



Marisa Coelho Adati

**PLASMA FRESCO CONGELADO COMO INSUMO FARMACÊUTICO PARA A
PRODUÇÃO DE HEMODERIVADOS NO BRASIL: UMA AÇÃO DE VIGILÂNCIA
SANITÁRIA**

Programa de Pós-Graduação em Vigilância Sanitária
Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde

Fundação Oswaldo Cruz

Ministério da Saúde

2014

Marisa Coelho Adati

**PLASMA FRESCO CONGELADO COMO INSUMO FARMACÊUTICO
PARA A PRODUÇÃO DE HEMODERIVADOS NO BRASIL: UMA AÇÃO
DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Vigilância Sanitária, do Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, para obtenção do Título de Doutor em Ciências. Área de Concentração: Vigilância Sanitária de Produtos e Serviços.

Orientador:

Prof. Dr. Antônio Eugênio Castro Cardoso de Almeida

Rio de Janeiro
2014

Adati, Marisa Coelho

Plasma Fresco Congelado como Insumo Farmacêutico para a Produção de Hemoderivados no Brasil: Uma Ação de Vigilância Sanitária./ Marisa Coelho Adati. Rio de Janeiro: INCQS/ FIOCRUZ, 2014.

Xv, 121 p., il., tab.

Tese em Vigilância Sanitária , Programa Pós-Graduação em Vigilância Sanitária/ INCQS, 2014. Orientador: Antônio Eugênio Castro Cardoso de Almeida.

1. Plasma Fresco Congelado. 2. Qualidade. 3. Recuperação de Fator VIII.

Marisa Coelho Adati

**PLASMA FRESCO CONGELADO COMO INSUMO FARMACÊUTICO
PARA A PRODUÇÃO DE HEMODERIVADOS NO BRASIL: UMA AÇÃO
DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA**

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

Aprovado em 14 / 02 / 2014

Profa. _____ Doutora

Orientador: Prof. Dr. _____

Rio de Janeiro

2014

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

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

AGRADECIMENTOS

A Deus toda Honra, Glória, Louvor e Adoração, pelo privilégio desta conquista, porque tudo posso Nele que me fortalece.

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

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

Ao Prof. Dr. Antônio Eugênio Castro Cardoso de Almeida, meu orientador, mas eu prefiro AMIGO, pela generosidade, compreensão e a certeza de caminharmos juntos.

Ao Profa. Dra. Helena Pereira da Silva Zamith, uma AMIGA, de sempre, pela disponibilidade, generosidade, amizade e a certeza de estarmos sempre juntas.

Aos amigos Jarbas Emílio dos Santos e Patrícia dos Santos Alves por ter abraçado este projeto e fazendo ele dar certo com empenho, garra e determinação.

A amiga Margaret Guimarães sem ela tenho certeza esse trabalho não teria sido executado e concluído, minha eterna gratidão pela sua dedicação, presteza, generosidade, empenho entre muitos outros atributos.

A amiga Letícia Seixas pelo incentivo, compromisso e empenho para este projeto ter vida.

Aos meus queridos amigos do Laboratório pelo amor, carinho, convivência pacífica, compreensão, dedicação, paciência e principalmente incentivo a não desistir, apesar de todo o trabalho ali executado. Destaco dentre todos, Álvaro da Silva Ribeiro, Marlon Akio da Silva Issobe e Paola Ameixoeira Paz de Lima pelo trabalho efetuado e resultados obtidos na dosagem de Fator VIII e Helena Guedes, sem ela este trabalho seria sem cores, não contaria com os esquemas e as ilustrações por ela tão bem elaboradas. Helena, minha eterna gratidão, pela revisão deste trabalho.

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

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

Enfim, a todos aqueles que direta ou indiretamente contribuíram para este trabalho, minha eterna gratidão.

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

Hb. 11:1

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

Ésquilo, escritor grego. 525-456 AC.

RESUMO

Este trabalho fundamentou-se na análise das unidades de Plasma Fresco Congelado (PFC) quanto ao teor de Fator VIII recuperado como insumo farmacêutico para produção de hemoderivados. A fim de executar este objetivo foi necessário a elaboração de um questionário (APÊNDICE D), realizado o pré-teste para torná-lo válido e por fim aplicar o questionário em 72 visitas técnicas aos Serviços de Hemoterapia (SHs) do país. Concomitantemente coleta-se 05 (cinco) unidades de PFC que foram analisadas quanto ao teor de Fator VIII. Para análise dos indicadores do questionário foi utilizado a Tríade de Donabedian – *Estrutura – Processos e Resultados* e para os indicadores não informados (NI), este percentual foi omitido neste resumo. Para atender ao atributo *Estrutura* foram avaliados o tipo de serviço, formação de recursos humanos e equipamentos. Quanto ao atributo *Processo* foram avaliados a produtividade e sistema da qualidade e por fim para o atributo *Resultado* foram avaliados o volume das unidades de PFC, o tamanho do segmento da bolsa e análise do teor de Fator VIII recuperados nas unidades de PFC. Dos resultados obtidos: Análise dos resultados obtidos quanto a Estrutura- 33% correspondeu aos Bancos de Sangue (incluídos os privados, privados conveniados ao SUS e filantrópicos); 32% correspondeu aos Hemocentros Coordenadores; 18% aos Hemocentros Regionais; 10% aos Hemonúcleos e 7% as Unidades de Coleta e Transfusão. Ainda foram analisados quanto a natureza- 71% correspondeu aos serviços públicos; 21% aos privados conveniados ao SUS e filantrópicos e 8% aos serviços privados. Quanto a formação de recursos humanos- 57% correspondeu aos profissionais graduados e especializados; 40% aos de nível médio e apenas 3% aos profissionais graduados com mestrado ou doutorado. Quanto aos equipamentos existentes nos SHs: **a)** Geradores de Energia- 83% conta com este equipamento e 14% não; **b)** Sistema Informatizado- 83% possuem informatização dos cadastros dos doadores, 15% não; **c)** Equipamentos para Congelamento- 86% possuem e 8% não, entre outros. Quanto aos processos de trabalho: **a)** Manutenção Preventiva- 82% possuem e 12% não; **b)** Calibração de Instrumentos- 60% possuem e 35% não; **c)** Implementação de Auditorias Internas- 58% sim e 31%- não; **d)** Qualificação como Fornecedor de PFC para a HEMOBRÁS- 31%- sim e 62%- não, entre outros atributos. Quanto aos resultados foram avaliados: **a)** Produtividade- PFC- 93% e PC- 7%; **b)** Tempo de espera entre a coleta e o congelamento do PFC- até 6 horas- 85%; de 6 a 8 horas- 7%; de 18 a 24 horas- 3%; de 24 a 72 horas- 5%; **c)** Volume- média- 214,78mL, desvio padrão- 118,89mL, coeficiente de variação- 55,4%; **d)** Tamanho do Tubo Coletor- $\geq 15\text{cm}$ - 86% e $\leq 15\text{cm}$ - 14%; **e)** Dosagem do teor Fator VIII no PFC- média- 0,097; desvio padrão- 0,168; valor p- 0,629 e valor F- 0,579. Foi aplicado o Teste ANOVA *One Way* demonstrando que não houve diferença significativa do teor de Fator VIII contido nas unidades de PFC produzido nos diferentes Serviços de Hemoterapia do país. Dentre as evidências e resultados obtidos, este trabalho conclui que as unidades de PFC produzidas nos 72 serviços visitados no país, também possuem especificação como insumo farmacêutico para a produção de hemoderivados no país, uma ação de Vigilância Sanitária.

PALAVRAS-CHAVE – Plasma Fresco Congelado, Fator VIII, Vigilância Sanitária.

ABSTRACT

This work was based on the analysis of units of Fresh Frozen Plasma (FFP) and the level of factor VIII recovered as pharmaceutical ingredient for the production of blood products. It was necessary to elaborate a questionnaire to reach this goal (Appendix C), conducting a pre-test to validate it and finally apply it in 72 technical visits to Hematology Services throughout the country, and simultaneously collect five (05) FFC units were analyzed for the level of Factor VIII. To analyze the indicators of the questionnaire Donabedian Triad - *Structure* - *Processes* and *Outcomes* were used. Indicators not informed (NI), and blank gaps were omitted in this abstract. To meet the *Structure* attribute, the type of service, training of human resources and equipment were evaluated; for the *Process* attribute, productivity and quality system were evaluated; and finally, for the *Results* attribute the volume of PFC units, the segment size of blood bags and the analysis of the level of recovered factor VIII of FFC units were evaluated. Results: analysis of Structure results - 33% corresponded to blood banks (including private, private under contract to SUS and philanthropic); 32% corresponded to Coordinator blood centers; 18% to the regional blood centers; 10% to blood cores and 7% to Collection and Transfusion Units. They were also analyzed by nature - 71% corresponded to public services; 21% corresponded to private under contract to SUS and philanthropic and 8% to private services. As for training of human resources, 57% corresponded to graduated and post graduated professionals; 40% to high school level professionals and only 3% to masters or doctors. As for the existing equipment in SHs: **a)** Energy Generators - 83% have this equipment and 14% do not have; **b)** Computerized System - 83% do have for donors registration and 15% do not have; **c)** Freezing Equipment - 86% do have and 8% do not have, among other equipments. As for work processes: **a)** Preventive Maintenance - 82% do have and 12% do not have; **b)** Calibration Instruments - 60% do have and 35% do not have; **c)** Implementation of Internal Audits - 58% yes and 31% no; **d)** Qualifications as a supplier of PFC to HEMOBRÁS - 31% yes and 62% no, among other attributes. About the results, were evaluated: **a)** productivity: FFC - 93% and PC - 7%; **b)** Waiting time between collection and FFC freezing - up to 6 hours - 85%; 6-8 hours 7%; 18-24 hours - 3%; 24-72 hour - 5%; **c)** volume – average of 214,78mL, standard deviation of 118,89mL, variation coefficient of 55.4%; **d)** Tube collector size - $\geq 15\text{cm}$ - 86% and $\leq 15\text{cm}$ - 14%; **e)** dosage of factor VIII level in FFC – average - 0.097; standard deviation - 0.168; value P - 0.629; value F - 0,579. All results show that there is no difference between the analyzed groups. Among the evidence and results presented, the conclusion of this work is that the units of produced FFC in those 72 visited services throughout the country also has specification as pharmaceutical ingredient for the production of blood products in the country, an action for Sanitary Surveillance.

KEYWORDS - Fresh Frozen Plasma, Factor VIII, Health Surveillance.

LISTAS DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	- Ilustração de frasco de vidro utilizado até o final da década de 70 e bolsa plástica empregada para a coleta de sangue atualmente.....	27
Figura 2	- Esquema de doação de sangue.....	35
Figura 3	- Extrator automático – Unidade de sangue total fracionada: Sangue total fracionado em concentrado de hemácias e plasma humano.....	36
Figura 4	- Esquema de doação de unidade de sangue total fracionado a plasma humano e sua utilização como insumo farmacêutico na produção de medicamentos hemoderivados.....	38
Figura 5	- Arcos e as sub-regiões da Faixa de Fronteira.....	66
Gráfico 1	- Disposição dos SHs nas macrorregiões do país.....	88
Gráfico 2	- Distribuição dos SHs quanto ao tipo de serviço.....	88
Gráfico 3	- Distribuição dos SHs quanto a natureza do serviço.....	90
Gráfico 4	- Representação da formação dos profissionais que atuam nos SHs.....	91
Gráfico 5	- Representação dos geradores de energia instalados nos SHs.....	93
Gráfico 6	- Demonstrativo dos sistemas informatizados instalados nos SHs.....	94
Gráfico 7	- Presença ou não, de centrífugas refrigeradas nos SHs.....	95
Gráfico 8	- Presença de extratores manuais e/ou automatizados utilizados no fracionamento das unidades de PFC.....	97
Gráfico 9	- Presença ou não, de <i>blast freezers</i> utilizados no congelamento das unidades de PFC.....	98
Gráfico 10	- Presença ou não, de <i>freezers</i> utilizados no congelamento das unidades de PFC.....	99
Gráfico 11	- Registro contínuo de temperatura da rede de frio dos SHs.....	101
Gráfico 12	- Manutenção preventiva dos equipamentos dos SHs.....	102
Gráfico 13	- Calibração de instrumentos dos SHs.....	104
Gráfico 14	- Qualificação dos equipamentos dos SHs.....	105
Gráfico 15	- SHs que validaram ou não o processo de congelamento das unidades de PFC.....	106
Gráfico 16	- Implementação de auditorias internas nos SHs.....	108
Gráfico 17	- Auditorias de Qualidade realizadas ou não pela HEMOBRÁS nos SHs..	109

Gráfico 18	- SHs qualificados ou não pela HEMOBRÁS, como fornecedor de unidades de PFC, insumo farmacêutico.....	110
Gráfico 19	- SHs que participam ou não, do PNQH.....	111
Gráfico 20	- Produtividade mensal das unidades de PFC e PC expressos em litro.....	112
Gráfico 21	- Demonstrativo do tempo de espera entre a coleta e o congelamento das unidades de PFC.....	114
Gráfico 22	- Distribuição da temperatura de congelamento das unidades de PFC dos SHs.....	115
Gráfico 23	- Disposição das unidades de PFC no freezer de congelamento.....	117
Gráfico 24	- Demonstrativo do tempo de congelamento das unidades de PFC.....	118
Gráfico 25	- Demonstrativo da temperatura de armazenamento das unidades de PFC congeladas nos SHs.....	119
Gráfico 26	- Demonstrativo das unidades de PFC analisadas quanto ao volume.....	121
Gráfico 27	- Tamanho do tubo coletor da bolsa plástica que acondiciona o PFC.....	122

LISTAS DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1	- Diferenças entre <i>Source Plasma</i> – Plasma para Fracionamento e <i>Recovered Plasma</i>	44
Quadro 2	- Diferenças quanto ao tipo de doação e o plasma doado de acordo com o proveniência.....	45
Quadro 3	- Testes sorológicos e moleculares individuais realizados em unidades de plasma.....	46
Quadro 4	- Plasma Fresco Congelado e Plasma para Fracionamento: Diferenças entre os parâmetros legais – Europa e USA.....	47
Quadro 5	- Plasma Fresco Congelado e Plasma para Fracionamento: Diferenças entre os parâmetros legais no Brasil.....	48
Quadro 6	- Divergências quanto ao volume das unidades de PFC.....	51
Quadro 7	- Divergências quanto ao tempo de espera entre a coleta e o congelamento das unidades de PFC.....	52
Quadro 8	- Temperatura de congelamento das unidades de PFC.....	53
Quadro 9	- Temperatura de acondicionamento das unidades de PFC.....	53
Tabela 1	- Distribuição dos SHs por macrorregião do país.....	68
Tabela 2	- Distribuição dos tipos de SHs por macrorregião do país.....	68
Tabela 3	- Distribuição dos SHs por natureza dos serviços.....	89
Tabela 4	- Distribuição dos profissionais quanto a sua formação.....	91
Tabela 5	- Distribuidores de Geradores de Energia nos SHs.....	93
Tabela 6	- Distribuição dos Sistemas Informatizados de Registro dos SHs.....	94
Tabela 7	- Distribuição das Centrífugas refrigeradas nos SHs.....	95
Tabela 8	- Distribuição dos Extratores Automatizados e/ou Manuais nos SHs.....	96
Tabela 9	- Distribuição dos <i>Blast Freezers</i> nos SHs.....	98
Tabela 10	- Distribuição dos <i>Freezers</i> nos SHs.....	99
Tabela 11	- Utilização dos Registradores Contínuos de Temperatura nos SHs.....	100
Tabela 12	- Manutenção Preventiva de equipamentos dos SHs.....	102
Tabela 13	- Calibração de instrumentos dos SHs.....	103

Tabela 14	- Qualificação de equipamentos dos SHs.....	104
Tabela 15	- SHs que validaram ou não, o processo de congelamento das unidades de PFC.....	106
Tabela 16	- Implementação de Auditoria Internas nos SHs.....	107
Tabela 17	- Auditorias de Qualidade realizadas ou não pela HEMOBRÁS nos SHs.	109
Tabela 18	- Distribuição dos SHs qualificados como fornecedores de unidades de PFC – insumo farmacêutico.....	110
Tabela 19	- Participação dos SHs no PNQH.....	111
Tabela 20	- Produtividade mensal das unidades de PFC e PC expressos em litro....	112
Tabela 21	- Demonstrativo do tempo de espera das bolsas de sangue total entre a coleta e o fracionamento nos SHs.....	113
Tabela 22	- Distribuição da temperatura de congelamento das unidades de PFC nos SHs.....	115
Tabela 23	- Disposição das unidades de PFC nas prateleiras dos <i>freezers</i> nos SHs.....	116
Tabela 24	- Distribuição do tempo de congelamento das unidades de PFC nos SHs.....	117
Tabela 25	- Demonstrativo da temperatura de armazenamento das unidades de PFC congeladas nos SHs.....	119
Tabela 26	- Demonstrativo das unidades de PFC analisadas quanto ao volume.....	121
Tabela 27	- Tamanho do tubo coletor da bolsa plástica que acondiciona o PFC.....	122
Tabela 28	- Demonstrativo dos resultados do teor de Fator VIII por macrorregião do país.....	124

LISTAS DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

AABB	- American Association of Blood Banks
Ag	- Antígeno
Ag p24 do HIV	- Antígeno p24 do HIV
AIDS	- Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
Anti	- Anticorpo
Anti-HCV	- Anticorpos contra o vírus da Hepatite C
Anti-HIV-1	- Anticorpos contra o vírus do HIV-1
Anti-HIV-2	- Anticorpos contra o vírus do HIV-2
Anti-HTLV-I/II	- Anticorpos contra o vírus linfotrópico humano para células T
Anti-HBc	- Anticorpos contra o core da Hepatite B
ANVISA	- Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ARC	- American Red Cross (Cruz Vermelha Americana)
CE	- Conselho de Europa
CFR	- Code of Federal Regulations
CP	- Complexo Protombínico
EUA	- Estados Unidos da América
FDA	- Food and Drug Administration
FVIII	- Fator VIII
FIX	- Fator IX
GGSTO	- Gerência Geral de Sangue, Tecidos e Órgãos
GGTPS	- Gerência Geral de Tecnologia e Produtos para a Saúde
HBsAg	- Antígeno de superfície do vírus da Hepatite B
HBV	- Vírus da Hepatite B
HCV	- Vírus da Hepatite C
HIV	- Vírus de Imunodeficiência adquirida
HTLV	- Vírus linfotrópico da célula humana 1
HC	- Hemocentro Coordenador
HR	- Hemocentro Regional

HN	- Hemonúcleo
NAT	- Teste de Ácido Nucleico
PFC	- Plasma Fresco Congelado
PC	- Plasma Comum
RDC	- Resolução da Diretoria Colegiada
WHO	- <i>World Health Organization</i> – Organização Mundial de Saúde

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO.....	21
1.1.	PRÁTICA TRANSFUSIONAL NO BRASIL – UMA ABORDAGEM.....	26
1.2.	MARCO REGULATÓRIO DA PRÁTICA HEMOTERÁPICA NA DÉCADA DE 90	29
1.3.	MARCO REGULATÓRIO DA PRÁTICA HEMOTERÁPICA A PARTIR DE 2000	30
1.4.	PLASMA FRESCO CONGELADO – PFC.....	38
1.4.1.	Definição dos <i>guidelines</i> internacionais – Europa, USA e Organização Mundial de Saúde.....	39
1.4.1.1.	<i>Blood Products Advisory Committee – FDA, 2011, 2012.....</i>	39
1.4.1.2.	<i>American Association of Blood Banks – AABB – Circular de Informação, 2013</i>	39
1.4.1.3.	<i>Conselho de Europa.....</i>	40
1.4.1.4.	<i>Especificação do Reino Unido.....</i>	40
1.4.1.5.	<i>Especificação da Monografia Plasma Humano para Fracionamento da Farmacopéia Européia, 2008.....</i>	40
1.4.1.6.	<i>Especificação da Organização Mundial de Saúde, 2005.....</i>	40
1.4.2.	Definição da Legislação Nacional.....	41
1.4.2.1.	<i>Resolução RDC nº 46/2000.....</i>	41
1.4.2.2.	<i>Resolução RDC nº 73/2000.....</i>	41
1.4.2.3.	<i>Resolução RDC nº 10/2004.....</i>	41
1.4.2.4.	<i>Especificação do Ministério da Saúde – Portaria nº 1.353/2011.....</i>	41
1.4.2.5.	<i>Resolução RDC nº 34/2004.....</i>	42
1.4.3.	Comparação entre definições.....	42
1.5.	PLASMA FRESCO CONGELADO COMO INSUMO FARMACÊUTICO.....	42
1.5.1.	Quanto a forma de obtenção do PFC.....	43
1.5.2.	Quanto ao tipo de doação.....	44
1.5.3.	Quanto aos testes sorológicos e moleculares empregados na segurança do produto.....	46
1.5.4.	Quanto a divergência de parâmetros de tempo e temperatura de congelamento.....	47
1.6.	SITUAÇÃO DO PLASMA FRESCO CONGELADO NO BRASIL.....	49
1.7.	PFC COMO INSUMO FARMACÊUTICO E OS QUESTIONAMENTOS PERTINENTES.....	50
1.7.1.	Quanto ao volume das unidades de PFC.....	50

1.7.2.	Quanto ao tempo transcorrido entre a coleta do sangue total até o congelamento das unidades de PFC.....	51
1.7.3.	Quanto as condições de armazenamento das unidades de PFC.....	52
1.7.4.	Quanto a temperatura do congelamento das unidades de PFC.....	52
1.7.5.	Quanto a temperatura de acondicionamento das unidades de PFC.....	53
2.	JUSTIFICATIVA.....	55
3.	OBJETIVO GERAL.....	58
3.1.	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	59
4.	METODOLOGIA.....	60
4.1.	OS SERVIÇOS DE HEMOTERAPIA – IDENTIFICAÇÃO E ABRANGÊNCIA	61
4.2.	ELABORAÇÃO DO PROJETO DESTINADO AO MONITORAMENTO DE PRODUTOS PARA A SAÚDE UTILIZADOS NOS SERVIÇOS DE HEMOTERAPIA.....	61
4.2.1.	Abrangência, seleção e distribuição dos Serviços de Hemoterapia.....	63
4.2.1.1.	<i>Abrangência e seleção dos SHs.....</i>	63
4.2.1.2.	<i>Abrangência dos SHs.....</i>	64
4.2.1.3.	<i>Seleção e distribuição e Serviços de Hemoterapia no país.....</i>	67
4.2.2.	Elaboração e Pré-Teste do Instrumento de Trabalho/Questionário Destinado à Coleta de Dados nos Serviços de Hemoterapia.....	69
4.2.2.1.	<i>Pré-Teste do Instrumento de Trabalho/Questionário.....</i>	72
4.3.	EXECUÇÃO DAS VISITAS AOS DIFERENTES SHs DO PAÍS.....	72
4.3.1.	Ofício encaminhado às Vigilâncias Sanitárias – VISAs de todo o país.....	73
4.3.2.	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	74
4.3.3.	Submissão do projeto de doutorado ao Comitê de Ética em Pesquisa.....	74
4.3.4.	Capacitação e treinamento de pesquisadores para participar das visitas técnicas aos SHs do país.....	74
4.3.5.	Visitas técnicas realizadas pelos pesquisadores.....	74
4.3.6.	Coleta, acondicionamento e transporte das unidades de PFC para análise de PFC do teor de Fator VIII.....	76
4.3.7.	Unidade de PFC recebidas para análise INCQS.....	77
4.4.	DIGITALIZAÇÃO DOS DADOS DOS QUESTIONÁRIOS.....	78
4.5.	ANÁLISE DOS INDICADORES DO QUESTIONÁRIO APLICADO NOS SHs.....	78
4.5.1.	Estrutura.....	78
4.5.2.	Processos.....	79
4.5.3.	Resultados.....	79

5.	RESULTADOS E DISCUSSÃO	92
5.1.	OS SERVIÇOS DE HEMOTERAPIA – IDENTIFICAÇÃO E ABRANGÊNCIA	93
5.2.	ELABORAÇÃO DO PROJETO DESTINADO AO MONITORAMENTO DE PRODUTOS PARA A SAÚDE UTILIZADOS NOS SERVIÇOS DE HEMOTERAPIA	93
5.3.	ELABORAÇÃO E PRÉ-TESTE DO QUESTIONÁRIO	93
5.3.1.	Elaboração do questionário	93
5.3.2.	Pré-teste do questionário	94
5.3.3.	Análise do dados obtidos dos questionários aplicados nos SHs visitados	95
5.4.	ANÁLISE DOS RESULTADOS FRENTE A TRÍADE DE DONABEDIAN QUANTO A ESTRUTUTA	96
5.4.1	Análise dos resultados frente a distribuição dos SH	96
5.4.2.	Análise dos resultados frente ao tipo de SH	97
5.4.3.	Análise dos resultados frente natureza dos SHs	98
5.4.4.	Da formação dos recursos humanos que atuam nos SHs	98
5.4.5.	Dos equipamentos utilizados nos SHs	99
5.4.5.1.	<i>Geradores de energia instalados nos SHs</i>	99
5.4.5.2.	<i>Sistema informatizado de cadastro de doadores nos SHs</i>	100
5.4.5.3.	<i>Disponibilidade de equipamentos para fracionamento das unidades de PFC nos SHs</i>	101
5.5.	ANÁLISE DOS RESULTADOS FRENTE A TRÍADE DE DONABEDIAN QUANTO AOS PROCESSOS	106
5.5.1.	Manutenção preventiva de equipamentos	107
5.5.2.	Calibração de instrumentos	108
5.5.3.	Qualificação de equipamentos	108
5.5.4.	Validação do processo de congelamento das unidades de PFC	109
5.6.	DO SISTEMA DA QUALIDADE E CERTIFICAÇÃO DA QUALIDADE	110
5.6.1.	Implementação de auditorias internas nos SHs	111
5.6.2.	Auditorias de qualidade realizadas pela HEMOBRÁS	112
5.6.3.	Qualificação dos SHs pela HEMOBRÁS como fornecedor de unidades de PFC	112
5.6.4.	Participação no PNQH- Programa Nacional de Qualificação da Hemorrede	113
5.7.	DO PROCESSO DE FRACIONAMENTO E CONTROLE DAS UNIDADES DE PFC	114
5.7.1.	Produtividade das unidades de PFC e PC	114

5.7.2.	Tempo de espera entre a coleta e o congelamento das unidades de PFC.....	115
5.7.3.	Temperatura de congelamento das unidades de PFC.....	117
5.7.4.	Disposição das unidades de PFC no freezer de congelamento.....	118
5.7.5.	Tempo de congelamento das unidades de PFC.....	118
5.7.6.	Temperatura de armazenamento das unidades de PFC.....	119
5.8.	ANÁLISES QUANTO AOS RESULTADOS DOS SHs.....	120
5.8.1.	Das unidades de PFC recebidas para análise.....	120
5.8.1.1.	<i>Do quantitativo de amostras avaliadas para volume.....</i>	121
5.8.1.2.	<i>Do volume propriamente dito das unidades de PFC armazenadas nos SHs.....</i>	122
5.8.1.3	<i>Tamanho do tubo coletor das unidades de PFC.....</i>	122
5.8.2.	Da dosagem de Fator VIII nas unidades de PFC.....	123
5.8.2.1.	<i>Delineamento 1.....</i>	123
5.8.2.2.	<i>Delineamento 2.....</i>	125
5.8.2.3.	<i>Delineamento 3.....</i>	126
6.	CONCLUSÃO.....	128
7.	PERSPECTIVA.....	120
8.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	122

APÊNDICE A - Ofício nº 1.673/DIR/INCQS/2010

APÊNDICE B - Projeto: Monitoramento de Produtos Pós Comercialização de Interesse em Serviços de Hemoterapia

APÊNDICE C - Cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

APÊNDICE D - Manual dos Pesquisadores

ANEXO A - Cópia do Diário Oficial da União

ANEXO B - Ofício da GGTPS

ANEXO C - Parecer do CEP

1. INTRODUÇÃO

O sangue humano, desde os primórdios da humanidade exerceu um grande fascínio entre os homens, pois está associado ao conceito de direito à vida e ligado a valores éticos e morais os quais o tornam um patrimônio do homem (CAIRUTAS, 2001).

A prática da transfusão de sangue para diferentes propostas terapêuticas tem sua origem relativamente recente ocorrida durante a Segunda Guerra Mundial, porém o conceito de transfusão tem uma longa história. Há relatos de Hipócrates, 430 anos antes de Cristo (GREENWALT, 1997), o mais antigo relato de uma transfusão é atribuído ao Papa Inocêncio VIII em 1492, que provavelmente sofria de doença renal crônica, de acordo com Pasquale Villari:

.... havia caído em uma espécie de sonolência, que às vezes era tão profunda que toda a corte acreditava que havia morrido. Todos os meios para que ele recuperasse a vitalidade foram empregados sem sucesso foi quando o médico ou místico judeu Abraham Meyre, de reputação duvidosa, propôs uma transfusão utilizando sangue de pessoas jovens, um experimento, que até então só havia sido realizado em animais. Aparentemente, 03 jovens pastores foram selecionados como doadores, o sangue do jovem foi transferido para o velho Pontífice e do Pontífice para os jovens. Os 3 jovens morreram logo após o procedimento, provavelmente por embolia porém, sem qualquer alteração no estado de saúde do velho Pontífice (GREENWALT, 1997).

Os primeiros registros históricos do uso do sangue para fins terapêuticos datam de 1628, do célebre trabalho de William Harvey (1578-1657) “Os movimentos de coração e do sangue”, obra que descreve os antigos relatos da circulação sanguínea detalhados incluindo o papel desempenhado pelo coração, descrevendo pela primeira vez o sangue humano como veículo de princípio ativo. Em 1680, Francesco Folli, publicou um livro definindo a sua pretensão de ser o primeiro cientista a descrever sobre a transfusão sanguínea como uma possível cura para doenças e rejuvenescimento, baseado nos postulados de Harvey (NBS, 2006).

Em 1818, foi publicado o primeiro relato de transfusão sanguínea com sucesso, atribuído ao médico *James Bundell* (1790-1877) do *Guy's and St. Thomas' Hospitals* em Londres, que após realizar com sucesso, experimentos em animais, transfundiu 256,39mL (08 onças) de sangue em uma mulher com hemorragia pós-parto. Este caso foi publicado na revista *The Lancet* em 1829, e *Bundell* ainda descreve que a paciente apresentou febre, dores de cabeça e nas costas culminando com urina escura, provavelmente por incompatibilidade ABO (GIANGRANDE, 2000).

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

Muito se pesquisou durante esse período e em 1900, o imunologista austríaco Karl Landsteiner (1868-1943) do *Pathological-Anatomical Institute* de Viena, descobriu o sistema sanguíneo ABO, o mais importante passo para entender as reações adversas causadas pela incompatibilidade dos grupos sanguíneos, provavelmente associada a hemólise intravascular. Landsteiner descobriu o sistema de ABO misturando hemácias com soro de seus funcionários, com isso ele demonstrou que o soro de algumas pessoas aglutinava com as hemácias de outras e denominou grupo A, B e C (que foi substituído por O). Quanto ao grupo AB, mais raro foi descoberto um ano mais tarde e em 1907 um cirurgião americano sugeriu a realização uma prova cruzada entre doador e receptor antes de uma transfusão para assegurar a compatibilidade entre os grupos sanguíneos e o sucesso da transfusão (GIANGRANDE, 2000).

Esta descoberta apesar de importante, não foi o bastante para a prática transfusional, cujo maior impedimento era a coagulação do sangue, que ao entrar em contato com o meio exterior se solidificava, dificultando seu armazenamento mesmo por um curto período e favorecendo a transfusão direta. Com isso, em 1915, Richard Lewinsohn do Hospital Monte Sinai/Nova York após 4 anos de estudo demonstrou que a solução de citrato de Sódio a 0,2% era efetiva como anticoagulante do sangue humano (GIANGRANDE, 2000). Contudo, a utilização

do sangue para fins transfusionais, coletado com solução anticoagulante citrato-dextrose de concentração aproximadamente 0,3% e armazenado sob refrigeração, foi praticada pela primeira vez na França por Robertson, em 1918 (CAIRUTAS, 2001).

Em 1937, Bernard Fantus do *Cook County Hospital* de Chicago estabeleceu o primeiro Banco de Sangue no qual o sangue era coletado em frascos de vidro e armazenado em refrigeradores por mais de 10 dias. Em 1941, Phillip Levine descobriu o sistema Rhesus – Rh, associado a condição fatal de doença hemolítica do recém nato. Em 1943, Loutit e Mollison desenvolveram a solução anticoagulante ACD – Adenina-Citrato-Dextrose prolongando a vida das hemácias e em 1944, Edwin Cohn e colaboradores desenvolveram o fracionamento do plasma e diferentes frações proteicas (GIANGRANDE, 2000).

O sangue humano quando coletado em recipientes contendo substâncias anticoagulantes, pode ser separado, por exemplo, por centrifugação, em 2 partes distintas: concentrado de hemácias contendo os elementos celulares e plasma humano que é a parte líquida isenta de elementos celulares (WHO, 2005). Os primeiros anos da história do uso terapêutico do plasma humano contém muitos exemplos de como o conhecimento do seu passado, resultaram em melhorias imprescindíveis para a saúde da população tendo sido utilizado como expensor da volemia plasmática durante a Segunda Guerra Mundial, como plasma líquido ou seco e este avanço foi atribuído a: John Elliot e Max Strumia (SCHMIDT, 2012).

Atualmente, o processamento do sangue total coletado nos bancos de sangue tem como finalidade o fracionamento de três hemocomponentes principais:

a) Concentrado de Hemácias- basicamente constituído de hemácias com função primordial de transporte de oxigênio pela presença da hemoglobina e com vida média em torno de 120 ± 20 dias na corrente sanguínea (ANDRADES, 2005).

b) Plasma Humano- é a parte líquida do sangue, constituído basicamente de água, proteínas (albumina, globulinas, fatores de coagulação incluindo Fator VIII e IX dentre outros, carboidratos, lipídeos hormônios e enzimas). Por ser rico

em diferentes proteínas de significado terapêutico, o plasma pode ser fracionado a medicamentos hemoderivados como: albumina humana, imunoglobulina humana, concentrado de fator VIII, concentrado de fator IX, complexo protrombínico e imunoglobulinas inespecíficas. (WHO, 1994; BRASIL, 2000; EUROPEAN PHARMACOPEIA, 2007).

c) Concentrado de plaquetas- as plaquetas são consideradas por alguns autores como fragmentos celulares com tamanho em torno de 3µm, que colaboram para manter a integridade dos vasos sanguíneos e pela sua participação no processo de hemostasia. (ANDRADES, 2005).

Para preservação e posterior recuperação da fração mais importante do plasma, dentre outras, envolvida na coagulação sanguínea, o Fator VIII, é necessário condições satisfatórias no seu manuseio e processamento, como coleta, fracionamento, congelamento e armazenamento. De forma conceitual, o plasma humano que preserva o teor de Fator VIII dentro da especificação a que se destina é denominado Plasma Fresco Congelado doravante PFC e por ser uma proteína lábil, quando o plasma não é adequadamente conservado esse plasma é denominado de Plasma Comum (FARRUGIA, 2004).

O PFC é o plasma fracionado a partir de uma unidade de sangue total por centrifugação e totalmente congelado até 24 horas após a coleta, com a finalidade de recuperar o fator VIII (BRASIL, 2014). Em síntese, o PFC é o insumo ativo para a produção dos medicamentos hemoderivados, contudo todo e qualquer medicamento é considerado como uma ferramenta primordial para intervir na evolução da doença, objetivando a cura, seja na minimização dos efeitos da doença no organismo humano (SAID, 2004).

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

Todo o processo de fracionamento do PFC, desde a rigorosa seleção dos doadores, passando pela triagem clínica, hematológica, controle sorológico, armazenamento, distribuição e utilização, necessita de regras definidas para o seu constante monitoramento. Tal monitoramento é o instrumento que a Vigilância Sanitária dispõe para acompanhamento, avaliação e controle de produtos sob seu regime (SAID, 2004 apud ROUQUAYROL, 2003, p.2).

1.1. PRÁTICA TRANSFUSIONAL NO BRASIL- UMA ABORDAGEM

No Brasil, na década de 40, a prática transfusional foi iniciada com a criação do primeiro Banco de Sangue do país no Instituto Fernandes Figueira, unidade da Fundação Oswaldo Cruz no Rio de Janeiro, de forma experimental e rudimentar, visando a obtenção de sangue para este hospital e o atendimento ao esforço de guerra, enviando plasma humano para os hospitais das frentes de batalha, conforme citado por Junqueira:

Na década de 40, no Rio de Janeiro e em São Paulo, a Hemoterapia brasileira começou a se caracterizar como uma especialidade médica. Em 07 de dezembro de 1942, foi inaugurado o primeiro Banco de Sangue no Instituto Fernandes Figueira, Rio de Janeiro, visando obter sangue para este hospital e atender ao esforço de guerra, mandando plasma humano para os hospitais das frentes de batalha. Foram seus fundadores e organizadores os médicos Mario Pereira de Mesquita, Raymundo Muniz de Aragão e Vera R. Leite Ribeiro. O industrial Francis Hime, filantropicamente, custeou a instalação e manutenção deste serviço (JUNQUEIRA, 2005).

Mediante a necessidade de estabelecer diretrizes legais em 1950 foi promulgada a Lei nº 1.075/MS de 27 de março de 1950, que dispõe sobre a doação voluntária de sangue (BRASIL, 1950). Com isso, a partir da década de 50, foi promulgada uma série de portarias, instruções normativas, entre outros atos, por meio da Comissão Nacional de Saúde e posteriormente, a partir das Câmaras Técnicas de Hemoterapia.

Visando à capacitação técnico-científica de recursos humanos (RH), foi intensificado o Programa de Cooperação Brasil-França e, em 1977, foi inaugurado o Hemocentro de Pernambuco- HEMOPE, primeiro Hemocentro no país, concebido de acordo com o modelo dos centros de hemoterapia franceses. Em 1978, com a nova estrutura organizacional do Ministério da Saúde e a preocupação de instituir uma Política Nacional de Sangue foram desativadas as Câmaras Técnicas de Hemoterapia culminando com a criação do Programa Nacional de Sangue e Hemoderivados (PROSANGUE) em 30 de dezembro de 1979. Junqueira relata:

O sistema era desorganizado, com serviços públicos e privados de altíssimo nível técnico e científico convivendo com outros de péssima qualidade, sendo que alguns com interesse prioritariamente comerciais. As indústrias produtoras de hemoderivados, em geral estimulavam a obtenção de matéria-prima – Plasma Fresco Congelado, através de doadores remunerados e da prática de plasmaférese. Nem sempre os cuidados com a saúde dos doadores eram prioritários (JUNQUEIRA, 2005).

Até a década de 70, a coleta de sangue total era realizada em frascos de vidro reutilizáveis, do tipo garrafa de leite, que dificultava seu manuseio quando refrigerada e, por se tratar de um sistema aberto, favorecia a contaminação bacteriana do sangue coletado e dificultavam o seu manuseio (FIGURA 1). Ainda nesta década, um importante avanço impulsionou a área da hemoterapia, o advento das bolsas plásticas para coleta de sangue, com sistema hermeticamente fechado, estéril e apirogênico que substituíram os frascos de vidro para armazenamento do sangue. Esta novidade tecnológica, só foi possível graças à ousadia e visão do Dr. Jacob Rosenblit, que naquela ocasião havia passado por estágio no *New York Blood Center*, onde já utilizavam as referidas bolsas e trouxe o modelo para o Brasil (PIVA, 2014).

Figura 1- Frasco de vidro utilizado até o final da década de 70 no Brasil e bolsa plástica empregada para coleta de sangue até os dias atuais.^{1,2}



¹Fonte: ¹www.google.com.br/imgens/awebic-medicina-passado.9;

²www.prefeituradeipatinga.blospot.com.br/2013_02_01.archive.html

Este fato propiciou o incentivo por parte do governo militar no estabelecimento de empresas brasileiras para a produção de bolsas plásticas para a coleta de sangue, uma vez que a importação de tais produtos era proibida no país. Para atender a demanda nacional foram criadas 05 empresas privadas, porém com total descumprimento dos preceitos e requisitos das Boas Práticas de Fabricação (BPF), ocasionando mortes por contaminação bacteriana. Cabe ressaltar um dado curioso, na ocasião existia apenas 05 empresas produtoras de bolsas plásticas para coleta de sangue no mundo (ADATI, 2009).

Com as denúncias de agravo à saúde e conseqüentemente, mortes, o Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS) da Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ) por meio do Laboratório de Sangue e Hemoderivados (LSH) foi acionado e atuou ativamente na fiscalização e controle de qualidade dos produtos apreendidos, culminando com a interdição e desativação das 05 empresas nacionais pela Vigilância Sanitária. Com a interdição das empresas, surgiu o grande problema, de suprimento da demanda nacional de insumos isentos de contaminação bacteriana, utilizados na coleta de sangue. Por se tratar de agravo à saúde da população, o governo militar autorizou a importação das bolsas plásticas

para coleta de sangue, sendo este o primeiro produto importado a circular no país durante o período militar (ADATI, 2009).

Na década de 80, ainda existia no país, a prática de coleta de sangue remunerada com a finalidade de enviar plasma humano para as indústrias produtoras de hemoderivados e o Rio de Janeiro contava com 02 empresas, uma localizada na cidade do Rio de Janeiro e outra em Teresópolis. Tal fato motivou o estabelecimento de um dos bancos de sangue de maior atividade na coleta de sangue remunerada, localizado na Av. Presidente Vargas - RJ que alimentava ativamente as empresas produtoras de medicamentos hemoderivados. Por se tratar de coleta de sangue remunerada, a população de candidatos à doação era formada principalmente de mendigos, alcoólatras, entre outros, propiciando a contaminação e a propagação indiscriminada de doenças infecto-contagiosas, principalmente hepatite B (ADATI, 2009).

Com a finalidade de organizar a prática transfusional, foi promulgada a Lei nº 7.649/88, sancionada pelo Decreto nº 95.721/88, que tornou obrigatório o cadastro de doadores e a realização de exames laboratoriais, além de proibir a comercialização do sangue e de seus componentes, tendo como marco regulatório a promulgação da Constituição Federal, no artigo 199, parágrafo 4º:

..... a lei disporá sobre as condições e os requisitos que facilitem a remoção dos órgãos, tecidos e substâncias humanas para fins de transplante, pesquisa e tratamento, bem como a coleta, processamento e transfusão de sangue e seus componentes, vedado todo tipo de comercialização (CONSTITUIÇÃO FEDERAL, 1988).

Nesse período, embora o país desfrutasse de um arcabouço regulatório adequado e normatizado, havia carência de uma rígida fiscalização das atividades hemoterápicas, bem como de uma política nacional de sangue consistente e sistemática. Este fato impulsionou a disseminação de doenças infecto-contagiosas transmissíveis pelo sangue. Além disso, na década de 80, o mundo descobriu uma nova infecção viral transmissível pelo sangue, a síndrome da imunodeficiência

adquirida (AIDS). Para minimizar a disseminação de doenças infecto-contagiosas transmitidas pelo sangue, em 1989 foi promulgada a Portaria n° 721/GM, de 09 de agosto de 1989, que aprova Normas Técnicas para coleta, processamento e transfusão de sangue, componentes e derivados (BRASIL, 1989).

1.2. MARCO REGULATÓRIO DA PRÁTICA HEMOTERÁPICA NA DÉCADA DE 90

O avanço da AIDS na década de 90 levou o país a promulgar a Portaria n° 1376/93 que impulsionou uma intensa fiscalização aos bancos de sangue doravante denominados de Serviços de Hemoterapia (SHs) de todos os estados do país (BRASIL, 1993). Com o início das ações de fiscalização, foi constatada a necessidade de instrumentalizar e uniformizar tais ações, com a finalidade de monitorar e uniformizar os procedimentos adotados naqueles estabelecimentos, visando a qualidade, segurança e eficácia do sangue e seus componentes (BRASIL, 1995a, 1995b).

Este esforço propiciou a regulamentação do artigo 199 da Constituição Federal, sendo promulgada pela Lei n° 10.205/01 – esta que regulamenta o parágrafo 4° do artigo em pauta, relativo à coleta, processamento, estocagem, distribuição e aplicação do sangue, seus componentes e derivados e estabelece o ordenamento institucional indispensável à execução adequada dessas atividades (BRASIL, 2001a).

Desde 1995 até o momento, todos os Serviços de Hemoterapia do país são regularmente inspecionados, pelas Vigilâncias Sanitárias (VISA) estaduais em conjunto com a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) do Ministério da Saúde (MS), objetivando a redução do risco sanitário dos produtos hemocomponentes (Concentrado de Hemácias, Plasma Fresco Congelado, Concentrado de Plaquetas, entre outros) liberados para consumo. Desde 1995 até então, o LSH participa ativamente na fiscalização dos Serviços de Hemoterapia em conjunto com as VISAs locais. Quando constatada alguma irregularidade administrativa ou de desvio de qualidade dos produtos, o SH pode ser infracionado ou interditado com base na Lei n° 6437/77 (BRASIL, 1977).

1.3. MARCO REGULATÓRIO DA PRÁTICA HEMOTERÁPICA A PARTIR DE 2000

No final do século XX foram promulgadas 02 importantes resoluções: a Resolução da Diretoria Colegiada da ANVISA (RDC): a RDC nº 151, de 21 de agosto de 2001, que aprovou o Regulamento Técnico sobre níveis de complexidade dos SH, com o intuito de harmonizar a organização e infraestrutura desses serviços e a RDC nº 153 de 14 de junho de 2004, legislação esta, consensuada no Grupo Mercado Comum – Mercosul: Regulamento Técnico para os procedimentos hemoterápicos, incluindo a coleta, o processamento, a testagem, o armazenamento, o transporte, o controle de qualidade e o uso do sangue humano, e seus componentes, obtidos do sangue venoso, do cordão umbilical, da placenta e da medula óssea (Brasil, 2001, 2004).

A RDC 151/2001 define assim a complexidade dos serviços hemoterápicos públicos:

*Hemocentro Coordenador - **HC**: entidade de âmbito central, de natureza pública, localizada preferencialmente na capital, referência do Estado na área de Hemoterapia e/ou Hematologia com a finalidade de prestar assistência e apoio hemoterápico e/ou hematológico à rede de serviços de saúde. Deverá prestar serviços de assistência às áreas a que se propõe, de ensino e pesquisa, formação de RH, controle de qualidade, suporte técnico, integração das instituições públicas e filantrópicas, e apoio técnico à Secretaria de Saúde na formulação da Política de Sangue e Hemoderivados no Estado, de acordo com o Sistema Nacional de Sangue e Hemoderivados (SINASAN) e o Plano Nacional de Sangue e Hemoderivados (PLANASHE) e, em articulação com as Vigilâncias Sanitária e Epidemiológica. Para efeito deste trabalho os serviços privados e/ou privados conveniados ao Sistema Único de Saúde (SUS) e/ou filantrópicos estão incluídos com a denominação de Bancos de Sangue (**BS**).*

*Hemocentro Regional - **HR**: entidade de âmbito regional, de natureza pública, para atuação macrorregional na área hemoterápica e/ou hematológica. Deverá coordenar e desenvolver as ações estabelecidas na Política de Sangue e Hemoderivados do Estado para uma macrorregião de saúde, de forma*

hierarquizada e acordo com o SINASAN e o PLANASHE. Poderá encaminhar a uma Central de Triagem Laboratorial de Doadores as amostras de sangue para realização dos exames.

*Núcleo de Hemoterapia ou Hemonúcleo - **NH** ou **HN**: entidade de âmbito local ou regional, de natureza pública ou privada, para atuação microrregional na área de hemoterapia e/ou hematologia. Deverá desenvolver as ações estabelecidas pela Política de Sangue e Hemoderivados no Estado, de forma hierarquizada e de acordo com o SINASAN e o PLANASHE Poderá encaminhar a uma Central de Triagem Laboratorial de Doadores as amostras de sangue para realização dos exames.*

*Unidade de Coleta e Transfusão - **UCT**: entidade de âmbito local, de natureza pública ou privada, que realiza coleta de sangue total e transfusão, localizada em hospitais ou pequenos municípios, onde a demanda de serviços não justifique a instalação de uma estrutura mais complexa de hemoterapia. Poderá ou não processar o sangue total e realizar os testes imunohematológicos dos doadores. Deverá encaminhar para a realização da triagem laboratorial dos marcadores para as doenças infecciosas a um Serviço de Hemoterapia de referência (BRASIL, 2001).*

A partir da RDC nº 153/2004 a RDC nº 34/2014 e Portaria 1.353/2011, atualmente em vigência, estabeleceu-se que as doações de sangue devem ser voluntárias, altruístas e não remuneradas direta ou indiretamente em todas as fases, desde a captação de doadores até a liberação dos hemocomponentes.

Segundo a legislação vigente, os Serviços de Hemoterapia produzem os seguintes hemocomponentes de interesse terapêutico: Concentrado de Hemácias, Plasma Fresco Congelado, Concentrado de Plaquetas, Crioprecipitado, Hemácias lavadas, entre outros produtos e estão assim organizados: (BRASIL, 2004, 2011, 2014).

O funcionamento de um SH envolve basicamente dois grandes ciclos: I – Ciclo do Doador e II - Ciclo do Sangue.

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

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

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

c) Triagem Clínica- nessa etapa é realizado o registro manual ou informatizado da saúde e conseqüentemente da aptidão do candidato à doação. A legislação define rígidos critérios de saúde aos candidatos à doação, a título de exemplo: temperatura corporal, pressão arterial, peso, altura, histórico familiar, entre outros critérios e caso o doador não cumpra algum critério, ele é imediatamente encaminhado para ser atendido no serviço competente. Se apto nesta etapa o candidato à doação é encaminhado à sala de coleta;

d) Coleta de Sangue- nessa área, o doador é recebido pelo *flebotomista* que confere seu nome no cartão de identificação, apresenta o material que será utilizado durante a coleta, enfatizando que é descartável. Finalmente ocorre à coleta do sangue total em bolsas plásticas para coleta de sangue, além de coleta de duas amostras de sangue encaminhadas para realização dos testes sorológicos objetivando a qualificação da amostra, segundo a legislação vigente. Caso ocorra alguma intercorrência durante a coleta, o médico é imediatamente acionado e o doador atendido. Nesta etapa é oferecido sigilosamente ao doador o

direito do voto de auto-exclusão de seu sangue, caso não tenha, sido declarado no momento da triagem clínica, as práticas de risco quanto à doença infecto-contagiosa transmissível pelo sangue.

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

II - Ciclo do Sangue – a unidade de sangue total com volume total de aproximadamente 500mL é encaminhada ao fracionamento e as amostras de sangue enviadas a diferentes laboratórios concomitantemente, para a realização dos ensaios sorológicos e imunohematológicos de controle de qualidade, conforme preconizados na legislação vigente:

a) Laboratório de Sorologia- no laboratório, as amostras coletadas serão analisadas para os seguintes marcadores sorológicos:

i) anticorpo do vírus HIV subtipo 1 e 2 – 02 (dois) testes em paralelo, 01 (um) teste para detecção de anticorpo anti-HIV que inclua o subtipo O e 01 (um) teste para detecção de ácido nucléico do vírus HIV por técnica de biologia molecular;

ii) *Human T lymphotropic virus type 1* ou Vírus linfotrópico da célula humana 1 do tipo I e II - HTLV-I/II- 01 (um) teste para detecção do anticorpo anti-HTLV-I/II;

iii) Hepatite B: 1 (um) teste para detecção do antígeno de superfície do vírus da hepatite B (HBsAg) e 1 (um) teste para detecção de anticorpo contra o capsídeo do vírus da hepatite B (anti-HBc), com pesquisa de imunoglobulina G (IgG) ou IgG + imunoglobulina M (IgM). O teste de detecção de ácido nucléico do vírus da hepatite B (HBV) por técnica de biologia molecular deve ser utilizado como teste adicional;

iv) Hepatite C: 02 (dois) testes em paralelo- 01 (um) teste para detecção de anticorpo do vírus da hepatite C (anti-HCV) e 01 teste para detecção de ácido nucléico do vírus da hepatite C (HCV) por técnica de biologia molecular;

v) Doença de Chagas: 01 (um) teste para detecção do anticorpo do *Trypanosoma cruzi* (anti-T. cruzi);

vi) Sífilis: 01 teste para detecção de anticorpo anti-treponêmico ou não treponêmico.

Os testes utilizados devem ser registrados na Gerência de Produtos para Diagnóstico de uso *in vitro* (GEVIT) da Gerência Geral de Tecnologia e Produtos para a Saúde para a Saúde (GGTPS) da ANVISA e estar dentro do prazo de validade especificado pelo fabricante. Por se tratar de doadores rigorosamente selecionados e, por conseguinte, sadios, os resultados sorológicos obtidos, conseqüentemente, deverão ser Não Reagentes. No caso de resultado sorológico discordante, ou seja, Inconclusivo ou Reagente, a unidade de sangue coletada será imediatamente segregada e posteriormente descartada e o doador encaminhado para unidade de referência para complementação do algoritmo da doença descrita na legislação pertinente (BRASIL, 2014);

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

c) Fracionamento- a unidade de sangue total é fracionada principalmente em unidades de plasma e outros hemocomponentes como concentrado de hemácias, concentrados de plaquetas, entre outros;

d) Rotulagem, liberação e distribuição- a rotulagem, liberação e distribuição de hemocomponentes deverá ser realizada em conformidade com a legislação vigente.

A rigorosa seleção dos doadores e controle sorológico realizado têm por finalidade minimizar o risco de contaminação do hemocomponente por agente transmissor de doença infecto contagiosa (BRASIL; 2010, 2014).

A FIGURA 2 mostra o esquema da doação bem como o fracionamento da unidade de sangue total coletada em hemocomponentes. Além disso, evidencia o

percurso das amostras coletadas para teste: triagem sorológica para doenças transmissíveis pelo sangue e classificação imunohematológica, quarentena e liberação do produto.

Figura 2- Esquema de doação de sangue.³



³ Fonte: Hospital Israelita Albert Einstein

Quanto à aplicabilidade dos hemocomponentes, o Concentrado de Hemácias é o de maior consumo na rede hospitalar, sendo empregado principalmente nas grandes perdas de sangue, como acidentes, cirurgias, entre outras. O Concentrado de Plaquetas para deficiência de coagulação sanguínea é principalmente empregado em pacientes que contraíram a infecção por Dengue hemorrágica e o Plasma humano é utilizado como expansor plasmático. A

FIGURA 3 evidencia o concentrado de hemácias e o plasma humano separado em extrator automático.

Figura 3 – Extrator automático– Unidade de sangue total fracionada: Sangue total fracionado em concentrado de hemácias e plasma humano⁴.

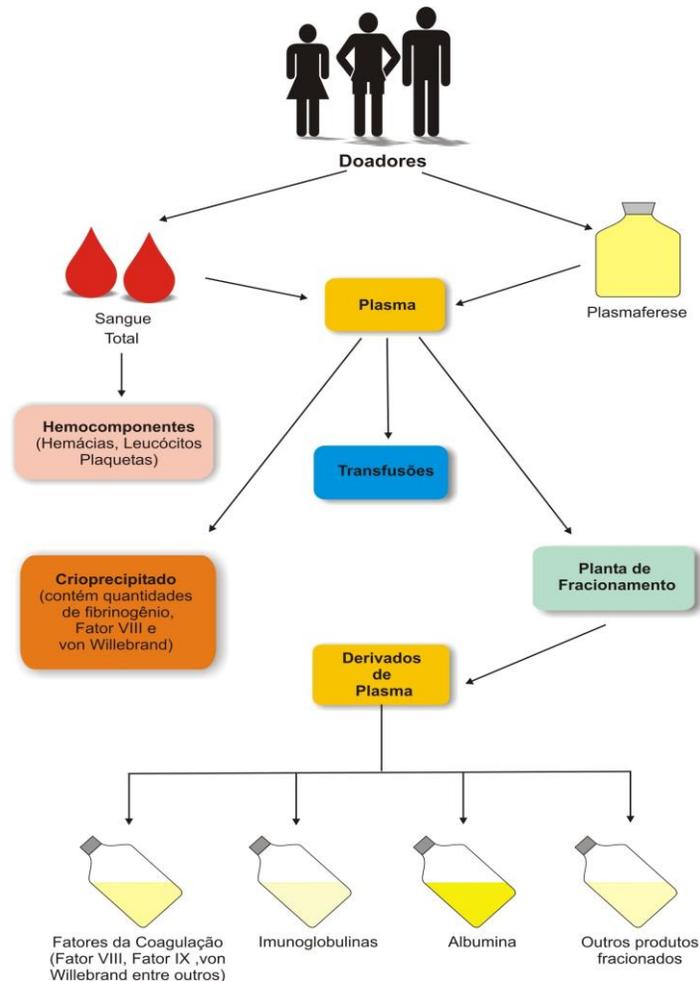


Fonte: ⁴ www.google.imagens.com/amigosdosangue.files.wordpress.com/2009/07/bolsasdesangue

A legislação nacional em vigência, Lei nº 10.205/2001, Portaria nº 1.353/2011 e RDC nº 34/2014 permite a coleta da unidade de sangue total que posteriormente será fracionada a plasma humano e outros hemocomponentes. O plasma humano obtido do sangue total ou por aférese conforme o artigo 23 da Lei nº 10.205/2001 *permite a aférese não terapêutica para fins de obtenção de hemoderivados é atividade exclusiva do setor público, regulada por norma específica*, porém ainda não está em vigor, é o insumo farmacêutico para a produção de medicamentos hemoderivados, como Albumina Humana, Imunoglobulina Humana, Concentrado de Fator VIII, Fator IX, entre outros produtos (BRASIL, 2001, 2011, 2014) (FIGURA 4). Na FIGURA 4, observa-se a

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

Figura 4 - Esquema de doação de unidade de sangue total fracionado a plasma humano e sua utilização como insumo farmacêutico na produção de medicamentos hemoderivados⁵.



Fonte: ⁵ Esquema elaborado no Ish/incqs, 2006.

1.4. PLASMA FRESCO CONGELADO- PFC

O plasma humano é o componente aquoso do sangue, constituído de aproximadamente 85-90% de água, que representa de 6 a 8% da água total do corpo (40-50mL/kg de peso corpóreo) incluindo vários constituintes, como

proteínas, nutrientes, cristalóides, hormônios e vitaminas (BUCUR & HILLYER, 2001).

O PFC é o plasma obtido de 02 formas: **a)** fracionado a partir da unidade de sangue total e rapidamente congelado; **b)** plasmaférese- trata-se de um procedimento automatizado que permite coletar o plasma diretamente do doador e simultaneamente as hemácias retornarem a circulação:

a) PFC obtido do fracionamento do sangue total- é o plasma proveniente do fracionamento do sangue total com volume igual ou superior a 150mL e o tempo de espera entre a coleta e o congelamento está preconizado na literatura nacional e internacional entre 6 a 24 horas (BRASIL, 2014);

b) PFC obtido por plasmaférese- é o método eleito para a coleta de plasma como insumo farmacêutico para a produção de medicamentos hemoderivados, por apresentar algumas vantagens: **i)** volume coletado em torno de 600 a 800mL; **ii)** redução do tempo de espera entre a coleta e o congelamento, no entanto este tempo não está devidamente estabelecido, pois não necessita do processo de fracionamento para a retirada do concentrado de hemácias e esta redução do tempo favorece a preservação do Fator VIII, fator lábil da coagulação (CRF, 2001).

Portanto, cabe ressaltar algumas diferentes definições para o mesmo produto, PFC, tanto na Europa, USA e Brasil, abaixo discriminado:

1.4.1. Definição dos *guidelines* internacionais- Europa, USA e Organização Mundial de Saúde:

1.4.1.1. *Blood Products Advisory Committee-FDA, 2011, 2012:*

a) Plasma- deve ser separado do sangue total, congelado a -18°C ou inferior dentro de 6 horas;

b) PFC- é o plasma separado do sangue total, congelado dentro de 8 horas conforme especificado e armazenado a -18°C ou inferior.

1.4.1.2. *American Association of Blood Banks- AABB- Circular de Informação, 2013:*

a) Plasma Fresco Congelado- é o plasma separado do sangue total ou coletado por aférese e congelado a -18°C ou inferior;

b) Plasma congelado dentro de 24 horas após a coleta- deve ser separado e congelado a -18°C dentro de 24 horas após a coleta de sangue total.

1.4.1.3. *Conselho de Europa (2002 apud EDER & SEBOK, 2007):*

a) PFC- é o plasma separado do sangue total, congelado a -70°C dentro de 8 horas contendo mais que 0,70UI/mL de atividade de Fator VIII.

1.4.1.4. *Especificação do Reino Unido (2004 apud EDER & SEBOK, 2007):*

a) PFC - é o plasma separado do sangue total, contendo mais que 0,70UI/mL de atividade de Fator VIII no mínimo em 75% das unidades coletadas.

1.4.1.5. *Especificação da Monografia Plasma Humano para fracionamento da Farmacopéia Européia, 2008:*

a) PFC - é o plasma separado do sangue total ou por aférese, coletado dentro de 24 horas, rapidamente congelado a -25°C ou inferior.

1.4.1.6. *Especificação da Organização Mundial de Saúde- (WHO), 2005:*

- a) PFC - é o plasma separado do sangue total ou por aférese, coletado dentro de 24 horas, congelado a temperatura entre -20°C a -30°C, apresentando adequadas condições para a produção de fatores lábeis da coagulação e proteínas plasmáticas estáveis.

1.4.2. Definição da Legislação Nacional

1.4.2.1. RDC nº 46/2000

- a) PFC - Plasma fresco cujo processo de congelamento se completou em um prazo máximo de 8 horas após a coleta, devendo ser estocado a temperatura não superior a 20°C negativos.

1.4.2.2. RDC nº 73/2000

- a) Plasma Fresco (PF) e PFC Excedente do Uso Terapêutico: É o conjunto de PF e PFC excedente de uso terapêutico, que foi processado e armazenado dentro de condições técnicas que possibilitem a purificação dos hemoderivados, de acordo com a classificação, em relação ao tempo de estocagem: até um ano de estocagem para fracionamento dos hemoderivados lábeis, em especial o Fator VIII da coagulação; até cinco anos de estocagem para fracionamento da albumina e das imunoglobulinas.

1.4.2.3. RDC nº 10/2004

- a) PFC - obtido por centrifugação de uma bolsa de sangue total, transferido em circuito fechado para uma bolsa satélite, devendo ser totalmente congelado até 8 horas após a coleta. Deve ser armazenado a temperatura de -20°C porém a recomendável é de -30°C.

1.4.2.4. Especificação do Ministério da Saúde- Portaria nº 1.353/2011

- a) PFC- é o plasma separado de uma unidade de sangue total por centrifugação ou por aférese e congelado completamente em até 8 horas depois da coleta, atingindo temperatura de -30°C ou inferior, devendo observar que:
- i) o tempo máximo para a separação do plasma é de 6 horas depois da coleta;
 - ii) deve ser armazenado à temperatura mínima de -20°C porém, a temperatura recomendada é de -30°C ;
- b) PFC dentro de 24 horas (PFC24)- é o plasma separado de uma unidade de sangue total por centrifugação entre 8 e 24 horas após a coleta e congelado completamente dentro de 2 horas, atingindo a temperatura -30°C ou inferior, devendo observar que:
- i) o tempo máximo para a separação é de 18 horas depois da coleta, se a unidade de sangue total for mantida refrigerada, $4\pm 2^{\circ}\text{C}$ ou 24 horas se a mesma for rapidamente resfriada e mantida a temperatura de $22\pm 2^{\circ}\text{C}$, durante o período anterior ao processamento;
 - ii) o plasma pode ser utilizado em pacientes para fins terapêuticos com o objetivo de reposição de fatores de coagulação deficientes (deficiências múltiplas ou específicas na ausência do fator purificado).

1.4.2.5. RDC nº 34/2014

- a) PFC- é o plasma separado de uma unidade de sangue total por centrifugação, ou obtido por aférese, congelado completamente em até 8 horas ou entre 8 a 24

1.4.3. Comparação entre as definições

Em resumo, as diferentes especificações do PFC, para um mesmo produto tem a finalidade de recuperar a fração coagulante, o Fator VIII, somente precipitada sob condições extremas de choque térmico, por isso também denominada de crioprecipitado que, segundo alguns autores, se fracionado ou armazenado fora da especificação pertinente, ocasiona substancial perda do Fator VIII, ali existente (FARRUGIA, 1985; BURNOUF, 2008).

O PFC, por conter a fração coagulante, tanto possui indicação clínica terapêutica como também trata-se de insumo ativo de interesse na produção de medicamentos hemoderivados (BRASIL, 2000; EUROPEAN PHARMACOPEIA, 2007).

Quanto a indicação terapêutica, o PFC em seu estado natural como hemocomponente, ou seja, fracionado manualmente e congelado nos Serviços de Hemoterapia, sem qualquer rigor industrial, atualmente apresenta restrições quanto ao seu emprego, em virtude da possibilidade de riscos de transmissão de doenças infecto-contagiosas, como também associada a reação adversa grave do tipo TRALI- *transfusion related acute lung injury*, lesão pulmonar aguda (FABRON e col, 2007). Contudo, a fração coagulante, está disponível sob a forma de medicamento hemoderivado industrializado, o Concentrado de Fator VIII, altamente purificado, considerado seguro, obtido por meio de sucessivos processos de purificação (cromatografia de troca iônica e de afinidade) e inativação e/ou remoção viral, para garantir a segurança, eficácia, teor e qualidade, parâmetros primordiais das Boas Práticas de Fabricação (ADATI, 2006, 2009; BRASIL, 2000).

1.5. PLASMA FRESCO CONGELADO COMO INSUMO FARMACÊUTICO

O PFC possui diferentes características conforme os parâmetros quanto a: i) forma de obtenção; ii) tempo entre a coleta do sangue total e o fracionamento a plasma humano, iii) tempo de congelamento entre outros.

1.5.1. Quanto a forma de obtenção do PFC

O PFC possui ainda outra denominação de acordo com a sua forma de coleta. Quando obtido de doadores de sangue total é denominado *Recovered Plasma* e quando obtido por intermédio de plasmaférese, é denominado *Source Plasma* (COUNCIL OF EUROPE, 2003). Embora no Brasil a legislação permita as 2 formas de obtenção para fins terapêuticos, nos Estados Unidos e Europa há a disponibilidade de utilização dos dois tipos de plasma: aquele coletado por meio de sangue total fracionado, *Recovered Plasma* ou o coletado por plasmaférese, *Source Plasma* como insumo farmacêutico para fins de industrialização de medicamentos hemoderivados. O *Source Plasma* possui especificação de acordo com os requisitos de matéria-prima, unicamente para a produção de medicamentos hemoderivados, e é denominado Plasma para Fracionamento (PHARMACOPÉE EUROPÉENNE, 2002). No QUADRO 1 são demonstradas as diferenças entre o *Source Plasma* e o *Recoverd Plasma*.

Quadro 1- Diferenças entre *Source Plasma* - Plasma para Fracionamento e *Recovered Plasma*.

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

Fonte: Burnouf, 2002; Brasil, 2014.

1.5.2. Quanto ao tipo de doação

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

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

As diferenças entre o Brasil, EUA e Europa no que diz respeito ao Tipo de Doação estão sumarizados no QUADRO 2.

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

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

Fonte: Kasper, 2005; Brasil, 2014.

As características entre o *Source Plasma* e o *Recovered Plasma* são:

a) *Source Plasma*– i) obtido por meio de plasmaférese; ii) frequência de doação é regular; iii) usualmente os doadores são remunerados, podendo ser não remunerados também; iv) os serviços são monitorados pela empresa produtora dos medicamentos hemoderivados; v) o número de doações nos EUA é de 02 (duas) vezes por semana e na Europa 24 vezes no ano e, vi) quarentena em torno de 60 dias conferindo segurança, caso o doador soroconverta, a bolsa é descartada;

b) *Recovered Plasma*– i) obtido por meio de centrifugação do sangue total; ii) frequência de doação é limitada (perda de hemácias); iii) usualmente os doadores são não remunerados; iv) os serviços são monitorados pela autoridade sanitária competente; v) o número de doações é de 3 a 4 vezes no ano e, vi) não é realizada quarentena, pois não há doadores suficientes para suprir a demanda.

1.5.3. Quanto aos testes sorológicos e moleculares empregados na segurança do produto

No que diz respeito aos testes sorológicos realizados nos Serviços de Hemoterapia, destinado a segurança transfusional e preconizados pelos diferentes países, apenas o Brasil utiliza o segundo teste para HIV e 01 teste para detecção da Doença de Chagas (BRASIL, 2014) e somente os EUA realiza ainda, o teste do antígeno p24 do HIV. O Brasil adota os parâmetros da Farmacopéia Européia para o Plasma para Fracionamento, agora com a inserção dos testes para detecção de ácido nucléico (NAT) para HIV e HCV e ainda como teste adicional o teste de detecção de ácido nucléico para HBV (BRASIL, 2014), conforme demonstrado no QUADRO 3.

Quadro 3 – Testes sorológicos e moleculares individuais realizados em unidades de plasma.

Proveniência Da Unidade de Plasma	Testes Sorológicos e Moleculares									
	Anti- HIV- 1/2-O	HIV- NAT	Anti- HTLV- I/II	HBsAg	Anti- HBc	Anti- HCV	Doença de Chagas	Sífilis	Ag p24 do HIV	HCV NAT
Brasil	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim
EUA ³	Sim	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não	Sim
EUA-ARC ⁵	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim
Europa	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Não	Sim

Fonte: Kasper, 2005; Brasil, 2014.

O Quadro 3 evidencia: **a)** o Brasil não realiza a sorologia para antígeno p24 do HIV, mas realiza 2 testes para HIV de diferentes composições antigênicas e 01 teste de detecção de ácido nucléico e, além disso realiza a sorologia para Doença de Chagas porque existem áreas endêmicas no país; **b)** os EUA, os Centros de Coleta exclusivos para Plasma para Fracionamento realizam a sorologia preconizada na Farmacopéia Européia e Organização Mundial de Saúde que são: 01 teste de detecção de antígeno e anticorpo do HIV e HCV, HBsAg, e Sífilis, ainda incluem o teste de TGP (transaminase glutâmico pirúvica) como adicional enquanto que a Cruz Vermelha Americana (American Red Cross) realiza a sorologia semelhante a do Brasil com exceção da inclusão do antígeno p24 do HIV obrigatório, desde 1999. Ainda está em discussão no Congresso americano a inclusão do teste de detecção da Doença de Chagas e é provável que no próximo ano seja obrigatório a realização de mais esta sorologia. Na Europa a sorologia é semelhante à realizada no Brasil.

1.5.4. Quanto a divergência de parâmetros de tempo e temperatura de congelamento

Além das diferenças dos parâmetros acima mencionados, quanto à realização dos testes sorológicos aplicáveis ao PFC e Plasma para Fracionamento, observam-se ainda divergências entre a temperatura de congelamento e teor de Fator VIII quanto aos parâmetros preconizados nos EUA, Europa, WHO e Brasil, conforme evidenciado no QUADROS 4 e 5.

Quadro 4- Plasma Fresco Congelado e Plasma para Fracionamento: Diferenças entre os parâmetros legais na Europa e EUA.

Parâmetros	CE	AABB	Farmacopéia Européia	WHO	FDA
Tempo / temperatura de congelamento	8 horas/ T= -70°C	Não menciona o tempo, apenas a temperatura/ T= -18°C	24 horas/ T= -20°C	24 horas/ T= -20°C ou - 30°C	18 horas / T= -18°C
Teor de Fator VIII	Não menciona	Não menciona	0,7UI/mL	0,7UI/mL	Não menciona

Fonte: CE, 2002; AABB, 2013, FE, 2008; WHO, 2005 e FDA, 2001 e 2012.

Quadro 5- Plasma Fresco Congelado e Plasma para Fracionamento: Diferenças entre os parâmetros legais no Brasil.

Parâmetros	Res. RDC nº 73/2000	Res RDC nº 46/2000	Res. RDC nº 10/2004	Portaria nº 1.353/2011	Res. RDC nº 34/2014
Tempo / temperatura de congelamento	8 horas, não menciona temperatura	8 horas; T= -20°C	8 horas; T= -20 a -30°C	8 horas; T= -20 a -30°C	24 horas; T= -20°C
PFC – Tempo e temperatura de congelamento	Não menciona	Não menciona	Não menciona	8 a 24 horas / T= -30°C	8 horas ou de 8 a 24 horas / não menciona temperatura de congelamento
Teor de Fator VIII	Não menciona	Não menciona	Não menciona	0,7UI/mL	Não menciona

Fonte: Brasil, 2000, 2011 e 2014.

Os Quadros 4 e 5 demonstram que a especificação para Plasma Fresco Congelado e Plasma para Fracionamento tempo e temperatura de congelamento bastante diferenciado entre os *guidelines* dos USA, Europa quando comparados com a legislação nacional, também divergem entre si, buscando com isso, otimizar a recuperação do Fator VIII nas unidades de plasma coletadas.

A fração coagulante – Fator VIII, existente no PFC é primordial para a produção de concentrados de Fator VIII e imprescindível para pacientes portadores de coagulopatias, dentre as quais destaca-se a Hemofilia A (SEGHATCHIAN, 2001). Trata-se de uma patologia hereditária ligada ao cromossomo X, com frequência de 1:10.000 nascimento, causada pela deficiência de Fator VIII, que dificulta a coagulação sangüínea e favorece ao aparecimento de sangramento e hemorragias (SRIVASTAVA, 2005).

1.6. SITUAÇÃO DO PLASMA FRESCO CONGELADO NO BRASIL

Como o PFC produzido nos diferentes Serviços de Hemoterapia, doravante denominado SH, do país é o insumo farmacêutico para a produção de medicamentos hemoderivados e seu uso terapêutico é restrito, o excedente do uso terapêutico, causa acúmulo e transtornos na manutenção da rede frio, pois seu armazenamento é realizado em temperaturas inferiores a -20°C e um custo de aproximadamente 1 milhão de reais por ano (SOARES, 2002). Diante deste fato, por estratégia e iniciativa do Ministério da Saúde, em 2004 por meio da Lei nº 10.972, foi criada a Empresa Brasileira de Hemoderivados e Biotecnologia – HEMOBRÁS com o objetivo precípua de otimizar a utilização do PFC excedente do uso terapêutico, com vistas a autossuficiência na produção de hemoderivados, um sonho brasileiro, daquela considerada a maior empresa de produção de hemoderivados da América Latina, em plena operação a partir de 2014, conforme previsto no *site* da empresa (BRASIL, 2004).

No Brasil, segundo dados do Ministério da Saúde, o Cadastro Nacional de Hemofílicos, conta com cerca de 6.900 pacientes portadores de Hemofilia A e o PFC é o insumo que contém a fração coagulante – Fator VIII imprescindível para a manutenção da saúde dos hemofílicos. Para suprir a medicação totalmente financiada pelo Sistema Único de Saúde (SUS) e indispensável a esses pacientes, o governo federal, por meio de licitação internacional, adquire 100% dos

Concentrados de Fator VIII importados da Europa e USA que segundo informações do Ministério da Saúde, anualmente, é importado cerca de 600.000.000UI de Fator VIII ao valor médio de US\$ 0,20/UI de Fator VIII, totalizando um impacto financeiro de aproximadamente U\$ 120.000.000 para a aquisição desses medicamentos e atendimento aos pacientes hemofílicos.

Ainda segundo Soares 2002, o litro de PFC na cotação internacional está em torno de U\$ 70 a 120,00 e o país vive uma contradição,

..... ao mesmo tempo que estimula a doação voluntária de sangue, ou seja aquela em que o doador doa motivado pelo sentimento de solidariedade humana e pelo exercício da cidadania, está-se propiciando o descarte de milhares de litros de plasma humano por ano (SOARES, 2002).

Estima-se que o Brasil tem anualmente um excedente de PFC em torno de 160.000 litros que podem ser beneficiados a medicamentos hemoderivados (SOARES, 2002). No entanto, este produto fica estocado nos SHs, aguardando decisão governamental, pois o país ainda se encontra em fase de construção e instalação a Empresa Brasileira de Hemoderivados e Biotecnologia – HEMOBRÁS (BRASIL, 2004a).

Em 1999, por iniciativa do governo federal, Projeto REFORSUS, foi realizado estudo de viabilidade do plasma brasileiro excedente da terapia na produção de hemoderivados, evidenciando as possíveis soluções pertinentes para escoamento do PFC (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2000). No entendimento do governo a alternativa mais viável foi o beneficiamento do plasma nacional a medicamentos hemoderivados industrializados, em empresa internacional por meio de licitação, concorrência internacional, possibilitando ao país interromper o ciclo de descarte desta matéria-prima, até que ocorra a implantação a indústria nacional (BRASIL, 1999). A HEMOBRÁS criada pela Lei nº 10.972/04 encontra-se em fase de construção física, instalações de sistemas de água, ar, classificação de áreas produtivas, câmaras-frias, validações de sistemas e processo produtivo e finalmente a produção de hemoderivados. (BRASIL, 2004a).

Com isso, para absorver este importante insumo farmacêutico, atualmente, a empresa LFB – *Laboratoire Français du Fractionnement et des Biotechnologies*/França, vencedora do Pregão Presencial nº 15, ocorrido em junho de 2007, beneficia em torno de 160.000 litros de PFC à medicamentos hemoderivados, como: Albumina Humana, Imunoglobulina Normal Humana, Concentrado de Fator VIII e Concentrado de Fator IX. No contrato licitatório foi previsto que a empresa deveria proceder à avaliação de qualidade dos Serviços de Hemoterapia do país antes de recolher o PFC para ser enviado à França, beneficiado e retornar como produto hemoderivado industrializado. Tal fato ocasionou um grande transtorno e desconforto ao segmento governamental, pois a empresa LFB recusou a recolher o PFC em vários Serviços de Hemoterapia, tendo como motivo, o volume do PFC inferior a 170mL. Na ocasião a legislação preconizava tal volume, temperatura e tempo de congelamento entre outros fatores, comprometendo com isso, o retorno de medicamentos hemoderivados, que teve como consequência o quantitativo inferior ao previsto no contrato licitatório causando com isso, prejuízo aos cofres públicos.

Diante do exposto, para tal empresa operar satisfatória e economicamente é imprescindível à qualificação do PFC como insumo farmacêutico, principalmente quanto a presença de Fator VIII alí recuperado sendo este um dos objetivos deste projeto.

1.7. PFC COMO INSUMO FARMACÊUTICO E OS QUESTIONAMENTOS PERTINENTES

1.7.1. Quanto ao volume das unidades de PFC

Existem divergências em relação ao volume das unidades de PFC conforme demonstrado no QUADRO 6. Um dos questionamentos diz respeito a diferença de volume das unidades PFC e os possíveis prejuízos na produção de hemoderivados.

Quadro 6- Divergências quanto ao volume das unidades de PFC.

	WHO, 1994	Legislação francesa	Res. RDC nº 10/2004	Portaria nº 1.353/2011	Res. RDC nº 34/2014
Volume (mL)	100 a 260	> 150	150 a 200	≥ 150	≥ 150

1.7.2. Quanto ao tempo transcorrido entre a coleta do sangue total até o congelamento das unidades de PFC

Quanto ao procedimento para obtenção das unidades de PFC, o tempo transcorrido entre a coleta de sangue total, o fracionamento a plasma humano, até o congelamento é um ponto crítico de controle importante. Tal fato pode implicar diretamente na perda de Fator VIII como demonstrado no QUADRO 7.

Quadro 7- Divergências quanto ao tempo de espera entre a coleta e o congelamento das unidades de PFC.

	F. Européia; WHO; Res. RDC nº 34/2014	CE; Res. RDC 73/2000; RDC nº 46/2000; RDC nº 10/2004; Port. nº 1.353/2011	FDA, 2005
Tempo	24 horas	8 horas	18 horas

1.7.3. Quanto as condições de armazenamento das unidades de PFC

As condições de congelamento das unidades de PFC constituem outro ponto crítico de controle. A disposição das bolsas plásticas contendo plasma, no interior do equipamento de congelamento, assim como a carga a ser congelada, poderiam ser fatores que implicam na recuperação do Fator VIII. Conceitualmente o PFC deve ser congelado no sentido horizontal com o plasma, líquido uniformemente distribuído ao longo de toda a bolsa. No entanto, nos Serviços de Hemoterapia, normalmente é observado as unidades de PFC congeladas de forma inadequada, com pontos de vácuo no interior da bolsa, ou presença de espuma, sugestivo de intensa manipulação. Estes pontos críticos de controle

ainda não estão especificados na legislação vigente, nem citados na literatura, por se tratar de procedimento de processo produtivo.

1.7.4. Quanto a temperatura de congelamento das unidades de PFC

Outro importante ponto crítico de controle é a temperatura de congelamento, sobre a qual também não há consenso, conforme evidenciado no QUADRO 8 (BRASIL, 2000, 2011, 2014; WHO, 2005).

Quadro 8- Temperatura de Congelamento das unidades de PFC.

	F. europeia; 46/2000; RDC n° 34/2014	RDC n° AABB; FDA	CE	WHO; RDC n° 10/2004	RDC 73/2000	n°
Temperatura	-20°C	- 18°C	-70°C	-20°C a - 30°C	Não menciona	

Entretanto, a legislação e literatura nacional e internacional não informam o tempo do congelamento, apenas citam as diferentes temperaturas. Em 1992, Aberklom e col., trabalhando com PFC demonstraram que o congelamento rápido ou lento não compromete significativamente na recuperação de Fator VIII, porém o tempo de congelamento compromete a recuperação de Fator VIII no PFC (OBERKLOM, 1992).

1.7.5. Quanto a temperatura de acondicionamento das unidades de PFC

Com relação a outro ponto crítico fundamental o FDA, Farmacopéia Européia e a RDC n° 46/00 especifica 20°C negativos como temperatura de acondicionamento do PFC e se exposto a 5°C, tempo inferior ou igual a 72 horas. No Brasil ainda não há consenso quanto à especificação da temperatura e prazo

de validade, conforme demonstrado no QUADRO 9 (BRASIL, 2000, 2004, 2014; FARRUGIA, 2004).

Quadro 9- Temperatura de acondicionamento das unidades de PFC.

	FDA; RDC nº 46/00 e F. Européia	RDC nº 34/2014	Res. RDC nº 10/04
Armazenamento e prazo de validade	-20°C; não especifica prazo de validade	-30°C ou inferior por 24 meses e entre -30° a -20°C por 12 meses.	-30°C ou inferior por 24 meses e entre -30° a -20°C por 12 meses.

O PFC obtido no país apresenta pontos comuns frente à legislação internacional, como a captação e seleção de doadores, qualificação sorológica e imunohematológica, conferindo com isso qualidade e segurança transfusional. Porém, apresenta pontos críticos de controle discordantes, principalmente quanto a sua obtenção que compreende desde a coleta do sangue total, fracionamento e congelamento rápido ou lento do produto até o armazenamento. Dos pontos críticos acima citados, cabe ressaltar o congelamento rápido ou lento do PFC que implica diretamente na recuperação da fração coagulante - Fator VIII, por se tratar de uma proteína lábil (SWÄRD-NILSSON, 2006). Outro fator relevante é conceitual, os Serviços de Hemoterapia no Brasil não são considerados unidades fabris, portanto não passíveis de cumprir os preceitos básicos das Boas Práticas de Fabricação.

2. JUSTIFICATIVA

O PFC é o produto obtido por meio de doação altruísta minuciosamente selecionado, fracionado e acondicionado, o qual se pressupõe rígido controle que está preconizado na legislação vigente, Lei nº 10.205/01, RDC nº 10/04 e Resolução RDC nº 34/14. Tal arcabouço legal constituído de leis, decretos e atos regulatórios emanados dos órgãos e entidades competentes têm por objetivo aspectos relacionados com a prevenção de doenças, atividades de produção e comercialização de produtos e bens sujeitos, por força da lei, ao sistema de vigilância sanitária (BRASIL, 2001, 2004, 2014; COSTA, 1999).

O Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS), unidade pertencente à Fundação Oswaldo Cruz / RJ, tem como missão contribuir para a promoção e recuperação da saúde e prevenção de doenças, atuando como referência para as questões científicas e tecnológicas relativas ao controle de qualidade de produtos, ambientes e serviços vinculados à Vigilância Sanitária. Vigilância Sanitária conceituado 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 à saúde, incluindo o controle de bens de consumo, compreendidas todas as etapas e processos, da produção ao consumo e ao controle da prestação de serviços que se relacionam direta ou indiretamente com a saúde* (BRASIL, 1990).

Comumente, as práticas de vigilância sanitária integram um conjunto de ações que têm por objetivo a prevenção de doenças e seus agravos, além da proteção e promoção da saúde da população visando, principalmente, o controle sanitário de riscos. Cabe à vigilância sanitária avaliar, gerenciar e comunicar riscos reais e potenciais referentes a produtos, serviços e tecnologias relacionadas com a saúde humana (COSTA, 1999).

Dentre as competências elencadas na Lei nº 9.782/99, que cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, destacam-se dentre outros instrumentos controle, o monitoramento de produtos pós-comercialização (BRASIL, 1999).

O monitoramento, focado no acompanhamento e avaliação, integra as atividades de serviços e laboratórios buscando identificar riscos iminentes de

agravos bem como garantir a qualidade de produtos, serviços e ambientes que requerem acompanhamento contínuo (WALDMAN, 1991). Monitoramento entendido como uma ação contínua de acompanhamento de processos, produtos e resultados de qualquer atividade, tem caráter técnico-político devendo estar condizente com as diretrizes e necessidades institucionais, assim como a coleta sistemática de informações, a concepção e a caracterização dos indicadores a serem elaborados conjuntamente com os setores que utilizarão a informação, para antecipar a necessidade de eventual intervenção (ELIAS et al, 2006).

O PFC como insumo farmacêutico, produto de alto risco destinado à saúde humana, tem seu processo de obtenção iniciado na rigorosa seleção dos doadores, fracionamento, congelamento rápido ou lento, armazenamento e distribuição necessitando de regras definidas, validadas e harmonizadas para o seu constante monitoramento. Tal monitoramento é, portanto fundamental como instrumento da Vigilância Sanitária para acompanhamento, avaliação e controle de produtos sob seu regime (SAID, 2004 apud ROUQUAYROL, 2003).

Desta forma, este trabalho propõe estudar os aspectos mais relevantes relativos à obtenção e qualidade do PFC, como insumo farmacêutico para a produção de hemoderivados, em especial o Fator VIII e assim contribuir para o seu aproveitamento seguro e eficaz, servindo assim de instrumento de avaliação da Vigilância Sanitária entendida como um conjunto de medidas adotadas pelas sociedades, ao longo do tempo, visando impedir ou diminuir os agravos à saúde da população (BRASIL, 1990).

3. OBJETIVO GERAL

Criar, implementar e avaliar um instrumento para monitoramento da produção e controle da qualidade do PFC, uma ação de Vigilância Sanitária segundo os preceitos das Boas Práticas de Fabricação, em Serviços de Hemoterapia instalados no país, bem como analisar o PFC coletado a fim de avaliar a recuperação de Fator VIII deste insumo farmacêutico utilizado na produção de medicamentos hemoderivados.

3.1. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

3.1.1. Traçar um perfil do processo de produção do PFC nos diferentes Serviços de Hemoterapia (SHs) do país.

3.1.2. Averiguar o volume do PFC produzido nos diferentes Serviços de Hemoterapia do país em cumprimento a legislação vigente.

3.1.3. Estimar o tempo de espera entre a coleta, fracionamento até o congelamento do PFC e, propor harmonização deste tempo, se aplicável.

3.1.4. Avaliar a temperatura de congelamento do PFC de forma a otimizar a recuperação do Fator VIII.

3.1.5. Demonstrar a temperatura de acondicionamento do PFC a fim de corroborar o prazo de validade do produto.

4. METODOLOGIA

4.1. OS SERVIÇOS DE HEMOTERAPIA – IDENTIFICAÇÃO E ABRANGÊNCIA

Para selecionar os Serviços de Hemoterapia foram utilizadas 02 fontes distintas de pesquisa: **a)** a primeira fonte, o sistema eletrônico HEMOCAD, trata-se do cadastro dos SHs disponível no *site* da Agência Nacional de Vigilância Sanitária- ANVISA do Ministério da Saúde, criado em 2001; **b)** a segunda fonte foi solicitada a Gerência de Sangue e Componentes (GESAC) da Gerência Geral de Sangue Tecidos e Órgãos (GGSTO) da ANVISA. Ao ter acesso a estas 02 relações contendo os SH distribuídos em todo o país foi constatado que a visita para coleta de unidades de PFC envolvia um alto custo e não havia fomento para efetuar esta coleta.

Com a finalidade de buscar parceria e financiamento para a execução do projeto, este foi apresentado a diretoria da ANVISA conforme o demonstrado no Ofício nº 1.673/2010 (APÊNDICE A). Na ocasião, a ANVISA manifestou-se favorável em fomentar este projeto com a condição de ser inserido em um projeto que envolvesse o monitoramento de produtos pós-comercialização, uma das competências da ANVISA, ainda em construção. E ficou decidido que a classe de produtos que seriam monitorados pós comercialização seria os Produtos para a Saúde destinados aos SHs, pois abrangem: equipamentos, materiais médicos, kits para diagnóstico e reagentes imunohematológicos.

4.2. ELABORAÇÃO DO PROJETO DESTINADO AO MONITORAMENTO DE PRODUTOS PARA A SAÚDE UTILIZADOS NOS SERVIÇOS DE HEMOTERAPIA

Diante da manifestação favorável da ANVISA em fomentar este projeto foi iniciada a inserção do escopo, a análise das unidades de PFC quanto ao teor de Fator VIII, coletadas durante as visitas aos SHs, um novo projeto destinado ao monitoramento de produtos para a saúde pós-comercialização.

Na ocasião, o fomento à pesquisa, ainda era algo incipiente na estrutura organizacional da ANVISA que necessitava se organizar e buscar legalmente um organismo para repasse de verbas e com isso, impulsionar o trabalho em outros segmentos do conhecimento, como por exemplo, as universidades. Por fim, o

organismo eleito para esta execução foi o Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento (PNUD), por parte da ANVISA. Pelo INCQS, a parceria com a ANVISA para fomento de projetos também merece destaque, sendo eleita a Fundação para o Desenvolvimento Científico e Tecnológico em Saúde (FIOTEC), a fim de administrar os repasses e execução financeira do projeto.

Após a conclusão desta etapa, o projeto deveria ser elaborado de acordo com a especificação e interesse do PNUD, cuja proposta é baseada no repasse de verbas e realizada por produtos propostos e financeiramente custeados no escopo do projeto.

Com isso, de janeiro de 2011 a julho de 2013, foi elaborado, contextualizado e orçamentado o projeto: *Monitoramento de Produtos Pós Comercialização de Interesse em Serviços de Hemoterapia*, (APÊNDICE B) no qual ampara projeto de doutorado em pauta. Logo, a partir deste momento, os 02 projetos se fundem, pois foi publicado no Diário Oficial da União nº 147 de 01 de agosto de 2013 a autorização para execução do projeto celebrado entre as partes: ANVISA, INCQS, PNUD e FIOTEC (ANEXO A).

Para atender as exigências, tanto da ANVISA quanto do PNUD, o financiamento do Projeto de Monitoramento foi estimado em 12 produtos distintos e, cada produto orçamentado a sua execução. Entretanto, para ter acesso ao repasse de verbas foi necessário elaborar e apresentar a ANVISA e ao PNUD, 04 produtos descritos abaixo:

a) Produto 1- trata-se de um pacote de produtos contendo:

1.1. Instrumento de Trabalho ou questionário;

1.2. Relação de 200 SHs em todo o país e com a inserção de serviços localizados em Faixa de Fronteira;

1.3. Carta Convite emitida pela Gerência Geral de Tecnologia e Produtos para a Saúde (GGTPS) da ANVISA;

1.4. Metodologia e logística para executar as visitas.

b) Produto 2- Pré-teste do Instrumento de Trabalho ou Questionário;

- c) Produto 3- Treinamento dos Pesquisadores;
- d) Produto 4- Visitas técnicas a 127 SH distribuídos nas regiões Centro Oeste, Nordeste, Norte e Sul- este produto foi autorizado a ser fracionado em 2 ou mais subprodutos, portanto foi entregue até a presente data apenas um dos subprodutos , Produto 4-1, que correspondeu a 38% do Produto 4. Com a entrega dos produtos à Anvisa foram creditados os valores referentes previamente orçamentados.

4.2.1. Abrangência, seleção e distribuição dos Serviços de Hemoterapia

4.2.1.1. *Abrangência e seleção dos SHs*

A relação dos SHs foi elaborada a partir de 02 fontes distintas: **a)** a listagem de SHs encaminhada pela Gerência Geral de Sangue e Componentes-GESAC da Gerência Geral de Sangue, Tecidos e Órgãos- GGSTO que contemplava 150 Serviços inseridos no HEMOCAD (Cadastro de Serviços de Hemoterapia) e destacados pela GESAC por serem qualificados pela HEMOBRÁS como fornecedores de PFC para a produção de hemoderivados; **b)** relação dos SHs do HEMOCAD que na ocasião, contava com aproximadamente 2.351 Serviços distribuídos em todo o país, abrangendo os seguintes tipos de serviços: Hemocentro Coordenador (HC), Banco de Sangue (BS) privado e privado conveniado ao SUS, Hemocentro Regional (HR), Hemonúcleo (HN), Unidade de Coleta e Transfusão (UCT) e Agência Transfusional (AT).

Vale ressaltar que o país conta com 27 estados distribuídos em 05 macrorregiões:

a) Centro Oeste- conta com 04 estados: Distrito Federal, Goiás, Mato Grosso e Mato Grosso do Sul;

b) Nordeste- 09 estados: Alagoas, Bahia, Ceará, Maranhão, Paraíba, Pernambuco, Piauí, Rio Grande do Norte e Sergipe;

c) Norte- com 07 estados: Acre, Amapá, Amazonas, Pará, Rondônia, Roraima e Tocantins;

d) Sudeste- 04 estados: Espírito Santo, Minas Gerais, Rio de Janeiro e São Paulo e,

e) Sul- com 03 estados- Paraná, Rio Grande do Sul e Santa Catarina (PEITER, 2005).

Conforme previsto no projeto a amostragem deveria contemplar 200 SHs incluindo os serviços localizados em Municípios de Faixa de Fronteira, entendida como: o espaço territorial de 150 km, paralelo à linha divisória terrestre brasileira, normatizada pela Constituição Federal (CONFEDERAÇÃO NACIONAL DOS MUNICÍPIOS, 2008).

A Faixa de Fronteira não foi uma criação da Constituição vigente, senão um processo histórico que teve como base a preocupação do estado com a segurança territorial já no período pré-republicano. Sob o governo de Dom Pedro II, a medida estabelecida era de dez léguas ou 66 quilômetros e a partir daí, a extensão da Faixa de Fronteira foi sendo alterada, primeiramente para 100 e depois para 150 quilômetros nos anos 1930, permanecendo até hoje.

Atualmente, a principal legislação da Faixa de Fronteira decorre do período do governo militar de 1979, promulgada pela Lei nº 6634, mas desde o Segundo Império existe o espaço territorial de segurança paralelo à linha de fronteira (CONFEDERAÇÃO NACIONAL DOS MUNICÍPIOS, 2008).

A região brasileira conhecida como Faixa de Fronteira é formada, por uma área de 150 quilômetros de largura ao longo dos 15.719 quilômetros, aproximadamente 27,6% do território nacional, que faz divisa com 10 estados a saber: Amapá; Roraima, Amazonas, Acre, Rondônia, Mato Grosso, Mato Grosso do Sul, Paraná, Santa Catarina e Rio Grande do Sul. Abrange 588 municípios de fronteira, destacando ainda três capitais estaduais: Boa Vista-RR, Rio Branco-AC e Porto Velho-RO, todas situadas no segmento Amazônico da Fronteira, além de 27 pares de cidades (Cidades Gêmeas) onde é maior a integração das populações fronteiriças (PEITER, 2005), com uma população de

aproximadamente 10 milhões de habitantes (MACHADO, 2005). Importante ressaltar ainda, que o Brasil faz limite com 10 países da América do Sul, a saber: Guiana Francesa, Suriname e Guiana, Venezuela, Colômbia, Peru, Bolívia, Paraguai, Argentina e Uruguai, à exceção do Chile e do Equador, ficando clara a posição estratégica dessa região no continente (PEITER, 2005).

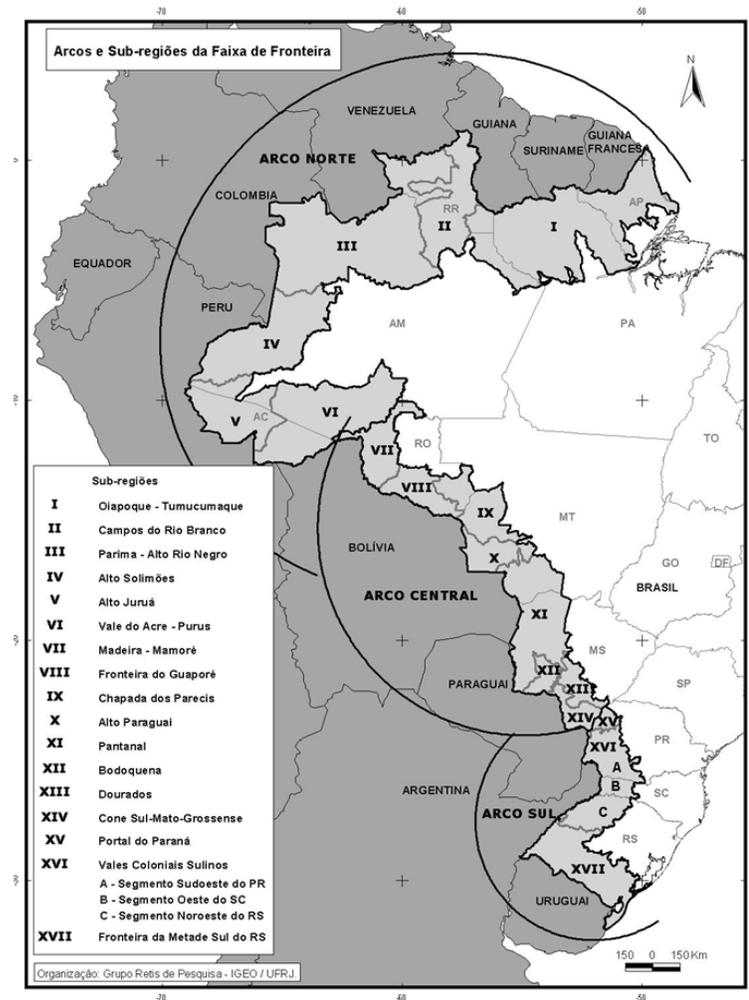
O Governo Federal estabelece áreas de planejamento a partir da Proposta de Reestruturação do Programa de Desenvolvimento da Faixa de Fronteira (PDFF) que definiu o conceito de Arcos – Norte, Central e Sul, elaborada pelo Grupo Rettis da Universidade Federal do Rio de Janeiro em documento do Ministério da Integração Nacional (SEMAC, 2009). Desta forma, as áreas foram divididas em 03 arcos:

a) Arco Norte- abriga os municípios da Faixa de Fronteira do Estado do Amapá- 08 municípios, Pará- 05, Roraima- 15, Amazonas- 21 e Acre- 22, totalizando 71 municípios;

b) Arco Central- compreende os municípios de fronteira do Estado de Rondônia- 27, Mato Grosso- 28 e Mato Grosso do Sul- 44, total de 99 municípios;

c) Arco Sul- compreende os municípios de fronteira com o Estado do Paraná- 139, Santa Catarina- 82 e Rio Grande do Sul- 197, total de 418 municípios. A Figura 5 demonstra os Arcos e as Sub-regiões da Faixa de Fronteira.

Figura 5- Arcos e as Sub-regiões da Faixa de Fronteira.



Fonte: MS, 2005.

4.2.1.2. Abrangência dos SHs

Para efeito deste trabalho foram destacados do HEMOCAD, 574 Serviços distribuídos nos 27 estados da federação, que executam as atividades inerentes ao Ciclo do Doador e do Sangue, como Hemocentro Coordenador (HC), Bancos de Sangue (BS- serviços privados e/privados conveniados ao SUS), Hemocentros Regionais (HR), Hemonúcleos (HN) e Unidade de Coleta e Transfusão (UCT),

portanto foram excluídos as agências transfusionais pois apenas executam o ato transfusional. Os 1.777 estabelecimentos excedentes correspondem a Unidades ou Posto de Coleta, serviços que apenas coletam o sangue e encaminham para o estabelecimento de maior complexidade e Agências Transfusionais, serviços dedicados a assistência, ou seja, apenas recebem o hemocomponente e procedem a transfusão, não havendo nesses estabelecimentos a atividade de cadastro, coleta e fracionamento do sangue coletado (BRASIL, 2001).

4.2.1.3. Seleção e distribuição dos Serviços de Hemoterapia no país

Os Serviços de Hemoterapia foram distribuídos e selecionados conforme as 05 macrorregiões do país, descritas no cadastro do HEMOCAD: Centro Oeste; Nordeste, Norte, Sudeste e Sul. De acordo com o tipo do Serviço, o cadastro HEMOCAD demonstrou 574 Serviços de interesse no estudo e foram selecionados 200 serviços de acordo com seu tipo, assim distribuídos:

a) HC- 01 estabelecimento para cada estado da federação;

b) HR, HN e UCT que foram assim distribuídos: Centro Oeste- 64, Nordeste- 70, Norte- 79, Sudeste- 229 e Sul- 132 e, deste quantitativo, 200 Serviços foram selecionados abrigando os Serviços localizados na Faixa de Fronteira. Esta relação foi selecionada de forma randomizada, com a preocupação de manter uma analogia equilibrada entre as 05 macrorregiões, apesar das suas diferenças populacionais e socioeconômicas.

As visitas foram realizadas em todas as macrorregiões do país, no entanto 03 estados não estão representados neste estudo, são eles: Acre, São Paulo e Santa Catarina. O estado do Acre no início deste ano passou um período de muitas chuvas e enchentes e por precaução, não foram realizadas as visitas. Quanto ao estado de São Paulo em virtude da Copa do Mundo, o Ministério da Saúde realizou um Plano de Contingências que as VISAs deveriam atender, portanto impossibilitando as visitas. Quanto ao estado de Santa Catarina, de acordo com o procedimento adotado, foi formalizado o contato prévio às visitas, foi confirmado pela VISA estadual e 02 pesquisadores foram recebidos pela VISA

estadual. Entretanto, a VISA estadual não comunicou esta visita, a VISA municipal, causando um desconforto e com isso, a missão foi abortada.

Em resumo, para efeito deste trabalho foram selecionados 72 SHs distribuídos nas 5 macrorregiões: Centro Oeste, Nordeste, Norte, Sudeste e Sul baseado principalmente na confirmação da disponibilidade de cada estado em participar da visita, conforme demonstrado na TABELA 1. A TABELA 2 apresenta a distribuição dos SHs por tipo de serviço localizados nas macrorregiões.

Tabela 1- Distribuição dos SHs por macrorregião.

	Centro Oeste	Nordeste	Norte	Sudeste	Sul
MACRORREGIÃO	17	20	12	11	12

Fonte: Ish/incqs, 2014.

A Tabela 1 demonstra a distribuição dos Serviços de Hemoterapia nas macrorregiões do país. A região melhor representada é o Nordeste com 20 serviços, seguido pelo Centro Oeste com 17 serviços, Norte e Sul com 12 serviços e finalmente o Sudeste com 11 serviços.

Tabela 2- Distribuição dos tipos de SHs por macrorregião.

TIPOS DE SERVIÇOS DE HEMOTERAPIA						
MACRORREGIÃO	BS	HC	HR	HN	UCT	TOTAL
CENTRO OESTE	07	04	04	02	-	17
NORDESTE	-	06	01	02	03	12
NORTE	06	08	04	01	01	20
SUDESTE	05	03	01	02	-	11
SUL	06	02	03	-	01	12
TOTAL	24	23	13	07	05	72

Fonte: Ish/incqs, 2014.

A Tabela 2 demonstra a seleção e distribuição dos diferentes tipos de Serviços de Hemoterapia nas macrorregiões do país. Nessa amostragem o Banco de Sangue (BS) contou com 24 serviços, representando o maior número, incluindo os serviços privados, conveniados ao SUS e filantrópicos, seguido pelos Hemocentros Coordenadores ((HC) com 23 serviços, como há 01 HC por estado, isso demonstra que 04 estados não estão representados nessa amostragem, são eles: Ceará, São Paulo, Acre e Santa Catarina. Os Hemocentros Regionais (HR) estão representados com 13 serviços, os Hemonúcleos (HN) com 07 serviços e as Unidades de Coleta e Transfusão (UCT) contando com 05 serviços.

4.2.2. ELABORAÇÃO E PRÉ-TESTE DO INSTRUMENTO DE TRABALHO - QUESTIONÁRIO DESTINADO À COLETA DE DADOS NOS SERVIÇOS DE HEMOTERAPIA

O Instrumento de Trabalho/Questionário foi elaborado na perspectiva de cada produto utilizado nos diferentes setores do Serviço de Hemoterapia, contendo perguntas e/ou assertivas com intuito de maior abrangência nos diferentes serviços.

Cabe destacar ainda que tal questionário foi construído segundo os critérios de qualidade de Donabedian, (SILVA & FORMIGLI, 1994) com isso contemplou perguntas e/ou assertivas relativas a estrutura, processos de trabalho e resultados, a fim de demonstrar um perfil refinado do Serviço sob o olhar dos produtos para a saúde utilizados naquele local. Os itens do questionário foram distribuídos de acordo com o Ciclo do Doador e do Sangue com foco diferentes em relação aos hemocomponentes produzidos, instrumentos e processos de trabalho dentre eles, o fracionamento do PFC.

Para elaborar o questionário foi utilizado como referência a RDC nº 57/10, atualmente substituída pela RDC nº 34/2014 e a Portaria nº 1.353/2011 bem como as manifestações e contribuições encaminhadas por duas Gerências da ANVISA – GESAC/GGSTO e GEVIT/GMAT/ GGTPS. Trata-se de um questionário, elaborado em tabela *Excel* v. 2013, abrangendo 09 itens preenchidos manualmente, no momento da visita ao Serviço com um **X** para: **SIM**- corresponde informação

positiva; **NÃO**- para informação negativa; **NÃO SE APLICA**- para os casos do questionamento não aplicáveis ao cenário do Serviço avaliado; além de espaço reservado para algumas respostas discursivas.

Conforme disposto na legislação pertinente, o questionário foi elaborado de acordo com as atividades desenvolvidas no Fluxo do Doador e do Sangue, atividades empíricas com a finalidade de obter sangue total por meio de doações altruístas. O questionário foi constituído por 33 páginas impressas frente e verso, contemplando as atividades do Ciclo do Doador referente a: **a)** Recepção e Cadastro dos Candidatos à Doação; **b)** Triagem Clínica e Hematológica; **c)** Coleta de Sangue e Lanche do Doador que após esta refeição está dispensado deste ato humanitário e filantrópico e do Sangue referente as atividades: **d)** Fracionamento do Sangue em diferentes Hemocomponentes; **e)** Controle da Qualidade de Hemocomponentes; **f)** Triagem Sorológica; **g)** Triagem Imunohematológica; **h)** Acondicionamento de Hemocomponentes e **i)** Distribuição de Hemocomponentes (BRASIL, 2011). Fazendo parte das atividades acima descritas, os seguintes processos de trabalho:

1. Informações Gerais- 93 assertivas contemplando informações gerais sobre o Serviço visitado quanto: estrutura física, atividades realizadas, produtividade, RH, tratamento de reclamações, sistema eletrônico utilizado, aquisição de produtos, notificação, tratamento de reclamações, índice de satisfação dos clientes e almoxarifado;
2. Recepção, Cadastro de Doadores, Triagem Clínica e Hematológica- 77 assertivas/perguntas referentes aos processos de trabalhos ali executados enfocando produtos, equipamentos e reagentes, como: tipo e abrangência do sistema informatizado, hemoglobinômetro, centrífuga de microhematócrito, capilares de microhematócrito, solução de sulfato de cobre, esfignomanômetro, termômetro clínico, balança clínica e queixas técnicas quanto aos equipamentos e reagentes;
3. Coleta de Sangue- 93 assertivas/perguntas quanto á estrutura, o ambiente e produtos: abrangência, interfaciamento e vínculo do sistema informatizado, cadeiras de doação, bolsas plásticas para coleta de sangue, tubos para coleta de

amostras; luvas descartáveis, homogeneizadores, alicates de ordenha, seladores manuais, bandejas resfriadas, equipamento de aférese, kits para aférese, carrinho de primeiros socorros e queixas técnicas quanto aos equipamentos e reagentes;

4. Fracionamento do Sangue- 96 assertivas/perguntas, quanto a estrutura, ambiente e produtos: ordenamento na instalação dos equipamentos- centrífugas refrigeradas, extratores de plasma manual ou automatizado, refrigeradores, freezers de diferentes temperaturas, abrangência, interfaciamento e vínculo do sistema informatizado, filtros de leucorredução, agitador de plaquetas, cabine de segurança biológica, equipamento de conexão estéril, seladores, queixas técnicas quanto aos equipamentos e reagentes e fracionamento do PFC;

5. Laboratório de Sorologia- 213 assertivas/perguntas quanto a estrutura, ambiente e produtos: abrangência, interfaciamento e vínculo do sistema informatizado, pipetador automático, pipetas monocanal, pipetas multicanal, repetidoras, refrigeradores, freezers, incubadora de microplacas, lavadora de microplacas, leitora de microplacas, equipamentos conjugados (pipetador, incubadora, lavadora e leitora), equipamentos ELISA/Quimioluminescência, microscópio ótico, microscópio de imunofluorescência, banho maria, conjuntos de diagnóstico de uso *in vitro* para detecção dos diferentes marcadores sorológicos como: HIV, HTLV, Hepatite B e C, Doença de Chagas e Sífilis, cabine de segurança biológica, equipamento para extração de DNA/RNA, termociclador, detector, equipamento conjugado para extração e detecção de DNA/RNA, testes de amplificação de ácidos nucleicos, testes confirmatórios para os marcadores citados e queixas técnicas quanto aos equipamentos e reagentes;

6. Laboratório de Imunohematologia do Doador- 155 assertivas/perguntas quanto a estrutura, ambiente e produtos: abrangência, interfaciamento e vínculo do sistema informatizado, centrífuga de tubos, banho-maria, centrífugas e incubadora de microplacas, centrífuga e incubadora de cartões de gel teste, equipamento para classificação ABO/Rh automatizado, pipetas monocanal, pipetas multicanal, repetidoras, refrigeradores, cabine de segurança biológica, diferentes antissoros,

suspensão de hemácias, soluções auxiliares, diferentes suportes de testes e queixas técnicas quanto aos equipamentos e reagentes.

7. Laboratório de Imunohematologia do Receptor- 147 assertivas/perguntas quanto a estrutura, ambiente e produtos: abrangência, interfaciamento e vínculo do sistema informatizado, centrífuga de tubos, banho-maria, centrífugas de microplacas, incubadora de microplacas, centrífuga de cartões de gel teste, incubadora de cartões de gel teste, equipamento para classificação ABO/Rh automatizado, pipetas monocanal, pipetas multicanal, repetidoras, refrigeradores, cabine de segurança biológica, diferentes antissoros, suspensão de hemácias, soluções auxiliares, diferentes suportes de testes e queixas técnicas quanto aos equipamentos e reagentes.

8. Laboratório de Controle da Qualidade- 73 assertivas/perguntas quanto a estrutura, ambiente e produtos: abrangência, interfaciamento e vínculo do sistema informatizado, contador de células hematológicas, refrigeradores, pipetas monocanal, coagulômetro, cabine de segurança biológica, soluções utilizadas para dosagem de fatores de coagulação e contagem de células residuais e queixas técnicas quanto aos equipamentos e reagentes.

9. Acondicionamento e Distribuição de Hemocomponentes- 28 assertivas/perguntas quanto a estrutura, ambiente e produtos: abrangência, interfaciamento e vínculo do sistema informatizado, refrigeradores, freezers, caixas para transporte de hemocomponentes e queixas técnicas quanto aos equipamentos e reagentes.

O questionário foi elaborado na perspectiva de atender a todos os SHs, porém para efeito deste trabalho foi considerado os Fluxos de do Doador e do Sangue nas seguintes atividades: **a)** Recepção e Cadastro dos Candidatos à Doação; **b)** Coleta de Sangue; **c)** Fracionamento de Hemocomponentes; e **d)** Controle de Qualidade de Hemocomponentes.

4.2.2.1. Pré-teste do Instrumento de Trabalho/Questionário

O pré-teste do questionário foi realizado por 05 (cinco) pesquisadores habilitados, com conhecimento adquirido em treinamento e certificação na fiscalização em Serviços de Hemoterapia e devidamente orientados objetivando a avaliação das perguntas e assertivas nos diferentes tópicos abordados.

Nesta ocasião alguns conceitos foram revisados, principalmente quanto aos Indicadores que possuem diferenças de abordagens e definições como: Indicador- é uma unidade de medida de uma atividade, com a qual se está relacionado ou, ainda, uma medida quantitativa que pode ser usada como um guia para monitorar e avaliar a qualidade de produtos, as atividades dos serviços de suporte e pode ser uma taxa ou coeficiente, um índice, um número absoluto ou um fato (BITTAR, 2001).

O pré-teste do questionário os pesquisadores sugeriram os seguintes ajustes e revisão no instrumento, visando otimização da sua avaliação qualitativa. Após a revisão e ajustes, o questionário foi alterado para:

i) Informações Gerais- de 93 assertivas/perguntas foi reduzido para 80 assertivas. De acordo com o pré-teste foram excluídas e revisadas algumas assertivas do item Processos de Trabalho, assim como inserido um novo item Equipamentos e Serviços referente a: **a)** Assistência Técnica; **b)** Manutenção Preventiva; **c)** Manutenção Corretiva e; **d)** Calibração de Equipamentos de todos os equipamentos do Serviço de Hemoterapia. Tais assertivas/perguntas inicialmente foram alocadas em cada equipamento distribuído nos diferentes setores do Serviço de Hemoterapia, dificultando o preenchimento do questionário no ato da visita. Além disso, tais processos de trabalho estão inseridos no Setor de Administração do Serviço de Hemoterapia, acarretando com isso uma redução dos itens do instrumento.

ii) Coleta de Sangue- das 93 assertivas/perguntas iniciais foram reduzidas para 64 assertivas e incluídos os itens referentes a Bolsa Plástica para Coleta de Sangue

e Tubos de Amostra assim como a informação do número de registro da ANVISA nos produtos utilizados;

iii) Fracionamento do Sangue- das 96 assertivas/perguntas iniciais foram reduzidas para 46 assertivas foi incluído um item referente aos seladores e separado o item referente ao Fracionamento do PFC;

iv) Laboratório de Controle da Qualidade- as 73 assertivas/perguntas foram reduzidas para 52 assertivas e incluído o número de registro na ANVISA. Cópia de parte do questionário demonstrada no APÊNDICE D.

4.3. EXECUÇÃO DAS VISITAS AOS DIFERENTES SHs DO PAÍS

Para efetuar as visitas foram necessários estabelecer as seguintes etapas:

4.3.1. Ofício encaminhado às Vigilâncias Sanitárias- VISAs de todo o país

Para a execução das visitas aos diferentes SHs do país, foi elaborado ofício destinado às Vigilâncias Sanitárias de todos os estados do país, referente ao convite para a participação e colaboração neste projeto institucional, assinado e encaminhado pelo Gerente Geral de Tecnologia e Produtos para a Saúde-GGTPS da ANVISA datado de 09 de agosto de 2013. Tal ofício apresenta resumidamente o projeto e relaciona a proposta dos Serviços de Hemoterapia selecionados em cada estado da federação, porém não definido o período de execução das visitas (ANEXO B).

4.3.2. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Foi elaborado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido a ser apresentado aos Serviços de Hemoterapia, no ato da visita, observando qualquer dúvida quanto a execução e finalidade do projeto, bem como a obtenção do consentimento e autorização do Serviço, para preenchimento do questionário,

realização de fotografias dos equipamentos e produtos para saúde ali utilizados além da coleta de 05 (cinco) unidades de PFC de cada serviço visitado para análise do teor de Fator VIII (APÊNDICE C).

4.3.3. Submissão do projeto de doutorado ao Comitê de Ética em Pesquisa

Concomitantemente, o projeto foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa, por se tratar de projeto que envolve a coleta de 05 (cinco) unidades de Plasma Fresco Congelado excedente do uso terapêutico e armazenado nos Serviços de Hemoterapia. O Parecer nº 198.914 foi favorável a execução do projeto (ANEXO C).

4.3.4. Capacitação e treinamento de pesquisadores para participar das visitas técnicas aos SHs do país

De posse do questionário previamente testado a próxima etapa foi a realização do treinamento de pesquisadores nas diferentes dependências dos Serviços de Hemoterapia, por isso foi realizada a Oficina para Treinamento dos Pesquisadores em 02 etapas- uma no INCQS, destinadas aos pesquisadores no Instituto e outra na GGTPS/ANVISA. Estas Oficinas propiciaram o treinamento de 20 pesquisadores para atuarem nas visitas técnicas aos SHs.

Além disso, também foi elaborado o Manual do Pesquisador com a finalidade de dirimir dúvidas contendo informações pertinentes a execução do projeto bem como o comportamento dos respectivos pesquisadores (APÊNDICE E).

4.3.5. Visitas técnicas realizadas pelos pesquisadores

As visitas técnicas foram executas de acordo com seguinte sequência:

a) O LSH encaminhou a VISA local um Ofício convite propondo a agenda para a visita geralmente de 02 serviços por semana e, a cópia deste ofício também foi enviada aos respectivos pesquisadores;

b) Antes da viagem o pesquisador recebeu os seguintes instrumentos para realizar a visita:

- i)** questionário;
- ii)** Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE);
- iii)** Manual do pesquisador;
- iii)** Resumo do projeto;
- iv)** Caixa de isopor;
- v)** Luvas descartáveis;
- vi)** Sacos plásticos com fecho hermético;
- vii)** Gelo reciclável;

c) Foram providenciadas as passagens aéreas atentando para o seus valores como também para o retorno dos pesquisadores, que foi feito pelas empresas TAM e GOL, pois são as únicas, com autorização da ANAC para transportar material biológico;

d) É feito o contato com as VISAs principalmente para obter a informação do profissional que iria acompanhar a visita técnica e coletar as amostras de PFC para análise;

e) Os 02 pesquisadores percorreram todos os setores dos SHs registrando as informações constantes no questionário, bem como fotografando os equipamentos, materiais utilizados e alguns processos de trabalho;

f) As amostras foram coletadas pelos profissionais da VISA local que no ato da coleta preencheram o Termo de Coleta de Amostras com as informações constantes na rotulagem das bolsas. As bolsas foram acondicionadas nas caixas e ficaram nos freezers do Serviço até o momento do retorno dos pesquisadores;

g) Enquanto os pesquisadores estavam no campo, o pessoal que ficava no laboratório, para dar suporte para qualquer eventualidade, se necessário;

h) Os pesquisadores quando retornaram, acondicionaram as amostras de PFC coletadas em freezer a -30°C e entregaram no laboratório o TCLE e o questionário preenchidos.

De dezembro de 2013 a maio de 2014 foram visitados 72 SHs, cobrindo todas as macrorregiões do país.

4.3.6. Coleta, Acondicionamento e Transporte das Unidades de PFC para Análise de PFC do Teor de Fator VIII

A coleta das 05 amostras de PFC foi realizada pelos pesquisadores acompanhada pelos profissionais da VISA local envolvendo o preenchimento do Termo de Coleta de Amostra ou documento similar, evidenciando tratar-se de Material Biológico Isento de Contaminação. As amostras foram acondicionadas individualmente em sacos plásticos munidos de fecho hermético e acondicionadas em caixas de isopor, material totalmente isolante além, de gelo reciclável visando a manutenção das amostras, devidamente congeladas, durante todo o transporte independente do trajeto. Este procedimento está em fase de mudança, pela ANVISA, de acordo com a Portaria Conjunta ANVISA/SAS nº 370 de 07.05.2014 que Dispõe sobre o Regulamento Técnico-Sanitário para o transporte de sangue e componentes. Este Regulamento preconiza o acondicionamento das amostras biológicas em caixas de material rígido, munidas com alça. As caixas de isopor, embora de material não rígido são bons isolantes e as amostras mantiveram-se congeladas durante todo o transporte o seu recebimento no INCQS.

No caso do transporte das amostras, na ocasião, esta atividade foi exaustivamente discutida e analisada frente a legislação pertinente: **a)** Regulamento Brasileiro da Aviação Civil- RBAC nº 175- Transporte de Artigos Perigosos em Aeronaves Civis; **b)** DOC 9284-NA/905- *Organización de Aviación Civil Internacional- Instrucciones Técnicas para el Transporte sin Riesgos de Marcancías Peligrosas* por via aérea; **c)** IAC 153-1001- Normas para o Transporte de Artigos Perigosos em Aeronaves Civis – Instrução de Aviação Civil; **d)** Guia do Passageiro- Publicação da Empresa Brasileira de Infraestrutura Aeroportuária

(INFRAERO); **e)** RBHA 91- Regras Gerais de Operação para Aeronaves Civis; **f)** RBHA 121- Requisitos Operacionais: Operações Domésticas de Bandeira e Suplementares.

Entretanto, o transporte de amostras em aeronaves civis não é uma das tarefas mais fáceis, pois o pessoal que trabalha em terra, oriundo das companhias aéreas, desconhece os dispositivos legais para transporte de materiais biológicos, causando inúmeros transtornos. Somado a isso, apenas 02 empresas aéreas são autorizadas pela ANAC- Agência Nacional de Aviação Civil a transportar amostras biológicas, a empresa GOL e a TAM, sendo portanto, transportadas como bagagem acompanhada. Em resumo, foram coletadas, acondicionadas e transportadas 351 bolsas plásticas contendo PFC coletadas nos diferentes SH para a elaboração deste trabalho. Cabe ressaltar que 10 bolsas deixaram de ser coletadas por não estarem disponibilizadas no momento da visita e em 01 serviço foram coletadas 06 unidades de PFC.

4.3.7. Unidade de PFC recebidas para análise INCQS

As unidades de PFC acompanhadas do Termo de Coleta de Amostras foram recebidas no INCQS, inspecionadas visualmente no ato do recebimento quanto ao seu estado físico, sólido uma vez que amostras descongeladas poderiam, porventura, comprometer os resultados da análise do teor de Fator VIII.

O Termo de Coleta de Amostras ao ser recebido no INCQS diretamente encaminhado ao SGP- Serviço Geral e Protocolo recebendo o respectivo número de protocolo. O Termo protocolado foi encaminhado à Central de Recebimento de Amostras- CRA para formalizar a abertura do processo de análise.

No laboratório as amostras de PFC foram registradas no Caderno de Hemocomponentes. Trata-se de um caderno destinado ao registro de todas as amostras para análise no laboratório, composto de numeração sequencial que acompanha o produto até o registro final dos resultados das análises. Cada amostra recebeu este número sequencial e foram registradas no caderno, as seguintes informações pertinentes: Nome do estabelecimento que forneceu as amostras, data do recebimento e Número da doação e ao término desta etapa, as

amostras retornaram ao freezer a -30°C , até o momento da análise. Com isso, de novembro de 2013 a maio de 2014 foram recebidas para análise no INCQS, 351 unidades de PFC, congeladas e aparentemente não danificadas. Conforme anteriormente informado, 09 unidades deixaram de ser coletadas, por diferentes motivos.

4.4. DIGITALIZAÇÃO DOS DADOS DOS QUESTIONÁRIOS

Os questionários preenchidos manualmente durante as visitas técnicas foram digitalizados em tabela confeccionadas no *Microsoft Excel* v. 2013 pelos profissionais do Laboratório de Sangue e Hemoderivados e arquivados, aguardando a análise dos dados obtidos. Conforme o procedimento adotado, para preenchimento manual dos questionários utilizou-se um **X** nos respectivos espaços destinados a SIM- para as respostas positivas, NÃO- para as respostas negativas e NÃO SE APLICA, para os casos quando as perguntas ou assertivas não fazer parte do cenário do serviço visitado. Para a digitalização do questionário foi atribuído o número 1 (um) correspondente as respostas SIM, número 2 (dois) para as respostas NÃO e 3 (três) para as respostas NÃO SE APLICA, ou ainda atribuído a legenda NI- NÃO INFORMADO para os espaços vazios, no qual não existem qualquer tipo de informação. Para estes casos, os pesquisadores foram novamente orientados a não deixar espaços vazios ao preencher o questionário, pois criariam viés de informação.

De novembro de 2013 a maio de 2014 foram recebidos 72 questionários, para análise dos dados obtidos nas visitas realizadas.

4.5. ANÁLISE DOS INDICADORES DO QUESTIONÁRIO APLICADO NOS SHs

Para análise dos indicadores foi utilizado o modelo referente a Tríade de Donabedian, segundo a abordagem de 03 (três) atributos: Estrutura – Processos – Resultados (SILVA, 1994).

Portanto foi preservada a ordem conferida ao questionário e para analisar o atributos, segundo o modelo proposto foram abordados os seguintes parâmetros:

4.5.1. Estrutura

Para atender a este atributo foram elencados:

- a)** Distribuição dos SHs por macrorregião;
- b)** Tipos de SH;
- c)** Natureza dos SHs;
- d)** Formação de Recursos Humanos;
- e)** Distribuição de Equipamentos.

4.5.2. Processos

Este atributo avaliou os seguintes parâmetros:

- a)** Manutenção Preventiva dos Equipamentos;
- b)** Calibração de Equipamentos;
- c)** Qualificação dos Equipamentos;
- d)** Validação do Processo de Congelamento do PFC;
- e)** Sistema da Qualidade e Certificação de Qualidade;
- f)** Fracionamento das Unidades de PFC

4.5.3. Resultados

Este atributo elencou os seguintes indicadores

- a)** Análise da Rotulagem das Unidades de PFC;
- b)** Dosagem do teor de Fator VIII após o descongelamento;
- c)** Dosagem do teor de Fator VIII após 2, 4 e 6 horas de descongelamento e mantidas a temperatura $4\pm 2^{\circ}\text{C}$;
- d)** Dosagem do teor de Fator VIII após o descongelamento, novamente congeladas e sete dias após foi realizado o segundo descongelamento e novamente dosado o teor de Fator VIII.

O procedimento adotado para análise do teor de Fator VIII envolveu as seguintes etapas distintas:

1) Preparação das unidades de PFC para análise

O procedimento adotado para a preparação das unidades de PFC para análise envolveu:

i) o recebimento das unidades de PFC devidamente congeladas até o momento das análises;

ii) descongelamento em banho-maria a $37\pm 1^{\circ}\text{C}$, com temperatura rigorosamente controlada;

iii) após o descongelamento cada unidade do PFC foi suavemente homogeneizada, manualmente;

iv) foram utilizadas 02 (duas) garrafas tipo *Nalgene* de 125mL, numeradas sequencialmente conforme procedimento do laboratório, como também 02 (dois) tubos de ensaio de polietileno, tamanho 12x75mm, numerados conforme acima descrito, estes tubos são acessórios do equipamento utilizado para análise;

v) após o descongelamento de cada unidade de PFC foram vertidas 02 (duas) alíquotas de aproximadamente 100mL cada, do PFC descongelado, disposto em garrafa *Nalgene* e imediatamente congeladas, como também vertido 3mL do PFC nos tubos de ensaio destinado a proceder a análise no equipamento específico.

2) Do equipamento e reagentes utilizados para análise do teor de Fator VIII

Para proceder a análise de Fator VIII foi utilizado o equipamento *STA Compact*, nº de série CC3209A077, fabricado pela empresa *Stago* com sistema operacional MS-DOS.

Quanto aos reagentes utilizados, estes foram adquiridos comercialmente da empresa *Stago* tendo sido eleitos por atender aos seguintes parâmetros:

i) serem vinculado aos equipamento específico, acima descrito;

ii) ser líder no mercado internacional;

iii) serem registrado na GGTPS/ANVISA;

iv) por estar retrospectivamente validados pois são comercialmente utilizados no LSH desde 2000.

Cabe salientar, que o LSH participa de estudos de proficiência com a *World Federation of Hemophilia – International External Quality Assessment Scheme*, desde 2010, para determinação do teor de Fator VIII em amostras de PFC liofilizadas, demonstrando resultado até o momento, dentro do consenso geral.

3) Do procedimento adotado para análise do teor de Fator VIII nas unidades de PFC

Por se tratar de equipamento automatizado o software calcula diretamente a curva de calibração bem como o resultado final dos ensaios que são liberados em UI/mL.

As análises do teor de Fator VIII nas unidades de PFC contou com o seguinte desenho:

i) em 325 unidades de FPC foi realizada a análise do teor de Fator VIII- 15 minutos após o descongelamento;

ii) destas foram selecionadas aleatoriamente 33 unidades de PFC para efetuar além do ensaio 15 minutos após o descongelamento, também foram realizadas análises após 2, 4 e 6 horas após o descongelamento. Nos intervalos de tempo, estas amostras foram mantidas acondicionadas nos tubos de polietileno a temperatura de $4 \pm 2^{\circ}\text{C}$;

iii) 08 unidades de PFC além do ensaio de 15 min após o descongelamento, também foi analisado o 2º descongelamento após 7 dias do 1º descongelamento.

4) Da metodologia adotada para a dosagem do teor de Fator VIII

A metodologia adotada para este ensaio é o Coagulométrico *One Stage*, (2.7.4) método farmacopeico, descrito na Farmacopéia Européia ed. 6.0.

5) Padrão de Referência utilizado

Foi utilizado o Soro Referência *National Institute for Biological Standards and Control – NIBSC nº 07/316- 6th International Standard 2009 – Factor VIII and von Willebrand in plasma.*

6) Do tratamento estatístico dos resultados

Os dados obtidos das análises realizadas foram tratados frente as ferramentas de análise disponível no programa *Microsoft Excel v. 2013 – Análise Estatística* para os seguintes parâmetros:

- a) Média;
- b) Desvio Padrão;
- c) Coeficiente de variação;
- d) Intervalo de Confiança;
- e) Análise de Variância ANOVA *One Way*.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1. OS SERVIÇOS DE HEMOTERAPIA – IDENTIFICAÇÃO E ABRANGÊNCIA

Os SHs foram selecionados conforme descrito no item 4.1 deste trabalho e sendo portanto avaliados 72 serviços após a realização das visitas técnicas aos SHs e análise dos dados do questionário.

5.2. ELABORAÇÃO DO PROJETO DESTINADO AO MONITORAMENTO DE PRODUTOS PARA A SAÚDE UTILIZADOS NOS SERVIÇOS DE HEMOTERAPIA

O projeto foi elaborado e aprovado conforme ANEXO 3 e com isso foram iniciadas as visitas técnicas aos serviços selecionados.

5.3. ELABORAÇÃO E PRÉ-TESTE DO QUESTIONÁRIO

5.3.1. Elaboração do questionário

Para a elaboração de um questionário foi considerado as seguintes etapas: **a)** desenvolvimento do questionário: recomenda-se que inicialmente sejam apresentadas perguntas que estabelecem um contato inicial com o respondente e, na sequência, o pesquisador apresenta as questões relacionadas ao tópico da pesquisa; **b)** validação: deve-se garantir que o questionário esteja alinhado aos objetivos propostos; **c)** determinação do método de aplicação: o questionário pode ser auto-administrado, aplicado por correspondência ou aplicado eletronicamente (HAIR et al., 2004).

Os questionários geralmente são utilizados para a obtenção de grandes quantidades de dados, geralmente para análises qualitativas. Nesse caso, o informante escreve ou responde por escrito a um elenco de questões que devem ser cuidadosamente elaboradas (RUIZ, 1996). A pergunta aberta geralmente é mais fácil de elaborar e não restringe a resposta. Já a pergunta fechada é mais difícil de ser elaborada, pois o pesquisador também tem que elaborar as possíveis respostas, além disso, força o respondente a escolher uma das respostas apresentadas (HAIR et al., 2004).

Uma segunda definição é apresentada por Gil (2002) para questionário,

entrevista e formulário, facilitando a distinção entre mesmos: Por questionário entende-se um conjunto de questões que são respondidas por escrito pelo pesquisado. Entrevista, por sua vez, pode ser entendida como a técnica que envolve duas pessoas numa situação “face a face” e em que uma delas formula questões e a outra responde. Formulário, por fim, pode ser definido como a técnica de coleta de dados em que o pesquisador formula questões previamente elaboradas e anota as respostas (GIL, 2002).

Oliveira (1997) afirma que o questionário apresenta as seguintes características: **a)** deve ser a espinha dorsal de qualquer levantamento; **b)** deve reunir todas as informações necessárias; **c)** deve possuir linguagem adequada.

Os indicadores foram elencados no questionário que tem entre outras definições aquela atribuída a Takashina e Flores (2005). Indicadores são formas de representação quantificáveis das características de produtos e processos. São utilizados para controlar e melhorar o desempenho e a qualidade dos produtos e processos da organização.

Takashina e Flores (2005) definem os indicadores da qualidade e do desempenho, da seguinte forma: “Os indicadores da qualidade estão associados às características da qualidade do produto, julgadas pelo cliente e, os indicadores do desempenho estão associados às características do produto e do processo, desdobradas pelo processador a partir das características da qualidade.”

Ainda segundo os autores característica é algo que distingue ou diferencia e divide o conceito de característica em 3 modalidades:

i) característica da qualidade do produto – é algo que distingue o produto do ponto de vista do cliente;

ii) característica do desempenho do produto – é algo que distingue o produto para atender às necessidades e expectativas do cliente;

iii) característica do desempenho do processo – é algo que distingue o processo para atender às características do desempenho do produto. Em consideração ao exposto, o questionário foi concluído preliminarmente nesta etapa e a seguinte foi o pré-teste.

5.3.2. Pré-teste do Questionário

O pré-teste serve também para verificar se o questionário apresenta três importantes elementos:

i) fidedignidade: os resultados serão os mesmos, independentemente de quem o aplicou;

ii) validade: os dados coletados são necessários à pesquisa e;

iii) operatividade: o vocabulário é acessível e o significado é claro. Além disso, por meio do pré-teste ou teste piloto pode ocorrer: estimativa dos resultados, alteração das hipóteses, modificação das variáveis, como também a relação entre as mesmas; desta forma, oferecendo maior segurança e precisão para o desenvolvimento da pesquisa (MARCONI e LAKATOS, 2003).

Gil (2002) corrobora com a ideia da importância de testar cada instrumento, com o intuito de: **a)** desenvolver os procedimentos de aplicação; **b)** testar o vocabulário empregado nas questões e; **c)** assegurar que as questões ou as observações a serem feitas possibilitam medir as variáveis que se pretende medir.

Finalmente, o questionário foi revisado e ajustado conforme descrito no item 4.2.2.1.

5.3.3. Análise do dados obtidos dos questionários aplicados nos SHs visitados

Os dados obtidos foram analisados frente aos conceitos de Donabedian, um dos mais renomados autores sobre avaliação da qualidade (ELDAR, 2003), que tem sido amplamente utilizados nos serviços de saúde, baseada na Tríade de Donabedian que propõe três componentes para avaliação (SILVA, 1994):

a) Estrutura- características relativas estáveis como condições físicas, organizacionais, equipamentos e RHs. Considera também o monitoramento como parte integrante da estrutura;

b) Processos- conjunto de atividades desenvolvidas nas relações de produção, bem como entre profissionais e pacientes. É o caminho mais direto para

a avaliação da qualidade;

c) Resultados- obtenção das características desejáveis dos produtos ou serviços, sem erros, imperfeições ou nocividades; melhoria do meio ambiente e trabalho, sendo o indicador da avaliação indireta da qualidade como a estrutura e o processo.

O autor conclui que a melhor estratégia para avaliação da qualidade é a seleção de um conjunto de indicadores representativos das 3 abordagens supracitadas: Estrutura, Processos e Resultados. Tais indicadores são definidos por Moraes, Pereira e Mota (ELIAS, 2006) como uma unidade de análise qualitativa ou quantitativa, utilizada para representar ou medir um problema, condição, tema ou evento que necessite ser observado em uma situação real. O principal propósito é atender as necessidades de informação e construir a legitimidade política indispensável à implantação da estratégia de monitoramento (ELIAS et al, 2006).

Portanto, o questionário elaborado e testado foi utilizado nas visitas técnicas em 72 SHs distribuídos pelo país. A análise dos dados obtidos foi realizada frente a Tríade de Donabedian – Estrutura – Processos – Resultados. Cabe ressaltar que durante as visitas técnicas aos 72 SHs, o questionário contou com algumas perguntas/assertivas sem informação, embora os pesquisadores tenham sido treinados para não deixar nenhuma lacuna em branco, por isso os pesquisadores foram novamente orientados quanto a questão em pauta.

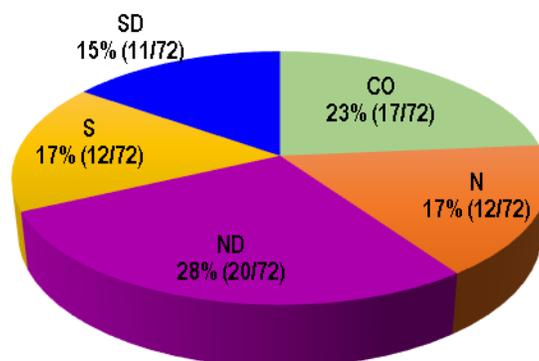
5.4. ANÁLISE DOS RESULTADOS FRENTE TRÍADE DE DONABEDIAN QUANTO A ESTRUTURA

5.4.1. Análise dos resultados frente a distribuição dos SH

Para efeito deste trabalho foram considerados 72 serviços distribuídos nas 05 (cinco) macrorregiões do país. A macrorregião representada com maior número de serviços foi o Nordeste (ND) com 20 serviços, seguido do Centro Oeste (CO)

com 17, Norte (N), o Sul (S) contou com 12 serviços e o Sudeste com 11 serviços, conforme disposto no GRÁFICO 1.

Gráfico 1- Disposição dos SHs nas macrorregiões do país.

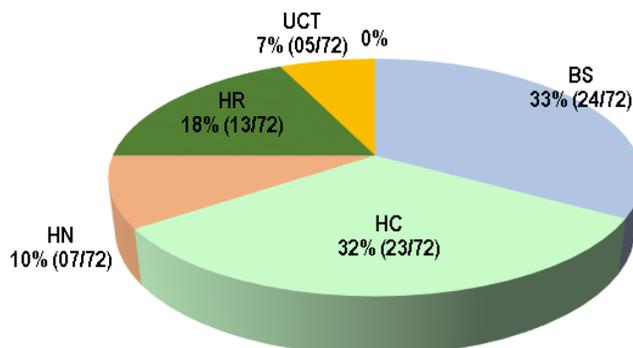


Fonte: Ish/incqs, 2014.

5.4.2. Análise dos resultados frente ao tipo de SH

Os 72 SHs foram analisados segundo o tipo de serviço, ou seja os níveis de complexidade dos serviços conforme preconizado na RDC nº 151/2001 e indicado no GRÁFICO 2.

Gráfico 2- Distribuição dos SHs quanto ao tipo de serviço.



Fonte: Ish/incqs, 2014.

O GRÁFICO 2 indica que os serviços como Hemocentros Coordenadores (HC) e Bancos de Sangue (BS), aqui alocados os serviços privados, privados conveniados ao SUS e filantrópicos contaram com 32 e 33%, respectivamente, do total dos 72 serviços analisados. Por se tratar de serviços de alta complexidade, geralmente localizados nas capitais do país, que realizam tanto o Ciclo do Doador quanto o do Sangue. Os Hemocentros Regionais (HR) e Hemonúcleos (HN) representaram 18 e 10% respectivamente, tratam de serviços de menor complexidade, localizados em diferentes municípios do país e finalmente as Unidades de Coleta e Transfusão (UCT), representando 7%, são serviços pequenos localizados em municípios de difícil acesso e com população restrita (BRASIL, 2001).

5.4.3. Análise dos resultados frente natureza dos SHs

Para efeito deste trabalho os SHs estão assim definidos: **i)** Privados- quando os produtos são ressarcidos diretamente pelos clientes ou por planos de saúde; **ii)** Privados conveniados ao SUS; **iii)** Públicos. A TABELA 3 mostra a distribuição dos SHs por natureza dos serviços.

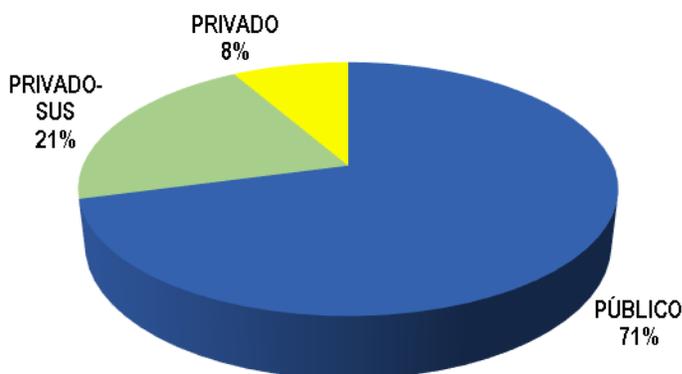
Tabela 3- Distribuição dos SHs por natureza dos serviços.

	Público	Privado	Privado conv. SUS
SERVIÇOS DE HEMOTERAPIA	51	06	15

Fonte: Ish/incqs, 2014.

O GRÁFICO 3 apresenta a natureza dos SHs selecionados no trabalho.

Gráfico 3- Distribuição dos SHs quanto a natureza dos serviços.



Fonte: Ish/incqs, 2014.

O GRÁFICO 3 demonstra que 71% dos serviços nesta amostragem, correspondem aos serviços públicos capitaneados pelos HC comprovando com isso que o programa do governo – Pró-Sangue implantado no final da década de 70 foi bastante oportuno. Os serviços privados conveniados ao SUS abrangeu também os serviços filantrópicos e foi representado no trabalho com 21% e corresponde ao atendimento ao paciente também ressarcido pelo SUS. Finalmente apenas 8% dos serviços representados neste trabalho correspondeu ao serviço ressarcido pelo cliente ou pelos convênios de saúde (BRASIL, 1990).

5.4.4. Da formação dos recursos humanos que atuam nos SHs

Para análise deste atributo, os registros foram agrupados em 03 níveis:

i) D-M- corresponde aos recursos humanos detentores do diploma de Mestrado e Doutorado;

ii) PG-P- corresponde aos profissionais detentores de diploma de Pós graduação e Graduados nas áreas de saúde, como: médicos, enfermeiros, farmacêuticos, biólogos entre outros;

iii) T-M- Técnicos de Nível Médio, das áreas de saúde. A TABELA 4 mostra a distribuição desses profissionais nos SHs do país.

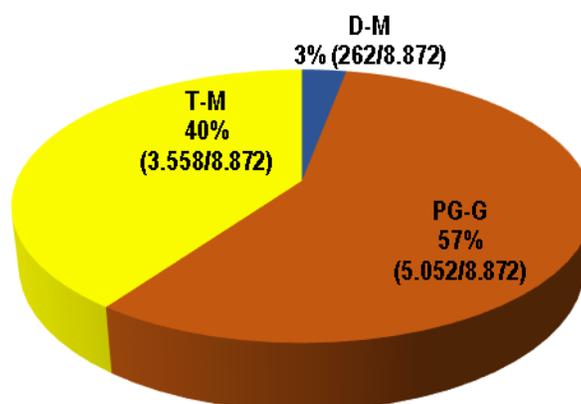
Tabela 4- Distribuição dos profissionais quanto formação.

MACRORREGIÃO	D-M	PG-G	T-M
TOTAL	262	5.052	3.558

Fonte: Ish/incqs, 2014.

O GRÁFICO 4 indica a distribuição dos Recursos Humanos atualmente disponíveis nos diferentes serviços do país.

Gráfico 4- Representação da formação dos profissionais que atuam nos SHs.



Fonte: Ish/incqs, 2014.

O GRÁFICO 4 informa que 57% dos profissionais que atuam nos SHs do país são graduados ou pós-graduados (PG-G) demonstrando com isso que são capacitados para desempenhar as funções e atividades realizadas nos SHs. Os técnicos de nível médio (T-M) representam 40% dos profissionais, percentual bastante significativo. Entretanto, quando comparado aos demais, o percentual de doutores e mestres (D-M), ainda é muito baixa, apenas 3%, revelando que esta

formação necessita ser incentivada. Portanto, os serviços visitados atendem ao disposto no artigo 7º da RDC nº 34/2014, que preconiza: *As atividades referentes ao ciclo do sangue devem ser realizadas por profissionais de saúde em número suficiente, habilitados e capacitados para a realização das atividades, de acordo com a legislação vigente (BRASIL, 2014).*

5.4.5. Dos equipamentos utilizados nos SHs

Neste parâmetro foi analisado os principais equipamentos que afetam direta ou indiretamente a qualidade e recuperação do Fator VIII nas unidades de PFC.

Para efeito deste trabalho, foram abordados apenas a presença ou ausência dos equipamentos imprescindíveis a produção e qualidade do PFC, aqui elencados como: **1)** Geradores de Energia; **2)** Sistema Informatizado de cadastro dos doadores; **3)** Equipamentos imprescindíveis para o fracionamento das unidades de PFC, a saber:

5.4.5.1. Geradores de Energia

Destinado a manutenção da energia para suprir a rede de frio de forma confiável e contínua nos SHs do país e conferindo estabilidade e qualidade ao produto, conforme demonstrado na TABELA 5.

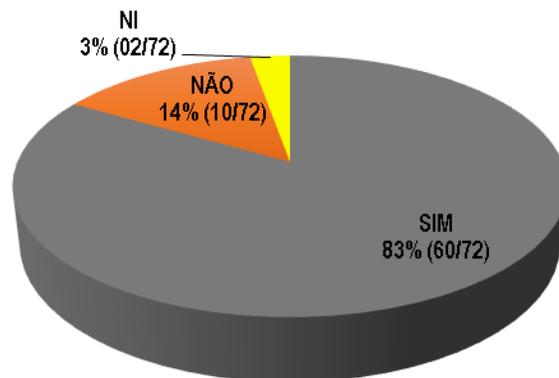
Tabela 5- Distribuição dos Geradores de Energia nos SHs.

	SIM	NÃO	NI
GERADORES DE ENERGIA	60	10	02

Fonte: Ish/incqs, 2014.

O atributo analisou a presença de geradores instalados nos SHs a fim de permitir a manutenção da rede de frio, de acordo com GRÁFICO 5.

Gráfico 5- Representação dos Geradores de Energia instalados nos SHs.



Fonte: Ish, 2014.

O GRÁFICO 5 informa que 83% dos serviços visitados possuem geradores de energia para atender a demanda energética das instalações, ainda conta com 3% de não informados (NI), porém salienta que 14% ainda não possui este equipamento (NÃO), implicando em desvio de qualidade, pois pode expor os produtos a temperaturas impróprias no caso de falta de energia, contrariando o inciso 5º do artigo 8º da RDC nº 34/2014, que traduz: *O serviço de hemoterapia deve dispor de fonte de energia de emergência com capacidade compatível com as atividades e equipamentos críticos* (BRASIL, 2014).

5.4.5.2. Sistema Informatizado de Cadastro de Doadores nos SHs

Segundo a legislação vigente, os registros devem ser mantidos em segurança durante 20 anos. Para atender a este item foi avaliado a existência ou não de registros informatizados dos cadastros dos candidatos à doação. A TABELA 6 evidencia esta distribuição.

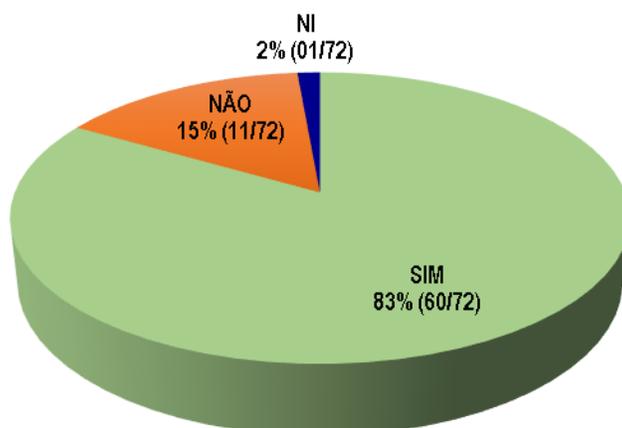
Tabela 6- Distribuição dos Sistemas Informatizados de Registros nos SHs.

	SIM	NÃO	NI
SISTEMA ELETRÔNICO DE REGISTROS	60	10	02

Fonte: Ish/incqs, 2014.

Este item analisou a implantação de sistema informatizado no cadastro dos doadores dos SHs conforme o GRÁFICO 6.

Gráfico 6- Demonstrativo dos Sistema Informatizado instalados nos SHs.



Fonte: Ish, 2014.

O GRÁFICO 6 indica que 83% dos serviços tem implantado um sistema eletrônico dos cadastros de doadores e 15% ainda não implantaram o referido sistema, implicando na rastreabilidade dos registros e contrariando o disposto no item II do artigo 35 da Portaria nº 1.353/2011 que diz: *Os registros dos doadores devem ser mantidos para garantir a segurança do processo da doação de sangue e a sua rastreabilidade e todo candidato à doação deve ter um registro no serviço de hemoterapia e esse registro deve existir em arquivo eletrônico.* Ainda segundo a legislação vigente os registros devem ser arquivados por 20 anos (BRASIL, 2011).

5.4.5.3. Disponibilidade de Equipamentos para Fracionamento das unidades de PFC nos SHs

Neste item foram elencados os equipamentos quanto a sua presença ou ausência, utilizados na obtenção e manutenção do PFC, pois são considerados pontos críticos de controle logo, afetam diretamente a qualidade dos produtos, são eles: **1) Centrífugas Refrigeradas; 2) Extratores Manuais ou Automáticos; 3) Blast Freezers; 4) Freezers e, 5) Registro Contínuo de Temperatura.**

1) Centrífugas Refrigeradas- destinadas ao fracionamento do sangue total em 02 fases- Concentrado de Hemácias, Plasma Humano, Concentrado de Plaquetas e outros hemocomponentes. A TABELA 7 indica o quantitativo de centrífugas refrigeradas distribuídas nos SHs.

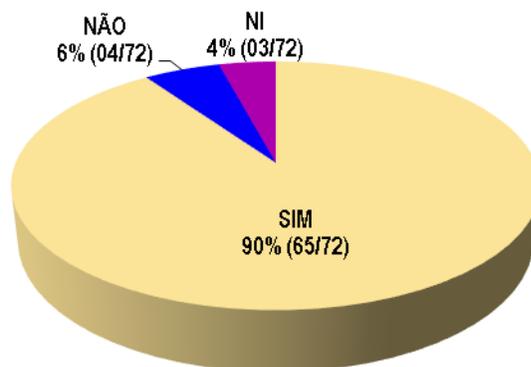
Tabela 7- Distribuição das Centrífugas Refrigeradas nos SHs.

	SIM	NÃO	NI
CENTRÍFUGAS REFRIGERADAS	65	04	03

Fonte: Ish/incqs, 2014..

Este item analisou a presença de centrífugas refrigeradas existentes nos setores de fracionamento das unidades de PFC nos SHs de acordo com o GRÁFICO 7.

Gráfico 7- Presença ou não de centrífugas refrigeradas nos SHs.



Fonte: Ish/incqs, 2014.

O GRÁFICO 7 mostra a presença destes equipamentos no fracionamento das unidades de PFC, 90% dos SHs possuem este equipamento e 6% não possuem indicando que estes serviços ainda adotam o procedimento denominado de Sedimentação Espontânea. As bolsas contendo sangue total são acondicionadas no sentido vertical, dispostas em geladeiras destinados a separar a parte líquida correspondente ao plasma e os componentes celulares. Este procedimento contraria o disposto no artigo 48 da RDC nº 34/2014- *Os hemocomponentes devem ser obtidos por centrifugação refrigerada do sangue total ou por coleta seletiva de hemocomponentes em máquina de aférese, com processos validados e equipamentos qualificados, de acordo com os critérios técnicos definidos pelo Ministério da Saúde e pelas boas práticas aplicadas ao ciclo produtivo do sangue*, portanto, necessita de incentivo a adoção dos preceitos das Boas Práticas de Fabricação- BPF (BRASIL, 2014).

2) De extratores automáticos ou manuais no fracionamento das unidades de PFC

Estes instrumentos são destinados a separação do plasma, camada líquida dos elementos celulares, as hemácias, leucócitos, plaquetas entre outros. A TABELA 8 demonstra o quantitativo de extratores automáticos ou manuais existentes nos SHs.

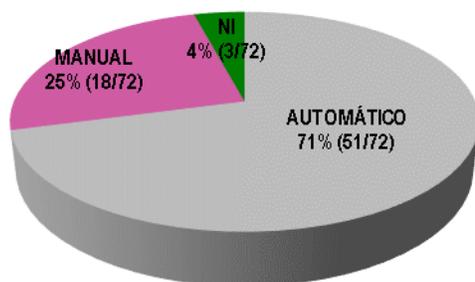
Este item verificou a existência de extratores automáticos ou manuais nos setores de fracionamento dos SHs, como indicado no GRÁFICO 8.

Tabela 8- Distribuição dos Extratores automatizados e/ou Manuais nos SHs.

	AUT	MANUAIS	NI
EXTRATORES AUTOMATIZADOS E/OU MANUAIS	51	18	03

Fonte: Ish/incqs, 2014.

Gráfico 8- Presença de extratores manuais e/ou automáticos utilizados no fracionamento das unidades de PFC.



Fonte: Ish/incqs, 2014.

O GRÁFICO 8 confere a presença dos extratores automáticos ou manuais com a finalidade de separar o plasma do concentrado de hemácias nos SHs, informando que 96% dos setores de fracionamento das unidades de PFC possuem extratores sendo que 71% automáticos e 25% manuais em conformidade com o artigo 11 da RDC nº 34/2014: *O serviço de hemoterapia deve possuir equipamentos suficientes e compatíveis com as atividades realizadas, devidamente identificados, bem como estabelecer programa que inclua qualificação, calibração, manutenção preventiva e corretiva dos equipamentos e*

instrumentos, mantendo os respectivos cronogramas e registros, contudo necessita de incentivo a adoção dos preceitos das BPF (BRASIL, 2014).

3) Quanto aos *Blast freezers* disponíveis para o congelamento das unidades de PFC

Trata-se de equipamentos empregados no congelamento rápido do plasma, a TABELA 9 evidencia a quantidade de *blast freezers* distribuídos nos SHs.

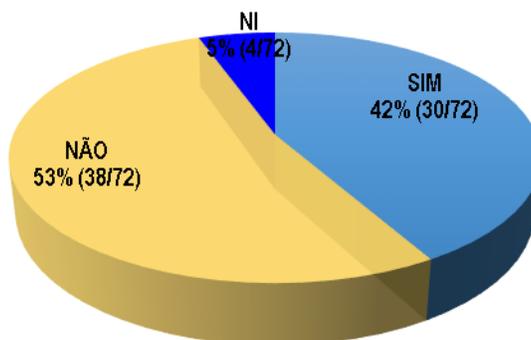
Tabela 9- Distribuição dos *Blast freezers* nos SHs.

	SIM	NÃO	NI
BLAST FREEZERS	30	38	04

Fonte: Ish/incqs, 2014.

Os *Blast freezers* são equipamentos destinados ao congelamento rápido, foram desenhados para serem utilizados em alimentos sendo ampliado seu uso para o congelamento de unidades de plasma, com a finalidade de otimizar e recuperar o Fator VIII (GRÁFICO 9).

Gráfico 9- Presença ou não de *blast freezers* para o congelamento das unidades de PFC.



Fonte: Ish/incqs, 2014.

O GRÁFICO 9 mostra que 42% dos SHs possuem tal equipamento e 53% não. Estes equipamentos estão alocados em sua maioria nos HCs e HRs, pois foram adquiridos e distribuídos pelo Ministério da Saúde. Enquanto que 53% dos SHs visitados não possuíam este tipo de equipamento, utilizado para o processo de congelamento rápido. Tal procedimento foi discutido por alguns autores como: **a)** Bloom e col. em 1969, compararam o congelamento rápido e lento e constatou que ambos recuperaram 70% de Fator VIII em concordância com o estudo de outros autores (BLOOM, 1969); **b)** Allain e col. em 1983, demonstraram que o congelamento rápido obtém uma quantidade mais pesada de Fator VIII porém, com baixa atividade, recomenda ainda que o congelamento completo do PFC deveria se dar em 30 minutos; **c)** Myllyla e col, em 1998 declaram que o congelamento deveria ser rápido quando a temperatura de congelamento for inferior ao ponto eutético da solução, obtendo com isso, um congelamento total e homogêneo do plasma. O estudo ainda recomenda a temperatura de congelamento igual ou inferior a -30°C , considerando o tempo que o plasma permanece a 0°C ser especialmente crítico (BLOOM, 1969; ALLAIN, 1983; MYLLYLA, 1998).

4) Freezers disponíveis para o congelamento das unidades de PFC

Equipamentos imprescindíveis para o congelamento e armazenamento das unidades de PFC. A TABELA 10 indica a utilização desses equipamentos.

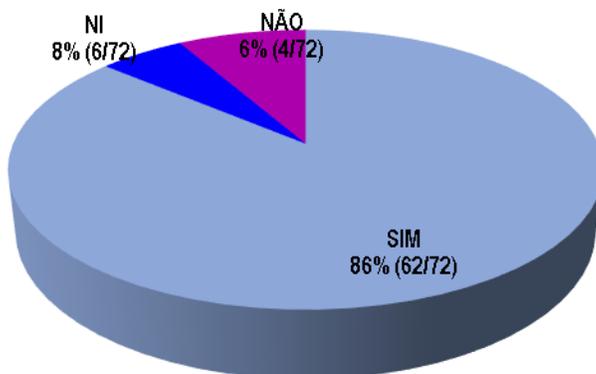
Tabela 10- Distribuição dos *freezers* nos SHs.

	SIM	NÃO	NI
FREEZERS	62	04	06

Fonte: Ish/incqs, 2014.

As unidades de PFC são armazenadas em freezers com a finalidade de recuperar e manter o Fator VIII, como representado no GRÁFICO 10.

Gráfico 10- Presença ou não de *freezers* utilizados no congelamento das unidades de PFC.



Fonte: Ish/incqs, 2014.

O GRÁFICO 10 indica a presença de freezers para congelamento das unidades de plasma fracionadas, 86% possuem o equipamento em seus estabelecimentos e 6% não, discordando com o artigo 11 da RDC nº 34/2014: *O serviço de hemoterapia deve possuir equipamentos suficientes e compatíveis com as atividades realizadas, devidamente identificados, bem como estabelecer programa que inclua qualificação, calibração, manutenção preventiva e corretiva dos equipamentos e instrumentos, mantendo os respectivos cronogramas e registros.* O estabelecimento que não possui este equipamento demonstra que realiza a coleta de sangue, fraciona a unidade de plasma e esta, provavelmente é desprezada por ausência do processo de congelamento. Cabe ainda ressaltar que este procedimento é direcionado ao uso terapêutico do concentrado de hemácias e está alocado em municípios do interior, de difícil acesso, contudo necessita de incentivo a adoção dos preceitos das BPF (BRASIL, 2014).

5) Registros Contínuos de Temperatura

Trata-se de dispositivos de tomada de temperatura contínua (BRASIL, 2014). A TABELA 11 mostra a presença dos registrados contínuos de temperatura utilizados na rede de frio dos SHs.

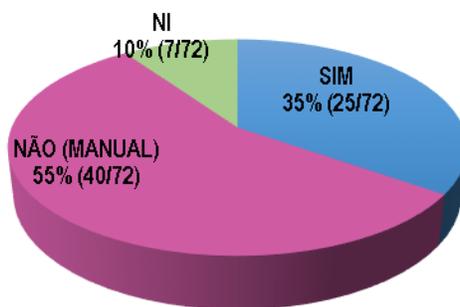
Tabela 11- Utilização dos Registradores Contínuos de Temperatura na rede de frio dos SHs.

	SIM	NÃO	NI
REGISTRADORES CONTÍNUO DE TEMPERATURA	25	40	07

Fonte: Ish/incqs, 2014.

Trata-se de instrumentos para registro contínuo de temperatura da rede de frio. O GRÁFICO 11 demonstra o uso deste instrumento.

Gráfico 11- Registro Contínuo de Temperatura da rede de frio dos SHs.



Fonte: Ish/incqs, 2014.

O GRÁFICO 11 traduz que 55% dos SHs utilizam este tipo de instrumento e 35% continuam com os registros manuais de 4 em 4 horas, sem qualquer prejuízo que porventura afetem a qualidade dos hemocomponentes, procedimento este que concorda com a artigo 119 e parágrafo 1º da RDC nº 34/2014 que diz: *O serviço de hemoterapia deve ter mecanismos para registro, monitoramento e controle de temperatura dos equipamentos da cadeia de frio, utilizando termômetro de máxima e mínima com registro manual ou, preferencialmente, utilizando dispositivo de registro contínuo. Na ausência do dispositivo de registro contínuo, a verificação deve ser realizada de 4 (quatro) em 4 (quatro) horas, exceto se comprovado que o equipamento se mantém fechado por longos períodos, permitindo-se nestas situações especiais a verificação, no máximo, a*

cada 12 (doze) horas, sendo obrigatória a instalação de um termômetro de registro de temperatura máxima e mínima (BRASIL, 2014).

5.5. ANÁLISE DOS RESULTADOS FRENTE TRIÁDE DE DONABEDIAN QUANTO AOS PROCESSOS

Este item abordou os processos críticos que possivelmente afetem direta ou indiretamente a qualidade das unidades de PFC produzidas nos 72 SHs visitados. Segundo o artigo 9º da RDC nº 34/2014: *todo Serviço de Hemoterapia que realize atividades do ciclo do sangue deve ter um sistema de gestão da qualidade que inclua a definição da estrutura organizacional e das responsabilidades, a padronização de todos os processos e procedimentos, o tratamento de não conformidades, a adoção de medidas corretivas e preventivas e a qualificação de insumos, produtos e serviços e seus fornecedores, visando à implementação do gerenciamento da qualidade.*

Neste atributo foram abordados os processos de trabalho que implica direta ou indiretamente na produção do PFC e sua manutenção, que são considerados pontos críticos de controle, a saber: **1)** Manutenção Preventiva dos Equipamentos; **2)** Calibração dos Instrumentos; **3)** Qualificação de Equipamentos; **4)** Validação do processo de congelamento das unidades de PFC; **5)** Sistema e Certificação da Qualidade; **6)** Fracionamento e Controle das Unidades de PFC.

4.5.1. Manutenção Preventiva de Equipamentos

Trata-se da manutenção sistemática que visa manter equipamentos e instrumentos dentro de condições normais de utilização, com o objetivo de prevenir a ocorrência de defeitos por desgaste ou envelhecimento de seus componentes (BRASIL, 2014). A TABELA 12 indica a presença deste processo nos SHs.

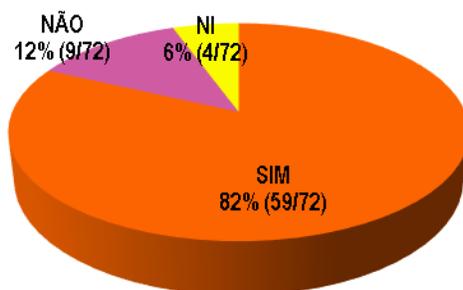
Tabela 12- Manutenção Preventiva de equipamentos dos SHs.

	SIM	NÃO	NI
MANUTENÇÃO PREVENTIVA	59	09	04

Fonte: Ish/incqs, 2014.

A manutenção preventiva dos equipamentos pode ser observada no GRÁFICO 12.

Gráfico 12- Manutenção Preventiva de Equipamentos dos SHs.



Fonte: Ish/incqs, 2014.

O GRÁFICO 12 indica que 82% dos SHs adotam o processo de manutenção preventiva dos seus equipamentos, mas 12% ainda não assumiram este processo, o que contraria o disposto no artigo 11 da RDC nº 34, *o serviço de hemoterapia deve possuir equipamentos suficientes e compatíveis com as atividades realizadas, devidamente identificados, bem como estabelecer programa que inclua qualificação, calibração, manutenção preventiva e corretiva dos equipamentos e instrumentos, mantendo os respectivos cronogramas e registros*, portanto necessita de incentivo a adoção dos preceitos das BPF (BRASIL, 2014).

5.5.2. Calibração dos Instrumentos

Conjunto de operações que estabelece sob condições especificadas, a relação entre os valores indicados por um instrumento de medição ou sistema de medição (BRASIL, 2014). A TABELA 13 evidencia a presença deste processo nos SHs.

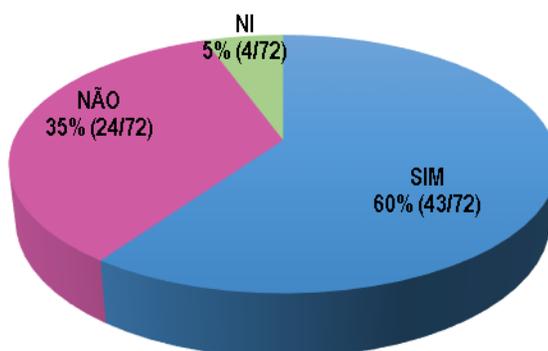
Tabela 13- Calibração de instrumentos dos SHs.

	SIM	NÃO	NI
CALIBRAÇÃO DE INSTRUMENTOS	43	25	04

Fonte: Ish/incqs, 2014.

Segundo o artigo 2º da Portaria nº 1.353/2011 o processo de calibração é definido como: *comparação das medidas realizadas por um instrumento com aquelas feitas por outro instrumento mais exato ou padrão com o propósito de detectar, relatar e eliminar erros em medições*. O GRÁFICO 13 exibe a execução do referido processo.

Gráfico 13- Calibração de Instrumentos dos SHs.



Fonte: Ish/incqs, 2014.

O GRÁFICO 13 assume que 60% efetuam o processo de calibração dos equipamentos, porém 35% ainda não executam e contraria o disposto no artigo 11 da RDC nº 34: *O serviço de hemoterapia deve possuir equipamentos suficientes e compatíveis com as atividades realizadas, devidamente identificados, bem como estabelecer programa que inclua qualificação, calibração, manutenção preventiva e corretiva dos equipamentos e instrumentos, mantendo os respectivos cronogramas e registros*, portanto necessita de incentivo a adoção dos preceitos das BPF (BRASIL, 2014).

5.5.3. Qualificação de Equipamentos

Operações documentadas de acordo com um plano de testes predeterminados e critérios de aceitação definidos, garantindo que fornecedores, insumos, equipamentos e instrumentos atendam a requisitos especificados (BRASIL, 2014). A TABELA 14 demonstra o processo de qualificação de equipamentos nos SHs.

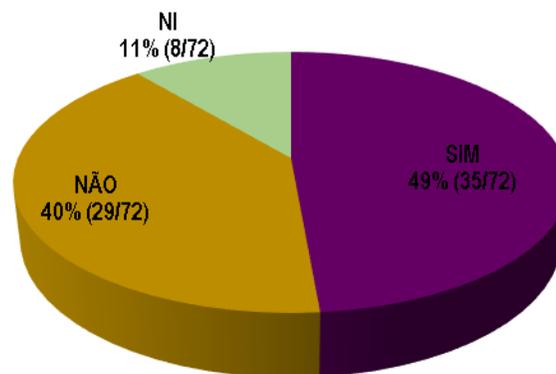
Tabela 14- de Qualificação dos equipamentos dos SHs.

	SIM	NÃO	NI
QUALIFICAÇÃO DE EQUIPAMENTOS	35	29	08

Fonte: Ish/incqs, 2014.

Definida na RDC nº 34 como: *etapa do processo de validação que corresponde à ação de verificação que uma pessoa, equipamento ou material trabalha corretamente e produz os resultados esperados*, que pode ser visto no GRÁFICO 14.

Gráfico 14- Qualificação dos Equipamentos dos SHs.



Fonte: Ish/incqs, 2014.

O GRÁFICO 14 assume que 49% dos SHs efetuam a qualificação dos seus equipamentos e 40% ainda não, contrariando o disposto no artigo 9 da RDC nº 34/2014: *Todo serviço de hemoterapia que realize atividades do ciclo do sangue*

deve ter um sistema de gestão da qualidade que inclua a definição da estrutura organizacional e das responsabilidades, a padronização de todos os processos e procedimentos, o tratamento de não conformidades, a adoção de medidas corretivas e preventivas e a qualificação de insumos, produtos e serviços e seus fornecedores, visando à implementação do gerenciamento da qualidade. O serviço de hemoterapia deve realizar validação de processos considerados críticos para a garantia da qualidade dos produtos e serviços antes da sua introdução e revalidá-los sempre que forem alterados e demonstrando que tais serviços requerem a implantação dos preceitos das BPF (BRASIL, 2014).

5.5.4. Validação do Processo de Congelamento das unidades de PFC

O processo de validação, segundo a ISO 17.025 é a da confirmação por testes e fornecimento de evidência objetiva de que os requisitos específicos para um determinado uso pretendido foram atendidos. Os serviços foram avaliados quanto a validação do processo de congelamento do PFC, com vistas a otimização e recuperação do Fator VIII frente aqueles que ainda não realizaram tal processo de validação. A TABELA 15 apresenta a distribuição dos SHs que adotaram ou não o validação processo de validação do congelamento das unidades de PFC.

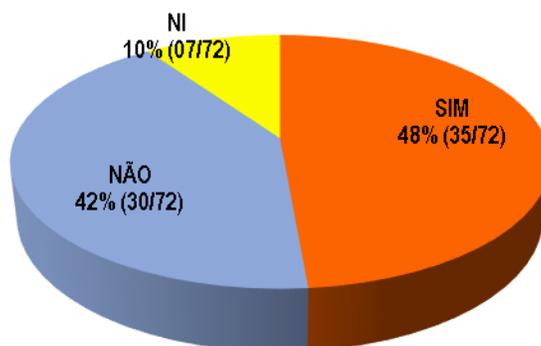
Tabela 15- SHs que validaram ou não, o processo de congelamento das unidades de PFC.

	SIM	NÃO	NI
VALIDAÇÃO	35	30	07

Fonte: Ish/incqs, 2014.

Este parâmetro visa evidenciar a validação do processo de congelamento efetuado pelos SHs traduzido pelo tempo entre a coleta e o congelamento total do plasma, conforme o GRÁFICO 15.

Gráfico 15- SHs que validaram ou não, o processo de congelamento das unidades de PFC.



Fonte: Ish/incqs, 2014.

O GRÁFICO 15 indica que 48% dos SHs validaram o processo de congelamento e 42% ainda não, estes contrariando o disposto no artigo 9 da RDC nº 34/2014: *Todo serviço de hemoterapia que realize atividades do ciclo do sangue deve ter um sistema de gestão da qualidade que inclua a definição da estrutura organizacional e das responsabilidades, a padronização de todos os processos e procedimentos, o tratamento de não conformidades, a adoção de medidas corretivas e preventivas e a qualificação de insumos, produtos e serviços e seus fornecedores, visando à implementação do gerenciamento da qualidade. O serviço de hemoterapia deve realizar validação de processos considerados críticos para a garantia da qualidade dos produtos e serviços antes da sua introdução e revalidá-los sempre que forem alterados.* Novamente, estes SHs que ainda não implementaram o processo de validação do congelamento das unidades de PFC corrobora com a necessidade de implementar os preceitos das BPF (BRASIL, 2014).

5.6. DO SISTEMA DA QUALIDADE E CERTIFICAÇÃO DA QUALIDADE

Neste item foi analisada a implementação do sistema da qualidade nos diferentes SHs, conforme descrito na RDC nº 1.353/2011: *estrutura*

organizacional, responsabilidades, políticas, processos, procedimentos e recursos estabelecidos pela diretoria- executiva da instituição para atingir a política de qualidade. Foram avaliados os seguintes parâmetros: **1)** Implementação de Auditorias Internas; **2)** Auditorias de Qualidade realizadas pela HEMOBRÁS; **3)** Qualificação do SH pela HEMOBRÁS; **4)** Participação no PHQH- Programa Nacional de Qualidade da Hemorrede.

5.6.1. Implementação de Auditorias Internas

O programa de auditorias internas é parte integrante do sistema da qualidade implementado pelo SHs e deve cobrir todas as atividades ali executadas (ISO 17025). A TABELA 16 demonstra a implementação das Auditorias de Internas como parte do Sistema da Qualidade implantado nos SHs.

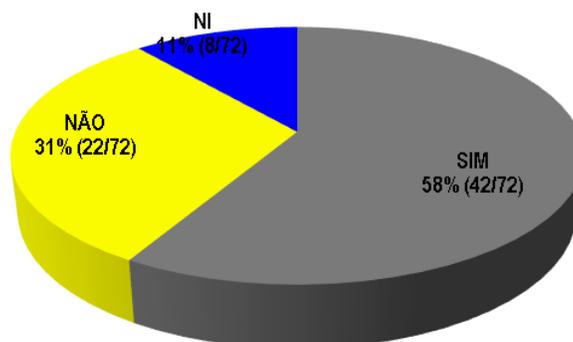
Tabela 16- Implementação das Auditorias Internas nos SHs.

	SIM	NÃO	NI
AUDITORIA INTERNA	42	22	08

Fonte: Ish/incqs, 2014.

Como parte do sistema da qualidade são realizadas as auditorias internas, este item verifica a realização ou não destas auditorias pelos SHs, de acordo com o GRÁFICO 16.

Gráfico 16- Implementação ou não de Auditorias Internas nos SHs.



Fonte: Ish/incqs, 2014.

O GRÁFICO 16 indica que 58% dos estabelecimentos realizam auditorias internas e 31% ainda não implantaram, este fato contraria o artigo 178 da Portaria nº 1.353/2011: *A direção do serviço de hemoterapia deve implantar processos de auditorias internas com o objetivo de verificar o cumprimento dos requisitos pré-definidos. Os resultados devem ser registrados e revisados pela direção do serviço de hemoterapia e pela área auditada com proposição de ações corretivas e preventivas, demonstrando que tais serviços requerem a implantação dos preceitos das BPF (BRASIL, 2011).*

5.6.2. Auditorias de Qualidade realizadas pela HEMOBRÁS

Foi avaliada a participação nas auditorias de qualidade da HEMOBRÁS com vistas a qualificação como serviço fornecedor de PFC como insumo farmacêutico para a produção de hemoderivados verificando a realização das mesmas. A TABELA 17 apresenta a distribuição das Auditorias de Qualidade realizada pela HEMOBRÁS.

Tabela 17- Auditorias de Qualidade realizadas ou não pela HEMOBRÁS nos SHs.

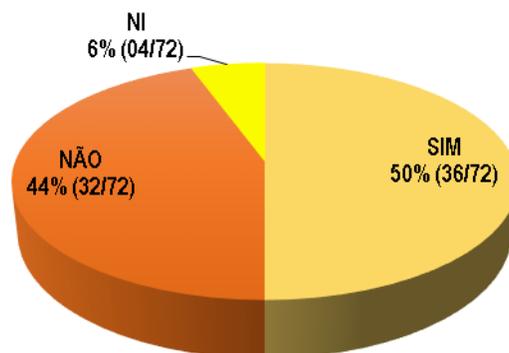
	SIM	NÃO	NI
AUDITORIA HEMOBRÁS	36	32	04

Fonte: lsh/incqs, 2014.

A HEMOBRÁS realiza periodicamente auditorias de qualidade baseadas em critérios próprios com vistas a qualificação dos SHs como fornecedores de unidades de PFC, insumo farmacêutico para a produção de hemoderivados.

Neste parâmetro foram verificados os SHs que receberam as auditorias da HEMOBRÁS, de acordo com o GRÁFICO 17.

Gráfico 17- Auditorias de Qualidade realizadas ou não pela HEMOBRÁS nos SHs.



Fonte: Ish/incqs, 2014.

O GRÁFICO 17 indica que 50% dos SHs foram auditados pela HEMOBRÁS e 44% ainda não, porém o próximo parâmetro traduz se o SH foi ou não qualificado.

5.6.3. Qualificação do SH pela HEMOBRÁS como fornecedor de unidades de PFC

Demonstra os SHs qualificados pela HEMOBRÁS como fornecedor de PFC como insumo farmacêutico para a produção de hemoderivados de acordo com os critérios de qualidade estabelecidos pela empresa. A TABELA 18 apresenta a distribuição dos SHs qualificados como fornecedor de unidades de PFC.

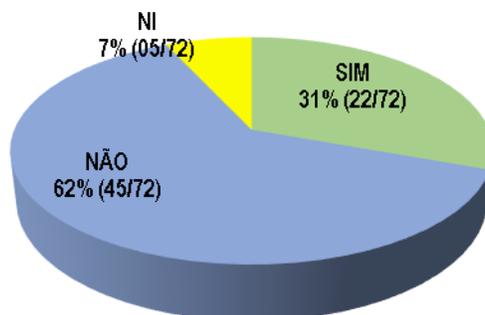
Tabela 18- Distribuição dos SHs qualificados como fornecedores de unidades de PFC-insumo farmacêutico.

	SIM	NÃO	NI
QUALIFICAÇÃO DO SERVIÇO	22	45	05

Fonte: Ish/incqs, 2014..

Neste item foi verificada a qualificação ou não dos SHs como fornecedores potenciais de unidades de PFC para a HEMOBRÁS, insumo farmacêutico para produção de hemoderivados conforme evidenciado no GRÁFICO 18.

Gráfico 18- Distribuição dos SHs qualificados como fornecedores de unidades de PFC- insumo farmacêutico.



Fonte: Ish/incqs, 2014.

O GRÁFICO 18 demonstra que apenas 31% dos SHs são qualificados pela HEMOBRÁS e 62% correspondem aos não qualificados. Conforme o GRÁFICO 16, 50% dos SHs desta amostragem, são auditados pela HEMOBRÁS, porém apenas 31% são qualificados, revelando que 19% dos serviços não atendem aos requisitos de qualidade adotados pela HEMOBRÁS. Este dado corrobora com os atributos anteriores, a necessidade de implementação dos preceitos das BPF.

5.6.4. Participação no PNQH- Programa Nacional de Qualificação da Hemorrede

Programa Nacional de Qualificação da Hemorrede- participação no Programa de Qualidade do Ministério da Saúde. A TABELA 19 apresenta o quantitativo dos SHs que participam do PNQH.

Tabela 19- Participação dos SHs no PNQH.

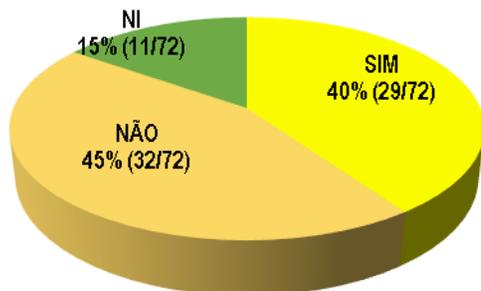
	SIM	NÃO	NI
PARTICIPAÇÃO NO PNQH	29	32	11

Fonte: Ish/incqs, 2014.

Participam deste programa, por adesão voluntária, serviços de natureza pública e privada conveniada ao SUS. Trata-se de um programa estabelecido

como meta do Ministério da Saúde com o objetivo de qualificar a rede de sangue do país. O GRÁFICO 19 apresenta os SHs que participam ou não do PNQH.

Gráfico 19- Participação dos SHs no PNQH.



Fonte: Ish/incqs, 2014.

O GRÁFICO 19 evidencia que 40% dos SHs participam deste programa com vistas a sua qualificação e 45% ainda não realizaram a validação. Os atributos avaliados por programa diz respeito a implementação de sistema e gerenciamento da qualidade em todo o serviço. Cabe salientar que 40% estão fora deste programa de qualidade, apontando para a necessidade de fortalecer a ampliação do alcance desses serviços.

5.7. DO PROCESSO DE FRACIONAMENTO E CONTROLE DAS UNIDADES DO PFC

Foram analisados a produtividade e os processos que envolveram quantitativo mensal a produção do PFC na amostragem de 72 SHs visitados, são eles: **1)** Produtividade do PFC; **2)** Tempo de Espera entre a coleta e o fracionamento do PFC; **3)** Temperatura de Congelamento; **4)** Disposição das bolsas plásticas contendo Plasma no freezer de congelamento; **5)** Tempo de Congelamento; **6)** Temperatura de armazenamento do PFC.

5.7.1. Produtividade das unidades de PFC

Este item demonstrou a produtividade mensal aproximada das unidades de PFC e PC- Plasma Comum fracionadas nos SHs. A TABELA 20 apresenta a produtividade das unidades de PFC e PC nos SHs.

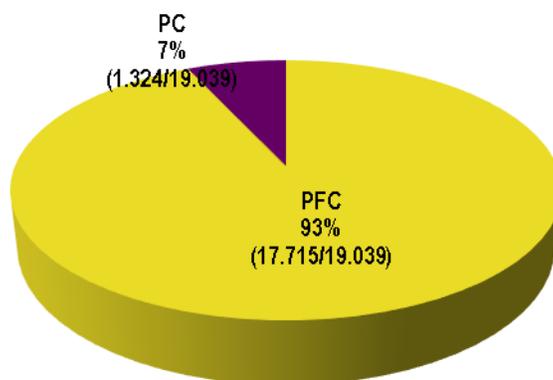
Tabela 20- Produtividade Mensal das Unidades de PFC e PC expressos em litro.

	PFC	PC
PFC e PF (L)	17.715	1.324

Fonte: Ish/incqs, 2014.

Este item tem a finalidade de ilustrar o quantitativo das unidades de PFC produzidas mensalmente nos diferentes SHs do país bem como o quantitativo de PC. Os dados obtidos estão expressos em litro de PFC e plasma comum (PC), de acordo com a ilustração do GRÁFICO 20

Gráfico 20- Produtividade Mensal das Unidades de PFC e PC expressos em litro.



Fonte: Ish/incqs, 2014.

O GRÁFICO 20 ilustra o quantitativo mensal aproximado de PFC e de PC em litro. O dado obtido da amostragem avaliada referente ao PFC, corrobora com Soares, 2002, quando considerados 12 meses, totalizam 212.580L/plasma obtidos por ano. No que diz respeito ao o PC, aquele que foi preparado após 24 horas

transcorridos entre a coleta e o congelamento ou foi preparado o hemocomponente denominado Crioprecipitado que trata-se de Fator VIII concentrado. O plasma comum é o insumo farmacêutico para 02 tipos de hemoderivados: Albumina Humana e Imunoglobulina Normal, portanto é expressivo como um insumo farmacêutico (SOARES, 2002).

5.7.2. Tempo de Espera entre a coleta e o congelamento das unidades de PFC

Trata-se do tempo de espera entre a coleta e o fracionamento do sangue total em unidades de PFC que compreendeu a análise das unidades de PFC. A TABELA 21 apresenta este processo de trabalho.

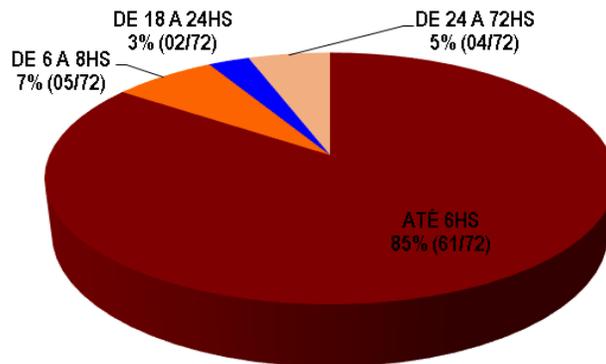
Tabela 21- Demonstrativo do Tempo de Espera das bolsas de sangue total entre a coleta e o fracionamento nos SHs.

	ATÉ 6	DE 6 A 8	DE 18 A 24	DE 24 A 72
TEMPO (HORAS)	61	05	02	04

Fonte: Ish/incqs, 2014.

O procedimento adotado para o tempo de espera entre a coleta e o congelamento das unidades de PFC, trata-se de um dado bastante discutido e ainda sem harmonização, conforme ilustrado no GRÁFICO 21.

Tabela 21- Demonstrativo do Tempo de Espera das bolsas de sangue total entre a coleta e o fracionamento nos SHs.



Fonte: Ish/incqs, 2014.

O GRÁFICO 21 ilustra que o tempo de espera de até 6 horas corresponde a 85% dos SHs avaliados neste estudo, seguido por de 6 a 8 horas com 7% e pelo tempo de 18 a 24 horas que corresponde a 3%. Um total de corresponde 5% corresponde ao tempo de 24 a 72 horas.

Segundo o artigo 57 da RDC nº 34: **O Plasma Fresco Congelado (PFC) deve ser totalmente congelado, mediante processo validado, no prazo ideal de 8 (oito) horas e no máximo em 24 (vinte e quatro) horas após a coleta e inciso 1º do artigo 5º da Portaria nº 1.353/2011: **O Plasma Fresco Congelado (PFC) é o plasma separado de uma unidade de sangue total por centrifugação ou por aférese e congelado completamente em até 8 horas depois da coleta, atingindo temperaturas iguais ou inferiores a – 30°C (30°C negativos).****

Contudo, no estudo realizado por *Serrano e col.* em 2010, o tempo descrito foi de 8 horas e 24 horas, outro estudo que corrobora com os dados apresentados, *Cardigan e col.*, 2005, trabalhou com unidades de PFC com tempo de espera entre 18 e 24 horas e *Gabra e col.* 1989, descreve que os tempos de espera foram de até 8 horas e de 8 a 18 horas. Se forem consideradas a soma dos tempos de até 6 horas, de 6 a 8 horas e até 24 horas, estas correspondem a 95% dos tempos

praticados nos SHs visitados. Cabe ressaltar que 5% dos SHs ainda praticam tempos superiores a 24 horas, indicando que produzem apenas plasma comum, que é utilizado na produção de Albumina e Imunoglobulina Humana (BRASIL, 2011, 2014; GABRA et al, 1989; CARDIGAN et al, 2005; SERRANO et al, 2010)

5.7.3. Temperatura de Congelamento das unidades de PFC

Conforme descrito no início deste trabalho a temperatura ótima para congelamento das unidades de PFC não apresenta uniformidade. A TABELA 22 demonstra a temperatura de congelamento efetuada nos SHs.

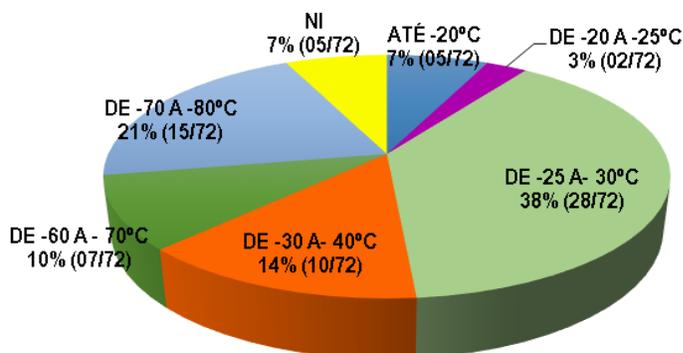
Tabela 22- Distribuição da Temperatura de Congelamento das unidades de PFC nos SHs.

	ATÉ - 20°C	DE -20 A -25°C	DE -25 A -30°C	DE -30 A -40°C	DE -60 A -70°C	DE -70 A -80°C	NI
TEMPERATURA DE CONGELAMENTO	05	02	28	10	07	15	05

Fonte: Ish/incqs, 2014.

Neste item foi abordado a temperatura de congelamento das unidades de PFC, de acordo com o GRÁFICO 22.

Gráfico 22- Distribuição da Temperatura de Congelamento das unidades de PFC nos SHs.



Fonte: Ish/incqs, 2014.

O GRÁFICO 22 revela que 39% das unidades de PFC foram congeladas a temperatura entre -25 a -30°C, 21% com temperatura de -70 a -80°C, 14% corresponde a temperatura de -30 a -40°C, 10% referente a temperatura de -60 a -70°C, outros 7% congeladas a -20°C e 3% correspondeu a temperatura de congelamento de -20 a -25°C.

A temperatura de congelamento indicada nos incisos 1º e 2º do artigo 55 da Portaria nº 1.353/2011: O Plasma Fresco Congelado (PFC) é o plasma separado de uma unidade de sangue total por centrifugação ou por aférese e congelado completamente em até 8 horas depois da coleta, atingindo temperaturas iguais ou inferiores a -30°C (30°C negativos). Enquanto que o PFC dentro de 24 horas (PFC24) é o plasma separado de uma unidade de sangue total por centrifugação entre 8 e 24 horas após a coleta e congelado completamente, no máximo em duas horas, atingindo temperaturas iguais ou inferiores a -30°C (30°C negativos), portanto a temperatura praticada pelos SHs está em concordância com a legislação vigente.

Estes resultados corroboram com os estudos de Sidhu e col. em 2006, que descrevem a temperatura de congelamento de -30°C e Naghadeh e col. em 2009 também praticaram a temperatura de -30°C para o congelamento das unidades de PFC (BRASIL, 2011; SIDHU et al., 2006; NAGHADEH et al., 2009).

5.7.4. Disposição das unidades de PFC no freezer de congelamento

Foi avaliada a disposição das unidades de PFC nas prateleiras dos freezers para congelamento verificando-se a disposição horizontal das unidades de PFC, pois este procedimento facilita o congelamento uniforme de toda a bolsa e favorece a recuperação do Fator VIII. A TABELA 23 demonstra a disposição das unidades de PFC nas SHs.

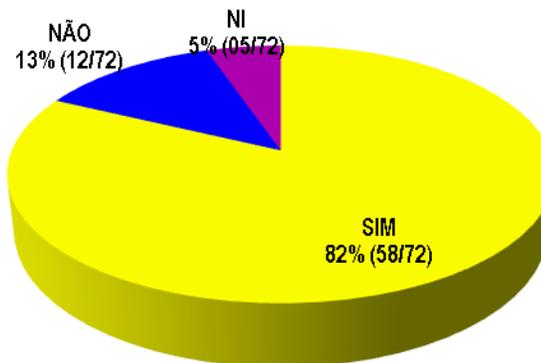
Tabela 23- Disposição das unidades de PFC nas prateleiras dos freezers nos SHs.

	SIM	NÃO	NI
DISPOSIÇÃO HORIZONTAL DO PFC	58	09	05

Fonte: Ish/incqs, 2014.

Neste item foi verificado a disposição das bolsas de PFC nas prateleiras do freezers para o congelamento como demonstrado no GRÁFICO 23.

Gráfico 23- Disposição das unidades de PFC nas prateleiras dos freezers nos SHs.



Fonte: Ish/incqs, 2014.

O GRÁFICO 23 traduz que 82% das unidades de PFC foram congeladas horizontalmente e 13% não. Esta prática é pouco elucidada no entanto foi convencionado que se o congelamento se der de uma forma homogênea e uniforme ocorre maior aproveitamento do Fator VIII. Segundo Sward-Nilsson e col., 2006 *apud* Strvker e col., 1983 declara em seu estudo que um congelamento rápido e uniforme é essencial para otimizar a recuperação do Fator VIII (SWARD-NILSSON et al., 2006)

5.7.5. Tempo de Congelamento das unidades de PFC

Foi avaliado o tempo de congelamento das unidades de PFC, um item muito importante pois implica diretamente na recuperação do Fator VIII. A TABELA 24 demonstra o tempo de congelamento das unidades de PFC nas SHs.

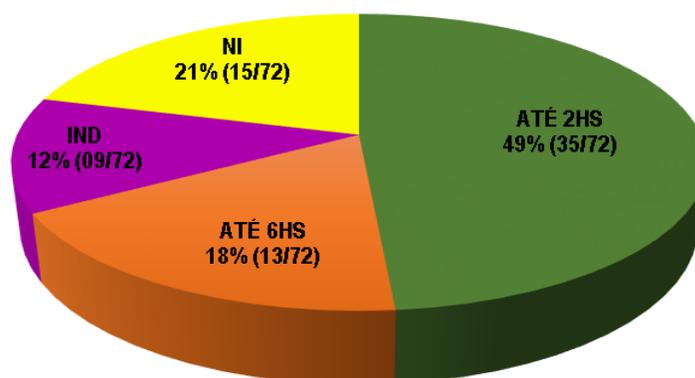
Tabela 24- Distribuição do tempo de congelamento das unidades de PFC nos SHs.

	ATÉ 2	Até 6	INDETERMINADO	NI
TEMPO (HORAS)	35	13	09	15

Fonte: Ish/incqs, 2014.

Neste parâmetro foi abordado o tempo de congelamento das unidades de PFC, demonstrada no GRÁFICO 24.

Gráfico 24- Distribuição do tempo de congelamento das unidades de PFC nos SHs.



Fonte: Ish/incqs, 2014.

O GRÁFICO 24 indica que o tempo de congelamento das unidades de PFC de até 2 horas correspondeu a 49%, até 6 horas a 18% e o período considerado Indeterminado correspondeu a 12%. Este dado é reforçado pelos valores obtidos na validação do processo de congelamento das unidades de PFC que

correspondeu a 48% dos SHs com processo validado e com isso, o tempo de congelamento determinado.

Ainda corrobora com o tempo entre a coleta até o congelamento preconizados na legislação vigente: segundo o artigo 57 da RDC nº 34: **O Plasma Fresco Congelado (PFC) deve ser totalmente congelado, mediante processo validado, no prazo ideal de 8 (oito) horas e no máximo em 24 (vinte e quatro) horas após a coleta** e inciso 1º do artigo 5º da Portaria nº 1.353/2011: **O Plasma Fresco Congelado (PFC) é o plasma separado de uma unidade de sangue total por centrifugação ou por aférese e congelado completamente em até 8 horas depois da coleta, atingindo temperaturas iguais ou inferiores a – 30°C (30°C negativos)**. Segundo Sward-Nilsson e col, 2006, o tempo de congelamento entre 2 a 4 horas otimiza a recuperação de Fator VIII quando comparado com tempos maiores (BRASIL, 2011, 2014; SWARD-NILSSON et al, 2006).

5.7.6. Temperatura de armazenamento das unidades de PFC

Segundo a legislação vigente a temperatura do armazenamento pode ser diferenciada da temperatura de congelamento. A TABELA 25 indica a temperatura de armazenamento das unidades de PFC congeladas nos SHs.

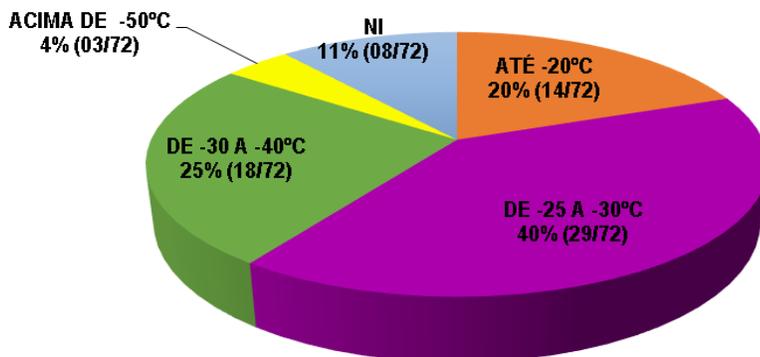
Tabela 25- Demonstrativo da temperatura de armazenamento unidades de PFC congeladas nos SHs.

	ATÉ - 20°C	DE -25 A -30°C	DE -30 A -40°C	ACIMA DE -50°C	NI
TEMPERATURA DE ARMAZENAMENTO	14	29	18	03	08

Fonte: Ish/incqs, 2014.

Neste parâmetro foi analisado a temperatura de armazenamento das unidades de PFC após congelamento, conforme traduzido no GRÁFICO 25.

Gráfico 25- Demonstrativo da temperatura de armazenamento unidades de PFC congeladas nos SHs.



Fonte: Ish/incqs, 2014.

O GRÁFICO 25 demonstra que 40% das unidades de PFC estão armazenadas a temperatura entre -25 a -30°C, 25% a temperatura entre -30 a -40°C; 20% em temperatura de -20°C e 4% a -50°C. A temperatura de armazenamento das unidades de PFC determina seu prazo de validade e o dado encontrado concorda com o inciso 5º e 6º do artigo 57 da RDC nº 34: 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. Está em concordância ainda com os estudos de Kotitschke e col, 2000 que trabalhou com a temperatura de armazenamento de -20°C e determinou a validade da unidade de PFC por 2 (dois) anos a -25°C, -30°C e -40°C por 3 (três) anos sem qualquer alteração indesejável quanto a sensibilidade das proteínas plasmáticas (BRASIL, 2014; KOTITSCHKE et al, 2000).

5.8. ANÁLISE QUANTO AOS RESULTADOS DOS SHs

Para análise do atributo Resultados foram avaliados: **a)** Das unidades de PFC recebidas para análise; **b)** Análise da Rotulagem das Unidades de PFC; **c)** Dosagem do teor de Fator VIII após o descongelamento; **d)** Dosagem do teor de Fator VIII após 2, 4 e 6 horas após o descongelamento mantidas as amostras a $4\pm 2^{\circ}\text{C}$; **e)** Dosagem do teor de Fator VIII após o descongelamento, novamente congeladas e sete dias após o segundo descongelamento e foi novamente dosado o teor de Fator VIII.

5.8.1. Das unidades de PFC recebidas para análise

Para análise da rotulagem das unidades de PFC coletadas, provenientes das visitas técnicas efetuadas nos diferentes SHs do país foram abordados apenas 02 atributos dentre os demais, por serem considerados de relevância para o estudo em pauta. Para esta análise foram abordados: **i)** Volume das unidades de PFC e **ii)** Tamanho do Segmento do tubo da bolsa. Estes parâmetros estão preconizados na legislação vigente, Portaria nº 1.353/2011 e RDC nº 34/2014.

5.8.1.1. Do quantitativo de amostras avaliadas para volume

Das 351 unidades de PFC recebidas para análise, 09 delas foram descartadas, por apresentar furos e vazamento do líquido e, este dano só é percebido após o descongelamento da unidade de PFC. A TABELA 26 mostra a quantidade de unidades de PFC analisadas quanto ao Volume.

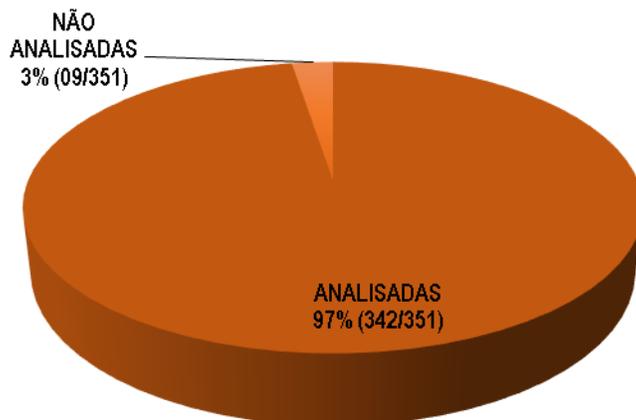
Tabela 26- Demonstrativo das unidades de PFC analisadas quanto ao Volume.

	ANALISADAS	NÃO ANALISADAS
UNIDADES DE PFC	342	09

Fonte: Ish/incqs, 2014.

O quantitativo de unidades de PFC analisadas quanto ao volume está apresentado no GRÁFICO 26.

Gráfico 26- Demonstrativo das unidades de PFC analisadas quanto ao volume.



Fonte: Ish/incqs, 2014.

O GRÁFICO 26 que apresenta as unidades de PFC que foram recebidas e analisadas ou não no LSH. Um total de 97% das unidades foram analisadas e 3% não foram analisadas, por apresentarem furos nas bolsas apenas detectados no momento do descongelamento.

5.8.1.2. Volume propriamente dito das unidades de PFC armazenadas nos SHs

As 342 unidades de PFC analisadas para volume apresentaram o seguinte resultado: **a)** Média: 214,78mL; **b)** Desvio Padrão: 118,89mL; **c)** Coeficiente de variação: 55,4%; Intervalo de confiança- 201,85 a 227,71mL.

O dado encontrado embora o resultado referente ao coeficiente de variação traduzir uma dispersão não homogênea dos valores obtidos, concorda com o inciso 3º do artigo 57 da Resolução RDC nº 34/2014: *O volume de uma unidade de PFC deve ser igual ou superior a 150 (cento e cinquenta)mL.*

5.8.1.3. Tamanho do tubo Coletor das Unidades de PFC

Neste atributo foi avaliado o tamanho do tubo coletor proximal a bolsa, conforme preconizado na legislação vigente. Tal segmento é importante pois pode ser usado em vários testes sem comprometer a o sistema estéril. A TABELA 27 analisa o tamanho do segmento das bolsas para acondicionamento do PFC.

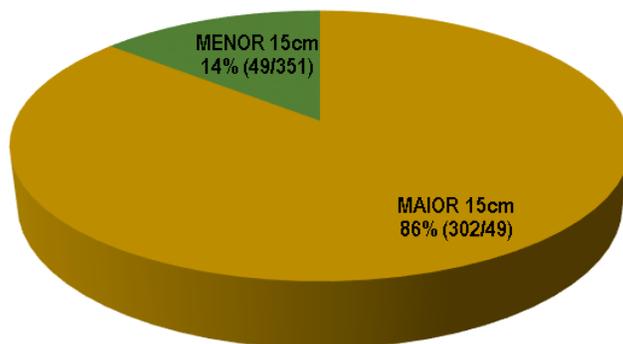
Tabela 27- Tamanho do tubo coletor da bolsa plástica que acondiciona o PFC.

	≥15 cm	≤A 15cm
TAMANHO DO TUBO COLETOR	302	49

Fonte: lsh/incqs, 2014.

Este item apresenta o tamanho do tubo coletor da bolsa que acondiciona o PFC, conforme ilustra o GRÁFICO 27.

Gráfico 27- Tamanho do tubo coletor da bolsa plástica que acondiciona o PFC.



Fonte: lsh, 2014.

O Gráfico 27 ilustra que 86% das unidades recebidas apresentaram segmento \geq a 15cm e 14% < que 15cm. O tamanho do tubo coletor inferior a 15cm contraria o inciso 4º do artigo 57 da RDC nº 34/2014: *O tubo coletor da bolsa deve ter uma extensão mínima de 15 (quinze) cm, com duas soldaduras, uma proximal e uma distal, totalmente preenchidas*, indicando que estes SHs necessitam

implementar os preceitos das Boas Práticas de Fabricação.

5.8.2. Dosagem de Fator VIII nas unidades de PFC

Neste parâmetro o estudo foi realizado em 03 delineamentos:

5.8.2.1. Delineamento 1

Em 340 unidades de PFC, proveniente das coletas realizadas durante as visitas aos SHs nas macrorregiões do país. Cabe destacar, que este é considerado o pior caso, pois foram analisadas todas as amostras coletadas, não importando se o congelamento foi realizado dentro das 24 horas previstas na legislação vigente, RDC nº 34/2014, tampouco o nível de complexidade dos SHs, incluindo as amostras coletadas nas Unidades de Coleta e Transfusão. A análise do teor de Fator VIII (UI/mL), foi realizada 15 minutos após o descongelamento das unidades de PFC.

Das 340 unidades de FPC foi realizada a análise do teor de Fator VIII (UI/mL)- 15 minutos após o descongelamento, e os seguintes resultados foram obtidos: **a) Média: 0,68 UI/mL; b) Desvio Padrão:0,32 UI/mL; c) Coeficiente de Variação- 47,1%; d) Intervalo de Confiança- 0,64 a 0,71 para $\alpha= 0,05$.** O resultado apresentado concorda com: a Portaria nº 1.353/2011 que traduz *igual ou maior que 70% da atividade presente em plasma fresco pré-congelado, onde 100% corresponde a 1UI/mL.*

Segundo Cardigan e col, 2011 e de acordo com o *guideline* do Reino Unido, informa que 75% das unidades de PFC devem apresentar no mínimo 0,7UI/mL de Fator VIII. Outra importante referência, a Farmacopéia Européia, 2008 preconiza na Monografia para Plasma Fresco Congelado o teor de 0,7UI/mL de Fator VIII no PFC como insumo farmacêutico para a produção de hemoderivados.

Cabe ressaltar que as unidades de PFC produzidas nos SHs são destinadas ao uso terapêutico e o excedente poderá ser encaminhado a produção de medicamentos hemoderivados. Segundo Cardigan e col, em 2011 é aceitável o teor de Fator VIII nas unidades de PFC de 0,3 a 0,4UI/mL requerido para manter

a hemostasia normal. Portanto, conclui-se que o teor de Fator VIII das unidades encaminhadas para análise obtiveram resultado dentro da especificação, principalmente para atender o uso terapêutico.

Para ilustrar os resultados acima citados as amostras foram alocadas segundo a sua macrorregião, conforma disposto na TABELA 28.

Tabela 28- Demonstrativo dos resultados do teor de Fator VIII por macrorregião do país.

Resultados das dosagens de Fator VIII em UI/mL	Centro Oeste N= 79	Norte N= 49	Nordeste N= 105	Sul N= 54	Sudeste N= 53
Média	0,657	0,714	0,698	0,642	0,754
Desvio	0,243	0,265	0,381	0,273	0,400
Coefficiente de variação	0,369	0,371	3,546	0,425	0,530
Intervalo de Confiança	0,053	0,072	0,071	0,072	0,104
Limite Inferior	0,603	0,641	0,626	0,570	0,649
Limite Superior	0,711	0,786	0,769	0,714	0,859

Com esse resultado obtido foi possível realizar a comparação entre os resultados obtidos do teor de Fator VIII (UI/mL) nas unidades de PFC entre os SHs das 05 (cinco) macrorregiões do país:

Foi comparado, por análise de variância (ANOVA Fator Único) os resultados obtidos do teor de Fator VIII (UI/mL) nas 05 macrorregiões do país, conforme demonstrado abaixo:

RESUMO

Grupo	Contagem	Soma	Média	Variância
Coluna 1	79	51,95	0,657594937	0,05948773
Coluna 2	49	34,99	0,714081633	0,07047466
Coluna 3	103	71,92	0,698252427	0,14543417
Coluna 4	54	34,69	0,642407407	0,07484126
Coluna 5	53	40,01	0,75490566	0,16051778

ANOVA						
Fonte da variação	SQ	gl	MQ	F	valor-P	F crítico
Entre grupos	0,463634274	4	0,115908569	1,09743727	0,35773442	2,39876726
Dentro dos grupos	35,17062371	333	0,105617489			
Total	35,63425799	337				

Portanto, como o p-valor encontrado é igual a 0,3577, maior que 0,05, logo as médias das regiões são estatisticamente iguais.

5.8.2.2. Delineamento 2

A partir das 340 unidades do Delineamento 1 foram selecionadas aleatoriamente 33 unidades de PFC para efetuar além do ensaio de Fator VIII, 15 minutos após o descongelamento, foi efetuado também análises 2, 4 e 6 horas após o descongelamento. Nos intervalos de tempo mencionados, estas amostras foram mantidas acondicionadas nos tubos de polietileno a temperatura de $4\pm 2^{\circ}\text{C}$;

Das 340 unidades de PFC foram selecionadas aleatoriamente 33 unidades de PFC para efetuar além do ensaio de teor de Fator VIII (UI/mL) 15 minutos após o descongelamento. As 33 unidades de PFC foram analisadas transcorridos 2, 4 e 6 horas após o descongelamento, acondicionadas a temperatura de $4\pm 2^{\circ}\text{C}$.

Os resultados obtidos foram:

- a) *Após 15 minutos do descongelamento* – Média: 1,00 UI/mL; Desvio padrão-0,39 UI/mL; Coeficiente de Variação: 39%;
- b) *após 2 horas de descongelamento* - Média: 1,01 UI/mL; Desvio padrão: 0,45 UI/mL; Coeficiente de Variação: 45%;

c) após 4 horas de descongelamento – Média: 1,09 UI/mL; Desvio padrão: 0,64mL
Coeficiente de Variação: 58,7%;

d) após 6 horas de descongelamento - Média: 1,02 UI/mL; Desvio padrão: 0,51
UI/mL; Coeficiente de Variação: 50%;

Os dados obtidos do teor de Fator VIII contido nas unidades de PFC descongeladas e acondicionadas a $-4\pm 2^{\circ}\text{C}$ por 2, 4 e 6 horas não ocorreu variação significativa e concorda com os dados obtidos por Sidhu e col. em 2006.

5.8.2.3. Delineamento 3

De 08 unidades de PFC além do ensaio 15 min após o descongelamento, também foi analisado o teor de Fator VIII em um 2º descongelamento, transcorridos 7 dias após o 1º descongelamento.

As 08 unidades de PFC além do ensaio 15 min após o descongelamento, foram também analisadas quanto aos teores de fator VIII 7 no 2º descongelamento 7 dias após o 1º descongelamento.

O resultado obtido após 15 minutos de descongelamento para 8 amostras: **a)** Média: 0,64 UI/mL; **b)** Desvio padrão: 0,28 UI/mL; **c)** Coeficiente de Variação: 43,8% estas mesmas amostras foram congeladas a -30°C e o 2º descongelamento decorridos após 7 dias, com os seguintes resultados: **a)** Média: 0,54 UI/mL; **b)** Desvio padrão: 0,16 UI/mL; **c)** Coeficiente de Variação: 29,6%. Estes testes foram realizados a título de curiosidade sem qualquer embasamento na literatura, apenas para verificar se ocorreu perda ou não de Fator VIII tendo em vista as amostras terem sido descongeladas e novamente congeladas, totalmente impróprias para o seu uso.

6. CONCLUSÃO

Diante das evidências e resultados obtidos foi possível verificar que embora os SHs possuam instalações, recursos humanos qualificados, equipamentos, entre outros atributos apresentados neste trabalho avaliados por meio do questionário aplicado nos 72 Serviços de Hemoterapia visitados nas 05 (cinco) regiões do país, ainda necessitam implementar os preceitos das Boas Práticas de Fabricação. No que diz respeito ao teor de Fator VIII analisado nas unidades de PFC coletadas nos SHs do país, este trabalho conclui que as unidades de PFC possuem teor de Fator VIII conforme a especificação vigente e ainda podem ser utilizadas como insumo farmacêutico para a produção de hemoderivados, uma ação da Vigilância Sanitária. Vale ressaltar que os SHs necessitam implementar os preceitos das Boas Práticas de Fabricação que atualmente está disponibilizada na legislação vigente, Resolução RDC nº 34/2014.

7. PERSPECTIVA

Propor aos órgãos governamentais de Vigilância Sanitária um protocolo de melhoria contínua de seus processos de trabalho com vistas a implementação dos preceitos das Boas Práticas de Fabricação em cumprimento a Resolução RDC nº 34/2014.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AKERBLOM, O.; BREMME, K.; DACKLAND, A.L.; BLOMBACK, M. Freezing technique and quality of Fresh Frozen Plasma. **Infusiotherapie**, 1992; 19: p283-287.

ADATI, M.C; GEMAL, A.L; GUEDES, H.C.B. Resultados do controle de qualidade de produtos hemoderivados. Análise Sanitária. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, 31, 2009, p, 235-240.

ADATI, M; GEMAL, A.L. Um olhar para o direito sanitário e os produtos hemoderivados. **REVISA**, 2006; 2(1): p.52-59.

ALLAIN, P.J et al. International Forum: What are the critical factors in the production and quality control of frozen plasma intended for direct transfusion or for fractionation to provide medically needed labile coagulation factors. **Vox Sang.** 44, 1983, p. 246-259. [on line] Disponível em: www.onlinelibrary.wiley.com/journal. Acesso em: 30 jun. 2011.

ANDRADES, B; SOUZA, C.E.; MINAMI, D.N.; BRUNHARO, G.M.; NERY, C.P.V.; LORANDI, V. Sangue: Uma Aplicação Prática. **Seminários de integração sobre os aspectos morfofuncionais, de clínica médica e de saúde pública**. 2005, 50p. Disponível em: www.ccb.ufsc.br/~cristina/sm_2005_1_med7002.htm. Acesso em: 10 ago. 2009.

AMERICAN ASSOCIATION OF BLOOD BANKS. **Circular of information for the use of human blood and blood components**. Bethesda, ap. 2013, 72p.

BITTAR, OJNV. Indicadores de qualidade e quantidade em saúde. **RAS**, v.3, n.12, jul-set 2001.

BLOOD PRODUCTS ADVISORY COMMITTEE. **Current considerations on plasma for further manufacturing obtained from whole blood donors**. Washington DC, ap. 2011, 18p.

BLOOD PRODUCTS ADVISORY COMMITTEE. **Evaluation of potencial new plasma products manufactured following storage at room temperature for up to 24 hours.** Maryland, may 2012, 23p.

BLOOM, A.L; GIDDINGS, J.C; BEVAN, B; LETTON, M; DRUMMOND, R.J. Comparison of quick and slow thaw methods of producing cryoprecipitate antihaemophilic factor from fresh and 24-hour-old blood. **J. Clin. Path.** 22, 1969, p. 447-452. [on line] Disponível em: www.jcp.bmj.com. Acesso em: 22 jun 2013.

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

BRASIL. Lei nº 6437 de 20 de agosto de 1977. Configura infrações à legislação sanitária federal, estabelece as sanções respectivas, e dá outras providências. [on line] Disponível em: www.anvisa.gov.br/medicamentos/legis.lei.htm. Acesso em: 20 set. 2010.

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

BRASIL. Portaria nº 721/GM, de 09 de agosto de 1989, que aprova Normas Técnicas para coleta, processamento e transfusão de sangue, componentes e derivados. **Lex:** Arcabouço Legal de Hemoterapia. Legislação Federal e estadual, Aplicáveis no Estado de São Paulo, 1950-2003. v.1.0, 2004. CD-ROM.

BRASIL. Lei nº 9782 de 26 de janeiro de 1999. Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências. [on line] Disponível em: www.anvisa.gov.br. Acesso em: 02 jun. 2009.

BRASIL. Resolução RDC nº 73 de 03 de agosto de 2000. Dispõe sobre o Programa Nacional de Sangue e Hemoderivados, regula o uso e a disponibilidade do Plasma Fresco Congelado excedente do uso terapêutico no Brasil e dá outras providências. [on line] Disponível em: www.cvs.saude.sp.gov.br/legis.asp?te_codigo=11&as_codigo=29&origem=qt Acesso em: 25 jul 2014.

BRASIL. Resolução RDC nº 46 de 18 de maio de 2000. Normatiza os processos de produção e controle de qualidade, a aquisição e distribuição dos medicamentos hemoderivados para uso humano. [on line] Disponível em: www.anvisa.gov.br/sangue/legis/leis.htm. Acesso em: 02 jun. 2010.

BRASIL. Lei nº 10.205 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. [on line] Disponível em: www.anvisa.gov.br/sangue/legis/leis.htm. Acesso em: 02 jun. 2005.

BRASIL. Resolução RDC nº 151 de 21 de agosto de 2001b. Aprova o Regulamento Técnico sobre os níveis de complexidade dos Serviços de Hemoterapia. [on line] Disponível em: www.anvisa.gov.br/sangue/legis/leis.htm. Acesso em: 02 jun. 2011.

BRASIL. Lei nº 10.972 de 2 de dezembro de 2004a. Autoriza o Poder Executivo de criar a empresa pública denominada Empresa Brasileira de Hemoderivados e Biotecnologia – HEMOBRÁS e dá outras providências. [on line] Disponível em:

www2.camara.leg.br/legin/fed/lei/2004/lei-10972-2-dezembro-2004-534974-norma-pl.html. Acesso em: 25 jul 2014.

BRASIL. Resolução RDC nº 10 de 23 de janeiro de 2004b. Aprova as diretrizes para uso de Plasma Fresco Congelado – PFC e de Plasma Vírus Inativado. [on line] Disponível em: www.anvisa.gov.br/sangue/legis/leis.htm. Acesso em: 02 jun. 2011.

BRASIL. Portaria nº 1.353 de 13 de junho de 2011 – Aprova o regulamento Técnico de Procedimentos Hemoterápicos. DOU 1 de 14.06.2011. [on line] Disponível em: www.anvisa.gov.br/sangue/legis/leis.htm. Acesso em: 20 jun 2011.

BRASIL. Resolução RDC nº 17 de 16 de abril de 2010. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. [on line] Disponível em: www.anvisa.gov.br/sangue/legis/leis.htm. Acesso em: 24 jul 2014.

BRASIL. Resolução - RDC nº 34, de 11 de junho de 2014- Dispõe sobre as Boas Práticas no Ciclo do Sangue. [on line] Disponível em: www.anvisa.gov.br/sangue/legis/leis.htm. Acesso em: 02 jul. 2014.

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

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

CARDIGAN, R; LAWRIE, A.S; MACKIE, I.J; WILLIAMSON L.M. The quality of fresh-frozen plasma produced from whole blood stored at 4°C overnight. **Transfusion**, 45, aug. 2005, p.1342-1348.

CODE FEDERAL REGISTER- CFR/FDA. **Revisions to the Requirements Applicable to Blood, Blood Components, and Source Plasma; Confirmation in Part and Technical Amendment**. V. 66, n.7, jan 2001, p. 1834. [on line] Disponível em: www.fda.gov/cber/rules/frbldreq011001.pdf. Acesso em: 24 abr. 2011.

CONFEDERAÇÃO NACIONAL DOS MUNICÍPIOS. **Fronteiras em Debate. I Encontro dos Municípios de Fronteira – Relatório Final. A Visão dos Municípios sobre a questão fronteiriça**. 164p. 2008.

COSTA, E.A. **Vigilância Sanitária: proteção e defesa da saúde**. São Paulo, Hucitec/Sobravime, 1999.

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

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

EDER, A.F.; SEBOK, M.A. Plasma components: FFP, FP24 and thawed plasma. **Immunohematology**, v. 23, n. 4, 2007, p.150-157.

ELDAR, R. Avedis Donabedian. An introduction to Quality Assurance in Health Care. **Croatian Medical Journal**, v. 44, n. 5, p. 655-657, 2003.

ELIAS, F.S; SOUZA, L. Indicadores para monitoramento da pesquisa em Saúde no Brasil. **Ci. Inf. Brasília**, v. 35, n. 3, p. 218-226, set/dez 2006.

EUROPEAN PHARMACOPOEIA 6.2. **Human plasma for fractionation**. Strasbourg, 2008, p.3759-3760.

FARRUGIA, A. Plasma for fractionation: safety and quality issues. **Haemophilia**, n. 10, p. 334-340, jul. 2004.

_____, PROWSE, C. Studies on the procurement of blood coagulation factor VIII: effects of plasma freezing rate and storage conditions on cryoprecipitate quality. **J. Clin. Pathol**, n. 38, 1985, p.433-437.

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

GIANGRANDE, P.L.F. Historical Review. The History of Blood Transfusion. **British Journal of Haematology**, Oxford, n. 110, p. 758-767, 2000.

GIL, AC. **Como elaborar projetos de pesquisa**. 4. ed. São Paulo: Atlas, 2002.

GREENWALT, T.J. A short history of transfusion medicine. **Transfusion**, Maryland, v. 37, p. 550-563, 1997.

JUNQUEIRA, P.C; ROSENBLIT, J; HAMERSCHLAK, N. História da Hemoterapia no Brasil. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**. N.27, v.3, 2005, 201-207. [on line] Disponível em: www.sbhh.com.br/biblioteca/revista/2005/27-3.htm. Acesso em: 10 set. 2011.

KASPER, C.K. Concentrate safety and efficacy. **Haemophilia**, n. 8, p. 161-165, may 2002. [on line] Disponível em: www.blackwell-synergy.com/toc/hae/8/3. Acesso em: 21 set. 2013.

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

HAIR, JF; BABIN, B; MONEY, AH; SAMUEL, P. **Fundamentos métodos de pesquisa em administração**. Porto Alegre: Bookman, 2005(a).

MARCONI, MA; LAKATOS, EM. **Fundamentos de metodologia científica**. 5. ed. São Paulo: Atlas, 2003.

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

MYLLYLA G. Factors determining quality of plasma. **Vox Sang**, 74, 1998, p. 507-511. [on line] Disponível em: www.onlinelibrary.wiley.com/journal. Acesso em: 30 jun. 2013.

NAGHADEH, H.T; ROUDKENAR, M.H. A study of the quantity of some stable and labile coagulation factors in fresh-frozen plasma produced from whole blood stored for 24 hours in Iran. **Blod Transfus**, 7, 2009, p.439-42.

NATIONAL BLOOD SERVICE. NBS-Scientific & Technical Training. **A short history of Blood Transfusion**. Leeds, 2006, 18p.

OLIVEIRA, S.L. **Tratado de Metodologia Científica**. São Paulo, Pioneira, 1997.

PEITER, P.C. A Geografia da Saúde na Faixa de Fronteira Continental do Brasil na Passagem do Milênio. Rio de Janeiro: PPGG/UFRJ, 314p, julho 2005. [Tese de Doutorado]. **Universidade Federal do Rio de Janeiro**, Programa de Pós Graduação em Geografia, Rio de Janeiro.

PIVA, T. Hemoterapia no Brasil: uma viagem pela história. **Hemoterapia Hoje**, São Paulo, n. 27, p. 23-31, jan/fev/mar/2014. [on line] Acesso em: 22 jul 2014, Disponível em: http://www.rspress.com.br/userfiles/projetos/editorial_310/files/assets/basic-html/page1.html.

RUIZ, JA. **Metodologia científica: guia para eficiência nos estudos**. São Paulo: Atlas, 1996.

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

SEMAC – Secretaria de Estado de Meio Ambiente, do Planejamento, da Ciência e Tecnologia. Núcleo Regional para Desenvolvimento e Integração da Faixa de Fronteira do Estado de Mato Grosso do Sul. **Plano de Desenvolvimento e Integração da Faixa de Fronteira/MS**. 30p, 2009.

SERRANO, K at al. Plasma and cryoprecipitate manufactured from whole blood held overnight at room temperature meet quality standards. **Transfusion**, 50, feb. 2010, p.344-353. [on line] Disponível em: www.periodicosapes.gov.br. Acesso em: 15 mai 2012.

SILVA, L.M.V; FORMIGLI, V.L.A. Avaliação em Saúde: Limites e Perspectivas. **Caderno de Saúde Pública**. Rio de Janeiro, v.10, n.1, p. 80-91, jan-mar. 1994.

SWARD-NILSSON, A.-M; PERSSON, P.-O; JOHNSON, U; LETHAGEN, S. Factors influencing factor VIII activity in frozen plasma. **Vox Sanguinis**, 90, 2006. P.33-39. [on line]. Disponível em: www.periodicosapes.gov.br. Acesso em: 03 abr. 2014.

SCHMIDT, P.J. The plasma wars: a history. **Transfusion**, Maryland, v. 52, suppl, p. 2S-4S, 2012.

SEGHATCHIAN, J; ALLAIN, J.P. Current strategies for the provision of safer plasma and its derivatives: an update. **Transfusion and Apheresis Science**. 25, p.185-187, 2001.

SIDHU, R.S; LE, T; BRIMHALL, B; TOMPSON, H. Study of coagulation factor activities in apheresed thawed fresh frozen plasma at 1-6° for five days. **Journal of Clinical Apheresis**, 21, 2006, p. 224-226. [on line] Disponível em: www.onlinelibrary.wiley.com/journal. Acesso em: 10 jun 2014.

SOARES, B.M-D. **Política de Hemoderivados no Brasil: Desafios e Perspectivas**. Distrito Federal: UNB. 2002. 80p. Dissertação (Mestrado) – Universidade de Brasília, Centro de Desenvolvimento Sustentável, Distrito Federal.

SRIVASTAVA, A. Guideline for the management of Hemophilia. **World Federation of Hemophilia**. WFH, Canadá, 2005, 56p.

TAKASHINA, NT; FLORES, MCX. **Indicadores da Qualidade e do Desempenho: como estabelecer metas e medir resultados**. Rio de Janeiro:

QualityMark, 100p. 2005.

WALDMAN, E. **Vigilância Epidemiológica como Prática de Saúde Pública**. São Paulo, 1991 [Tese de Doutorado] – Faculdade de Saúde Pública da USP, Departamento de Epidemiologia.

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

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