2000. É competência do Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS), de acordo com a legislação vigente, a análise laboratorial de hemoderivados como parte do procedimento realizado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária, com vistas à liberação para consumo no Brasil. Este trabalho teve como objetivo o monitoramento sistemático da qualidade do Fator VIII, no período de 2009–2013, avaliando a importância do seu controle de qualidade. Do Sistema de Gerenciamento de Amostras do INCQS, foram selecionados para amostragem do estudo, 3853 lotes de hemoderivados (Fatores de Coagulação Albumina, Imunoglobulinas totais e específicas) recebidos no período avaliado. O maior percentual de hemoderivados recebido correspondeu ao Fator VIII, 41,79% (1610/3853). As análises de Fator VIII foram requeridas por diferentes segmentos: Gerência Geral de Portos, Aeroportos e Fronteiras (GGPAF) contribuiu com 94,59% (1523/1610) das análises requeridas, Instituições e Fundações Públicas com 3,73% (60/1610) e Vigilâncias Estaduais e Municipais com 1,68% (27/1610). A GGPAF/DF foi a que mais demandou análises, com 94,68% (1442/1523). A modalidade de análise controle foi a mais representativa, 95,28% (1534/1610), seguida pela análise fiscal, 4,66% (75/1610) e análise de orientação, 0,06% (1/1610). Das 12 empresas detentoras de registro do Fator VIII, as empresas [A] e [B] concentraram mais da metade do Fator VIII enviado para análise (58,88%). Das amostras analisadas, 97,58% (1571/1610) apresentaram resultados satisfatórios e 2,42% (39/1610), insatisfatórios, portanto não liberadas ao consumo. Todos os resultados insatisfatórios foram obtidos através do ensaio de Inspeção Visual, devido à presença de fragmentos de rolha, após a reconstituição do produto liofilizado. Os resultados ressaltam a relevância do monitoramento sistemático da qualidade desses produtos, como um importante mecanismo de ação da Vigilância Sanitária.

Palavras-chave: Hemoderivados. Fator VIII. Controle de Qualidade

ABSTRACT

Blood products are drugs that have human plasma obtained from blood donations as raw material, and therefore should have stability, efficacy, safety and meet the technical requirements of quality established by current legislation (RDC N°. 46/2000). In accordance with current legislation, National Institute of Quality Control in Health (INCQS) is responsible of laboratory analysis of blood products as part of the procedure performed by The Brazilian Health Surveillance Agency, in order to release for distribution in Brazil. This study aimed to systematic monitoring Factor VIII quality between 2009 to 2013, evaluating the importance of their quality control. From INCQS Sample Management System, 3853 lots of blood products (Coagulation Factors, Albumin, Total and Specific Immunoglobulins) were selected for the study sample. The highest percentage of blood products received (41.79%; 1610/3853) corresponded to Factor VIII. The Factor VIII analyzes were required for different segments: 94.59% (1523/1610) of General Management of Ports, Airports and Borders (GGPAF), 3.73% (60/1610) of Public Institutions and Foundations and 1.68% (27/1610) of State and Municipal Health Surveillance. The GGPAF of Federal District demanded most analyzes, with 94.68% (1442/1523). The control method of analysis was the most representative (95.28%; 1534/1610), followed by fiscal analysis (4.66%; 75/1610) and the orientation analysis (0.06%; 1/1610). A total of 12 applicant of registration of Factor VIII, the companies [A] and [B] concentrated more than half of the analyzed factor VIII (58.88%). Satisfactory results were obtained in 97.58% (1571/1610) of analyzed samples. Unsatisfactory results - not released for use – involved 2.42% (39/1610), and all of them were obtained by visual inspection test, due the presence of unknown particles after lyophilized product reconstitution. The results shows the importance of systematic monitoring of the quality of these products, as an important mechanism of action of Health Surveillance.

Keywords: Blood Products. Factor VIII. Quality control

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

| | |
|--|----|
| Figura 1 – Fluxograma do ciclo do sangue..... | 17 |
| Figura 2 – Fases do processamento do Sangue Total | 19 |
| Figura 3 – Fracionamento do Sangue Total a plasma humano e sua utilização..... | 21 |
| Figura 4 – Composição do plasma | 22 |
| Figura 5 – Esquema da produção de medicamentos hemoderivados..... | 25 |
| Figura 6 – Fator VIII distribuído no Brasil | 29 |
| Figura 7 – Principais etapas do processo de hemostasia | 32 |
| Figura 8 – Modelo da coagulação sanguínea baseada em superfícies celulares..... | 35 |
| Figura 9 – Cadeia de processos de uma análise laboratorial | 44 |

LISTA DE GRÁFICOS

| | |
|--|----|
| Gráfico 1 – Porcentagem de amostras de hemoderivados recebidas (2009-2013).. | 55 |
| Gráfico 2 – Nº de Fator VIII da coagulação recebido por ano no LSH | 56 |
| Gráfico 3 – Requerentes de Análise de Fator VIII (2009 – 2013)..... | 57 |
| Gráfico 4 – Demanda de análise de Fator VIII pelas GGPAFs..... | 58 |
| Gráfico 5 – Porcentagem de modalidades de análise de Fator VIII (2009 – 2013) .. | 59 |
| Gráfico 6 – Nº das diferentes modalidades de análise de Fator VIII por ano | 59 |
| Gráfico 7 – Empresas detentoras do registro de Fator VIII (2009 – 2013) | 60 |
| Gráfico 8 – Avaliação analítica dos lotes de Fator VIII (2009 – 2013)..... | 61 |
| Gráfico 9 – Avaliação analítica anual dos lotes de Fator VIII (2009 – 2013) | 62 |
| Gráfico 10 – Avaliação analítica dos lotes de Fator VIII por detentores do registro.. | 63 |

LISTA DE QUADROS E TABELAS

| | |
|--|----|
| Quadro 1 – Resumo da atual teoria da coagulação | 34 |
| Quadro 2 – Classificação das hemofilias..... | 40 |
| Tabela 1 – Prevalência das Hemofilias no Brasil em 2012 | 39 |
| Tabela 2 – Ensaios e critérios de aceitabilidade para o Fator VIII da coagulação .. | 49 |
| Tabela 3 – Amostragem de hemoderivados recebidos para análise no INCQS | 54 |
| Tabela 4 – Avaliação analítica dos lotes de Fator VIII por modalidade de análise.. | 62 |

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

| | |
|----------|--|
| Anti-HBc | Anticorpo contra o capsídeo do vírus da Hepatite B |
| ANVISA | Agência Nacional de Vigilância Sanitária |
| AT | Antitrombina |
| BPF | Boas Práticas de Fabricação |
| DI | Departamento de Imunologia |
| Fiocruz | Fundação Oswaldo Cruz |
| FIX | Fator IX |
| FIXa | Fator IX ativado |
| FT | Fator Tecidual |
| FV | Fator V |
| FVa | Fator V ativado |
| FVII | Fator VII |
| FVIIa | Fator VII ativado |
| FVIII | Fator VIII |
| FVIIIa | Fator VIII ativado |
| FvW | Fator de von Willebrand |
| FX | Fator X |
| FXa | Fator X ativado |
| FXI | Fator XI |
| FXIa | Fator XI ativado |
| FXII | Fator XII |
| FXIIa | Fator XII ativado |
| GGPAF | Gerência Geral de Portos, Aeroportos e Fronteiras |
| HAV | Vírus da Hepatite A |
| HBsAg | Antígeno de superfície do vírus da Hepatite B |

| | |
|----------|--|
| HBV | Vírus da Hepatite B |
| HCV | Vírus da Hepatite C |
| HEMOBRÁS | Empresa Brasileira de Hemoderivados e Biotecnologia |
| HIV | Vírus da Imunodeficiência Adquirida |
| HTLV | Vírus Linfotrópico Humano de Células T |
| INCQS | Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde |
| Kg | Quilograma |
| LSH | Laboratório de Sangue e Hemoderivados |
| mL | Mililitro |
| MS | Ministério da Saúde |
| OMS | Organização Mundial da Saúde |
| PC | Proteína C |
| PFC | Plasma fresco congelado |
| pH | Potencial hidrogeniônico |
| PS | Proteína S |
| RDC | Resolução da Diretoria Colegiada |
| RENAME | Relação Nacional de Medicamentos Essenciais |
| Rh | Rhesus |
| SGAWEB | Sistema de Gerenciamento de Amostras |
| SH | Serviços de Hemoterapia |
| ST | Sangue total |
| SUS | Sistema Único de Saúde |
| TFPI | Inibidor da Via do Fator Tecidual |
| TP | Tempo de Protrombina |
| TTPA | Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada |
| UI | Unidade Internacional |
| VB19 | Parvovírus B19 |

SUMÁRIO

| | |
|--|----|
| 1 INTRODUÇÃO | 14 |
| 1.1 HEMODERIVADOS | 15 |
| 1.2 SANGUE E PRÁTICA TRANSFUSIONAL | 16 |
| 1.3 PLASMA..... | 22 |
| 1.4 FRACIONAMENTO E PRODUÇÃO DOS HEMODERIVADOS | 23 |
| 1.4.1 Concentrado de fator VIII | 28 |
| 1.4.2 Concentrado de fator IX | 29 |
| 1.4.3 Produção nacional de hemoderivados | 29 |
| 1.5 HEMOSTASIA..... | 31 |
| 1.6 COAGULAÇÃO SANGUÍNEA E FATORES DE COAGULAÇÃO..... | 32 |
| 1.7 HEMOFILIAS..... | 38 |
| 1.8 CONTROLE DE QUALIDADE DOS HEMODERIVADOS | 43 |
| 1.8.1 Controle de qualidade do fator VIII..... | 47 |
| 2 OBJETIVOS | 51 |
| 2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS | 51 |
| 3 METODOLOGIA | 52 |
| 3.1 LEGISLAÇÃO NACIONAL APLICÁVEL A HEMODERIVADOS..... | 52 |
| 3.2 AMOSTRAGEM | 52 |
| 3.3 PARÂMETROS AVALIADOS | 52 |
| 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO | 54 |
| 4.1 QUANTO À AMOSTRAGEM..... | 54 |
| 4.2 QUANTO AOS REQUERENTES | 56 |
| 4.3 QUANTO ÀS MODALIDADES DE ANÁLISE | 58 |
| 4.4 QUANTO AOS DETENTORES DO REGISTRO | 60 |
| 4.5 QUANTO AOS RESULTADOS DAS ANÁLISES | 61 |
| 5 CONCLUSÃO | 65 |
| 6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 66 |

1 INTRODUÇÃO

Os Hemoderivados são medicamentos, produtos biológicos que tem o plasma humano – obtido a partir de doações de sangue voluntárias, altruístas e não-remuneradas – como matéria-prima. São produzidos por uma sequência de processos industriais extremamente controlados (fracionamento, purificação, concentração de proteínas e inativação/remoção de contaminantes) com a finalidade de lhes conferir estabilidade, eficácia, segurança e qualidade (ADATI, 2006).

Pertencem a este grupo de produtos os fatores de coagulação, como o Fator VIII, o Fator IX, o Complexo Protrombínico, entre outros. Os fatores de coagulação são proteínas, que em sua maioria consistem de formas inativas de enzimas proteolíticas. Quando ativadas, provocam reações sucessivas em cascata do processo de coagulação e são destinados ao tratamento de várias doenças graves, entre elas a hemofilia (A e B) e coagulopatias (GUYTON; HALL, 2002).

Entretanto, quando não produzidos, transportados e/ou armazenados sob rigoroso controle, podem propiciar ou ainda acentuar os agravos em uma população dependente e debilitada, caso não atendam aos requisitos técnicos de qualidade estabelecidos na legislação vigente, a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) Nº 46/2000 (BRASIL, 2000).

Neste contexto, objetivando a redução e prevenção de riscos à saúde da população usuária de tais produtos, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e o Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde da Fundação Oswaldo Cruz – INCQS/Fiocruz – vêm atuando no monitoramento sistemático dos hemoderivados, por meio da coleta pela Gerência Geral de Portos, Aeroportos e Fronteiras (GGPAF), principalmente nos aeroportos de São Paulo, Brasília, Minas Gerais, Recife e Rio de Janeiro, precedente a sua internalização no mercado nacional.

É de responsabilidade do INCQS a análise e liberação de lotes de hemoderivados como parte do procedimento realizado pela ANVISA com vistas à liberação de lotes para o consumo no Brasil, conforme previsto na RDC Nº 58/2010 (BRASIL, 2010).

1.1 HEMODERIVADOS

Medicamentos são essenciais para curar, aliviar, tratar, prevenir ou diagnosticar doenças e seus sintomas. A Organização Mundial da Saúde (OMS) define medicamento como sendo todo produto utilizado para modificar ou investigar sistemas fisiológicos ou estados patológicos, em benefício da pessoa que o utiliza (OMS, 1984).

Os hemoderivados (medicamentos derivados do plasma sanguíneo) constituem um grupo particular e diferenciado dentro das especialidades farmacêuticas, pertencentes ao grupo de substâncias denominadas “biológicas”, ou seja, produtos fisiologicamente ativos e obtidos de material humano. Seu princípio ativo provém unicamente do plasma doado por indivíduo sadio, proveniente do sangue humano, coletado de doadores voluntários e altruístas, e por este motivo envolve risco sanitário. Sua produção dá-se após processos de industrialização, normalização e controle de qualidade que lhes conferem estabilidade, qualidade, segurança e eficácia (BRASIL, 2005; ADATI, 2006; JOSIC et al, 1997).

Segundo a OMS, estes medicamentos são constituídos por proteínas plasmáticas de interesse terapêutico, sendo obtidos de plasma de doadores humanos sãos, através de um processo tecnológico adequado de fracionamento e purificação, sendo os principais: os fatores de coagulação (Fator VIII, Fator IX, além dos complexos protrombínicos), a albumina e as imunoglobulinas (WHO, 2014).

Estes produtos são particularmente sensíveis devido a sua origem e por destinarem-se ao tratamento ou prevenção de doenças de alto risco como as hemofilias, de modo que são considerados medicamentos prioritários e essenciais em um serviço de saúde (CASTELLÓ; GÓMEZ; MORALES, 2008).

A OMS considera a albumina humana, as imunoglobulinas poliespecíficas e os fatores de coagulação VIII e IX como Medicamentos Essenciais, que por definição são aqueles que satisfazem as necessidades de saúde prioritárias da população, os quais devem estar acessíveis em todos os momentos e na dose apropriada, a todos os segmentos da sociedade (BRASIL, 2008).

No Brasil, os seguintes medicamentos hemoderivados estão incluídos na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) do ano de 2013: albumina humana, fator VII, fator VIII, fator IX, fator XIII, complexo protrombínico (fatores de coagulação II, VII, IX, X), fator de von Willebrand, concentrado de fibrinogênio, cola de

fibrina, imunoglobulina humana normal e as imunoglobulinas antirrábica, anti-hepatite B, antivariçela zoster, anti-Rho (D) e antitetânica (BRASIL, 2014c).

1.2 SANGUE E PRÁTICA TRANSFUSIONAL

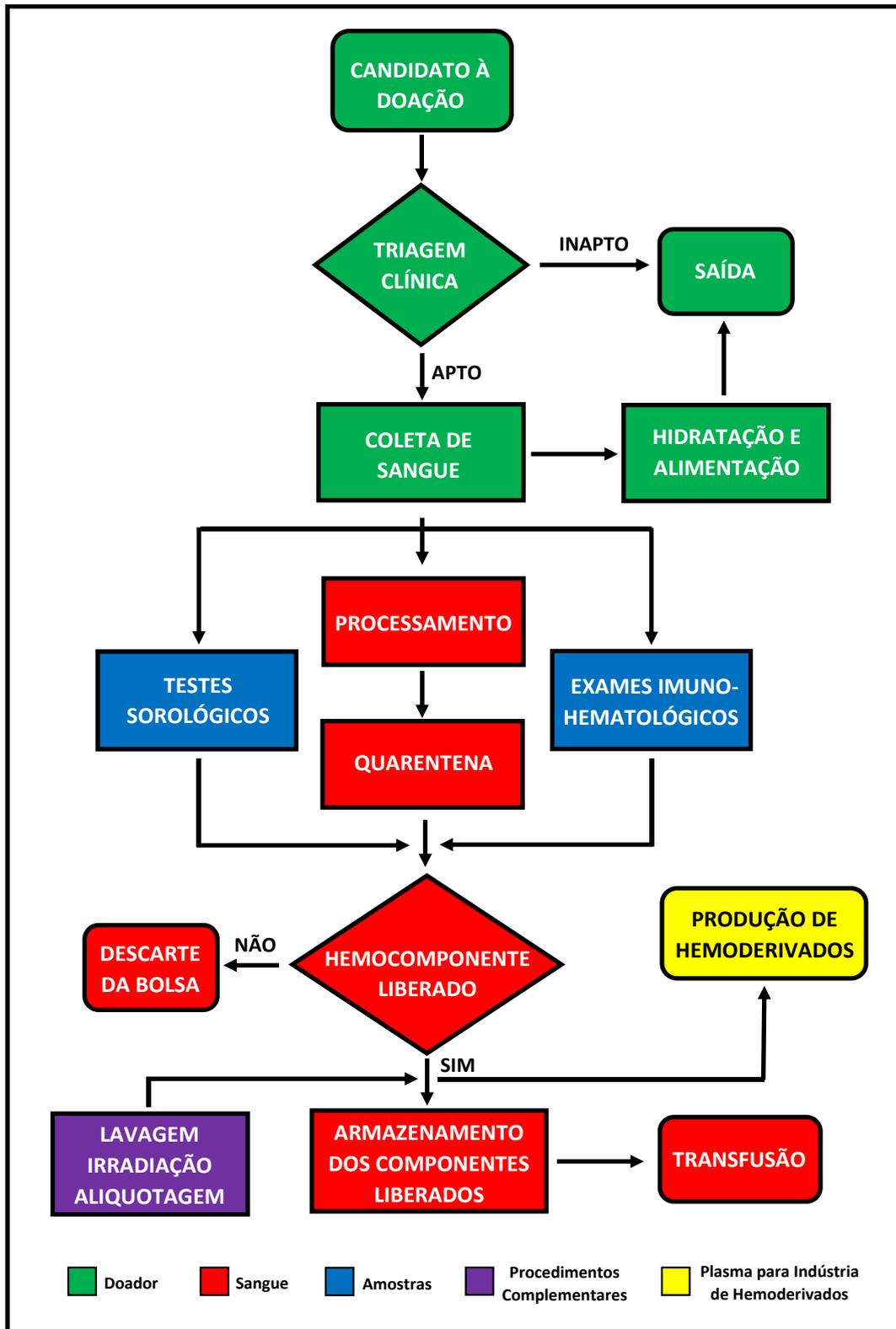
O sangue, seus componentes e derivados são produtos essenciais e ainda insubstituíveis no tratamento de diversas doenças, sejam de natureza hereditária, infecciosa ou metabólica (SOARES, 2002). Os medicamentos hemoderivados são obtidos a partir do fracionamento do sangue humano, um tecido extremamente complexo composto essencialmente de células e proteínas plasmáticas (ADATI, 2006).

A doação de sangue é, ainda hoje, considerada uma questão de interesse mundial, uma vez que não há uma substância que possa, em sua totalidade, substituir o tecido sanguíneo, tão necessário à vida (RODRIGUES; REYBNITZ, 2011).

Os produtos gerados um a um nos Serviços de Hemoterapia (SH), a partir do Sangue Total (ST) de um doador, por meio de processos físicos (centrifugação, congelamento) são denominados Hemocomponentes. Já os produtos obtidos em escala industrial, a partir do fracionamento do plasma por processos físico-químicos, são denominados Hemoderivados. A preparação, indicação e aplicação desses produtos na medicina fazem parte da especialidade conhecida como Hemoterapia (BRASIL, 2010b).

Para a obtenção destes produtos, os SH são estruturados em rede, com níveis de complexidade diferentes, a depender das atividades que executam. Serviços mais completos executam todas as etapas do ciclo do sangue (FIGURA 1), que correspondem à captação de doadores, triagem clínica, coleta de sangue, processamento de sangue em hemocomponentes, análises sorológicas e imunohematológicas no sangue do doador, armazenamento de hemocomponentes, distribuição destes produtos e transfusão (BRASIL, 2010b).

Figura 1 – Fluxograma do ciclo do sangue



A Figura 1 evidencia o esquema da doação de sangue. Adaptado de: BRASIL, 2004b

O doador passa por uma triagem e, se julgado apto, realiza-se a coleta, sendo obtidas amostras de sangue para exames sorológicos (para pesquisa de marcadores

para diversas infecções) e imunohematológicos (tipagem sanguínea ABO, determinação do fator Rh e pesquisa de anticorpos irregulares). A maneira mais comum de doação é a de ST, na qual o sangue é coletado em sua totalidade para uma bolsa contendo anticoagulantes/conservantes. Na doação por aférese, menos frequente, mais específica e de maior complexidade, o sangue é coletado e separado por centrifugação e filtração, retendo somente o componente desejado e retornando os demais componentes ao doador, tudo realizado concomitantemente e em circuito fechado (BRASIL, 2004b; BRASIL 2010b).

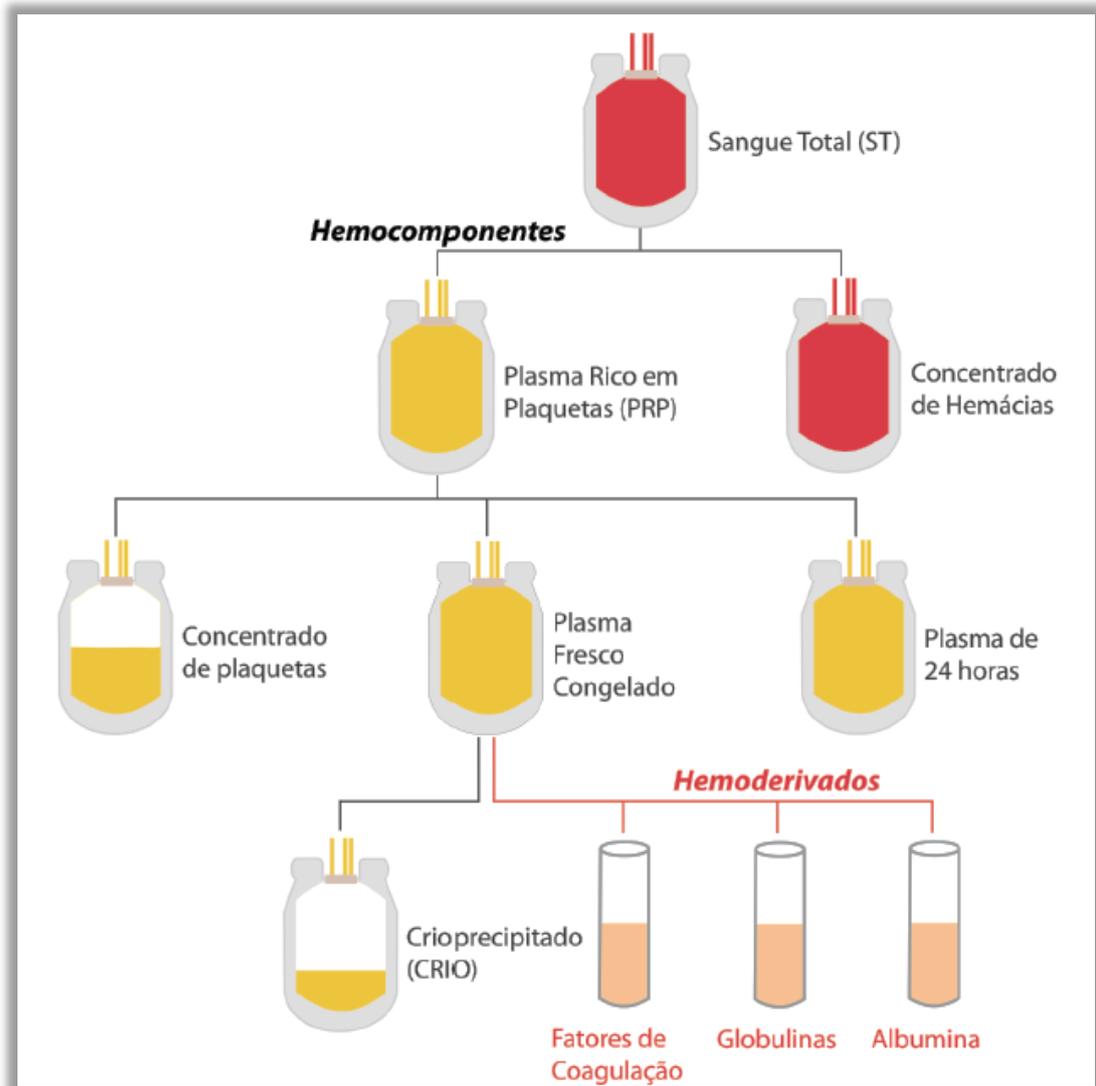
Depois de colhido, o ST é processado, sendo fracionado após centrifugação em concentrado de hemácias, concentrado de plaquetas, Plasma Fresco Congelado (PFC) e outros hemocomponentes (FIGURA 2) – dependendo de equipamentos específicos disponíveis no SH e do tempo transcorrido entre a coleta e o fracionamento. Cada hemocomponente obtido deverá ser armazenado em temperatura específica e segregado até a sua liberação, que ocorrerá somente após a realização e conclusão de todos os ensaios laboratoriais (ADATI; GEMAL, 2006).

A cada doação devem ser realizados obrigatoriamente testes laboratoriais de triagem sorológica de alta sensibilidade, para detecção de marcadores para as seguintes doenças infecciosas transmissíveis pelo sangue:

- a) *Sífilis*: um teste para detecção de anticorpo antitreponêmico ou não-treponêmico;
- b) *Doença de Chagas*: um teste para detecção de anticorpo anti-*Trypanosoma cruzi*;
- c) *HTLV I/II*: um teste para detecção de anticorpo anti-HTLV I/II;
- d) *Hepatite B (HBV)*: um teste para detecção do antígeno de superfície do vírus da hepatite B (HBsAg) e um teste para detecção de anticorpo contra o capsídeo do vírus da hepatite B (anti-HBc), com pesquisa de IgG ou IgG + IgM;
- e) *Hepatite C (HCV)*: dois testes em paralelo, sendo um teste para detecção de anticorpo anti-HCV ou para detecção combinada de antígeno/anticorpo; e um teste para detecção de ácido nucléico do vírus HCV por técnica de biologia molecular;

- f) *HIV 1/2*: dois testes em paralelo, sendo um teste para detecção de anticorpo anti-HIV ou um teste para detecção combinada de antígeno/anticorpo (ambos incluindo detecção do grupo O); e um teste para detecção de ácido nucléico do vírus HIV por técnica de biologia molecular (BRASIL, 2014a).

Figura 2 – Fases do processamento do Sangue Total



Fonte: REDSANG, 2011

Em resumo, os hemocomponentes somente devem ser liberados para transfusão após a obtenção de todos os resultados finais dos testes sorológicos não-reagentes ou negativos (BRASIL, 2014a).

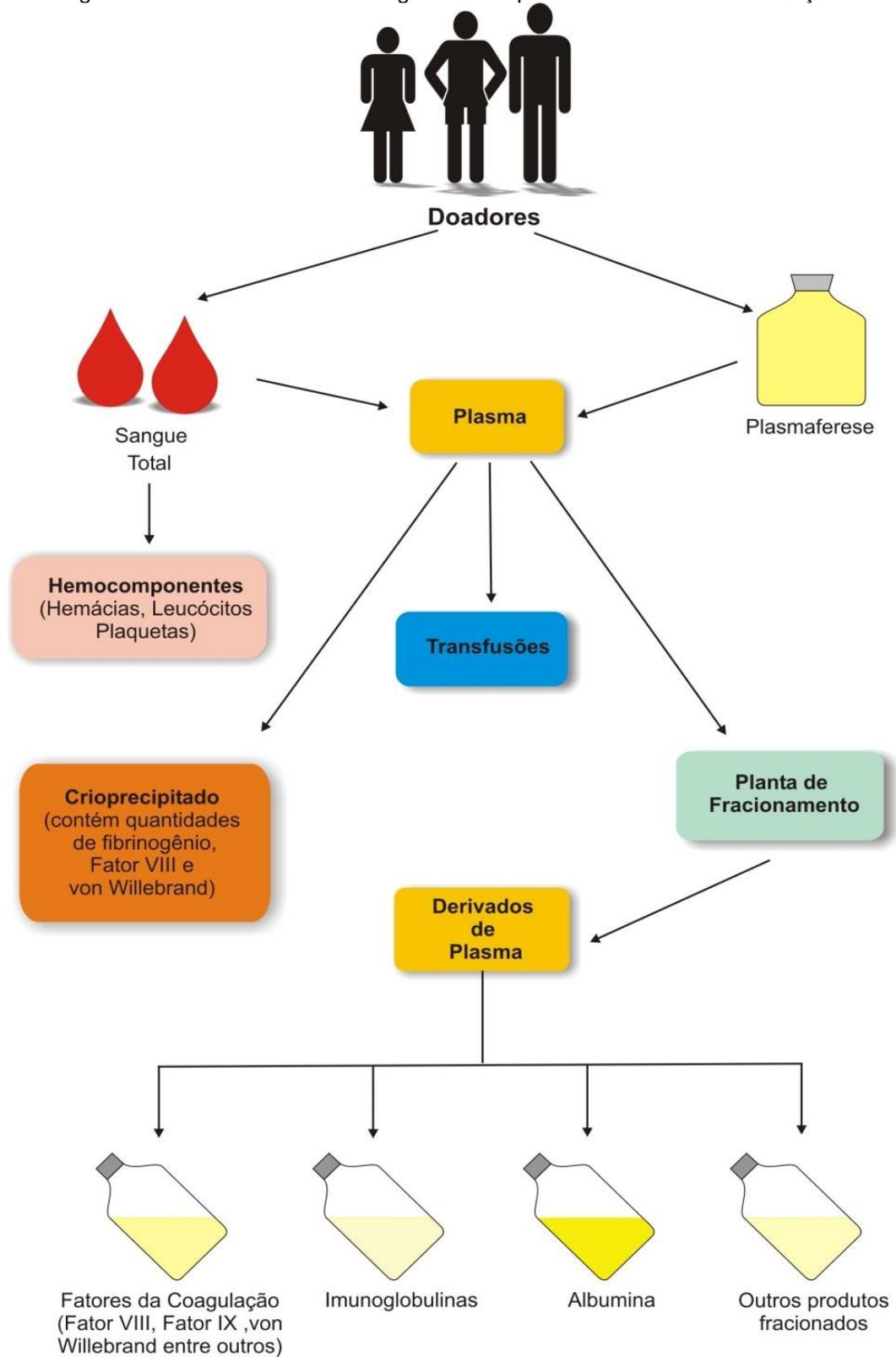
Tanto o ST quanto os hemocomponentes necessitam de conservação em temperatura adequada e constante, pois são produtos biológicos e termolábeis, isto é, se deterioram quando expostos a variações de temperatura inadequadas, além disso, podem também sofrer contaminação bacteriana. Assim, de forma a manter sua potência, devem ser armazenados, transportados, organizados, monitorados, distribuídos e administrados adequadamente (BRASIL, 2013).

Dentre os hemocomponentes produzidos e liberados, o PFC é o de maior retenção nos SH – devido as suas indicações terapêuticas restritas, apenas uma parte deste produto preparado pelos hemocentros é usado para fins transfusionais. O restante das bolsas de plasma constitui o chamado plasma excedente, que nos países que dispõem de planta industrial para fracionamento do plasma, é enviado para a produção de hemoderivados (FIGURA 3) (CGEE, 2006).

No Brasil, a prática transfusional é preconizada por um arcabouço legal que inclui, entre outras, a Lei Nº 10.205, de 21 de março de 2001, que regulamenta o artigo Nº 199 da Constituição Federal, relativo à coleta, processamento, estocagem, distribuição e aplicação do sangue, seus componentes e derivados; além da RDC Nº 34, de 11 de junho de 2014, que dispõe sobre as boas práticas no ciclo do sangue. Em conformidade com o dispositivo legal, a doação deve ser voluntária, anônima, altruísta e não remunerada direta ou indiretamente. A legislação é rígida, e todas as etapas que envolvem a doação sanguínea são decisórias e potencialmente excludentes quanto ao risco sanitário (BRASIL, 2010b; BRASIL, 2014a; ADATI, 2006).

Desde 1997, todos os SH do país são regularmente inspecionados pela Vigilância Sanitária dos Estados em conjunto com a ANVISA quanto ao risco sanitário dos produtos hemocomponentes liberados para consumo. Sendo constatada alguma irregularidade administrativa ou de desvio de qualidade dos produtos, o SH pode ser infracionado ou interditado com base na Lei Nº 6.437 de 1977 (ADATI; GEMAIL, 2006; BRASIL, 1977).

Figura 3 – Fracionamento do Sangue Total a plasma humano e sua utilização¹



Fonte: ADATI, 2006

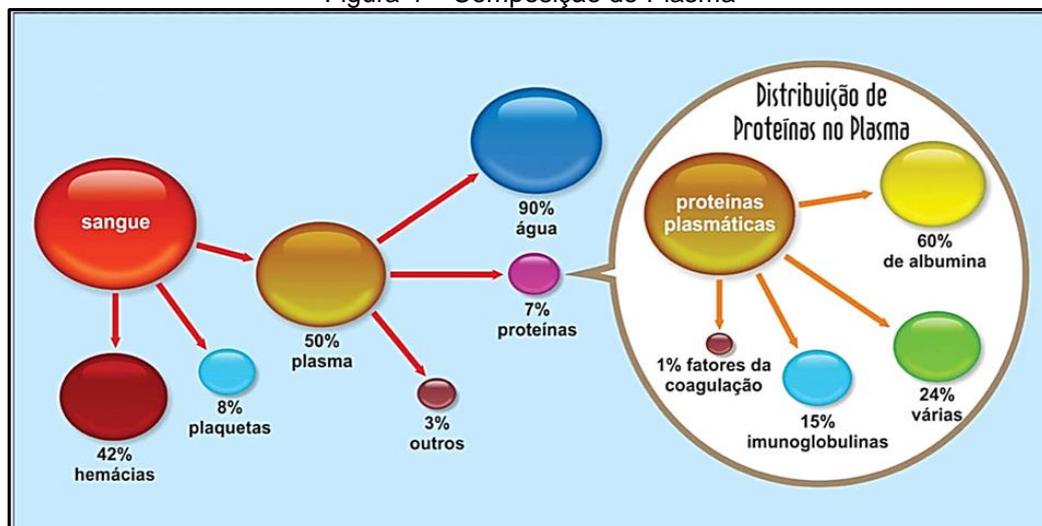
¹ O PFC após congelamento pode seguir três percursos distintos: 1) Ser transfundido como tal; 2) Ser fracionado a crioprecipitado (que contém o Fator VIII) ou 3) Seguir para planta de fracionamento para ser beneficiado a medicamentos hemoderivados.

1.3 PLASMA

O plasma humano é a matéria-prima primordial para a produção dos hemoderivados, medicamentos essenciais a um bom atendimento à saúde, de alto custo, dos quais dependem os portadores de várias enfermidades. No entanto, para preservar e posteriormente recuperar as frações proteicas importantes para produção destes medicamentos, principalmente os fatores de coagulação por serem extremamente lábeis, são necessárias condições especiais e nesse sentido, o plasma humano que preserva estas características é o PFC. É importante, portanto, garantir as condições de coleta, processamento, tempo de congelamento e armazenamento do PFC, visando à melhor efetividade no uso desse hemocomponente, seja na transfusão, seja no fracionamento para a obtenção dos hemoderivados (SOARES, 2002; FARRUGIA, 2004).

O PFC consiste na porção acelular do sangue obtida por centrifugação, a partir de uma unidade de ST, e transferida em circuito fechado para uma bolsa satélite. Pode ser obtido também a partir do processamento em equipamentos automáticos de aférese (plasmaférese). É constituído basicamente de água, com aproximadamente 7% de proteínas (albumina, globulinas, fatores de coagulação e outras) e 3% de carboidratos e lipídios (FIGURA 4) (BRASIL, 2010b; RAZOUK; REICHE, 2004).

Figura 4 – Composição do Plasma



Adaptado de: GEA; MONSALVE, 2013

Segundo a RDC N° 34, de 11 junho de 2014, PFC é o plasma separado de uma unidade de ST por centrifugação, ou obtido por aférese, congelado completamente em até 8 (oito) horas idealmente ou entre 8 (oito) a 24 (vinte e quatro) horas.

Caso o armazenamento do PFC se dê em temperatura entre 18°C e 30°C negativos, a validade do produto é de 12 (doze) meses, e se armazenado a 30°C negativos ou a temperatura inferior, terá validade de 24 (vinte e quatro) meses. O PFC excedente do uso terapêutico, considerado material de partida para fracionamento industrial, deverá ser armazenado a temperatura igual ou inferior a 20°C negativos (BRASIL, 2014a).

O PFC utilizado como matéria-prima para fracionamento e obtenção de medicamentos hemoderivados é especificado de acordo com a Farmacopeia Europeia. De acordo com as diretrizes internacionais, existem dois tipos de plasma: “*Recovered Plasma*”, obtido através da coleta de ST, não-remunerável; e o “*Source Plasma*”, plasma obtido pelo método de plasmaférese, que pode ser remunerável.

Esse fato contraria a Constituição Federal Brasileira de 1988, e a Lei 1º 10.205, de 21 de março de 2001, que vedam a comercialização do sangue, seus componentes e derivados. Esta Lei permite somente a coleta da unidade de ST que será fracionada a plasma humano não permitindo a obtenção do plasma para fins exclusivamente de industrialização a medicamentos hemoderivados. Dessa forma, o plasma humano obtido no Brasil, por força da lei, é caracterizado como do tipo “*Recovered Plasma*”, ou seja, plasma excedente do uso terapêutico. Na Europa e nos Estados Unidos há a disponibilidade de utilização dos dois tipos de plasma. O “*Source Plasma*” possui especificação de acordo com os requisitos de matéria-prima, unicamente para a produção de medicamentos hemoderivados (SOARES, 2002; ADATI; GEMAL, 2006; ADATI, 2006).

1.4 FRACIONAMENTO E PRODUÇÃO DOS HEMODERIVADOS

O fracionamento industrial do plasma humano, com o objetivo de produzir hemoderivados para fins terapêuticos, tem sido realizado em vários países do mundo a partir do material coletado de doadores pela separação do sangue, ou diretamente do plasma pelo processo de plasmaférese, que pode ser remunerado (prática não

permitida no Brasil). Visando suprir as necessidades de proteínas terapêuticas provenientes do plasma, 50 milhões de litros de plasma são coletados por ano no mundo para fracionamento de albumina – cerca de 200 kg por milhão de habitantes por ano; de fatores de coagulação sanguínea – cerca de 2,3 unidades internacionais (UI) por habitante por ano – e de imunoglobulinas – cerca de 15 kg por milhão de habitantes por ano (BRESOLIN, 2010).

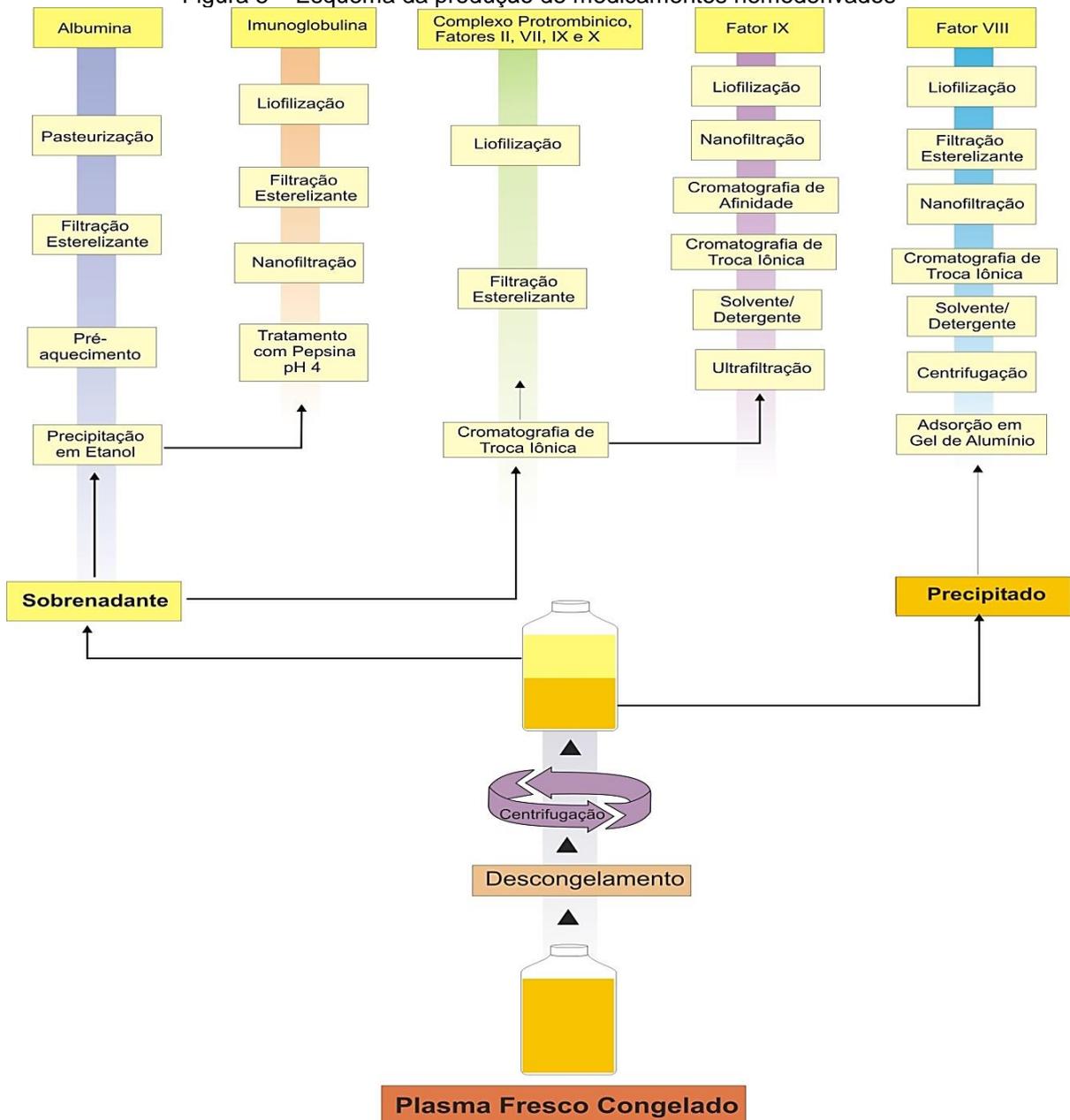
O método de fracionamento do plasma humano desenvolvido por Cohn-Oncley consiste na precipitação das proteínas plasmáticas pela combinação de diferentes concentrações de etanol em baixa temperatura, água, ajustes de pH, constante dielétrica e temperatura, obtendo uma precipitação seletiva das diferentes proteínas. Outros produtores, alternativamente, separam as proteínas através de cromatografia de troca iônica, filtração ou outros métodos cromatográficos, sem a utilização do etanol (ADATI; GEMAL, 2006).

Em qualquer das metodologias adotadas, as frações plasmáticas são separadas sequencialmente e, para cada etapa, é obtido o precipitado e/ou o sobrenadante, que é utilizado como matéria-prima para a próxima etapa do processo produtivo; este deverá ser eficientemente controlado, pois interfere intrínseca e diretamente na qualidade, integridade e segurança do medicamento. Portanto, a integridade de cada produto final é totalmente dependente das diferentes fases do processo produtivo (FIGURA 5) (ADATI; GEMAL, 2006).

Após a etapa de fracionamento, os derivados plasmáticos são submetidos aos processos de purificação, concentração de proteínas e inativação/remoção (*clearance*) de contaminantes bacterianos ou virais (ADATI; GEMAL, 2006).

Quanto à purificação, sabe-se que o plasma tem aproximadamente 60 gramas de proteína/litro, majoritariamente a albumina, com 25 gramas, em seguida as imunoglobulinas polivalentes e específicas e depois um conjunto de várias proteínas, incluindo as relacionadas com a coagulação do sangue. Porém, somente 30 gramas são recuperadas no processo de fracionamento. Além deste aspecto, tem-se que, a depender do processo produtivo, o rendimento da extração destas proteínas varia muito. Os procedimentos físico-químicos de purificação de proteínas devem resultar em preparações proteicas eficazes e seguras para uso endovenoso ou intramuscular (SOARES, 2002; BRASIL, 2000a).

Figura 5 – Esquema da produção de medicamentos hemoderivados



O esquema acima demonstra a produção dos hemoderivados a partir do PFC, que inicialmente passa pelos processos de descongelamento e centrifugação, gerando duas frações: sobrenadante e precipitado, que posteriormente darão origem a uma variedade de produtos. Fonte: ADATI, 2006

A produção de hemoderivados não é um processo simples. Além de serem produtos injetáveis, são produtos de origem biológica e, portanto, trazem em si um risco muito grande de contaminações por diversos agentes infecciosos (HIV, hepatites B e C, entre outros). A qualidade de todas as matérias-primas utilizadas para obtenção destes produtos é de responsabilidade exclusiva do fabricante.

As unidades de plasma utilizadas para produção devem ser obtidas de doadores sãos que tenham sido submetidos a rigorosos exames médicos e cuja história clínica tenha sido estudada minuciosamente. Assim, e para que seja aprovado para a produção, o plasma humano deverá ser previamente testado, por intermédio de um método validado, com sensibilidade e especificidade adequadas, devendo ser não reagente aos controles sorológicos realizados. E para garantir uma maior segurança, a indústria farmacêutica associa a uma triagem rigorosa e documentada de todos os doadores de sangue de cada “pool” vários métodos de inativação viral. Deste modo, cada empresa produtora de medicamentos hemoderivados utiliza os métodos de inativação viral que consideram adequados. Dado que cada um dos métodos tem grande capacidade de remoção de partículas virais, a seleção do método será de acordo com cada tipo de produto e com a morfologia de cada vírus (SOARES, 2002; BRASIL, 2000a; BRAGA, 2013):

- 1) *Pasteurização*: É o aquecimento da preparação aquosa de Albumina, a temperatura de $60^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ durante 10 a 11 horas em fluxo contínuo, geralmente após filtração esterilizante e envase em frascos de vidro. É muito eficaz na maioria dos vírus com e sem cápsula lipídica.
- 2) *Solvente/Detergente*: É constituído de Polisorbato 80 e Tri-nbutil fosfato, eficaz para inativar vírus com envelope lipídico, mas não afeta os vírus sem cápsula como o vírus da hepatite A (HAV) e o parvovírus B19 (VB19). É amplamente utilizado na produção de imunoglobulinas e fatores de coagulação.
- 3) *Aquecimento a seco*: É utilizado em fatores de 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.
- 4) *pH ácido*: O tratamento com pH em torno de 4 pode inativar certo vírus, ainda que o fator de redução dependa de certas condições, como o valor do pH, tempo e temperatura do tratamento e composição da solução. Não afeta os vírus resistentes como enterovírus, HAV, VB19 e determinados vírus encapsulados.

5) *Nanofiltração*: é especialmente efetiva para a remoção de vírus não envelopados que são resistentes aos métodos de aquecimento e tratamento por solvente/detergente (ADATI, 2006).

Para uma maior garantia de segurança na diminuição do risco de transmissão de agentes infectocontagiosos, é aplicada a combinação dos diversos métodos de inativação atualmente conhecidos. No final, estes produtos devem reunir três premissas essenciais: eficácia terapêutica, tolerância clínica e segurança viral (BRAGA, 2013).

Além dos aspectos descritos, tem-se que agregar à segurança e à qualidade dos produtos as Boas Práticas de Fabricação (BPF – do inglês “*Good Manufacturing Practices*”). É exigência dos órgãos reguladores, extremamente rigorosos, que fiscalizam e também concedem os registros dos produtos, que as fábricas detenham certificados de BPF. Ou seja, estas fábricas são inspecionadas regularmente e certificadas por órgão competente reconhecido pelo órgão regulador oficial, que atesta o processo produtivo, e conseqüentemente os hemoderivados produzidos por elas (SOARES, 2002).

A produção e a comercialização, incluindo a importação dos referidos produtos no Brasil, estão sujeitas à legislação sanitária nos termos das leis e regulamentos pertinentes – e que concede autorização para funcionamento das empresas, assim como o registro sanitário dos produtos. Atualmente, para ser comercializado no país, qualquer hemoderivado primeiramente deverá ser registrado na ANVISA do Ministério da Saúde (MS) (ADATI; GEMAL, 2006).

Assim, além do rigoroso cumprimento da norma de Boas Práticas de Fabricação e Controle, constatadas mediante inspeção sanitária, o produto, para ter permissão de comercialização, deverá ser submetido a análises de controle de qualidade em laboratório governamental e estar em conformidade com todos os requisitos técnicos estabelecidos quanto à segurança, à qualidade e à eficácia (ADATI; GEMAL, 2006).

1.4.1 Concentrado de fator VIII

O concentrado de Fator VIII é um liofilizado de proteínas plasmáticas que contém Fator VIII (FVIII), juntamente com quantidades variáveis de Fator de von Willebrand (FvW). Obtido a partir de um “pool” de plasma humano, com pureza variável e submetido a processos de inativação viral (tratamento com solvente/detergente, ultrafiltração e nanofiltração), ou através de técnicas de produção de proteínas recombinantes. A apresentação do produto distribuído para uso consiste em um frasco com Fator VIII liofilizado, um frasco com água para injetáveis (para a reconstituição do líofilo) e um dispositivo para a transferência (FIGURA 6).

Figura 6 –Fator VIII distribuído no Brasil



Fonte: Elaborado pelo Autor

O fígado é o principal local de síntese do FVIII, uma cadeia polipeptídica de 2332 aminoácidos. Logo após a sua liberação na circulação, o FVIII liga-se ao FvW para formar um complexo não-covalente, constituído por 99% de FvW e 1% de FVIII. Esta ligação é essencial para a sobrevivência plasmática do FVIII, visando sua

estabilização e proteção contra a inativação causada pela Proteína C e Fator X ativados. A concentração do FVIII no plasma normal é de aproximadamente 1nM.

O FVIII atua como um componente crítico na via de coagulação sanguínea, possuindo um importante papel para a manutenção da hemostasia normal. É responsável pela atividade de coagulação como cofator do Fator IX (FIX), acelerando a conversão do Fator X (FX) em FX ativado (FXa). Indicado no tratamento de manifestações hemorrágicas ou em uso profilático em procedimentos fisioterápicos ou cirúrgicos em pacientes portadores de hemofilia A (BRASIL, 2000a; SOUSA, 2004; BHOPALE; NANDA, 2003; HEMOCENTRO UNICAMP, 2008).

1.4.2 Concentrado de fator IX

O concentrado de Fator IX humano é um liofilizado de proteínas plasmáticas preparado por um método que o separa efetivamente dos outros fatores do complexo protrombínico (Fatores II, VII e X). Durante o processo produtivo, o produto é purificado e concentrado por meio de cromatografia de troca iônica e de imunofinidade e são realizadas duas ou mais etapas de inativação viral conforme descrito para o FVIII. É indicado na profilaxia e tratamento de hemorragias decorrentes da Hemofilia B (ADATI; GEMAL, 2006).

1.4.3 Produção nacional de hemoderivados

Apesar da promulgação da Lei Nº 10.972 de 02 de dezembro de 2004, que Autoriza o Poder Executivo a criar a empresa pública denominada Empresa Brasileira de Hemoderivados e Biotecnologia (HEMOBRÁS), não há ainda produção nacional dos concentrados de fatores de coagulação, que são utilizados nos pacientes com insuficiência ou ausência de produção de algum desses fatores (importantes para a manutenção da hemostasia), de origem hereditária ou não, sendo as mais conhecidas as Hemofilias A e B. O país importa estes produtos para atender aos pacientes hemofílicos e a rede pública de saúde (BRASIL, 2004a; ADATI, 2006).

Com sede em Brasília e filial no Recife, a HEMOBRÁS tem papel estratégico para o Sistema Único de Saúde (SUS) e para o fortalecimento do complexo industrial da Saúde no País.

A HEMOBRÁS está construindo no município de Goiana, em Pernambuco, a primeira fábrica do Brasil para a produção de medicamentos a partir do plasma sanguíneo ou obtidos por meio de engenharia genética – unidade que também será a maior da América Latina. O empreendimento começou a ser erguido em junho de 2010 e possuirá 17 prédios, distribuídos em 48 mil metros quadrados de área construída, em um terreno de 25 hectares no Polo Farmacoquímico de Pernambuco.

Na fábrica serão produzidos os seis hemoderivados de maior consumo no mundo, e hoje 100% importados: albumina, imunoglobulina, fatores de coagulação VIII e IX plasmáticos, fator de von Willebrand e complexo protrombínico. Estes produtos são fundamentais para milhares de brasileiros portadores de hemofilia, imunodeficiências primárias, cânceres, cirrose, queimaduras graves e crianças com Aids, além de pessoas em tratamento de terapia intensiva, atendidas no SUS. Também irá fabricar o fator de coagulação VIII recombinante, ou seja, obtido por meio de engenharia genética, e voltado para o tratamento da hemofilia tipo A. Os sistemas público e privado do Brasil despendem, anualmente, cerca de R\$ 800 milhões com importação de hemoderivados. A unidade fabril está orçada em R\$ 850 milhões (HEMOBRÁS, 2015).

A função social da HEMOBRÁS é garantir aos pacientes do SUS o fornecimento de medicamentos hemoderivados, tendo 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 SUS, a partir do fracionamento de plasma obtido no Brasil, para reduzir a dependência externa do Brasil no setor de derivados do sangue, garantindo a autonomia da produção desses medicamentos (BRASIL, 2004a; HEMOBRÁS, 2015).

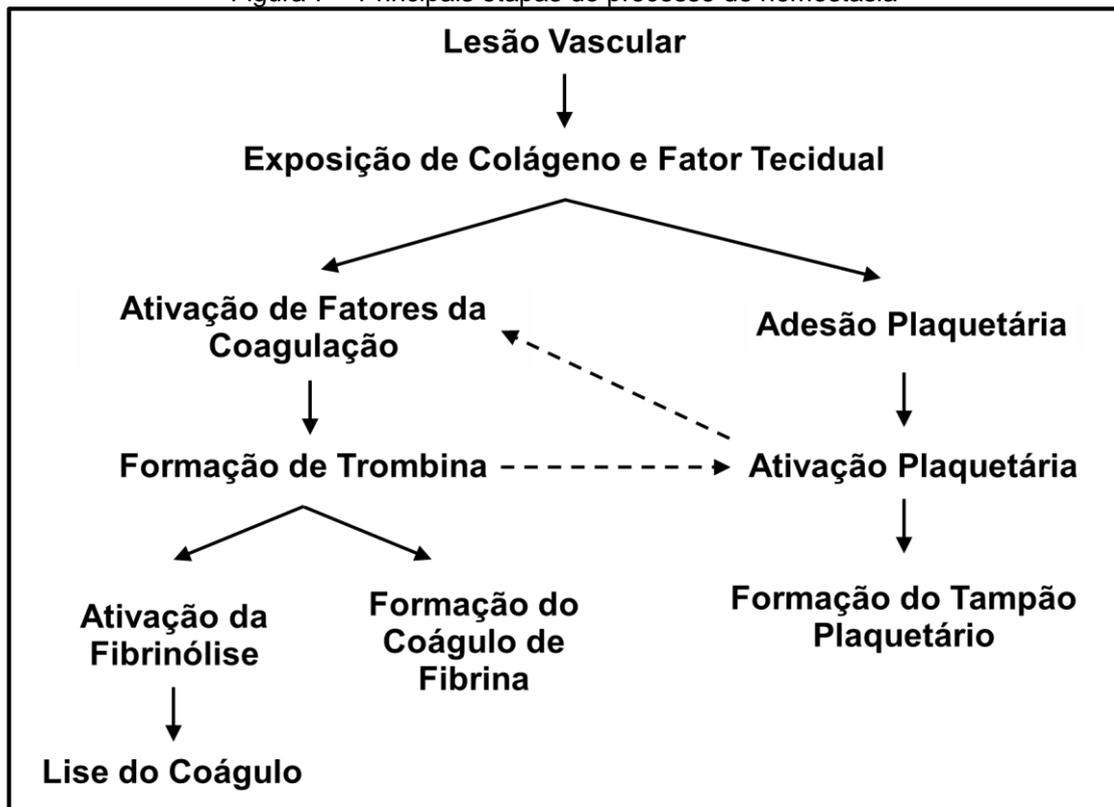
1.5 HEMOSTASIA

Vários mecanismos fisiológicos mantêm o sangue em um estado fluido constante, permitindo adequada perfusão dos tecidos, ao mesmo tempo em que outros mecanismos são responsáveis pela produção de coágulos ou trombos sanguíneos localizados, em situações de dano vascular endotelial, impedindo, assim o extravasamento do sangue (hemorragia). Desse modo, pode-se dizer que a Hemostasia (do grego, *haima* = sangue; *stasis* = detenção), se refere aos mecanismos gerais envolvidos na manutenção do equilíbrio sanguíneo interno. Esses mecanismos envolvem a estrutura e funcionamento normais dos vasos sanguíneos, das plaquetas e dos fatores de coagulação (OSÓRIO; ROBINSON, 2013).

Para o desenvolvimento da coagulação sanguínea, concorrem fatores plasmáticos de coagulação, na sua maioria pró-enzimas e pró-cofatores e proteínas reguladoras (C e S), além do cálcio iônico e da tromboplastina tecidual. As reações ocorrem em sequência (por isso esse processo também é chamado de cascata da coagulação sanguínea), na qual uma enzima ativa a seguinte, culminando com a formação da trombina, que transforma o fibrinogênio em fibrina. A fibrina infiltra os agregados de plaquetas nos locais de lesão vascular e converte os tampões primários e instáveis das plaquetas em tampões hemostáticos firmes, definidos e estáveis. O funcionamento dessa cascata enzimática necessita da concentração adequada dos fatores de coagulação circulantes no local da lesão (OSÓRIO; ROBINSON, 2013).

São reações entre a matriz subendotelial, as plaquetas e as proteínas de coagulação, em resposta à lesão vascular, que definem o processo hemostático (FIGURA 7). Quando ocorre dano à integridade do subendotélio, as plaquetas aderem-se inicialmente e sofrem ativação, depois o tampão plaquetário atua como alvo de recrutamento e “gatilho” para fatores de coagulação (RESENDE; SILVA, 2006).

Figura 7 – Principais etapas do processo de hemostasia



Adaptado de: SPAHN; ROSSAINT, 2005

1.6 COAGULAÇÃO SANGUÍNEA E FATORES DE COAGULAÇÃO

A coagulação sanguínea consiste na conversão de uma proteína solúvel do plasma, o fibrinogênio, em um polímero insolúvel, a fibrina, por ação de uma enzima denominada trombina. A fibrina forma uma rede de fibras elásticas que consolida o tampão plaquetário e o transforma em tampão hemostático. A coagulação é uma série de reações químicas entre várias proteínas que convertem pró-enzimas (zimogênios) em enzimas (proteases). Essas pró-enzimas e enzimas são denominadas fatores de coagulação. A ativação destes fatores é provavelmente iniciada pelo endotélio ativado e finalizado na superfície das plaquetas ativadas (BOZZINI; MOLINAS, 2004).

Desde que foi formulada a primeira teoria sobre o mecanismo da coagulação, em 1904, por Macfarlane, Davie e Ratnoff, vários fatores foram identificados por meio de estudos laboratoriais em pacientes portadores de doenças hemorrágicas. Ficou estabelecido que os fatores de coagulação fossem numerados na ordem de sua descoberta e identificados em algarismos romanos. Eles indicam os fatores não-

ativados presentes no plasma. Há exceção para o Fator II, encontrado nos tecidos e na superfície da membrana das plaquetas, para o Fator IV, que é o íon cálcio, e para o Fator VI, reconhecido posteriormente como produto intermediário e não propriamente como um fator coagulante (OSÓRIO; ROBINSON, 2013).

Na sua maioria os fatores de coagulação são proteínas com síntese hepática circulando sob forma inativa. Há dinâmica inter-relação de reações coordenadas e cálcio-dependentes, quando zimogênios são convertidos em proteínas séricas até uma via final na qual a trombina é formada.

Conceitualmente, hoje a ativação da cascata de coagulação é orientada para uma única via dependente do FT (Fator Tecidual), diferente da ideia antiga na qual a ativação era dividida em via extrínseca, intrínseca e comum. Idealizado em 1964, o antigo modelo da cascata não justifica adequadamente a hemostasia *in vivo*. No novo modelo após liberação de FT, as reações seguintes de coagulação ocorrem a partir das plaquetas e são reguladas por receptores plaquetários específicos, proposta que enfatiza as interações de coagulação expostas à superfície celular *in vivo* (RESENDE; SILVA, 2006).

O modelo convencional referido como “cascata” foi proposto para explicar a fisiologia da coagulação do sangue, esta ocorre por meio de ativação proteolítica sequencial de pró-enzimas por proteases do plasma, resultando na formação de trombina que, então, quebra a molécula de fibrinogênio em monômeros de fibrina. Tal proposta divide a coagulação em uma via extrínseca (envolvendo elementos do sangue e também elementos que usualmente não estão presentes no espaço intravascular) e uma via intrínseca (iniciada por componentes presentes no espaço intravascular), que convergem para uma via comum, a partir da ativação do FX (FERREIRA et al., 2010).

Na via extrínseca, o FVII plasmático é ativado na presença de seu cofator, o FT, formando o complexo FVII ativado/FT (FVIIa/FT), responsável pela ativação do FX. Na via intrínseca, a ativação do Fator XII (FXII) ocorre quando o sangue entra em contato com uma superfície contendo cargas elétricas negativas. Tal processo é denominado “ativação por contato” e requer ainda a presença de outros componentes do plasma: pré-caliceína (uma serinoprotease) e cininogênio de alto peso molecular (um cofator não enzimático). O FXII ativado (FXIIa) ativa o Fator XI (FXI) que, por sua vez, ativa o FIX. O FIX ativado (FIXa), na presença de FVIII ativado (FVIIIa) por traços de trombina, e em presença e íons cálcio (complexo tenase), ativa o FX da

coagulação, desencadeando a geração de trombina e, subseqüentemente, formação de fibrina (FERREIRA et al., 2010).

Esta explicação clássica vem hoje dando lugar ao modelo celular da hemostasia. O entendimento atual do processo hemostático considera a inter-relação dos processos físicos, celulares e bioquímicos que atuam em uma série de estágios ou fases – não há uma divisão nítida entre as vias extrínsecas e intrínsecas, bem como não parece ser o FXII o responsável pelo “contato” de forma isolada.

A interação do FT com o FVII formando complexos que estimulam fosfolipídios de membrana parece ser a explicação mais atual da hemostasia. As fases de iniciação, amplificação, propagação e finalização ilustram o intrigante processo que garante a circulação do sangue na forma líquida, restrita ao leito vascular. Estas quatro fases, resumidas no QUADRO 1, compreendem a atual teoria da coagulação (FARIAS et al, 2006; FERREIRA et al., 2010).

Quadro 1 – Resumo da atual teoria da coagulação

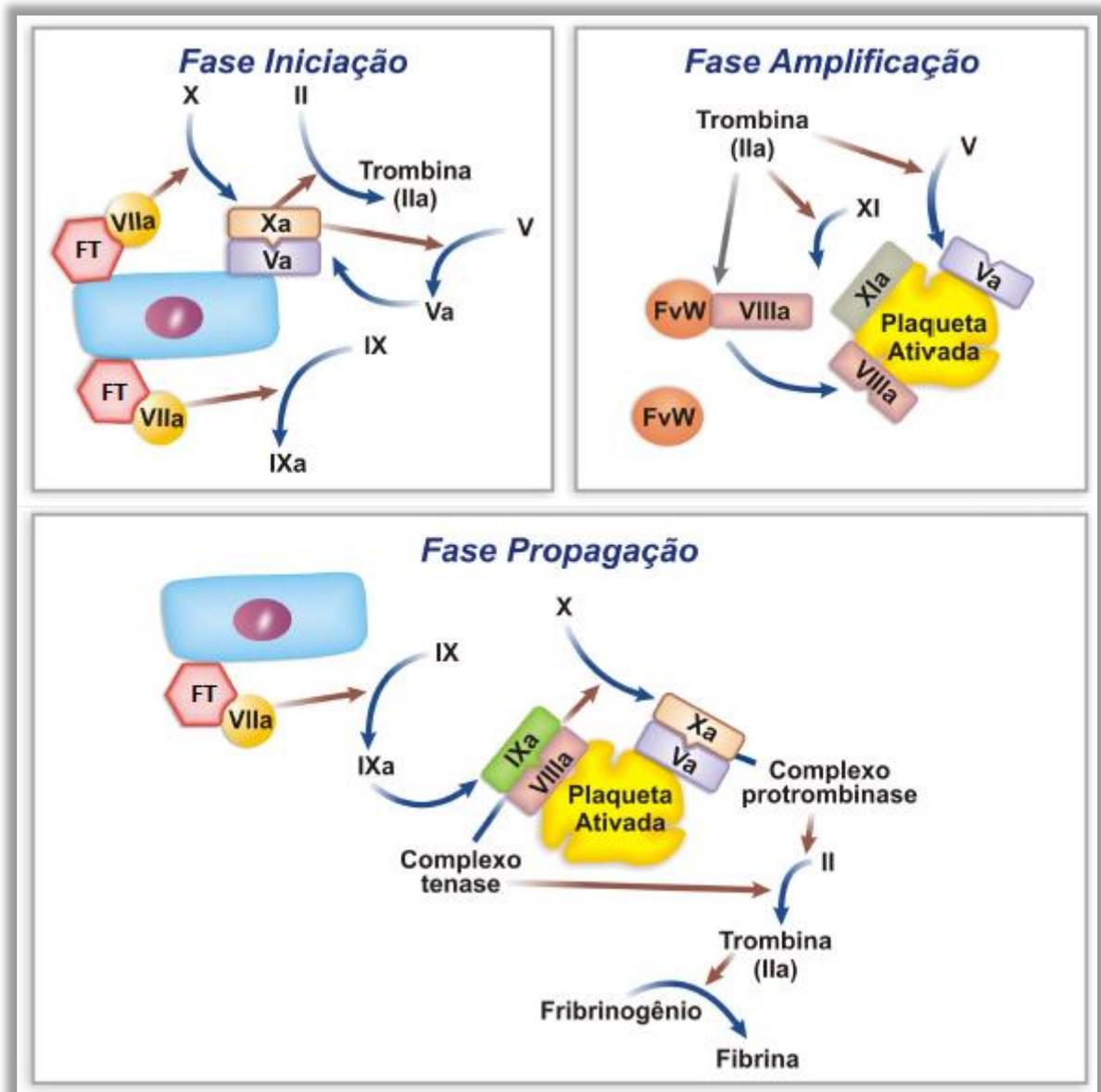
| Fases da Coagulação | | | |
|---|--|---|--|
| Iniciação | Amplificação | Propagação | Finalização |
| Endotélio vascular e células sanguíneas circulantes são perturbados; Interação do FVIIa derivado do plasma com o FT | Trombina ativa plaquetas, cofatores V e VIII, e fator XI na superfície das plaquetas | Produção de grande quantidade de trombina, formação de um tampão estável no sítio da lesão e interrupção da perda sanguínea | Processo da coagulação é limitado para evitar oclusão trombótica ao redor das áreas íntegras dos vasos |

Adaptado de: FERREIRA et al., 2010

No novo modelo, baseado em superfícies celulares (FIGURA 8), o processo de coagulação sanguínea é iniciado pela exposição do seu componente crítico, o FT, na corrente sanguínea. O FT, uma glicoproteína de membrana que funciona como receptor para o FVII, não é expresso constitutivamente nas células endoteliais, mas está presente nas membranas das células ao redor do leito vascular, como células do músculo liso e fibroblastos. Dessa forma, o FT é exposto na circulação sanguínea pela

lesão endotelial e de células vizinhas ou pela ativação de células endoteliais ou monócitos (FERREIRA et al., 2010).

Figura 8 – Modelo da coagulação sanguínea baseada em superfícies celulares



Representação do novo modelo da coagulação sanguínea. De acordo com esse modelo, o processo hemostático ocorre sobre superfícies celulares distintas em uma série de três etapas simultâneas, compreendendo as fases de iniciação, amplificação e propagação. FT: Fator tecidual. a: ativado.

Fonte: RODRIGUES et al, 2012

O FT, uma vez ligado ao FVII presente no sangue, rapidamente o ativa em FVIIa formando o complexo FVIIa/FT, reação crítica que faz a clivagem da pró-enzima FX em FXa. Se o FXa dissociar-se da superfície celular, ele é inativado pela

antitrombina e pelo inibidor da via do fator tecidual (TFPI). Permanecendo na superfície celular, o FXa pode associar-se com o seu cofator, o Fator V ativado (FVa), formando o complexo protrombinase (FXa/FVa) que converte protrombina (Fator II) em trombina. O Fator V (FV) pode ser ativado pelo FXa ou por proteases não coagulantes, resultando em FVa necessário para o complexo protrombinase. Esse complexo transforma pequenas quantidades de protrombina em trombina, que são insuficientes para completar o processo de formação do coágulo de fibrina, mas são de fundamental importância para a fase de amplificação da coagulação (FERREIRA et al., 2010; FRANCO, 2001; RESENDE; SILVA, 2006).

O processo da coagulação segue para a fase de amplificação somente quando há dano vascular, permitindo que plaquetas e FVIII (ligado ao FvW) entrem em contato com o tecido extravascular onde se aderem às células que expressam FT.

Devido ao grande tamanho das plaquetas e do FVIII ligado ao FvW, esses somente passam para o compartimento extravascular quando há lesão vascular. Quando um vaso é lesado, plaquetas escapam de dentro dos vasos, se ligam ao colágeno e a outros componentes da matriz extracelular no sítio da lesão, onde são parcialmente ativadas, resultando em um tampão plaquetário responsável pela hemostasia primária. Neste ponto, pequenas quantidades de trombina produzidas pelas células que expressam o FT podem interagir com as plaquetas e o complexo FVIII/FvW. Dessa forma, inicia-se o processo hemostático culminando na formação de fibrina estável, que consolida o tampão plaquetário inicial. Este processo resulta na hemostasia secundária. Esta pequena quantidade de trombina gerada pelas células que expressam o FT possui várias funções importantes, sendo a principal a ativação máxima de plaquetas, que expõem receptores e sítios de ligação para os fatores de coagulação ativados. Como resultado dessa ativação, as plaquetas alteram a permeabilidade de suas membranas, permitindo a entrada de íons cálcio e saída de substâncias quimiotáticas que atraem os fatores de coagulação para sua superfície, além de liberarem FV parcialmente ativado (FERREIRA et al., 2010).

Outra função da trombina formada durante a fase de iniciação é a ativação de cofatores FV e FVIII na superfície das plaquetas ativadas. O complexo FVIII/FvW é dissociado, permitindo o FvW mediar a adesão e agregação plaquetária no sítio da lesão. Além disso, pequenas quantidades de trombina ativam o FXI a FXI ativado (FXIa) na superfície das plaquetas durante essa fase. A ativação do FXI pela trombina na superfície das plaquetas explica porque o FXII não é necessário para a hemostasia

normal. Simultaneamente, por mecanismos quimiotáticos, os fatores mencionados são atraídos à superfície das plaquetas onde se inicia rapidamente a fase de propagação. A coagulação é continuada pela geração de FIXa catalisada pelo complexo FT/FVIIa, a partir do FIX e por pequenas quantidades de trombina gerada pela reação inicial. Plaquetas ativadas têm agora fatores ativados: Va, VIIIa e IXa em sua superfície (FERREIRA et al., 2010; RESENDE; SILVA, 2006).

A fase de propagação é caracterizada pelo recrutamento de um grande número de plaquetas para o sítio da lesão e pela produção dos complexos tenase e protrombinase na superfície das plaquetas ativadas. Primeiramente, o FIXa ativado durante a fase de iniciação pode agora se ligar ao FVIIIa na superfície das plaquetas formando o complexo tenase, que ativa FX. Uma quantidade adicional de FIXa pode também ser produzida pelo FXIa ligado às plaquetas. Como o FXa não pode se mover efetivamente das células que expressam FT para a plaqueta ativada, maior quantidade de FXa deve ser produzida diretamente na superfície da plaqueta pelo complexo FIXa/FVIIIa. Finalmente, o FXa rapidamente se associa ao FVa ligado à plaqueta durante a fase de amplificação, resultando na formação do complexo protrombinase, o qual converte grande quantidade de protrombina em trombina. Esta é responsável pela clivagem do fibrinogênio em monômeros de fibrina, que polimerizam para consolidar o tampão plaquetário inicial. A trombina ativa também o Fator XIII (Fator estabilizador da Fibrina) tornando o tampão fibrina/plaqueta estável e insolúvel (coágulo), pois no sítio da lesão vascular a fibrina inicialmente é instável (FERREIRA et al., 2010; RESENDE; SILVA, 2006).

As reações bioquímicas da coagulação do sangue devem ser estritamente reguladas, de modo a evitar ativação excessiva do sistema, e formação inadequada de fibrina (FRANCO, 2001). Uma vez formado o coágulo de fibrina sobre a área lesada, o processo de coagulação deve se limitar ao sítio da lesão para se evitar a oclusão trombótica do vaso. Uma série de proteínas inibitórias, que atuam como anticoagulantes naturais, medeiam o desfecho da atividade:

- TFPI – Proteína secretada pelo endotélio, que forma um complexo quaternário FT/FVIIa/FXa/TFPI inativando os fatores ativados e, portanto, limitando a coagulação.
- Proteína C (PC) e Proteína S (PS) – A PC é glicoproteína plasmática dependente de vitamina K, cuja síntese, quando ativada, promove a

proteólise dos cofatores FVa e FVIIIa. A atividade da PC é aumentada por outro cofator inibidor, também vitamina K dependente, a PS. No plasma humano, aproximadamente 30% da PS circula como proteína livre, consistindo na fração que funciona como cofator da PC ativada.

- Antitrombina (AT) – Inibe a atividade da trombina e também exerce efeito inibitório sobre diversas outras serinoproteases, tais como FIXa, FXa, FXIa e FXIIa. Adicionalmente, a AT acelera a dissociação do complexo FVIIa/FT e impede sua reassociação, eliminando assim qualquer atividade enzimática pró-coagulante excessiva ou indesejável.

O novo modelo da coagulação baseado em superfícies celulares vem mostrar que as vias extrínseca e intrínseca não são redundantes. A via extrínseca opera na superfície das células que expressam FT para iniciar e amplificar o processo de coagulação. Os componentes da via intrínseca operam na superfície das plaquetas ativadas para produzir grande quantidade de trombina que resultará na formação e estabilização do coágulo de fibrina (FERREIRA et al., 2010).

1.7 HEMOFILIAS

A deficiência qualitativa ou quantitativa de algum desses fatores causará uma coagulopatia (hereditária ou adquirida), cuja gravidade será proporcional ao grau de deficiência do fator e a sua importância no processo de coagulação (OSÓRIO; ROBINSON, 2013).

Decorrente de uma desordem no mecanismo de coagulação do sangue, a hemofilia é uma doença hemorrágica, hereditária, que leva o paciente a uma predisposição a hemorragias incontroláveis, internas ou externas, nas mais diversas regiões do corpo. Têm como característica a redução da formação de trombina, fator essencial para a coagulação do sangue. A frequência das hemorragias em determinadas articulações e/ou músculos podem gerar grandes alterações no sistema músculo esquelético, capazes de determinar importantes sequelas funcionais por vezes incapacitantes (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2004).

A hemofilia é uma deficiência genético-hereditária de caráter recessivo, ligada ao braço longo do cromossomo X (a transmissão é ligada ao sexo), causada pela mutação nos genes do FVIII e FIX. Manifesta-se como doença, na maioria das vezes, nos indivíduos do sexo masculino. Como as mulheres contam com dois cromossomos X, são consideradas portadoras do gene e raramente manifestam a doença.

Foram identificados dois tipos de hemofilia, que não são distinguíveis apenas com base na avaliação clínica:

- 1) Hemofilia A (conhecida como Clássica), caracterizada pela falta ou diminuição da produção do FVIII, e que atinge cerca de um a cada 10 mil recém-nascidos vivos. É a coagulopatia mais diagnosticada no Brasil;
- 2) Hemofilia B (conhecida como Fator Christmas), caracterizada pela ausência ou baixa produção do FIX, mais rara, atinge cerca de um a cada 35 mil recém-nascidos vivos (MANSO, 2007; FRANCHINI; MANNUCCI, 2012; MELO et al, 2010; VELATI; APRILI, 2009).

No Brasil, em 2012, segundo levantamento realizado pelo MS, a grande maioria dos pacientes hemofílicos são do sexo masculino, representando 98,05% do total, e apenas 1,95% são do sexo feminino (TABELA 1). A hemofilia A é a mais significativa dentre as coagulopatias e transtornos hemorrágicos, com 83,51% do total de hemofílicos no país. Com relação a hemofilia B, o número de pacientes representa 16,49% do total.

Tabela 1 – Prevalência das Hemofilias no Brasil em 2012

| Coagulopatia | Masculino | Feminino | Total |
|---------------------|------------------------|--------------------|----------------|
| Hemofilia A | 8.961 | 161 | 9.122 (83,51%) |
| Hemofilia B | 1.749 | 52 | 1.801 (16,49%) |
| Total | 10.710 (98,05%) | 213 (1,95%) | 10.923 |

Adaptado de: BRASIL, 2014b

Clinicamente, as hemofilias A e B não são diferenciadas, pois ambas podem se manifestar de forma grave, moderada e leve. Essa classificação é baseada na

atividade residual dos fatores VIII ou IX (QUADRO 2) (SAY et al, 2003; VERRASTRO; LORENZI; NETO, 2005).

Quadro 2: Classificação das hemofilias

| Classificação | Atividade do fator VIII ou IX | Características |
|----------------------|--------------------------------------|--|
| Grave | Inferior a 1% do normal | Tempo de coagulação em torno de 60 minutos e os sintomas hemorrágicos graves, muitas vezes espontâneos e incapacitantes. O paciente pode ter vários episódios hemorrágicos por mês, espontaneamente ou com mínimo trauma, ou mesmo com as atividades da vida diária. |
| Moderada | Entre 1% e 5% do normal | Tempo de coagulação ao redor de 30 minutos e os sintomas também são graves, porém não tão acentuados como no nível grave. Neste nível, o paciente pode ter hemorragias várias vezes no ano, mas pode haver longos períodos sem nenhum episódio hemorrágico. |
| Leve | Superior a 5% do valor normal | Tempo de coagulação pode estar entre o normal ou levemente aumentado. Nesse nível, o fenômeno hemorrágico espontâneo é raro. Só se nota importantes hemorragias em casos traumáticos e cirúrgicos. |

Adaptado de: BRASIL, 2000b; SAY et al, 2003

O modelo da coagulação baseado em superfícies celulares propõe que a hemofilia seja especificamente uma deficiência de geração de FXa na superfície das plaquetas, resultando na falta de produção de trombina na superfície das mesmas. Pacientes hemofílicos apresentam as fases da coagulação de iniciação e de amplificação relativamente normais, sendo capazes de formar o tampão plaquetário inicial no sítio do sangramento. No entanto, eles são incapazes de gerar uma quantidade de trombina na superfície das plaquetas suficiente para estabilizar o coágulo de fibrina.

Quando comparada à tradicional cascata, o modelo baseado em superfícies celulares permite um maior entendimento do mecanismo fisiopatológico envolvido na hemofilia. Por exemplo, o modelo da cascata não explica por que a via extrínseca parece ser incapaz de produzir quantidades suficientes de FX para compensar parcialmente a deficiência de FVIII ou FIX. Em outras palavras, um dos intrigantes questionamentos citado por Hoffman se refere à falta de explicação plausível para o fato de que a ativação do FX pelo complexo FT/VIIa fracassa na substituição do FXa que normalmente é gerado pelo complexo FIXa/FVIIIa (FERREIRA et al., 2010).

O modelo baseado na superfície celular não sugere que o FXa gerado pelo complexo FT/VIIa seja insuficiente na hemofilia, mas que este ocorre "insuficientemente" na superfície das células. O complexo FIXa/FVIIIa ativa o FX na superfície das plaquetas durante a fase de propagação; entretanto, o FT/FVIIa pode somente produzir o FXa na superfície das células que expressam o FT, sendo incapaz de se mover para a superfície das plaquetas ativadas. Além disso, é importante mencionar que existem dois inibidores muito eficientes de FXa no plasma: TFPI e AT. Os níveis plasmáticos normais de TFPI e AT inibem o FXa tão rápida e efetivamente que a meia vida do FXa é de um minuto ou menos na fase fluida. Portanto, o FXa que permanece nas células que expressam o FT é relativamente protegido dos inibidores, já que todo FXa que difunde da superfície celular é rapidamente inibido (FERREIRA et al., 2010).

Para um tratamento eficiente da hemofilia é necessário um diagnóstico preciso, com uma avaliação clínica que leve em consideração o histórico familiar e o exame laboratorial.

No exame laboratorial, avalia-se o tempo de sangramento, a contagem de plaquetas e o Tempo de Protrombina (TP), que fornece indicação sobre a quantidade total de protrombina presente no sangue. O Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada (TTPA), e a dosagem do FVIII e FIX são indispensáveis para o diagnóstico e diferenciam as hemofilias A e B (MANSO, 2007).

As manifestações clínicas nos pacientes com hemofilia são decorrentes das hemorragias, sendo a hemartrose (extravasamento de sangue na articulação ou na cavidade sinovial) o quadro mais grave e frequente. Os hematomas subcutâneos e intramusculares também podem estar presentes. As hemorragias gastrointestinais e geniturinárias podem se manifestar com hematêmese, melena e hematúria. As

hemorragias mais sérias são observadas no sistema nervoso central e podem ser espontâneas, mas geralmente são consequências de um trauma (MELO et al, 2010).

O tratamento básico de um hemofílico consiste na reposição do fator deficiente, e este deve estar em concentração adequada para manutenção da hemostasia corporal. Consiste na administração intravenosa do fator requerido, sob demanda (após episódio hemorrágico) ou profilaticamente. A dosagem do fator depende da gravidade, do tipo de hemofilia, do peso corporal e da sintomatologia (MANSO, 2007).

A dose de concentrado de FVIII administrado é baseada no cálculo de que 1 UI de FVIII por kg de peso corporal aumenta o nível plasmático até 0,02 UI/ml. Um nível de 0,5 UI/ml é considerado necessário para o tratamento de sangramentos musculares ou nas articulações mais graves, mas para grandes lesões cirúrgicas pode ser necessário um nível de 1 UI/ml (ou seja, 100% dos níveis normais). A meia-vida do FVIII é de oito horas e, por conseguinte, são necessários esquemas de dosagem a cada 8-12 horas. Para o FIX, a meia-vida é mais longa (cerca de 18 horas *in vivo*) e o tratamento uma vez por dia é suficiente, exceto para as hemorragias mais graves. Para o FIX, 1 UI/kg de peso corporal, aumenta o nível plasmático até 0,01 UI/mL (CAHILL; COLVIN, 1997).

A gestão da hemofilia melhorou dramaticamente nos últimos 25 anos. Durante a sombria década dos anos 80, muitos pacientes morreram de infecções transmitidas pelo sangue, por exemplo, HIV e os vírus das hepatites. Subsequentemente, a aplicação de métodos virucidas e de testes de amplificação de ácido nucléico no processo de fabricação dos fatores de coagulação extraídos do plasma humano, fizeram a terapia de reposição amplamente segura e disponível, pelo menos nos países de alta renda. Ao longo da década de 1990, outros importantes passos incluíram a aplicação mais extensa de profilaxia regular de fator como um regime terapêutico em vez da substituição episódica de fator no momento do sangramento (MANNUCCI; MANCUSO; SANTAGOSTINO, 2012).

São estes pacientes, os portadores de coagulopatias hereditárias, os maiores beneficiários da produção dos hemoderivados. Sem os concentrados de fatores de coagulação, dependendo do grau de déficit de fator que o paciente apresente, ele pode ir a óbito por hemorragia (SOARES, 2002).

1.8 CONTROLE DE QUALIDADE DOS HEMODERIVADOS

Medicamentos são considerados uma ferramenta primordial para intervir na evolução da doença, seja na intenção da cura, seja na minimização dos efeitos da doença no corpo humano (SAID, 2004). Eles são uma das mais poderosas formas que a medicina moderna dispõe para o tratamento de doenças. No entanto, assim como podem curar ou aliviar as doenças, também podem propiciar o aparecimento de agravos (GANDOLFI, 2002).

Com a utilização tão difundida e riscos inerentes ao seu uso, é necessário que o medicamento possua algumas características fundamentais como qualidade, segurança e eficácia.

Pela sua natureza especial – insumo indispensável à terapêutica moderna, que traz sempre um risco inerente ao seu uso – medicamentos são alvos de extensa regulamentação, que abrangem toda a sua cadeia (SAID, 2004).

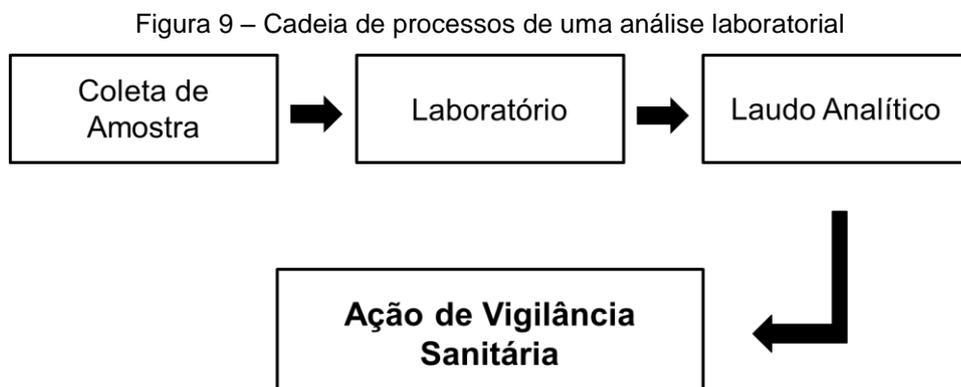
Neste contexto, o medicamento hemoderivado pode, quando não produzido, transportado e/ou armazenado sob rigoroso controle, propiciar ou ainda acentuar os agravos em uma população dependente e debilitada.

Entre os controles estabelecidos para tais produtos pela Vigilância Sanitária destacam-se, como instrumentos relevantes:

- 1) O registro sanitário dos produtos, prévio à sua colocação no mercado.
- 2) A inspeção sanitária para verificação do cumprimento das BPF's.
- 3) O controle da qualidade de insumos e produtos, através das análises laboratoriais.
- 4) O monitoramento dos produtos após sua distribuição no mercado (SAID, 2004; INCQS, 2003).

De acordo com Lucchese (2001), dependendo da eficácia desses controles, pode haver produtos oferecidos ao consumo com qualidade, segurança e eficácia questionáveis, o que geraria problemas tão sérios quanto aqueles que os medicamentos poderiam resolver.

Desta forma, esses alicerces fundamentais dão sustentação a um Sistema de Vigilância Sanitária adequado às necessidades atuais de assegurar aos cidadãos a oportuna disponibilidade de insumos e produtos de saúde que cumpram requisitos de garantia de qualidade. Neste contexto, nenhum destes componentes pode ser considerado de forma fragmentada. Pelo contrário, estão profundamente interligados e, alimentando-se entre si, permitem que o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária como um todo se torne mais eficaz. Assim, a análise laboratorial no contexto do Sistema de Vigilância Sanitária deve ser encarada como uma fonte de informação geradora de uma ação consequente com a mesma (FIGURA 9) (INCQS, 2003):



Adaptado de: INCQS, 2003

Entre os instrumentos mais importantes do controle sanitário e da regulação oficial está o controle de qualidade, através das análises laboratoriais. Dessa forma, o controle de qualidade é um dos instrumentos de que a Vigilância Sanitária dispõe para garantir de forma segura a entrada em circulação de hemoderivados de qualidade.

O MS, por intermédio da Coordenação de Política Nacional de Sangue e Hemoderivados, é o órgão federal gestor e responsável pela aquisição e distribuição dos hemoderivados aos pacientes hemofílicos do país. Trabalha frequentemente em parceria com a ANVISA e com o INCQS – unidade técnico-científica da FIOCRUZ – responsável pelo controle de qualidade dos hemoderivados distribuídos no País. O INCQS tem como missão atuar como referência nacional para as questões técnico-

científicas relativas ao controle da qualidade de produtos e serviços vinculados à Vigilância Sanitária (MANSO, 2007; ADATI; GEMAL; GUEDES, 2009).

A Vigilância Sanitária entendida e definida, segundo a Lei Orgânica da Saúde, como:

“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 da saúde” (BRASIL, 1990).

Lucchesi (1997) assinala que a Vigilância Sanitária se constitui em um espaço de intervenção do Estado no campo da saúde. Suas funções e seus instrumentos lhe conferem a propriedade de atuar no sentido de adequar os serviços de interesse sanitário e seus produtos às demandas sociais de saúde. É um instrumento importantíssimo para dar credibilidade e qualidade em todas as áreas de sua abrangência, dando garantias à população de consumir produtos de qualidade.

Esses instrumentos complementam a ação da Vigilância Sanitária, potencializando-se uns aos outros, quais sejam: o monitoramento do processo produtivo – inspeções sistemáticas nas plantas de produção; e o monitoramento do produto acabado – checagem laboratorial das especificações de identidade e qualidade, baseadas nas legislações vigentes e compêndios oficiais (LUCCHESI, 1997).

Desta forma, o INCQS vem rotineiramente realizando as análises previstas na legislação, para avaliação da qualidade de tais produtos, que são:

- a) **Análise Prévia** – É aquela efetuada em determinados produtos sob o regime de Vigilância Sanitária, a fim de ser verificado se os mesmos podem ser objeto de registro. Pela definição, a autoridade avaliadora do pedido de registro poderá solicitar esta modalidade de análise para tomar a decisão final, concedendo ou denegando a solicitação. Esta modalidade é amplamente justificada, principalmente quando, de acordo com o previsto em legislações específicas, o processo de registro deva ser acompanhado de laudo laboratorial “comprovando as condições sanitárias indispensáveis à sua (do produto) utilização”.

- b) *Análise Controle*** – É aquela efetuada em produtos sob o 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. Na maioria dos países nos quais funciona um sistema de Vigilância Sanitária bem desenvolvido, a análise controle constitui um dos mecanismos principais para assegurar a qualidade dos produtos sujeitos a esse sistema. Em princípio, a confirmação através da análise de controle da conformidade do produto produzido em escala industrial com as especificações aprovadas no ato do registro indica que qualquer irregularidade comprovada posteriormente será devida à falha fortuita no processo produtivo (geralmente limitadas a um único lote ou processo produtivo) ou a alterações propositais do produto ou processo, caracterizando, neste último caso, um ato de falsificação, sujeito a penalidades criminais.
- c) *Análise Fiscal*** - É aquela efetuada em amostras de produtos submetidos ao sistema de Vigilância Sanitária, em caráter de rotina, para apuração de infração ou verificação de ocorrência de desvio quanto à qualidade, segurança e eficácia dos produtos e matérias-primas. Constitui um relevante instrumento regulatório e fiscalizador quando: 1) Subsidia ações de inspeção de indústria, quando, como consequência da mesma, são levantadas suspeitas sobre o processo produtivo, qualidades das matérias-primas e/ou armazenagem inadequada; 2) Forma parte de programas pré-estabelecidos de monitoramento da qualidade de produtos disponíveis no mercado, selecionados pela sua relevância epidemiológica; 3) É utilizada como subsídio confirmatório ou explicativo de suspeitas levantadas pelo sistema de saúde, tanto em nível clínico, quanto epidemiológico ou da Vigilância Sanitária (INCQS, 2003).

Além destas modalidades, o INCQS adota outro tipo de análise, denominada Análise de Orientação, que é aquela efetuada em amostras de insumos ou produtos, encaminhados por órgãos públicos, responsáveis pela execução de programas nacionais e/ou regionais de saúde, ou pelo Poder Judiciário. Apesar de não prevista na legislação sanitária, esta análise atualmente responde a diretrizes, explícitas ou não, referentes ao controle da qualidade de produtos de saúde utilizados por programas oficiais de saúde nos três níveis de execução do Sistema Único de Saúde.

A rigor, a garantia da qualidade dos produtos utilizados ou consumidos pela população, sejam eles adquiridos em forma particular ou disponibilizados gratuitamente pelo Estado, é de responsabilidade exclusiva do fabricante. Entretanto, a exposição concentrada no tempo e no espaço de grandes grupos populacionais ao mesmo lote de um determinado produto, como é o caso dos imunobiológicos e hemoderivados, dentre outros, justificam uma análise comprobatória oficial dos boletins analíticos fornecidos pelos fabricantes para garantir que a exposição ao risco advindo da utilização destes produtos (por falha terapêutica ou por reação indesejável) seja reduzida ao mínimo (INCQS, 2003; ADATI, 2006).

1.8.1 Controle de qualidade do fator VIII

Conforme a RDC nº 46 de 18 de maio de 2000, que aprova o regulamento técnico para a produção e controle de qualidade de hemoderivados de uso humano, todos os lotes de todos os hemoderivados, sejam nacionais ou importados, devem ser submetidos à análise de controle de qualidade: quanto a atividade específica, ensaios químicos, sorológicos e análise documental, neste caso o detentor do registro do produto deve apresentar declaração da origem do plasma utilizado, certificado da liberação da sorologia deste plasma, certificado de análise de controle da qualidade (BRASIL, 2000).

No ato do desembaraço aduaneiro pela autoridade sanitária local, nos portos (Rio de Janeiro e São Paulo) e aeroportos do país (Confins – MG, Salgado Filho – RS, Guarulhos – SP, Brasília – DF, Guararapes – PE, Rio de Janeiro – RJ e Eduardo Gomes – AM), técnicos da Gerência Geral de Portos, Aeroportos e Fronteiras devem coletar 10 (dez) frascos por lote do produto de Fator VIII, embalá-los em invólucros lacrados e enviá-los ao INCQS, acompanhados de Termo de Coleta de Amostra devidamente preenchido, para realização das análises laboratoriais pertinentes (BRASIL, 2000a).

Para realização das análises de controle de qualidade do Fator VIII, as preparações liofilizadas devem ser reconstituídas conforme suas instruções de uso, imediatamente antes dos ensaios, exceto para o teste de solubilidade. Destaca-se que o diluente que acompanha as preparações liofilizadas deve cumprir os requisitos para

água estéril para injetáveis, descritos na Farmacopeia dos Estados Unidos ou Farmacopeia Europeia.

As análises realizadas no controle de qualidade do produto acabado para o Fator VIII são:

- a) *Inspeção visual* – Uma amostra do produto acabado deve ser submetida à inspeção visual contra fundos claro e escuro. Deve ser observada a presença de fragmentos estranhos ao produto na solução, como fragmentos da rolha;
- b) *Análise de aspecto e análise de aspecto após reconstituição* – Deve ser observado o aspecto do pó liofilizado e o aspecto da solução após a adição do diluente;
- c) *Determinação do pH* – Uma amostra deve ser submetida a determinação potenciométrica do pH, segundo metodologia descrita na Farmacopeia Europeia, última edição.
- d) *Dosagem do Fator VIII* – Uma amostra deve ser submetida a Dosagem do Fator VIII, segundo metodologia descrita na Farmacopeia Europeia, última edição.
- e) *Sorologia (HIV, HCV, HBsAg)* – Uma amostra deve ser testada para determinação de HIV, HCV e HBsAg por imunoensaio de sensibilidade e especificidade adequados e autorizados pela Autoridade Sanitária competente.
- f) *Determinação da Solubilidade* – Uma amostra deverá se dissolver completamente, quando adicionado o diluente recomendado pelo produtor, no máximo em 10 minutos, a uma temperatura entre 20° C e 25° C.
- g) *Determinação de Hemaglutininas anti-A e anti-B* – Uma amostra deve ser submetida à determinação de hemaglutininas anti-A e anti-B pelo método indireto, segundo metodologia descrita na Farmacopeia Europeia, última edição.
- h) *Rotulagem* – O rótulo do frasco ampola do produto acabado deve apresentar, além dos requisitos exigidos para medicamentos, na legislação vigente, as legendas: “Uma vez reconstituída, não utilizar se a solução estiver turva ou apresentar depósito”; “Após a violação do frasco-ampola, o produto deve ser utilizado imediatamente” e “Não agitar”. O rótulo do

cartucho e a bula devem conter as mesmas informações exigidas para medicamentos, na legislação vigente.

A TABELA 2, descreve as análises a que são submetidas as amostras de Fator VIII e os seus critérios de aceitabilidade, conforme a RDC nº 46 de 18 de maio de 2000.

Tabela 2: Ensaio e Critérios de aceitabilidade para o Fator VIII da coagulação

| Ensaio | Critérios de Aceitabilidade |
|--|--|
| Inspeção visual | A solução deve apresentar coloração entre o incolor e o amarelo pálido, deve estar límpida ou ligeiramente opalescente e isenta de partículas. |
| Análise de Aspecto | Sólido floculoso branco |
| Análise de Aspecto Após Reconstituição | Solução límpida incolor |
| Determinação do pH | O pH deve estar entre 6,5 e 7,5. |
| Dosagem do Fator VIII | A potência estimada não deve ser menor que 80% nem maior que 120% da potência declarada |
| Sorologia (HIV, HCV, HBsAg) | Não reagente |
| Solubilidade | Dissolução completa, quando adicionado o diluente, no máximo em 10 minutos, a uma temperatura entre 20° C e 25° C. |
| Estabilidade | Ausência de sinais de gelificação e/ou floculação, após 3 horas a temperatura ambiente |
| Determinação de Hemaglutininas anti-A e anti-B | Não deve ser observada aglutinação na diluição igual a 1:64 |
| Análise de Rotulagem | Satisfatório |

Fonte: BRASIL, 2000a

Os ensaios análise de aspecto, análise de aspecto após reconstituição e determinação do pH são realizados no Departamento de Química do INCQS. Os demais ensaios são executados no Laboratório de Sangue e Hemoderivados, do Departamento de Imunologia.

Além de resultados satisfatórios nas análises laboratoriais aplicáveis ao Fator VIII, os lotes desses produtos somente poderão ser liberados para uso no Brasil após verificação da conformidade da documentação apresentada e do laudo analítico satisfatório emitido pelo INCQS (BRASIL, 2010a).

2 OBJETIVOS

Uma vez que os hemoderivados são fundamentais para a melhoria da saúde da população usuária e que sem a qualidade devida podem ser nocivos, o presente trabalho tem como objetivo apresentar o monitoramento da qualidade do Fator VIII da coagulação realizado no Laboratório de Sangue e Hemoderivados do INCQS, no período de janeiro de 2009 a dezembro de 2013 e avaliar a importância do controle de qualidade deste produto, de grande importância na saúde pública e de maior consumo no país.

2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Apresentar a legislação vigente no que se refere ao controle de qualidade do Fator VIII da coagulação como produto acabado;
- Avaliar a conformidade quanto aos parâmetros de qualidade, segurança e eficácia do Fator VIII comercializado no país, preconizado na legislação vigente;
- Avaliar os dados analíticos do Fator VIII, obtidos através das análises executadas no LSH no período de avaliado.

3 METODOLOGIA

3.1 LEGISLAÇÃO NACIONAL APLICÁVEL A HEMODERIVADOS

Para a execução deste trabalho, foram utilizadas as diretrizes e informações constantes na Legislação Brasileira aplicável a obtenção, produção, registro, pré-comercialização e controle de qualidade de hemoderivados utilizados no país. São elas:

- Lei Nº 6.360, de 23 de setembro de 1976.
- RDC Nº 46, de 18 de maio de 2000.
- Lei Nº 10.205, de 21 de Março de 2001.
- RDC Nº 58, de 17 de dezembro de 2010.
- RDC Nº 34, de 11 de junho de 2014.

3.2 AMOSTRAGEM

O Sistema de Gerenciamento de Amostras (SGAWEB) do INCQS foi utilizado como ferramenta de busca para seleção dos medicamentos hemoderivados recebidos e analisados no Laboratório de Sangue e Hemoderivados (LSH) do Departamento de Imunologia (DI) do INCQS, no período de janeiro de 2009 a dezembro de 2013, em atendimento a legislação vigente.

3.3 PARÂMETROS AVALIADOS

Dentre as informações constantes no SGAWEB, foram selecionados e avaliados no período supracitado os seguintes parâmetros:

- 1) Produto – Refere-se ao tipo de hemoderivado encaminhado para análise no INCQS no período avaliado.
- 2) Requerente de análise – Trata-se de instituição governamental ou serviço público que solicitou a análise do produto.
- 3) Detentores de registro dos produtos no país – corresponde a empresa titular do registro, que requereu e recebeu a permissão da ANVISA, para a comercialização de um bem ou produto.
- 4) Modalidade de análise – Referente ao tipo de análise realizada (prévia, fiscal, controle e orientação).
- 5) Resultado por modalidade de análise realizada – Neste caso as análises foram classificadas como: Satisfatórias, quando todos os parâmetros avaliados encontram-se dentro do preconizado na legislação vigente; ou Insatisfatórias, quando um ou mais parâmetros não foram atendidos.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 QUANTO À AMOSTRAGEM

No período estudado, de janeiro de 2009 a dezembro de 2013, foram recebidos 3853 lotes de amostras de hemoderivados para análises laboratoriais no INCQS. A TABELA 3 indica o quantitativo dos medicamentos hemoderivados recebidos para análise por ano.

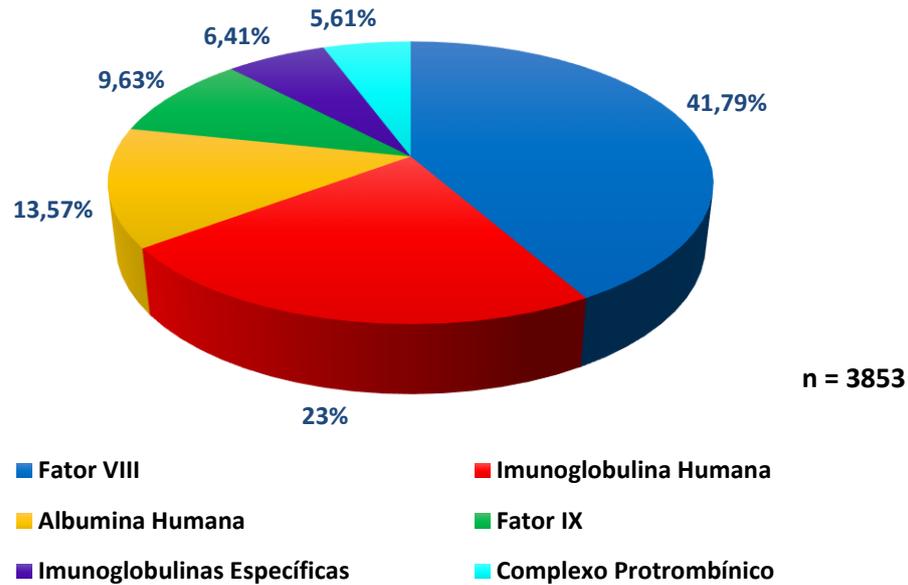
Tabela 3 – Amostragem de hemoderivados recebidos para análise no INCQS

| Amostras Recebidas | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | Total |
|-----------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|--------------|
| <i>Fator VIII</i> | 194 | 241 | 384 | 545 | 246 | 1610 |
| Imunoglobulina Humana | 184 | 112 | 137 | 189 | 264 | 886 |
| Albumina Humana | 102 | 110 | 99 | 89 | 123 | 523 |
| Fator IX | 44 | 95 | 92 | 56 | 84 | 371 |
| Imunoglobulinas Específicas | 55 | 34 | 48 | 62 | 48 | 247 |
| Complexo Protrombínico | 37 | 43 | 43 | 40 | 53 | 216 |
| Total | 616 | 635 | 803 | 981 | 818 | 3853 |

O quantitativo total de amostras de hemoderivados no período estudado foi de 3853 lotes: o ano com maior número de análises foi o de 2012, com 981 lotes avaliados; seguido do ano de 2013, com 818 lotes; 2011, com 803 lotes; 2010, com 635 lotes e 2009, com 616 lotes de hemoderivados analisados.

O GRÁFICO 1 demonstra o percentual total do quantitativo de cada hemoderivado selecionado para fazer parte da amostragem deste trabalho.

Gráfico 1 – Porcentagem de amostras de hemoderivados recebidas (2009-2013)

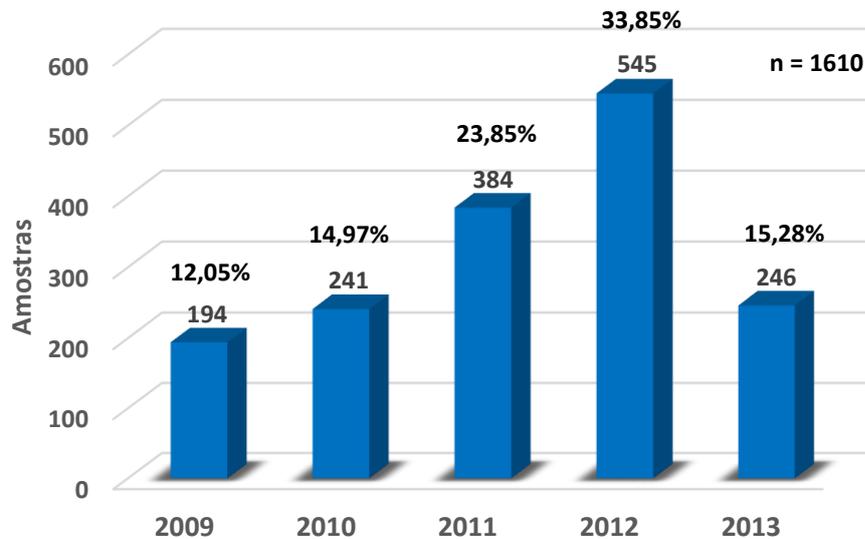


Dos 3853 lotes de amostras analisadas, o maior percentual correspondeu ao Fator VIII, totalizando 41,79% (1610/3853). A Imunoglobulina Humana totalizou 23% (886/3853); a Albumina Humana, 13,57% (523/3853); o Fator IX, 9,63% (371/3853); as Imunoglobulinas Específicas, 6,41% (247/3853) e o Complexo Protrombínico, 5,61% (216/3853). Amostras de outros hemoderivados como a Cola de Fibrina, Alfa-1 Antitripsina, Fibrinogênio, Estreptoquinase e Antitrombina não foram selecionadas para a composição da amostragem do trabalho por serem de aquisição esporádica e pouco representativas em termos de quantidade.

O Fator VIII foi o hemoderivado de maior demanda no mercado nacional durante o período estudado (2009–2013), com um total de 1610 lotes avaliados, por este motivo foi o hemoderivado de escolha para ser o objeto de estudo deste trabalho. Este medicamento é adquirido unicamente pelo Ministério da Saúde por meio de licitações anuais, e o tratamento é oferecido gratuitamente pelo Sistema Único de Saúde, para atendimento dos mais de nove mil pacientes portadores de hemofilia A no país.

Todo Fator VIII adquirido e consumido no Brasil é importado, não havendo ainda produção nacional, contudo, uma parcela deste produto é oriunda do beneficiamento do plasma nacional, excedente do uso terapêutico, realizado por uma empresa estrangeira.

Gráfico 2 – Nº de Fator VIII da coagulação recebido por ano no LSH



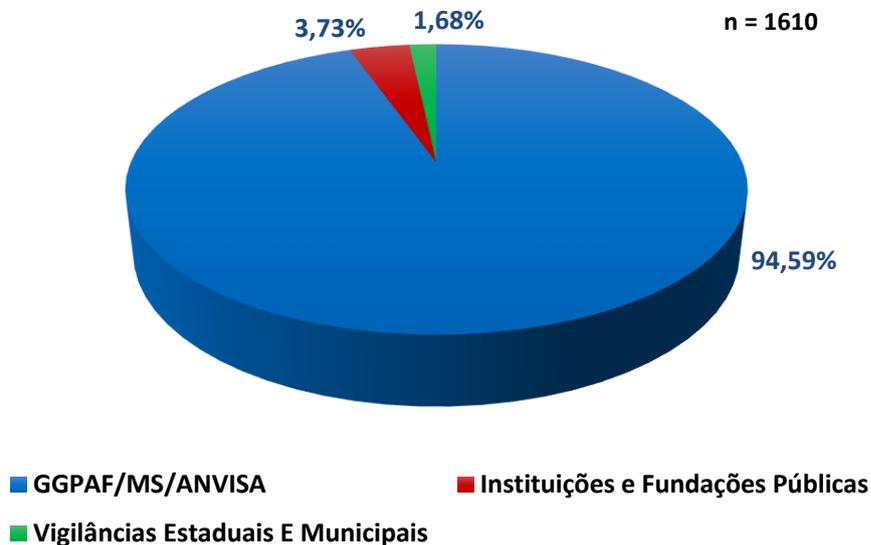
O GRÁFICO 2 evidencia o quantitativo de amostras de Fator VIII recebidas em cada ano do período estudado. No período avaliado, foram recebidas 1610 amostras de Fator VIII e deste total, no ano de 2009 foram analisados 194 diferentes lotes; em 2010, 241 lotes; em 2011, 384 lotes; em 2012, 545 lotes e em 2013, 246 lotes.

A variabilidade observada no quantitativo de amostras analisadas neste período deve-se à característica da terapêutica deste medicamento, pois sua administração pode ocorrer sob demanda (somente após episódio hemorrágico) ou profilaticamente, que acontece antes do desenvolvimento da hemorragia, sendo mais indicado para a hemofilia grave. Em ambos os casos, a dosagem administrada depende da gravidade do quadro clínico, sintomatologia, do local da hemorragia e do peso corporal do paciente, o que implica diretamente na compra deste produto.

4.2 QUANTO AOS REQUERENTES

Os medicamentos hemoderivados foram encaminhados para análise, acompanhados de documentação específica, Ofício de Encaminhamento e Termo de Colheita de Amostras. As análises do Fator VIII realizadas no INCQS foram requeridas por diferentes segmentos (GRÁFICO 3).

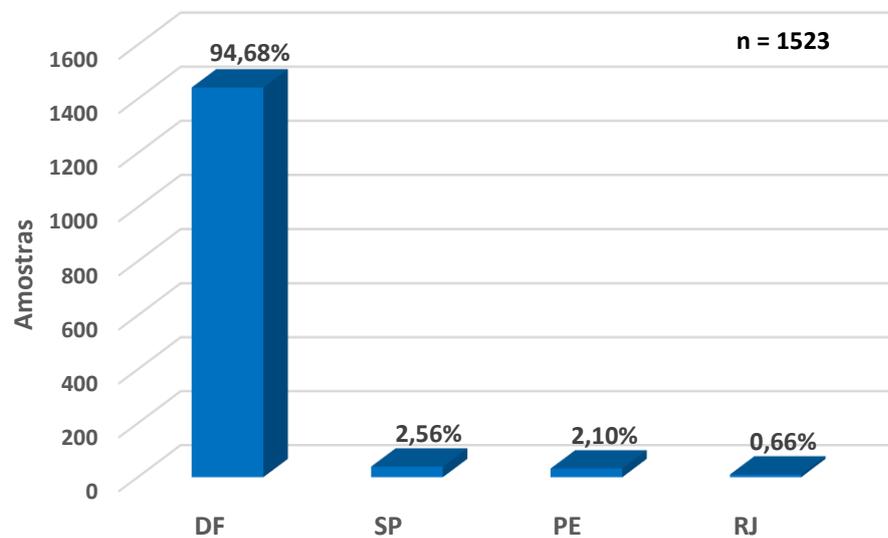
Gráfico 3 – Requerentes de Análise de Fator VIII (2009 – 2013)



A Gerência Geral de Portos, Aeroportos e Fronteiras (GGPAF) do Distrito Federal, São Paulo, Rio de Janeiro e Pernambuco, através da coleta de amostras em atendimento a legislação vigente, contribui com 94,59% (1523/1610) das análises requeridas. As instituições e fundações públicas (como o Ministério da Saúde, Fundação Ezequiel Dias, Instituto Adolfo Lutz, Empresa Brasileira de Hemoderivados e Biotecnologia, Laboratórios Centrais de Saúde Pública e Hemocentros) e as Vigilâncias Estaduais e Municipais, encaminharam amostras para fins de verificação da qualidade do produto e também para fins de análise fiscal, em atendimento a denúncias de desvio de qualidade, e foram responsáveis, respectivamente, por 3,73% (60/1610) e 1,68% (27/1610) das análises requeridas. Cabe ressaltar que todas as amostras enquadradas na Análise Fiscal são apreendidas pelas Vigilâncias e encaminhadas ao INCQS para que sejam efetuados os ensaios pertinentes.

Dentre as GGPAFs, a que mais demandou análises do Fator VIII no INCQS foi a do Distrito Federal, com 94,68% (1442/1523), seguida de São Paulo, com 2,56% (39/1523), Pernambuco, com 2,10% (32/1523) e Rio de Janeiro, com 0,66% (n = 10), como exposto no GRÁFICO 4.

Gráfico 4 – Demanda de análise de Fator VIII pelas GGPAFs

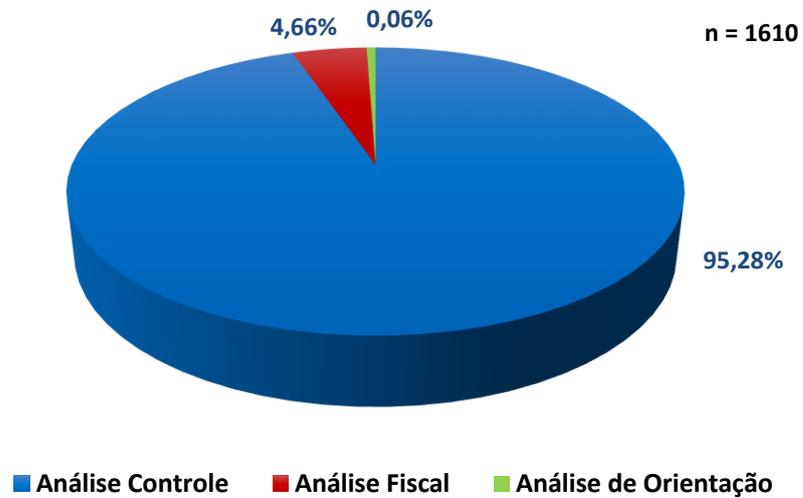


Como o único adquirente deste produto é o Governo Federal, através do Ministério da Saúde, explica-se o fato do maior solicitante ser a GGPAF de Brasília. Porém esta situação está em fase de transição pois o MS transferiu a distribuição desses medicamentos para a HEMOBRÁS, com isso requerente tende a ser a GGPAF de Pernambuco.

4.3 QUANTO ÀS MODALIDADES DE ANÁLISE

Os lotes de amostras de Fator VIII recebidas no INCQS foram analisados por meio das modalidades de análise: Controle e Fiscal, em atendimento a legislação vigente. A Análise de Orientação, não prevista em lei, foi incluída, uma vez que é utilizada pelo INCQS a fim de atender a demanda das instituições públicas (GRÁFICO 5).

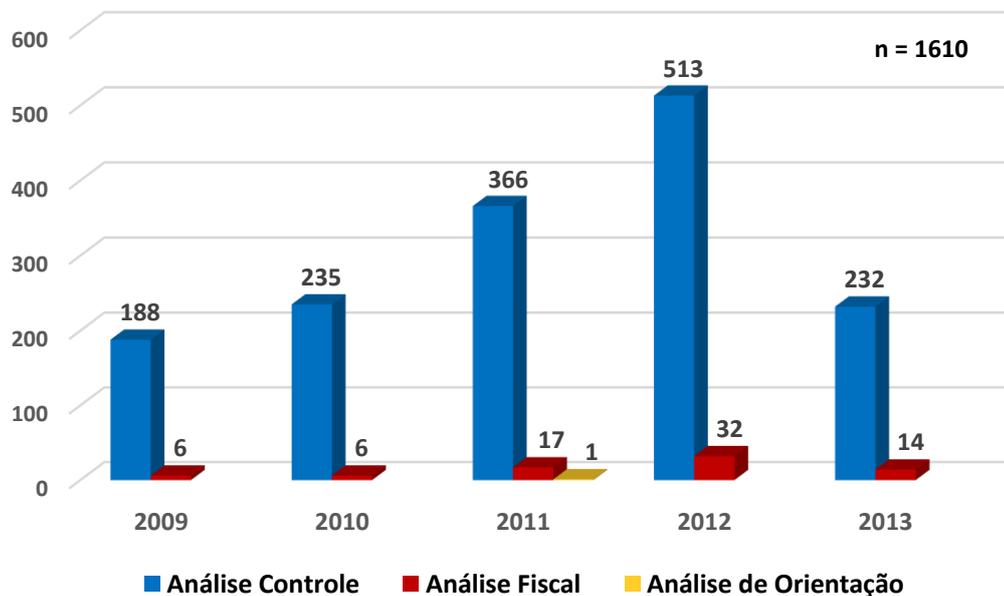
Gráfico 5 – Porcentagem de modalidades de análise de Fator VIII (2009 – 2013)



Dos 1610 lotes de Fator VIII recebidos para análise, 95,28% (1534/1610) corresponderam a modalidade Análise Controle; 4,66% (75/1610) a modalidade Análise Fiscal e 0,06% (1/1610) a modalidade Análise de Orientação.

O GRÁFICO 6 evidencia o quantitativo total das modalidades de análise realizadas por ano do período estudado.

Gráfico 6 – Nº das diferentes modalidades de análise de Fator VIII por ano

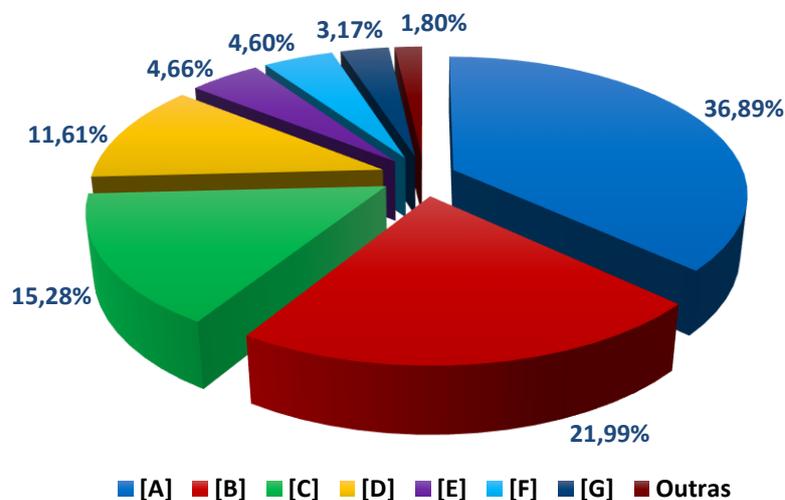


No período avaliado, a modalidade de análise no qual foram submetidos os lotes de Fator VIII com maior percentual foi a Análise Controle, que é aquela efetuada em produtos após sua entrega ao consumo e destinada a comprovar a conformidade do produto com a fórmula que deu origem ao registro. Este fato deve-se a obrigatoriedade da realização da análise de controle de qualidade lote a lote, ou seja, em todos os lotes de hemoderivados, importados (pois ainda não há produção nacional), comercializados ou distribuídos no país, sendo os mesmos liberados para o uso no Brasil após a aprovação e liberação de laudo analítico satisfatório pelo INCQS.

4.4 QUANTO AOS DETENTORES DO REGISTRO

Foram avaliadas as empresas detentoras de registro do Fator VIII recebidos pelo INCQS e o quantitativo de amostras representado por cada empresa (GRÁFICO 7). 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. A fim de não identificar as empresas detentoras dos registros de Fator VIII, 12 empresas foram codificadas de [A] a [L].

Gráfico 7 – Empresas detentoras do registro de Fator VIII (2009 – 2013)



Dos 1610 lotes de Fator VIII analisados, 36,89% (594/1610) dos lotes pertenciam à empresa [A]; 21,99% (354/1610) dos lotes, à empresa [B]; 15,28% (n = 246) dos lotes, à empresa [C]; 11,61% (187/1610) dos lotes, à empresa [D], 4,66% (75/1610) dos lotes, à empresa [E]; 4,60% (74/1610) dos lotes, à empresa [F]; 3,17% dos lotes (51/1610), à empresa [G] e 1,80% dos lotes (29/1610) pertenciam às empresas [H], [I], [J], [K] e [L].

Por ser tratar de produtos adquiridos pelo Governo Federal, são comprados por meio de licitações, onde o critério de seleção da proposta mais vantajosa para a administração pública será o licitante que apresentar a proposta de acordo com as especificações do edital e ofertar o menor preço, segundo a Lei Nº. 8.666, de 21 de junho de 1993.

4.5 QUANTO AOS RESULTADOS DAS ANÁLISES

Os dados do GRÁFICOS 8, 9 e 10 e da TABELA 4 indicam os resultados analíticos do Fator VIII (Satisfatórios ou Insatisfatórios) frente a modalidade de análise.

Gráfico 8 – Avaliação analítica dos lotes de Fator VIII (2009 – 2013)



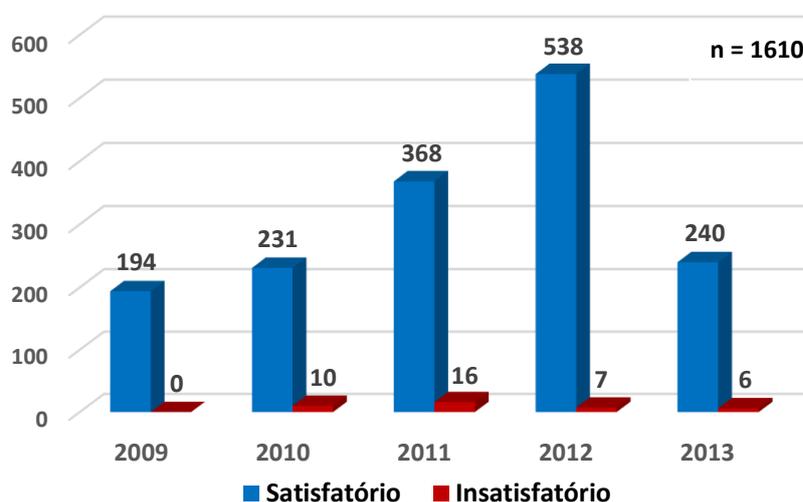
Dos 1610 lotes de Fator VIII analisados durante o período avaliado, 97,58% (1571/1610) apresentaram resultados satisfatórios e 2,42% (39/1610) obtiveram resultados insatisfatórios. Estes valores demonstram que a grande maioria dos lotes de Fator VIII adquiridos durante o período estavam dentro das especificações requeridas na legislação, apresentando qualidade e segurança para serem distribuídos à população.

Tabela 4 – Avaliação analítica dos lotes de Fator VIII por modalidade de análise

| Modalidade de Análise | Satisfatória | Insatisfatória | Total |
|------------------------------|---------------------|-----------------------|--------------|
| Controle | 1522 | 12 | 1534 |
| Fiscal | 49 | 26 | 75 |
| Orientação | 0 | 1 | 1 |
| Total | 1571 | 39 | 1610 |

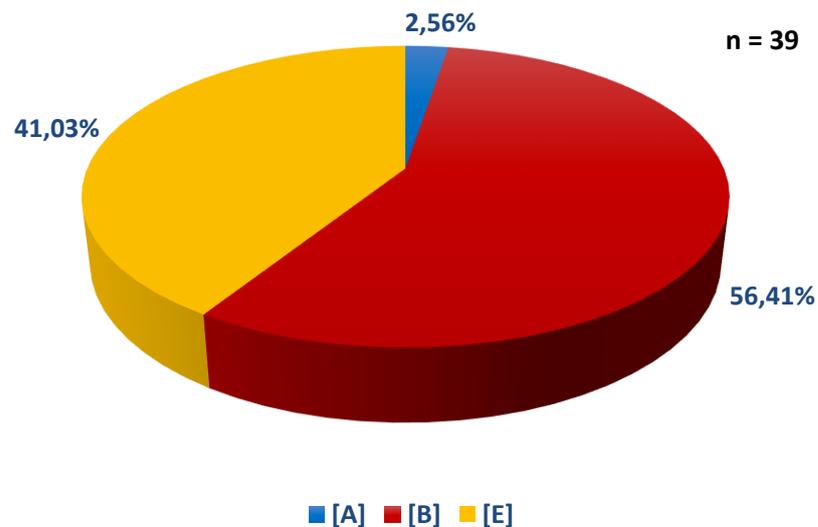
Dos 1610 lotes de Fator VIII analisados, 1534 lotes foram referentes à Análise Controle e deste total 0,8% (12/1534) obtiveram resultados insatisfatórios; 75 lotes referentes à Análise Fiscal e destes 34,66% (26/75) apresentaram resultados insatisfatórios e o lote referente à Análise de Orientação obteve resultado insatisfatório.

Gráfico 9 – Avaliação analítica anual dos lotes de Fator VIII (2009 – 2013)



Todos os 194 lotes de Fator VIII analisados em 2009 foram considerados satisfatórios; 231 lotes foram satisfatórios e 10, insatisfatórios em 2010; em 2011, 368 lotes foram satisfatórios e 16 insatisfatórios; 538 lotes foram satisfatórios e 7 lotes insatisfatórios no ano de 2012 e em 2013, 240 foram satisfatórios e 6 insatisfatórios.

Gráfico 10: Avaliação analítica dos lotes de Fator VIII por detentores do registro



Somente 3 empresas (A, B e E), das 12 detentoras do registro do Fator VIII, concentraram o total de resultados insatisfatórios. Dos 39 lotes de Fator VIII considerados insatisfatórios nas análises realizadas, 56,41% (22/39) pertenciam a empresa [B], 41,03% (16/39) pertenciam a empresa [E] e 2,56% (1/39) pertenciam a empresa [A].

A análise fiscal foi a que mais proporcionou resultados insatisfatórios, 66,67% (26/39) do total de análises insatisfórias no período avaliado, confirmando as suspeitas de desvio de qualidade. Os resultados insatisfatórios nas outras modalidades de análise, 30,77% (12/39) na análise controle e 2,56% (1/39) na análise de orientação, podem ser considerados como resultados esporádicos, possivelmente falhas pontuais no processo produtivo, geralmente limitado a um único lote.

Todos os resultados insatisfatórios em todas as modalidades avaliadas foram obtidos através do ensaio de Inspeção Visual, devido à presença de fragmentos de

rolha, após a reconstituição do produto liofilizado através da adição da água para injeção.

Em resumo, por apresentarem resultados insatisfatórios, tais produtos não foram distribuídos, não causando nenhum dano à população usuária, os hemofílicos, prevenindo assim, agravos à saúde dos mesmos.

5 CONCLUSÃO

O Fator VIII, medicamento hemoderivado destinado ao tratamento da hemofilia A, uma doença de alto risco para a vida, é considerado essencial e prioritário no sistema de saúde. Portanto, como todo medicamento, é primordial que apresente características como estabilidade, qualidade, segurança e eficácia, assegurando, assim, o seu uso.

No período de janeiro de 2009 a dezembro de 2013, foram analisados 1610 lotes de amostras de Fator VIII, 97,58% (n = 1571 lotes) obtiveram resultados satisfatórios, demonstrando que este medicamento consumido no país possui qualidade, segurança e eficácia de acordo com os parâmetros requeridos na legislação vigente.

Do quantitativo avaliado, apenas 1,42% (n = 39) dos lotes analisados apresentaram resultados insatisfatórios, todos devido à presença de fragmentos da rolha na solução. Estes lotes com resultados insatisfatórios não foram distribuídos na rede de saúde, e conseqüentemente não foram utilizados, evitando assim a ocorrência de riscos ou agravos à saúde em uma população dependente e debilitada.

O trabalho revela a importância fundamental do monitoramento contínuo da qualidade do Fator VIII da coagulação distribuídos ao consumo, com o propósito de avaliar a conformidade referente à garantia, eficácia e segurança, como um instrumento do exercício da ação de Vigilância Sanitária, visando eliminar, diminuir ou prevenir riscos à saúde da população.

6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADATI, M. C. **Produtos Hemoderivados no Contexto da Vigilância Sanitária**. 2006. 160 f. Dissertação (Mestrado) – Fundação Oswaldo Cruz, Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde. Rio de Janeiro, 2006.

ADATI, M. C.; GEMAL, A. L. Um olhar para o direito sanitário e os produtos hemoderivados. **Revista Brasileira de Vigilância Sanitária**, v. 2, p. 52-59, 2006.

ADATI, M. C.; GEMAL, A. L.; GUEDES, H. C. B. Resultados do controle de qualidade de produtos hemoderivados – Análise sanitária. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, São Paulo, v. 31, n. 4, 2009.

BHOPALE, G. M.; NANDA, R. K. Blood coagulation factor VIII: An overview. **J. Biosci.** v. 28, n. 6, p. 783-789, dec. 2003.

BOZZINI, C. E.; MOLINAS, F. Hemostasia. In: HOUSSAY, A. B.; CIRGOLANI, H. E. **Fisiologia Humana de Houssay**, 7 ed. Artmed, Porto Alegre.

BRAGA, F. Medicamentos Derivados do Plasma Humano. **Boletim do Centro de Informação do Medicamento**. v. 107, jun. 2013

BRASIL. Lei Nº 6437, de 20 de agosto de 1977. Configura infrações à legislação sanitária federal, estabelece as sanções respectivas, e dá outras providências. **Diário Oficial [da] União**, Brasília, 24 de agosto de 1977, Seção 1.

BRASIL. Lei Nº 8080, de 19 de setembro de 1990. Lei Orgânica da Saúde. Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências. **Diário Oficial [da] União**, Brasília, DF, 20 set. 1990, Seção 1.

BRASIL. Lei Nº 8666, de 21 de junho de 1993. Regulamenta o art. 37, inciso XXI, da Constituição Federal, institui normas para licitações e contratos da Administração Pública e dá outras providências. **Diário Oficial [da] União**, Brasília, DF, 22 jun. 1993.

BRASIL. Lei Nº 10972, de 02 de dezembro de 2004, Autoriza o Poder Executivo a criar a empresa pública denominada Empresa Brasileira de Hemoderivados e Biotecnologia - HEMOBRÁS e dá outras providências. **Diário Oficial [da] União**, Brasília, DF, 03 dez. 2004a. Seção 1.

BRASIL. Lei Nº 10205, de 21 de março de 2001. Regulamenta 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. **Diário Oficial [da] União**, Brasília, DF, 22 mar. 2001.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Manual técnico para investigação da transmissão de doenças pelo sangue**. Brasília, 2004b. 104 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução – RDC Nº. 34, de 11 de junho de 2014. Dispõe sobre as Boas Práticas no Ciclo do Sangue. **Diário Oficial [da] União**, Poder Executivo, Brasília, DF, 16 jun. 2014a. Seção 1, 50 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 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. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 19 mai. 2000a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução – RDC Nº. 315, de 26 de outubro de 2005. Dispõe sobre o Regulamento Técnico de Registro, Alterações Pós-Registro e Revalidação de Registro dos Produtos Biológicos Terminados. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 31 out. 2005.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução – RDC Nº. 58, de 17 de dezembro de 2010. Dispõe sobre o regulamento técnico para procedimento de liberação de lotes de hemoderivados para consumo no Brasil e exportação. **Diário Oficial [da] União**, Poder Executivo, Brasília, DF, dez. 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Coordenação-Geral de Sangue e Hemoderivados. **Perfil das coagulopatias hereditárias no Brasil: 2011–2012**. Brasília, 2014b. 72 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. **Guia para o uso de hemocomponentes**. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2010. 140 p

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais – Rename**. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2008. 144 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Rename 2013**. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2014c. 200 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Manual de rede de frio**. 4. ed. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2013. 144 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria Executiva. **Programa Qualidade do Sangue: Sangue e Hemoderivados**. Brasília: Ministério da Saúde, 2000b. 55 p.

BRASIL. Presidência da República. 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. **Diário Oficial [da] União**, Brasília, DF, 24 set. 1976. Seção 1, p. 12.647.

BRESOLIN, I. T. L. **Agentes quelantes e poliaminas como grupos ionogênicos para a purificação de IgG humana por cromatografia**. 2010. 154 f. Tese (Doutor em Engenharia Química) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Engenharia Química. Campinas, 2010.

CAHILL, M.R.; COLVIN, B.T. Haemophilia. **Postgrad Med J**, v. 73, p. 201-206, 1997

CASTELLÓ, M. P. A.; GÓMEZ, Y. P.; MORALES, R. B. D. Importación de hemoderivados en Cuba. Necesidad de su regulación. **Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Medicina Transfusional**, v. 24, n. 3, 2008.

CENTRO DE GESTÃO E ESTUDOS ESTRATÉGICOS (CGEE). Ciência, Tecnologia e Inovação. **Hemoderivados**. Rio de Janeiro, 2006. 142 p.

FARIAS, M. et al. Efeitos da Terapia Estrogênica Transdérmica Isolada ou Associada à Progesterona Micronizada nos Fatores de Coagulação em Mulheres Menopausadas Com e Sem Sobrepeso. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 50, n. 3, p. 505 – 514, Jun. 2006.

FARRUGIA, A. Plasma for fractionation: safety and quality issues. **Haemaphilia**; v. 10, n. 4, p. 334-340, 2004.

FERREIRA, C. N.; SOUSA, M. O.; DUSSE, L. M. S.; CARVALHO, M. G. O novo modelo da cascata de coagulação baseado nas superfícies celulares e suas implicações. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, São Paulo, v. 32, n. 5, 2010.

FRANCHINI, M.; MANNUCCI, P. M. Past, present and future of hemophilia: a narrative review. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, v. 7, n. 24, 2012.

FRANCO, R. F. Fisiologia da coagulação, anticoagulação e fibrinólise. **Medicina, Ribeirão Preto**, v. 34, p. 229-237, dez. 2001.

GANDOLFI, E. **Estudo epidemiológico dos eventos toxicológicos relacionados a medicamentos no Estado de São Paulo**. 2002. 290 f. Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade de Campinas, Campinas, 2002.

GEA, I. G.; MONSALVE, D. R. **Factores de competitividad en el largo plazo**. Grifols, 2013. Disponível em: <<http://www.gestiopolis.com/economia-2/factores-competitividad-largo-plazo-grifols.htm>>. Acesso em: 12 jan. 2015.

GUYTON, A. C.; HALL, J. E. **Tratado de Fisiologia Médica**. 10ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. 973 p.

EMPRESA BRASILEIRA DE HEMODERIVADOS E BIOTECNOLOGIA (HEMOBRAS). A Empresa. Disponível em: <<http://www.hemobras.gov.br/site/conteudo/empresa.asp>>. Acesso em: 20 de fev.2015.

HEMOCENTRO UNICAMP. **Manual de Orientações em Hemoterapia**. São Paulo, 2008, 129 p.

INSTITUTO NACIONAL DE CONTROLE DE QUALIDADE EM SAÚDE (INCQS). **Manual de Coleta de Amostras**. Rio de Janeiro, 2003, 46 p. Disponível em: <http://www.incqs.fiocruz.br/images/stories/incqs/manual/manual_de_coleta.pdf>. Acesso em: 10 jan. 2015.

JOSIC, D. et al. Issues in the development of medical products based on human plasma. **Journal of Chromatography B**. n. 694, p. 253-269, 1997.

LUCCHESE, G. A. **Globalização e regulação sanitária. Os rumos da vigilância sanitária no Brasil**. 2001. 245 f. Tese (Doutorado em Saúde Pública) - Escola Nacional de Saúde Pública, FIOCRUZ, Rio de Janeiro, 2001.

LUCCHESI, G. A Globalização, o Mercosul e os Medicamentos. In: Aslegis/Câmara dos Deputados (Org.). **Cadernos Aslegis**. Brasília: Aslegis, 1997a. v.1, n.3, p. 43-50.

MANNUCCI, P. M.; MANCUSO, M. E.; SANTAGOSTINO, E. How we choose factor VIII to treat hemofilia. **Blood**, v. 119, n. 18, 2012.

MANSO, V. M. C. **Hemofilia: Avaliação a Partir dos Dados do Centro dos Hemofílicos do Estado de São Paulo**. 2007. 63 f. Dissertação (Mestrado em Engenharia Biomédica) – Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento, Universidade do Vale do Paraíba, São José dos Campos, 2007.

MELO, C. C. R et al. Tratamento Fisioterapêutico das Alterações Musculoesqueléticas em Pacientes com Hemofilia. **Estudos**, Goiânia, v. 37, n. 1/2, p. 113-124, fev. 2010.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE (OMS). **Comitê de expertos en uso de medicamentos esenciales**. Informe. Genebra, 1984.

OSÓRIO, M. R. B.; ROBINSON, W. M. **Genética Humana**. 3 ed. Porto Alegre: Artmed, 2013. 784 p.

RAZOUK, F. H.; REICHE, E. M. V. Caracterização, produção e indicação clínica dos principais hemocomponentes. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 26, n.2, p. 126-134, 2004.

REDE DE SERVIÇOS TECNOLÓGICOS PARA SANGUE E HEMODERIVADOS (REDESANG). SAKUMA, A.; OTTOBONI, M. A. P.; SIERRA, P. C. (Coordenadores). São Paulo: RedSang-SIBRATEC, 2011. 120 p.

RESENDE, M. A. C.; SILVA, E. V. Administração de Fatores da Coagulação: Quais as Evidências? In: CAVALCANTI, I. L.; CANTINHO, F. A. F.; ASSAD, A. **Medicina Perioperatória**. Rio de Janeiro: Sociedade de Anestesiologia do Estado do Rio de Janeiro, 2006. p. 335-341.

RODRIGUES, E. S.; et al. Novos conceitos sobre a fisiologia da hemostasia. **Revista da Universidade Vale do Rio Verde**, Três Corações, v. 10, n. 1, p. 218-233, 2012.

RODRIGUES, R. S. M.; REIBNITZ, K. S. Estratégias de captação de doadores de sangue: uma revisão integrativa da literatura. **Texto & contexto enferm.**, Florianópolis, v. 20, n. 2, p. 384-391, jun. 2011.

SAID, D. M. P. **Registro Sanitário De Medicamentos: uma experiência de revisão**. 2004. 156 f. Dissertação (Mestrado em Vigilância Sanitária) – Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2004.

SAY, K. G. et al. A Fisioterapia na Assistência a Portadores de Hemofilia. **Rev. biociênc.**, v. 9, n. 1, p. 37-45, 2003.

SOARES, B. M. **Política Nacional de Hemoderivados – Desafios e Perspectivas**. 2002. 101 f. Dissertação (Mestrado em Desenvolvimento Sustentável, área Gestão e Política) – Universidade de Brasília. Centro de Desenvolvimento Sustentável. Brasília, 2002.

SOUSA, N. C. **Estudo da relação entre os polimorfismos do gene ABO e as concentrações plasmáticas do fator de von Willebrand e fator VIII**. 2004. 122 f. Dissertação (Mestrado em Farmacologia) – Universidade Estadual de Campinas. Campinas, 2004.

SPAHN, D. R.; ROSSAINT, R. Coagulopathy and blood component transfusion in trauma. **Br J Anaesth**, v. 95, n. 2, p. 130-139, 2005.

VELATI, C.; APRILI, G. SIMTI recommendations on the correct use of blood components and plasma derivatives. **Blood Transfus**, v. 7, p. 1-2, 2009.

VERRASTRO, T.; LORENZI, T. F.; NETO, S. W. **Hematologia e hemoterapia: Fundamentos de morfologia, fisiologia, patologia e clínica**. São Paulo: Atheneu, 2005.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Blood safety and availability**. WHO, Fact sheet nº 279, jun 2014. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs279/en/>>. Acesso em: 23 dez. 2014.

ZAGO, M. A.; FALCÃO, R. P.; PASQUINI, R. **Hematologia fundamentos e prática**. São Paulo: Atheneu, 2004.