

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

Paola Ameixoeira Vaz de Lima

**ANÁLISE DE ROTULAGEM DAS IMUNOGLOBULINAS HUMANAS NORMAIS
IMPORTADAS E DISTRIBUÍDAS NO PAÍS**

Rio de Janeiro

2016

Paola Ameixoeira Vaz de Lima

**ANÁLISE DE ROTULAGEM DAS IMUNOGLOBULINAS HUMANAS NORMAIS
IMPORTADAS E DISTRIBUÍDAS NO PAÍS**

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

Tutora: Marisa Coelho Adati

Preceptora: Helena C. B. Guedes Borges

Rio de Janeiro

2016

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

Lima, Paola Ameixoeira Vaz

Análise de rotulagem das imunoglobulinas humanas normais importadas e distribuídas no país. / Paola Ameixoeira Vaz de Lima – Rio de Janeiro: INCQS/FIOCRUZ, 2016.

59 f.: il., tab.

Trabalho de conclusão do curso (Especialista em Vigilância Sanitária) – Programa de Pós-Graduação em Vigilância Sanitária, Instituto Nacional em Controle de Qualidade em Saúde. Fundação Oswaldo Cruz. 2016.

Preceptor: Helena Cristina Balthazar Guedes Borges.

Tutor: Marisa Coelho Adati

1. Rotulagem de Produtos. 2. Imunoglobulinas. 3. Bula de Medicamentos. 4. Medicamentos Hemoderivados. I. Título

Paola Ameixoeira Vaz de Lima

**ANÁLISE DE ROTULAGEM DAS IMUNOGLOBULINAS HUMANAS NORMAIS
IMPORTADAS E DISTRIBUÍDAS NO PAÍS**

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

Aprovado em __ / __ / 2016

BANCA EXAMINADORA

Mírian Noemi Pinto Vidal (Mestre)
Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde

Lucia Helena P. Bastos (Doutora)
Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde

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

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

Dedico este trabalho...

A todos aqueles que, de alguma forma, contribuíram para que eu continuasse perseverando todos os dias, e crendo que aquele que começou a boa obra é fiel para aperfeiçoá-la.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por ser o provedor de todas as coisas e a quem dedico tudo que tenho.

Ao meu esposo, Esdras, por ser o meu maior incentivador, companheiro mesmo em momentos de privação.

Aos meus pais, Rose e Paulo e a minha vó Arlette, por todo amor e dedicação durante todos esses anos. Obrigada pelos ensinamentos e valores passados, e por todos os sacrifícios que fizeram (e continuam fazendo) para que eu pudesse chegar até aqui.

Aos meus amigos residentes do LSH: Marlon, Rafa, Karla, Joice, Cris, Nath e Sabrina (que não é residente, mas e daí? rs), pelo prazer da companhia durante esses dois anos de convivência, dinamizando os momentos de tristeza e multiplicando os de alegria.

A Marisa, por ter me aceitado como residente e por ter dividido seu conhecimento e suas experiências, contribuindo solidamente para minha vida profissional e pessoal.

A Helena, por toda a presteza e tempo dedicados a me ensinar, estando sempre disposta a ajudar no que fosse necessário.

A toda equipe do LSH: Álvaro, Vanderlei, Margaret, Dani Vigo, Valéria, Marli, Roberto e Dani Deslandes, por terem contribuído para meu crescimento profissional.

“E não sede conformados com este mundo, mas sede transformados pela renovação do vosso entendimento, para que experimenteis qual seja a boa, agradável, e perfeita vontade de Deus.”

Romanos 12:2

RESUMO

Os hemoderivados são produtos farmacêuticos que têm como matéria-prima o plasma humano, submetidos a processos de industrialização e normatização que lhes conferem qualidade, estabilidade, atividade e especificidade. Atualmente, a imunoglobulina destaca-se como o hemoderivado de maior consumo no mundo, sendo amplamente empregada no tratamento de deficiências imunológicas, infecção por HIV, leucemias, transplante de medula óssea, entre outros. De acordo com a Resolução RDC nº 46/2000, o Instituto Nacional de Controle de Qualidade - INCQS é responsável pelas análises laboratoriais dos lotes de hemoderivados coletados pela ANVISA, a fim de que sejam liberados para consumo no Brasil. Cabe também à ANVISA, como parte de suas atribuições, analisar e aprovar o material informativo produzido pela indústria farmacêutica antes de sua comercialização. Este trabalho teve como objetivo a análise de rotulagem das Imunoglobulinas Humanas Normais, recebidas no período de 2009–2013, inclusive da forma e do conteúdo das bulas, que são legalmente determinados e regulamentados por meio da resolução RDC nº 47/2009. Foram selecionados para amostragem do estudo, 2445 lotes de hemoderivados (Fatores de Coagulação, Albumina, Imunoglobulinas totais e específicas) recebidos no período avaliado. Destes, 732 lotes correspondiam a Imunoglobulina Humana Normal. No período estudado, 100% (732/732) dos lotes apresentou resultado satisfatório quanto à sua rotulagem. Nos anos de 2013 e 2014 a Imunoglobulina Humana Normal foi o hemoderivado com maior número de amostras analisadas (32,27% e 43,19%, respectivamente). Para cada ano estudado, foi selecionada 01 (uma) bula de cada empresa detentora de registro, sendo 05 bulas por ano, totalizando 15 bulas em todo período estudado. Das bulas analisadas, 20% (3/15) apresentaram resultados satisfatórios e 80% (13/15) insatisfatórios, frente à legislação. Todas as não conformidades foram registradas para notificação à ANVISA, a fim de contribuir para as ações de Vigilância Sanitária, evitando erros de administração ou agravos por falta de informação.

Palavras-chave: Hemoderivados. Imunoglobulina Humana Normal. Bulas

ABSTRACT

Blood products are pharmaceutical products whose raw human plasma, undergoing industrialization and standardization of processes that impart quality, stability, activity and specificity. Currently, the immunoglobulin stands out as the largest consumption of blood product in the world, being widely used in the treatment of immune deficiencies, HIV infection, leukemia, bone marrow transplantation and others. According to the RDC Resolution No. 46/2000, the National Institute of Quality Control - INCQS is responsible for laboratory testing of batches of blood products collected by ANVISA, in order to be released for consumption in Brazil. It is also to ANVISA, as part of their duties, review and approve the information material produced by the pharmaceutical industry prior to its commercialization. This study aimed to labeling analysis of the Normal Human Immunoglobulin, received in the period 2009-2013, including the form and content of the leaflets, which are legally determined and regulated by Resolution RDC No. 47/2009. They were selected for the study sample, 2,445 batches of blood products (coagulation factors, albumin, total and specific immunoglobulins) received during the study period. Of these, 732 lots accounted for Human Normal Immunoglobulin. During the study period, 100% (732/732) of the lots presented satisfactory result for their labeling. During the years 2013 and 2014 Human Normal Immunoglobulin was the blood product with the largest number of samples (32.27% and 43.19%, respectively). For each year studied, it was selected one (01) leaflet of each company holding registration, 05 leaflet per year, totaling 15 leaflets throughout the study period. One package inserts, 20% (3/15) had satisfactory results and 80% (13/15) unsatisfactory, compared to legislation. All non-conformities were registered for notification to ANVISA, in order to contribute to the actions of Health Surveillance, avoiding administration errors or grievances for lack of information.

Keywords: Blood Products. Normal Human Immunoglobulin. Drug leaflet

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Fluxograma do SH.....	20
Figura 2 – Processamento do ST	23
Figura 3 – Fracionamento do ST em plasma humano e sua utilização	25
Figura 4 – Processos produtivos dos medicamentos hemoderivados.....	30
Figura 5 – Fluxo do processo de uma análise laboratorial	37

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Número de amostras de hemoderivados recebidas por ano..	43
Gráfico 2 – Análise das bulas quanto ao cumprimento do item "Apresentações"	45
Gráfico 3 – Análise das bulas quanto à presença ou ausência das informações ao paciente.....	46
Gráfico 4 – Análise das bulas quanto ao cumprimento do item "informações ao paciente"	47
Gráfico 5 – Análise das bulas quanto à presença ou ausência das informações técnicas ao profissional de saúde	48
Gráfico 6 – Análise das bulas quanto ao cumprimento do item "informações técnicas ao profissional de saúde"	49
Gráfico 7 – Análise das bulas quanto ao cumprimento do item "Dizeres Legais"	50
Gráfico 8 – Análise das bulas quanto ao cumprimento da RDC nº 47/2000	51

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Tabela 1 – Quantitativo de amostras de hemoderivados recebidas para análise no período de 2012 a 2014	42
--	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
Anti-HBc	Anticorpo contra o capsídeo do vírus da Hepatite B
Anti-Tcruzi	Anticorpo anti-Trypanosoma cruzi
Anti-HCV	Anticorpo contra o vírus da Hepatite C
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CH	Concentrado de Hemácias
GGPAF	Gerência Geral de Portos, Aeroportos e Fronteiras
Hb	Hemoglobina
HBsAg	Antígeno de superfície do vírus da Hepatite B
HBV	Vírus da Hepatite B
HCV	Vírus da Hepatite C
HEMOBRÁS	Empresa Brasileira de Hemoderivados e Biotecnologia
HIV	Vírus da Imunodeficiência Adquirida
HTLV	Vírus Linfotrópico Humano de Células T
Ht	Hematócrito
IgA	Imunoglobulina isotipo A
IgD	Imunoglobulina isotipo D
IgE	Imunoglobulina isotipo E
IgG	Imunoglobulina isotipo G
IgM	Imunoglobulina isotipo M
INCQS	Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde
IVIG	Imunoglobulina intravenosa

LSH	Laboratório de Sangue e Hemoderivados
MS	Ministério da Saúde
OMS	Organização Mundial da Saúde
PA	Pressão arterial
PAI	Pesquisa de anticorpos irregulares
PFC	Plasma fresco congelado
PTI	Púrpura Trombocitopênica Idiopática
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
RENAME	Relação Nacional de Medicamentos Essenciais
Rh	Rhesus
SCID	Síndrome de Imunodeficiência Combinada
SH	Serviços de Hemoterapia
SNVS	Secretaria Nacional de Vigilância Sanitária
ST	Sangue total
SUS	Sistema Único de Saúde

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
1.1 HEMODERIVADOS	17
1.2 PRÁTICA TRANSFUSIONAL NO BRASIL.....	17
1.3 PLASMA FRESCO CONGELADO	26
1.3.1 Fracionamento do Plasma.....	28
1.4 IMUNOGLOBULINA HUMANA NORMAL	31
1.5 PRODUÇÃO DE HEMODERIVADOS NO BRASIL.....	33
1.5.1 A HEMOBRÁS	34
1.5.2 Registro de Hemoderivados no Brasil	35
2 OBJETIVOS	39
2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	39
3 METODOLOGIA	40
3.1 LEGISLAÇÃO VIGENTE	40
3.2 AMOSTRAGEM	40
3.3 PARÂMETROS AVALIADOS	41
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO	42
4.1 DA AMOSTRAGEM	42
4.2 DA ROTULAGEM.....	44
4.3 DAS BULAS	44
4.3.1 Da Identificação do Medicamento	44
4.3.2 Das Apresentações	45
4.3.3 Da Composição	45
4.3.4 Das Informações ao Paciente	46
4.3.5 Das Informações Técnicas aos Profissionais de Saúde.....	47
4.3.6 Dos Dizeres Legais	49
4.3.7 Das não conformidades.....	50
5 CONCLUSÃO	52

6 PERSPECTIVA	53
REFERÊNCIAS	54

1 INTRODUÇÃO

Dentro da variedade de especialidades farmacêuticas, os hemoderivados consistem em um grupo de medicamentos diferenciados, por possuírem como matéria-prima o plasma humano, obtido através de doações voluntárias e altruístas de indivíduos sadios, portanto, pertencem ao grupo de substâncias denominadas “biológicas”. Seu princípio ativo provém única e exclusivamente do plasma sanguíneo, uma característica particular deste grupo de medicamentos.

Sua obtenção se dá a partir do fracionamento do sangue humano que, uma vez coletado em recipientes contendo substâncias anticoagulantes, pode ser separado, por exemplo, por centrifugação, em distintas partes: concentrado de hemácias contendo os elementos celulares e plasma humano que é a parte líquida isenta de elementos celulares (ADATI, 2006).

Estes produtos são submetidos a processos de industrialização e normatização (fracionamento, purificação, concentração de proteínas e inativação/remoção de contaminantes) que lhes conferem qualidade, estabilidade, segurança e eficácia. Dentre os hemoderivados comercializados no mercado global, destacam-se a Albumina, Fatores VIII e IX da Coagulação, Complexo Protrombínico (Fatores II, VII, IX e X da Coagulação), Imunoglobulina Normal Humana e Imunoglobulinas Específicas (BRASIL, 2005).

Imunoglobulina Humana é uma solução ou líófilo estéril e apirogênico de gamaglobulinas contendo diversos anticorpos contra vírus, bactérias, parasitas, e, principalmente, da classe Imunoglobulina G (IgG presentes no sangue de indivíduos normais). Atualmente, a Imunoglobulina é o hemoderivado de maior consumo no mundo, sendo amplamente empregada no tratamento de deficiências imunológicas (BRASIL, 2000).

Geralmente, para a preparação da Imunoglobulina Humana Normal, é necessário um grande número de doadores, de forma que o produto final contenha adequada quantidade de anticorpos desejados. As preparações de Imunoglobulinas Humanas Normais são indicadas para agamaglobulinemia congênita, Púrpura Trombocitopênica Idiopática, Leucemias, infecção pelo HIV, transplante de medula óssea, Doença de Kawasaki, entre outras (CPMP, 2001).

Dado sua relevância no âmbito da saúde pública, foi estabelecido e regulamentado, por se tratar de produtos importados, a análise lote a lote destes produtos previamente a sua internalização no mercado nacional. O INCQS é o responsável por realizar estas análises e liberar os lotes para distribuição e consumo no país. Tais lotes somente são liberados após a verificação da conformidade da documentação apresentada e do(s) laudo(s) analítico(s) satisfatório(s) emitido(s) pelo INCQS (BRASIL, 2010).

Cabe à ANVISA, como parte de suas atribuições, registrar e aprovar o material informativo produzido pela indústria farmacêutica antes de sua comercialização. A forma e o conteúdo das bulas de medicamentos são legalmente determinados e regulamentados por meio da resolução RDC nº 47, de 08 de setembro de 2009, que preconiza os atributos necessários à elaboração e harmonização das bulas de medicamentos, incluindo hemoderivados (BRASIL, 2009).

As bulas dos produtos hemoderivados devem estar de acordo com estas legislações, a fim de manter o padrão preconizado por lei, visando o maior esclarecimento quanto a sua indicação, forma de administração, dosagem, efeitos adversos, contra indicações, entre outras. Tais informações são de extrema importância, tanto para o profissional de saúde quanto para o paciente, pois evita o uso indiscriminado do medicamento e atenta para a correta utilização do mesmo, trazendo maior segurança no momento da administração.

Visto que a Imunoglobulina Humana Normal é um hemoderivado de análise lote a lote e que, atualmente, é o de maior consumo no mundo, empregado no tratamento de doenças graves, é fundamental que a elaboração e harmonização das bulas deste medicamento corroborem para o uso correto e seguro, evitando riscos a uma população já dependente e debilitada. Desta forma, o presente estudo tem o propósito de analisar as bulas destes medicamentos frente à legislação vigente.

1.1 HEMODERIVADOS

Hemoderivados são medicamentos obtidos por meio da matéria-prima plasma humano, oriundo do sangue coletado de doadores voluntários, altruístas e não remunerados, posteriormente submetidos ao processo de fracionamento. Este fracionamento consiste de algumas etapas que são essenciais para garantir estabilidade, eficácia, qualidade e segurança do produto acabado. Tais etapas são: separação das proteínas plasmáticas (precipitação e/ou cromatografia), purificação (cromatografia de troca iônica ou afinidade) e uma ou mais etapas de inativação ou remoção viral (Adati, MC *et al*, 2009).

Estes produtos são constituídos por proteínas plasmáticas de interesse terapêutico, provenientes do plasma de doadores saudáveis, através de um processo tecnológico adequado de fracionamento e purificação. Dentre os hemoderivados, destacam-se como sendo os principais: os fatores de coagulação (Fator VIII, Fator IX, além dos complexos protrombínicos), a albumina e as imunoglobulinas. Estes também estão incluídos na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) de 2015 (BRASIL, 2015).

Estes produtos são especialmente sensíveis devido a sua origem e também por se destinarem ao tratamento ou prevenção de doenças de alto risco como as imunodeficiências, de modo que são considerados medicamentos prioritários e essenciais em um serviço de saúde. Além disso, por se tratarem de medicamentos, devem cumprir todas as exigências preconizadas pela legislação vigente, desde sua produção até sua rotulagem e distribuição (CASTELLÓ; GÓMEZ; MORALES, 2008).

1.2 PRÁTICA TRANSFUSIONAL NO BRASIL

Desde a antiguidade o sangue tem sido usado com fins terapêuticos, mas só a partir do século XIX a transfusão de sangue passou a ser utilizada com base científica. No Brasil, a prática transfusional foi iniciada experimentalmente na década de 40, necessitando ainda de diretrizes legais para a sua regulamentação. Visto

essa necessidade, foi promulgada a Lei nº 1.075/MS de 27 de março de 1950, que dispõe sobre a doação voluntária de sangue (ADATI, 2006).

Na década de 60, com o advento das bolsas plásticas, a segurança das transfusões aumentou, sobretudo por ser um sistema fechado de coleta, o que diminuiu a possibilidade das infecções advindas do ambiente, além do fato de se tratar de um material que permite a troca de gases, ao contrário dos frascos de vidro, conservando melhor as funções celulares, possibilitando o processamento do sangue e separação dos componentes (SOARES, 2002).

Por volta de 1985/1987, a questão do sangue e dos hemoderivados no Brasil era crítica. O tema passou a adquirir notoriedade em decorrência do aparecimento da AIDS (até 1987, a categoria de exposição por transfusão sanguínea foi responsável por 8,8% dos casos de AIDS notificados ao Ministério da Saúde). Diante do avanço vertiginoso da doença e da relevância desses serviços, o Ministério da Saúde estabeleceu medidas rigorosas no sentido de oferecer maior segurança aos doadores e receptores de sangue e hemoderivados (BRASIL, 2004c).

Apesar de, na década de 80 o país já possuir uma legislação promulgada (com a Lei nº 7.649/88), contudo não havia uma fiscalização sistemática aos bancos de sangue, atualmente denominados Serviços de Hemoterapia. Este fato favoreceu o aparecimento de doenças infectocontagiosas transmitidas pelo sangue, principalmente a AIDS que, devido ao seu rápido avanço, na década de 90, impulsionou uma intensa fiscalização aos Serviços de Hemoterapia de todos os Estados, através da promulgação da Portaria nº 1376/93 (BRASIL, 1988; 1993).

A partir de então, todos os Serviços de Hemoterapia, doravante denominados SH do país são regularmente inspecionados, com vistas à redução do risco sanitário dos produtos hemocomponentes (Concentrado de Hemácias, Plasma Fresco Congelado, Concentrado de Plaquetas, entre outros) liberados para consumo. Sendo assim, com base na Lei nº 6437/77 que configura infrações à legislação sanitária federal, o Serviço de Hemoterapia no qual for constatada alguma irregularidade administrativa ou desvio da qualidade, poderá ser autuado ou mesmo interditado (BRASIL, 1977).

Todo este avanço no que tange à fiscalização dos Serviços de Hemoterapia e as práticas transfusionais deve-se, principalmente, ao fato de que o sangue é um tecido extremamente complexo, composto de células e proteínas plasmáticas, essencialmente. Seus componentes e derivados são imprescindíveis e ainda insubstituíveis no tratamento de diversas doenças. Portanto, a doação de sangue é, ainda hoje, considerada uma questão de interesse mundial, visto que não há uma substância que possa, em sua totalidade, substituir o tecido sanguíneo (RODRIGUES; REYBNITZ, 2011).

A doação de sangue deve ser voluntária, anônima, altruísta e não remunerada, de acordo com a Resolução RDC nº 34 de 11 de junho de 2014. Todo candidato à doação de sangue deve assinar um termo de consentimento livre e esclarecido, no qual declara expressamente consentir em doar o seu sangue para utilização em qualquer paciente que dele necessite, além da realização de todos os testes de laboratório exigidos pelas leis e normas técnicas vigentes (BRASIL, 2014).

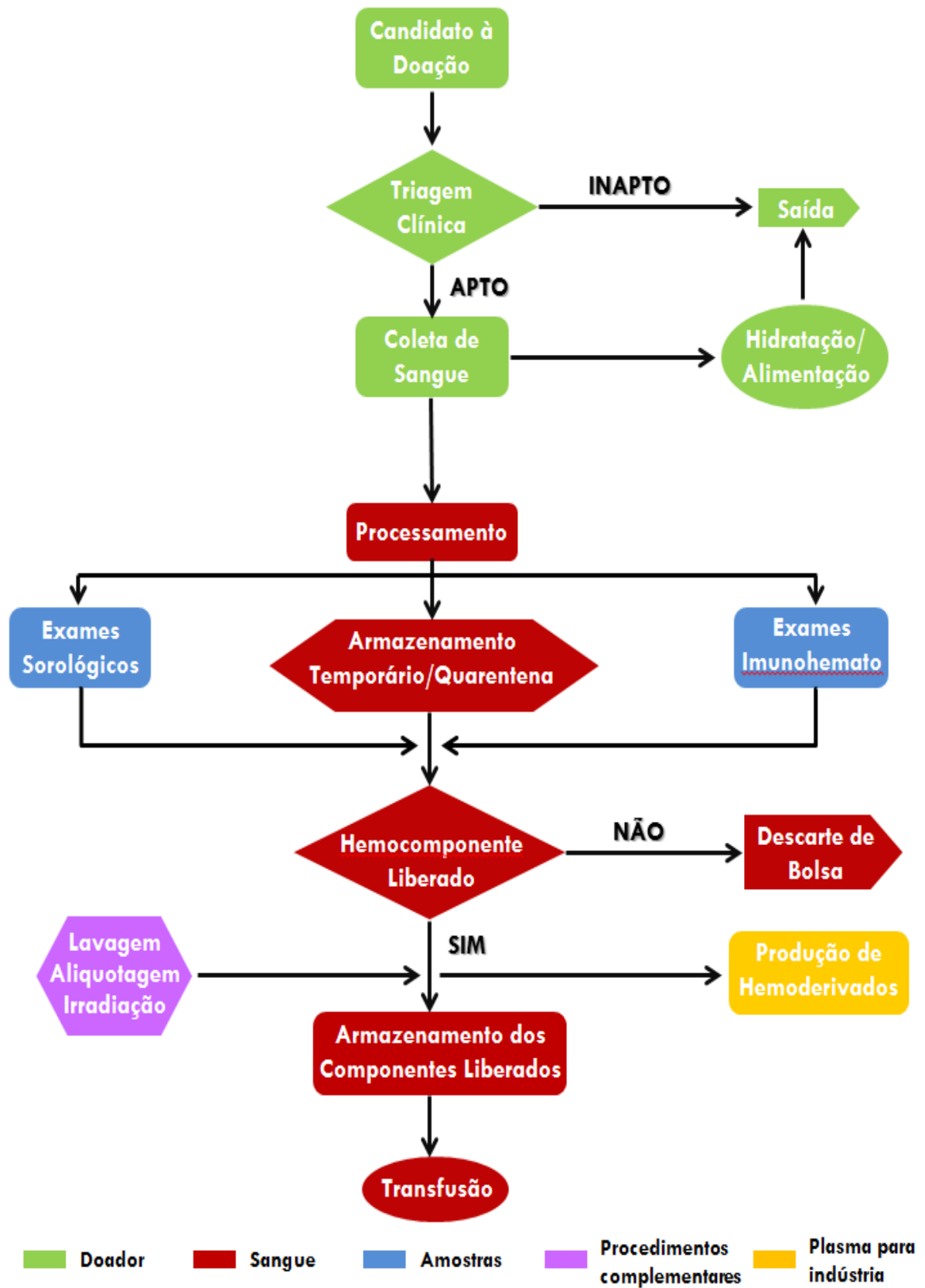
Para melhor compreensão do funcionamento de um Serviço de Hemoterapia, pode-se dividir a rotina em dois grandes fluxos: I – Fluxo do Doador e II – Fluxo do Sangue. A FIGURA 1 apresenta, detalhadamente, os dois fluxos, desde a chegada do candidato à doação até a transfusão da bolsa ao receptor.

I – Fluxo do Doador:

Os candidatos à doação devem passar por uma “seleção” antes de doarem sangue, chamada triagem clínica. Essa triagem é realizada com o intuito de selecionar, dentre os candidatos apresentados, somente aqueles que preencherem os critérios desejáveis para um doador de sangue. Desse modo, como a triagem clínica visa proteger a saúde do doador e a saúde do receptor, devem ser verificados, dentre outros, os seguintes dados:

- Peso;
- Pressão arterial (PA);
- Temperatura;
- Dosagem de Hemoglobina (Hb) ou do Hematócrito (Ht).

Figura 1: Fluxograma do SH



Fonte: Adaptado de BRASIL, 2007.

Além disso, o candidato passa por uma entrevista onde é utilizado um roteiro padronizado referente à história de doença prévia ou atual, cirurgias, maior vulnerabilidade para doenças sexualmente transmissíveis etc. O candidato considerado apto nesta etapa será encaminhado para a etapa seguinte, que consiste na coleta do sangue e amostras e, o candidato considerado inapto temporária ou definitivamente, não terá o seu sangue coletado e será dispensado.

A maneira mais comum de doação é a de sangue total (ST), na qual o sangue é coletado em sua totalidade para uma bolsa contendo anticoagulantes/conservantes. A bolsa tripla é a mais comumente utilizada em nosso meio, pois permite o posterior processamento, isto é, a separação do sangue total coletado em vários hemocomponentes.

A outra forma de doação, mais específica e de maior complexidade, realiza-se por meio de aférese, onde o sangue total do indivíduo (neste caso, o doador) é retirado, separam-se os componentes sanguíneos por meio de centrifugação ou filtração, restando somente o componente desejado numa bolsa e retornando os demais componentes do sangue para o doador. Tudo isso é feito concomitantemente e em circuito fechado (BRASIL, 2007).

Concluída a coleta, a bolsa de sangue será encaminhada para o processamento e as amostras de sangue serão destinadas ao laboratório para a realização dos testes imunohematológicos e sorológicos obrigatórios, sem os quais nenhuma bolsa poderá ser liberada para o consumo.

II – Fluxo do Sangue:

A unidade de ST é fracionada principalmente em plasma e hemocomponentes (Concentrado de Hemácias, Concentrados de Plaquetas, entre outros) através de centrifugação (FIGURA 2), conforme os equipamentos específicos para tal fim, estes disponíveis no SH. Conforme preconiza a legislação, cada produto obtido deve permanecer em quarentena, armazenado em temperatura específica e segregado até liberação para consumo, que ocorrerá somente após a conclusão de todos os ensaios realizados com resultados compatíveis, não reagentes (BRASIL, 2004).

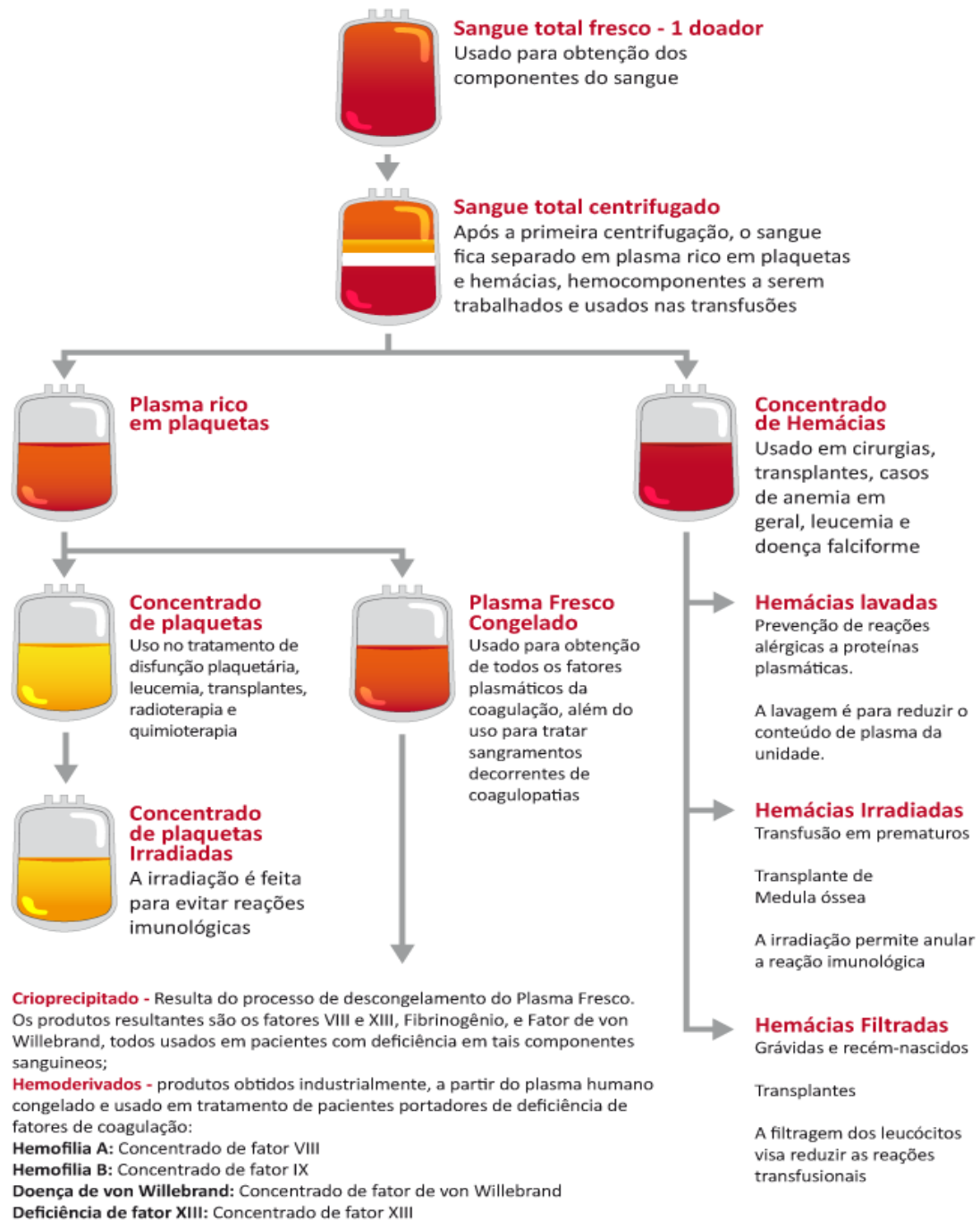
De acordo com a RDC nº 34, de 11 de Junho de 2014, a cada doação devem ser realizados testes imunohematológicos para qualificação do doador (tipagem

ABO, tipagem RhD e pesquisa de anticorpos anti-eritrocitários irregulares - PAI), além de testes laboratoriais de triagem de alta sensibilidade, para detecção de marcadores para as seguintes doenças infecciosas transmissíveis pelo sangue (independentemente dos resultados de doações anteriores):

- *Sífilis*: 1 (um) teste para detecção de anticorpo anti-treponêmico ou não-treponêmico;
- *Doença de Chagas*: 1 (um) teste para detecção de anticorpo anti-T Cruzii;
- *Hepatite B (HBV)*: 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 IgG ou IgG + IgM;
- *Hepatite C*: 2 (dois) testes em paralelo: 1 (um) teste para detecção de anticorpo anti-HCV ou para detecção combinada de antígeno/anticorpo; e 1(um) teste para detecção de ácido nucléico do vírus HCV por técnica de biologia molecular;
- *HIV 1 e 2*: 2 (dois) testes em paralelo: 1 (um) teste para detecção de anticorpo anti-HIV (que inclua a detecção do grupo O) ou 1(um) teste para detecção combinada de antígeno/anticorpo (que inclua a detecção do grupo O); e 1(um) teste para detecção de ácido nucléico do vírus HIV por técnica de biologia molecular; e VI - HTLV I/II: 1 (um) teste para detecção de anticorpo anti-HTLV I/II.

É de suma importância que, além do ST, os componentes derivados deste sejam acondicionados em temperatura adequada e constante, pois são produtos biológicos e termolábeis, que sofrem deterioração quando expostos a temperaturas inadequadas, além da probabilidade de sofrer contaminação bacteriana. Desta forma, é primordial que todas as unidades de hemocomponentes sejam monitoradas, desde seu armazenamento até sua distribuição, de forma adequada e controlada (BRASIL, 2013).

Figura 2: Processamento do ST



Fonte: hemominas.mg.gov.br

A rotina habitual dos serviços de hemoterapia requer o aperfeiçoamento de técnicas, pois o fracionamento do sangue coletado se faz necessário, uma vez que cada unidade doada pode beneficiar diversos pacientes e permitir que sejam

transfundidas grandes quantidades de um determinado componente que o paciente necessite (RAZOUK; REICHE, 2004).

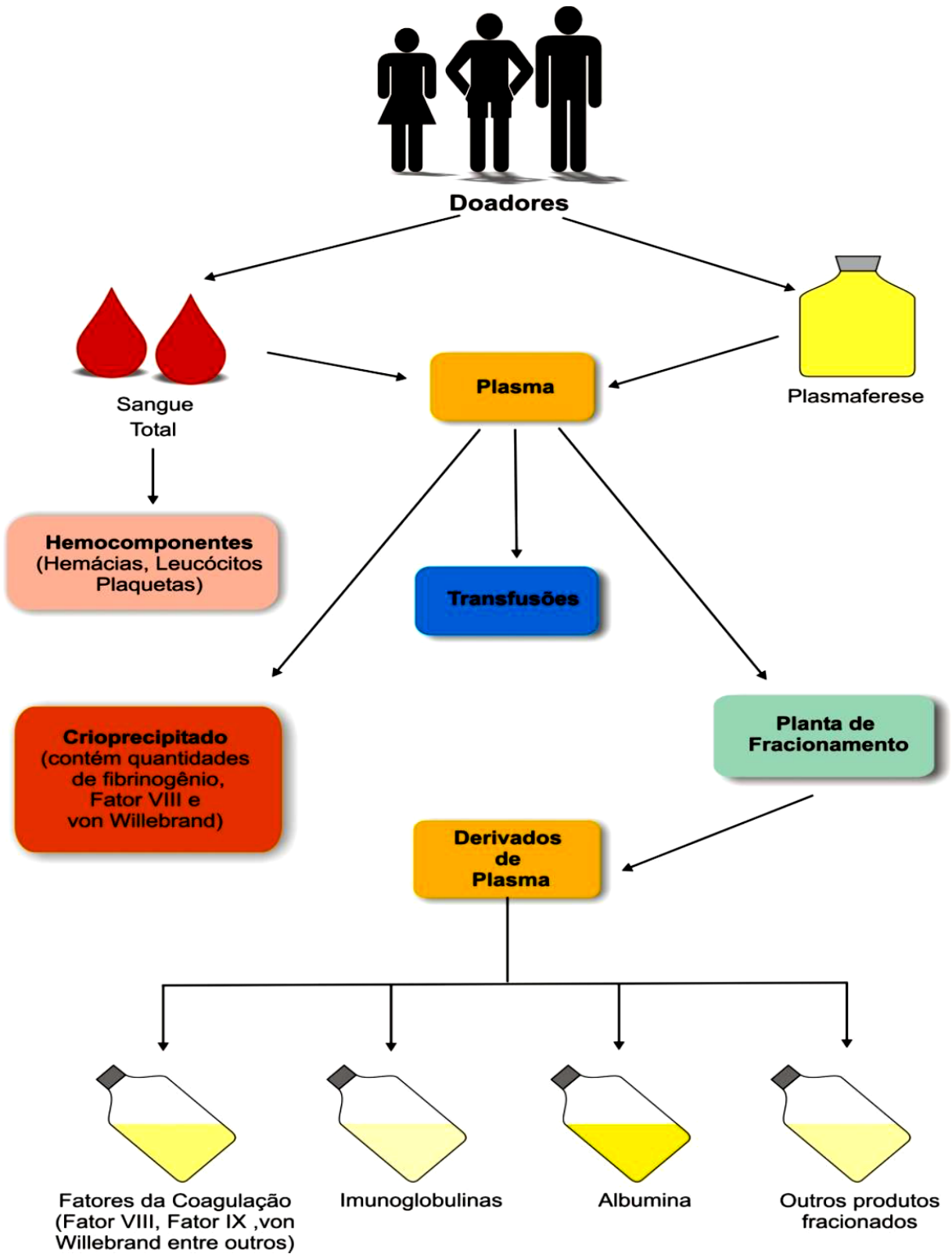
No que tange à aplicabilidade dos hemocomponentes, o Concentrado de Hemácias (CH) é a unidade de maior consumo na rede hospitalar, sendo empregado, principalmente, nas grandes perdas de sangue, como acidentes, cirurgias, entre outras (ADATI, 2006). Já o Plasma Fresco Congelado (PFC), gerado após a separação do ST em plasma rico em plaquetas e concentrado de hemácias, é o componente de maior retenção no SH, visto que sua utilização é bastante restrita a certas terapêuticas, sendo apenas uma parte usada para fins transfusionais (CGEE, 2006).

A outra parte que não foi utilizada em transfusões constitui o chamado plasma excedente, que é enviado para a produção de hemoderivados nos países que dispõem de planta industrial para fracionamento do plasma. Este deve ser armazenado obrigatoriamente em temperatura inferior a -20°C , para fins de sua melhor conservação (CGEE, 2006).

Uma vez que a utilização terapêutica do PFC é bastante restrita, o plasma excedente deste hemocomponente acarreta alguns transtornos aos Serviços de Hemoterapia, como, por exemplo, problemas quanto à manutenção da rede de frio para armazenar tal produto. A solução viável foi utilizar este excedente para o beneficiamento da produção de medicamentos hemoderivados industrializados (ADATI, 2006).

De acordo com a FIGURA 3, o sangue total é coletado e fracionado em 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 planta de fracionamento para ser beneficiado a medicamentos hemoderivados (ADATI, 2006).

Figura 3: Fracionamento do ST em plasma humano e sua utilização



Fonte: ADATI, 2006.

Com base na Lei nº 10205/01, é permitida a coleta da unidade de ST que será fracionada a Plasma Humano, contudo, não é permitida a obtenção do plasma para fins exclusivos de industrialização a medicamentos hemoderivados. Em conformidade com esta lei, a doação deve ser voluntária, anônima, altruísta e não remunerada direta ou indiretamente. A legislação é rígida, e todas as etapas que envolvem a doação sanguínea são decisórias e potencialmente excludentes quanto ao risco sanitário (BRASIL, 2001).

Embora a transfusão sanguínea seja um processo realizado dentro das normas técnicas preconizadas, este, ainda assim, envolve risco sanitário com a ocorrência potencial de incidentes transfusionais, que podem ser classificados em imediatos ou tardios. Para prevenir o aparecimento e/ou recorrência desses incidentes, torna-se fundamental o monitoramento e a vigilância de todo o processo, da captação do doador à transfusão. (BRASIL, 2007).

1.3 PLASMA FRESCO CONGELADO (PFC)

No passado, o sangue humano era utilizado no tratamento de distúrbios hemorrágicos e imunológicos através da transfusão direta. Atualmente ele é submetido a processos de separação para a obtenção do plasma, que é uma rica fonte de proteínas humanas. O plasma é uma matéria prima para a obtenção de uma gama de medicamentos, destacando-se os fatores de coagulação VIII (FVIII), fator de coagulação IX (FIX), fator de von Willebrand, fibrinogênio, selantes de fibrina, concentrado de complexo protrombínico, albumina e imunoglobulinas (ANDRADE, S. B. et al, 2015).

O plasma fresco congelado (PFC) consiste na porção acelular do sangue obtida por centrifugação a partir de uma unidade de sangue total e transferência em circuito fechado para uma bolsa satélite. É constituído basicamente de água, proteínas (albumina, globulinas, fatores de coagulação e outras), carboidratos e lipídios. As indicações para o uso do PFC são restritas e correlacionadas a sua propriedade de conter as proteínas da coagulação (BRASIL, 2010).

Aproximadamente 50% do sangue humano é composto de plasma, enquanto que a outra porção é compreendida por hemácias (42%) e plaquetas (8%). O PFC é a matéria-prima mais importante para a produção de medicamentos hemoderivados, uma vez que sua composição inclui proteínas plasmáticas de interesse na terapia de diversas doenças (GEA; MONSALVE, 2013; SWÄRD-NILSSON et al, 2006).

O plasma pode ser adquirido para uso como produto terapêutico ou como matéria-prima para a fabricação de outros produtos, e podem ser coletados como um subproduto de sangue total, ou como doação de plasma de aférese. Quando coletados para o fracionamento, a qualidade e a segurança do plasma estão intimamente relacionadas com a qualidade e a segurança dos derivados de plasma fabricados. Plasma de alta qualidade pode ser obtido quer a partir de sangue total ou de plasmáférese; a qualidade pode, no entanto, ser adversamente afetada por más condições de armazenagem após a coleta (FARRUGIA, 2004).

O plasma humano possui diferentes definições conforme os seguintes parâmetros: i) forma de coleta; ii) tempo entre a coleta do sangue total e o fracionamento a plasma humano e iii) tempo de congelamento. De acordo com a RDC nº 34, de 11 de junho de 2014, PFC é o plasma separado de uma unidade de ST por centrifugação e totalmente congelado até 8 horas depois da coleta, devendo ser estocado a temperatura não superior a 20°C negativos, sendo este o plasma de interesse na produção de medicamentos hemoderivados (BRASIL, 2014).

De acordo com a Farmacopéia Européia existem dois tipos de plasma, classificados de acordo com a forma de coleta: "*Recovered Plasma*", que é produzido através da separação do ST em componentes celulares e plasma; e o "*Source Plasma*", que é coletado por meio de aférese, um processo que coleta apenas a porção de plasma a partir do dador, enquanto que os componentes celulares são devolvidos. Este último possui especificação de acordo com os requisitos de matéria-prima, unicamente para a produção de medicamentos hemoderivados, e é denominado Plasma para Fracionamento (LAUB, Ruth et al, 2010).

Segundo a Farmacopeia Brasileira, 5ª Edição, plasma humano para fracionamento é a parte líquida remanescente do sangue total após separação das frações celulares sanguíneas, utilizando sistema fechado de coleta de sangue,

contendo uma solução anticoagulante conservadora e preservadora, ou separada por filtração contínua ou por centrifugação do sangue anticoagulado no procedimento de aférese para obtenção de produtos derivados do plasma humano (BRASIL, 2010b).

Nos Estados Unidos praticamente todo o plasma coletado com vistas à produção de hemoderivados é o Plasma para Fracionamento, oriundo de doadores remunerados. Esta prática vai de encontro a Lei 1º 10.205, de 21 de março de 2001, que veda a comercialização do sangue, seus componentes e derivados. Sendo assim, o plasma humano obtido no Brasil, em obediência às normas previstas, é caracterizado como do tipo “*Recovered Plasma*”, ou seja, plasma excedente do uso terapêutico. (KASPER, et al, 2005).

Embora sejam obtidos por diferentes formas de coleta, ambos são passíveis de fracionamento a hemoderivados. Portanto, o hemocomponente de interesse na produção de medicamentos hemoderivados é simplesmente o PFC, independente da sua forma de obtenção.

1.3.1 Fracionamento Do Plasma

Produtos obtidos pelo fracionamento do plasma, como outros produtos do sangue, são terapêuticas essenciais utilizadas na prevenção, gestão e tratamento de condições de risco de vida resultantes de traumas, deficiências congênitas metabólicas, distúrbios imunológicos ou infecções (BURNOUF, 2011).

O Fracionamento do plasma desenvolvido por Cohn-Oncley envolve precipitação, cujas condições do processo são rigorosamente controladas, como, por exemplo, temperatura, pH, força iônica e concentração de proteína. Basicamente, o processo consiste na precipitação das proteínas plasmáticas pela combinação de diferentes concentrações de etanol em baixa temperatura, água, ajustes de pH, constante dielétrica, temperatura e concentração de proteínas, obtendo uma precipitação seletiva das diferentes proteínas (LI et al, 2002; ADATI, 2006).

Além disso, outros passos de precipitação podem ser empregados utilizando outros precipitados orgânicos, como polietilenoglicol. Os métodos de precipitação resultam na separação das proteínas plasmáticas em frações grosseiras, embora com uma perda típica de 50 % em recuperação. Outros produtores, alternativamente, separam as proteínas através de cromatografia de troca iônica, gel filtração ou outros métodos de afinidade, sem a utilização do etanol. (LI et al, 2002; BURNOUF, 2011).

Em qualquer um dos métodos aplicados, as frações plasmáticas são separadas sequencialmente e, para cada etapa, é obtido o precipitado e/ou o sobrenadante, que é utilizado como matéria-prima para a próxima etapa do processo produtivo, que deverá ser controlado de forma criteriosa, uma vez que interfere diretamente na qualidade, integridade e segurança do medicamento. Portanto, a integridade de cada produto final é totalmente dependente das diferentes fases do processo produtivo (ADATI; GEMAL, 2006).

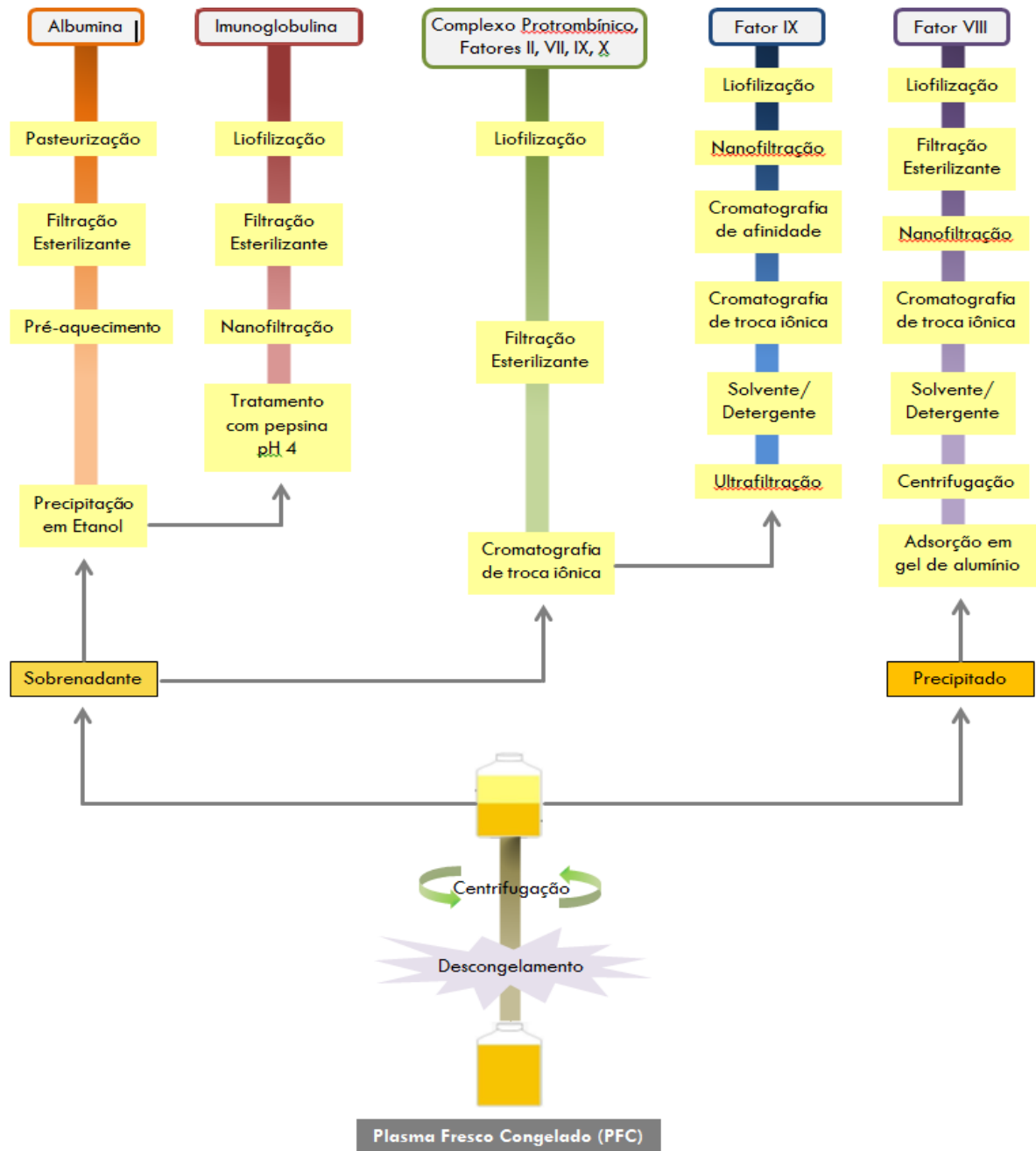
Após a etapa de fracionamento, os derivados plasmáticos são submetidos aos processos de purificação, concentração de proteínas e inativação/remoção (*clearence*) de contaminantes bacterianos ou virais. Os procedimentos físico-químicos de purificação de proteínas devem resultar em preparações proteicas eficazes e seguras para uso endovenoso ou intramuscular (ADATI; GEMAL, 2006; BRASIL, 2000).

A FIGURA 4 demonstra o processo produtivo dos hemoderivados a partir do descongelamento do PFC e centrifugação, que dará origem a duas frações: sobrenadante e precipitado, que serão utilizados para obtenção de diferentes produtos finais. A produção de hemoderivados é um processo bastante complexo e a qualidade de todas as matérias-primas utilizadas para obtenção destes produtos é de inteira responsabilidade do fabricante.

Os quatro hemoderivados de base, que fazem parte da lista de medicamentos essenciais da OMS são a albumina, as imunoglobulinas poli-específicas (também chamadas de imunoglobulinas normais), e os concentrados de Fator VIII e de Fator IX da coagulação. Estes dois últimos produtos são utilizados no tratamento das pessoas portadoras de hemofilia A e B, respectivamente; a albumina é utilizada no

tratamento de grandes queimados, pessoas com cirrose, pacientes de terapia intensiva, entre outros (CGEE, 2006).

Figura 4: Processos produtivos dos medicamentos hemoderivados



Fonte: ADATI, 2006.

A imunoglobulina, de todos os hemoderivados, é aquela que vem tendo a maior utilização em todo o mundo, com um consumo per capita de 70 g/ mil

habitantes em países como o Canadá e os Estados Unidos. É usada para o tratamento de pessoas portadoras do vírus HIV, para pessoas com outros déficits imunológicos, para o tratamento de doenças autoimunes e para o tratamento de diversas doenças infecciosas (CGEE, 2006).

Dentre os hemoderivados disponíveis comercialmente, as imunoglobulinas do isotipo G (IgG) recebem destaque pelo seu uso em aplicações terapêuticas. Por esta razão são requeridas com elevado grau de pureza. Várias técnicas vêm sendo investigadas para a purificação de IgG a partir do soro ou plasma humano, desde a precipitação até métodos mais seletivos, como os cromatográficos (BRESOLIN, 2010).

1.4 IMUNOGLOBULINA HUMANA NORMAL

As imunoglobulinas são proteínas presentes em grande concentração no plasma humano. São os vetores da imunidade humoral, tendo como principal função unir-se aos antígenos estranhos ao indivíduo, de modo a neutralizá-los, garantindo assim, a proteção do organismo contra vírus, bactérias, alérgenos, toxinas, etc. A imunoglobulina intravenosa (IVIG) é um gamaglobulina feita a partir da purificação de um *pool* de plasma de milhares de doadores, constituídas principalmente por IgG (BRASIL, 2004b; RAITHATHA, 2012).

Consiste em uma solução ou líofilo estéril e apirogênico de gamaglobulinas contendo diversos anticorpos contra vírus, bactérias, parasitas, e, principalmente, da classe Imunoglobulina G (IgG presentes no sangue de indivíduos normais), amplamente empregada no tratamento de deficiências imunológicas. É utilizada principalmente no tratamento de imunodeficiências primárias e na prevenção e atenuação de doenças infecciosas (CPMP, 2002; LI et al, 2002).

As imunoglobulinas são constituídas por milhares de moléculas de espécies diferentes, existindo tantas moléculas de imunoglobulinas quantos anticorpos específicos. São produzidas pelos plasmócitos que, por sua vez, resultam da transformação dos linfócitos B. Esta enorme diversidade de moléculas de imunoglobulinas pode ser agrupada em cinco famílias, ou classes, segundo suas

características imunológicas e físico-químicas: as imunoglobulinas A, D, E, G e M (IgA, IgD, IgE, IgG e IgM) (BRASIL, 2004b).

Existem dois tipos de imunoglobulinas para uso clínico: as imunoglobulinas poliespecíficas e as imunoglobulinas específicas. As imunoglobulinas poliespecíficas são utilizadas por via intravenosa, embora haja relatos de utilização por via subcutânea, intratecal, oral e até intra-auricular. Estão disponíveis para uso em apresentações de 500 mg, 1g, 2,5g, 5g, 6g e 10g, e têm como componente principal as IgG, apesar de também conterem IgM e IgA, em quantidades que variam de acordo com o fabricante (BRASIL, 2004b).

As imunoglobulinas específicas são aquelas que possuem altos títulos de anticorpos específicos – por exemplo, anti-hepatite B ou antitétano. São produzidas a partir de plasma humano hiperimune, ou seja, com altos títulos de determinados anticorpos. Podem ser usadas por via intravenosa ou intramuscular, dependendo do tipo de produto e do fabricante (BRASIL, 2004b).

A imunoglobulina intravenosa (IGIV) é utilizado no tratamento de uma ampla variedade de distúrbios do sistema imunológico (KOLEBA, 2006). A primeira e mais bem estabelecida das indicações para o uso de imunoglobulina é a terapia de reposição em pacientes portadores de síndromes de imunodeficiência primária, tais como a hipo ou a agamaglobulinemia congênitas, a imunodeficiência congênita severa e combinada (SCID), a imunodeficiência variável comum e a síndrome de Wiskott Aldrich (BRASIL, 2004b).

Outra indicação bastante clara para o uso das imunoglobulinas ocorre em crianças com AIDS e que apresentam infecções recorrentes. Também é indicada na imunomodulação em pacientes com Púrpura Trombocitopênica Idiopática (PTI), Doença de Kawasaki, Síndrome de Guillain-Barré, Trombocitopenia neonatal alo-imune, em crianças ou adultos com alto risco de hemorragias, para corrigir a contagem de plaquetas, e transplante de medula óssea alogênico (BRASIL, 2004b).

As imunoglobulinas desempenham um importante papel na resposta imune, reconhecendo uma grande variedade de antígenos, tais como os derivados de bactérias, vírus, parasitas e micoplasmas. Quando imunoglobulinas se ligam a antígenos, são formados complexos imunitários. Estas estimulam a opsonização por

fagócitos circulantes, activam o sistema complemento e impedem a absorção potencial em células hospedeiras (LI et al, 2002).

No ano de 2001, a OMS estimou que o consumo de imunoglobulinas poli-específicas era de 15 Kg/milhão de habitantes/ano. Contudo, a utilização das imunoglobulinas poli-específicas, vem apresentando um crescimento contínuo e quase exponencial. A título de exemplo, o consumo deste hemoderivado nos Estados Unidos e no Canadá em 2006 já era superior a 75 Kg/ milhão de habitantes por ano, um consumo cinco vezes superior ao que havia sido estimado pela OMS em 2001 (CGEE, 2006).

Com a globalização, a demanda por produtos hemoderivados, particularmente a imunoglobulina intravenosa (IVIG), está crescendo a uma taxa de 3-5 % ao ano. Ao longo dos últimos 30 anos, os processos de produção de IGIV evoluíram dramaticamente, resultando no desenvolvimento gradual de preparações de IgG seguras para administrar por via intravenosa, com funções normais de meia-vida, preparadas em maior rendimento, e que exibem uma maior segurança patógeno. Tal marco representa um importante avanço no tratamento de pacientes com imunodeficiências graves (LAUB, Ruth et al, 2010; HAENEY, 1994).

1.5 PRODUÇÃO DE HEMODERIVADOS NO BRASIL

A indústria de hemoderivados desenvolve atividade de alta complexidade na área biotecnológica. O grande diferencial, que torna a produção de hemoderivados um caso único dentro do universo das indústrias farmacêuticas, é o fato de sua principal matéria-prima ser o plasma humano, que não pode ser fabricado e nem comprado. Tal fato atrela qualquer indústria de hemoderivados ao sistema de hemoterapia do país, de quem é absolutamente dependente. Por isto, um pressuposto básico para o funcionamento de uma indústria de hemoderivados é a existência de um sistema de Hemoterapia organizado, de qualidade, e que seja capaz de fornecer à indústria o volume de plasma necessário para que esta cumpra com as suas finalidades (CGEE, 2006).

Os Estados Unidos recebe destaque como maior produtor de hemoderivados no mundo em virtude de sua legislação extremamente liberal, que além de permitir a remuneração do doador de plasma estabelece que cada indivíduo pode fazer até cem doações por ano. No Brasil, este modelo incorreria em violação constitucional, já que a Constituição Brasileira, no parágrafo 4 do seu artigo 199 determina que o sangue e seus derivados não podem ser comercializados. Este artigo da Constituição foi regulamentado pela lei 10.205, de março de 2001, em que ficou terminantemente proibida a remuneração dos doadores de sangue e/ou plasma (CGEE, 2006; BRASIL, 2001).

No Século XXI, a indústria de hemoderivados passa por mais uma transformação: se nos seus primórdios, a albumina era o seu produto-chave, e se nos anos 80 e 90, a produção de Fator VIII era a força que movia a indústria, na primeira década deste século, as imunoglobulinas assumem o papel preponderante dentre todos os hemoderivados, transformando o Fator VIII e a albumina quase que em subprodutos do fracionamento do plasma— sobretudo porque a produção e a utilização de Fator VIII recombinante ganha cada vez mais mercado, substituindo o tradicional concentrado de Fator VIII plasmático (CGEE, 2006).

1.5.1 A HEMOBRÁS

Os sistemas público e privado do Brasil despendem, anualmente, cerca de R\$ 800 milhões com importação de hemoderivados. Para reduzir a dependência externa do Brasil no setor de derivados do sangue e garantir a autonomia da produção dos medicamentos hemoderivados, surge a iniciativa da criação de uma planta industrial para a produção de hemoderivados com vistas à atender a demanda de tratamentos de, prioritariamente, pacientes do Sistema Único de Saúde - SUS a partir do fracionamento de plasma obtido no Brasil (BRASIL, 2004d).

Com a promulgação da Lei Nº 10.972 de 02 de dezembro de 2004, fica autorizado o Poder Executivo criar a empresa pública denominada Empresa Brasileira de Hemoderivados e Biotecnologia (HEMOBRÁS). A função social da

HEMOBRÁS é garantir aos pacientes SUS o fornecimento de medicamentos hemoderivados ou produzidos por biotecnologia (BRASIL, 2004d).

Com sede em Goiana - Pernambuco, a HEMOBRÁS tem papel estratégico para o fortalecimento do complexo industrial da Saúde no País. Na fábrica, que ainda está em processo de finalização, serão produzidos os seis hemoderivados de maior consumo no mundo, e hoje 100% importados: albumina, imunoglobulina, fatores de coagulação VIII e IX plasmáticos, fator de Von Willebrand e complexo protrombínico (HEMOBRÁS, 2015).

A HEMOBRÁS é responsável pela importação dos hemoderivados produzidos na França com o plasma doado por brasileiros. A empresa assumiu essa responsabilidade, repassada pelo Ministério da Saúde, em julho de 2010. A fabricação dos medicamentos derivados do sangue no exterior acontecerá até que a fábrica da estatal brasileira, que está em construção em Pernambuco, entre em operação (HEMOBRÁS, 2015).

1.5.2 Registro de Hemoderivados no Brasil

Atualmente, no Brasil, existem 03 (três) tipos de empresas: i) nacional - detentora do registro do produto nacional; ii) multinacional com subsidiária no país – detentora do registro de seus produtos; iii) Empresa Importadora – detentora de registros de produtos oriundos de diferentes países. Fato este, ocorreu em virtude da globalização e intensificação das relações comerciais, o que impulsionou a concessão da Autorização de Funcionamento de Empresas, conferida pela então Secretaria Nacional de Vigilância Sanitária – SNVS, atual Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA, para a atividade: Importar Produtos (ADATI, 2006).

O registro de medicamentos é um dos instrumentos mais importantes do controle sanitário. Este permite que órgão regulador tenha conhecimento de quais são os medicamentos produzidos e comercializados e tem a finalidade primordial de garantir a oferta ao comércio de produtos eficazes e perfeitamente seguros. Sua importância deve ser contextualizada no âmbito de um programa nacional de

controle de medicamentos, uma vez que o registro constitui a base essencial para a execução de uma série de ações de Vigilância Sanitária (ADATI, 2006).

Através da Resolução GMC nº 33/99, harmonizada no âmbito do Mercosul, e internalizada por intermédio da publicação da Resolução RDC nº 46 de 18 de maio de 2000, houve um avanço na concessão de registros de medicamentos hemoderivados. Esta norma preconiza que o desembarque destes produtos será efetuado, exclusivamente, nos Portos e Aeroportos nela relacionados, não sendo permitida a entrada dos referidos produtos nos demais portos, aeroportos e outras vias de acesso ao País (BRASIL, 2000).

No ato do desembaraço aduaneiro pela autoridade sanitária local, todos os lotes serão submetidos à análise de controle de qualidade quanto à atividade específica, ensaios químicos, sorológicos e documental. Para tanto a Gerência Geral de Portos, Aeroportos e Fronteiras – GGPAF deve coletar 10 (dez) frascos por lote do produto, e enviá-los ao Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde - INCQS e/ou laboratórios pertencentes à Rede Nacional de Laboratórios Oficiais (BRASIL, 2000).

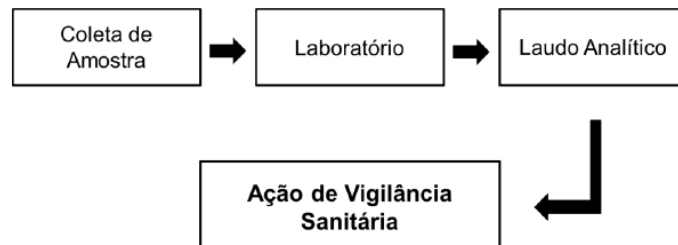
Dentre as análises que o INCQS realiza rotineiramente, destacam-se como principais:

- *Análise Prévia* - efetuada em determinados produtos sob o regime de vigilância sanitária, a fim de ser verificado se podem eles ser objeto de registro;
- *Análise Controle* - efetuada em amostras de produtos sob regime de vigilância sanitária, após sua entrega ao consumo, e destinada a comprovar a conformidade do produto com a fórmula que deu origem ao registro;
- *Análise Fiscal* - efetuada em amostras de produtos submetidos ao sistema de vigilância sanitária, em caráter de rotina, para apuração de infração ou verificação de ocorrência de desvio quanto à qualidade, segurança e eficácia dos produtos e matérias-primas.

Todas as atividades do INCQS ficam subdivididas e coordenadas por diferentes núcleos técnicos (NTs), que distribuem as amostras pelos diferentes

laboratórios dos Departamentos de Química, Microbiologia, Farmacologia e Toxicologia e Imunologia, de acordo com as análises a serem realizadas (INCQS).

Figura 5: Fluxo do processo de uma análise laboratorial



Fonte: INCQS, 2015.

Os lotes de hemoderivados nacionais somente poderão ser liberados para uso no Brasil após verificação da conformidade da documentação apresentada e do laudo analítico Satisfatório emitido pelo Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde - INCQS e/ou laboratórios pertencentes à Rede Nacional de Laboratórios Oficiais (BRASIL, 2000).

É considerada uma das atribuições da ANVISA, registrar e aprovar o material informativo produzido pela indústria farmacêutica antes de sua comercialização. Cabe ressaltar que, apesar de serem medicamentos hemoderivados importados, os mesmos devem cumprir todas as exigências previstas pela legislação brasileira no que diz respeito a este material informativo, incluindo rotulagem primária, secundária, bulas, etc.

A forma e o conteúdo das bulas de medicamentos são legalmente determinados e regulamentados por meio da Resolução RDC nº 47, de 08 de setembro de 2009, além da própria Resolução RDC nº 46 de 2000, que preconiza alguns atributos relevantes na produção da rotulagem dos hemoderivados. De acordo com o art. 12 da seção I da RDC nº 47/2009, as bulas dos medicamentos biológicos devem ser elaboradas pelas empresas para cada produto obedecendo ao disposto nesta resolução, quanto à forma e conteúdo. (BRASIL, 2009a; BRASIL, 2000).

É primordial que as bulas, bem como todo material informativo, esteja de acordo com estas legislações, de forma a manter o padrão exigido por lei, com

vistas ao maior esclarecimento quanto a sua indicação, forma de administração, dosagem, efeitos adversos, contra indicações, especificações, entre outras. Tais informações são de suma relevância, tanto para o profissional de saúde quanto para o paciente, pois evita o uso indiscriminado do medicamento e atenta para a correta utilização do mesmo, trazendo maior segurança no momento da administração.

Dado que a Imunoglobulina é um hemoderivado de análise lote a lote e que possui enorme relevância no tratamento de doenças graves, sendo o hemoderivado de maior consumo no mundo, torna-se fundamental que a elaboração e harmonização das bulas deste medicamento corroborem para o uso correto e seguro, evitando riscos a uma população já dependente e debilitada. Desta forma, o presente estudo tem o propósito de analisar as bulas destes medicamentos frente à legislação vigente, a fim de verificar se as empresas detentoras de registro estão cumprindo os requisitos mínimos para a elaboração deste material tão importante à saúde da população que o utiliza.

2 OBJETIVO

Visto que a rotulagem é parte importante da análise controle dos hemoderivados realizada pelo Laboratório de Sangue e Hemoderivados do INCQS, o objetivo deste trabalho é fazer uma análise com relação à conformidade das bulas dos produtos Imunoglobulina Humana Normal, recebidas para análise no período de janeiro de 2012 a dezembro de 2014, utilizando como parâmetro de comparação a legislação vigente.

2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Apresentar a legislação vigente no que tange as regras para a elaboração e harmonização das bulas de medicamentos para pacientes e profissionais de saúde;
- Verificar a conformidade das bulas das Imunoglobulinas frente à legislação apresentada.

3 METODOLOGIA

3.1 LEGISLAÇÃO VIGENTE

Como instrumento de trabalho, foi utilizada a Resolução RDC nº 47 de 08 de setembro de 2009, principal dispositivo legal referente à elaboração e adequação das bulas de medicamentos. Além desta, a Resolução RDC nº 46, de 18 de maio de 2000, que preconiza alguns atributos relevantes à rotulagem dos hemoderivados, também serviu de embasamento para as análises do estudo.

3.2 AMOSTRAGEM

No período de janeiro de 2012 a dezembro de 2014 foram recebidos para análise 732 lotes de Imunoglobulina Humana Normal. Deste total, foi selecionado o primeiro lote de Imunoglobulina Humana Normal, encaminhado para análise controle e fiscal, de cada empresa detentora de registro, por ano. Esta seleção deu-se através do desarquivamento dos processos referentes a estas análises, que foram realizadas pelo Laboratório de Sangue e Hemoderivados – LSH, no período supracitado.

Ao todo, foram analisadas bulas de 06 fabricantes diferentes que, a fim de manter a confidencialidade e o sigilo das informações, foram identificados por letras (A, B, C, D e E). Desta forma, foram selecionados 18 lotes dentre os fabricantes. Todavia, apenas 15 lotes puderam ser analisados, uma vez que a embalagem de uma das marcas não continha bula, pois apresentava-se na forma de colmeia (embalagem múltipla). Para este tipo de embalagem a RDC nº 47/09 preconiza que haja uma bula acompanhando cada unidade de embalagem primária. Entretanto, quando estes lotes foram recebidos pelo INCQS, os mesmos não acompanhavam bula, o que inviabilizou a análise da bula deste fabricante.

3.3 PARÂMETROS ANALISADOS

Além das análises de rotulagem realizadas rotineiramente pelo LSH, com base no Anexo I constante na Resolução RDC nº 47/2009, que compreende todo o conteúdo informativo exigido para as bulas de medicamentos, inclusive hemoderivados, foram analisados os seguintes parâmetros:

- Identificação do medicamento;
- Apresentações;
- Composição;
- Informações ao paciente (indicação, modo de ação, contra-indicações, precauções, armazenamento, modo de usar, reações adversas, superdose);
- Informações técnicas aos profissionais de saúde (indicações, resultados de eficácia, características farmacológicas, contra-indicações, advertências e precauções, interações medicamentosas, armazenamento, posologia, reações adversas, superdose);
- Dizeres legais.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 DA AMOSTRAGEM

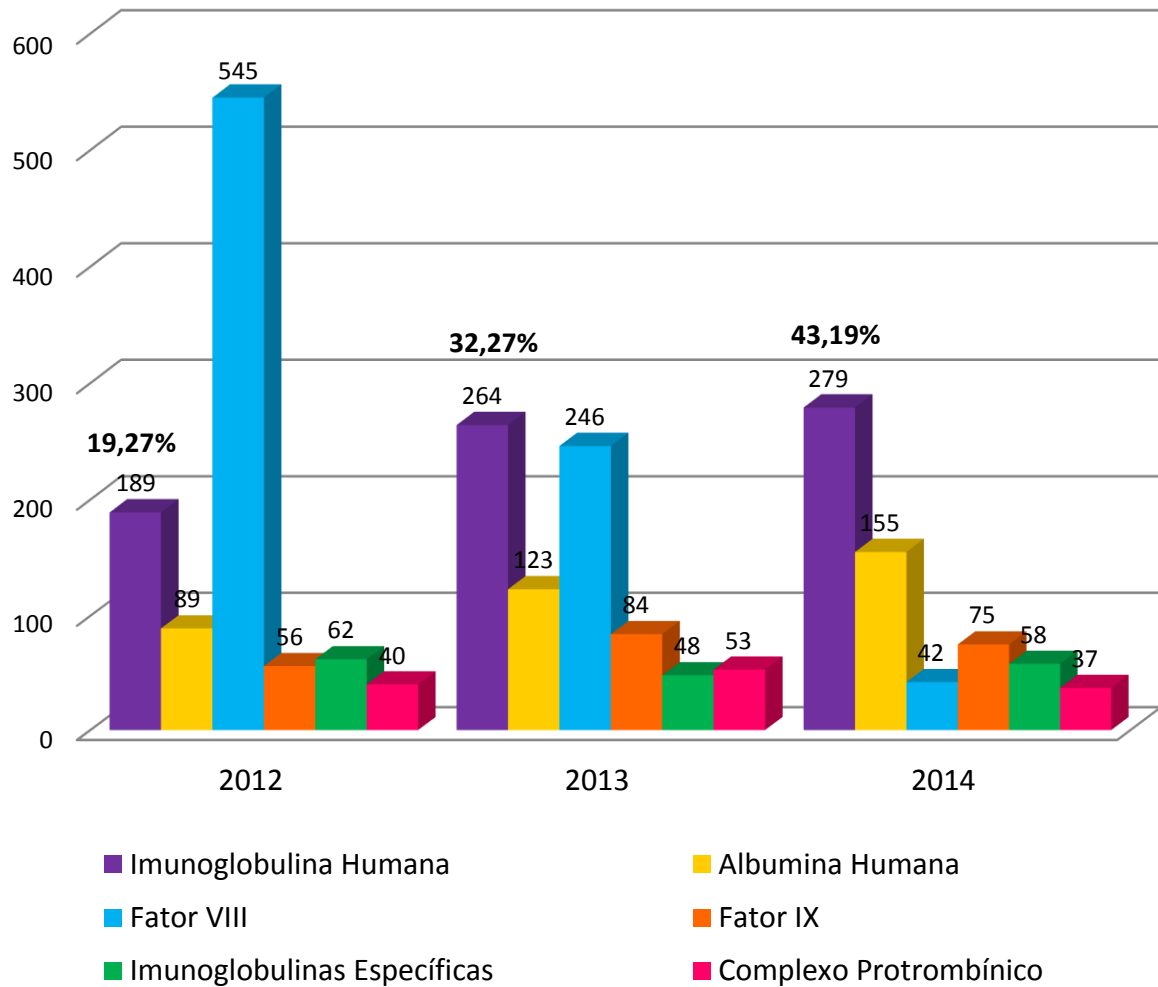
No período de janeiro de 2012 a dezembro de 2014 foram recebidas 2445 amostras de lotes de hemoderivados para análise pelo LSH do INCQS. A TABELA 1 expressa o quantitativo desses medicamentos por ano.

Tabela 1: Quantitativo de amostras de hemoderivados recebidas para análise no período de 2012 a 2014.

Amostras Recebidas	2012	2013	2014	Total
<i>Imunoglobulina Humana</i>	189	264	279	732
Albumina Humana	89	123	155	367
Fator VIII	545	246	42	833
Fator IX	56	84	75	215
Imunoglobulinas Específicas	62	48	58	168
Complexo Protrombínico	40	53	37	130
Total	981	818	646	2445

Embora o ano de 2012 tenha sido o de maior número de análises realizadas (981), observa-se um aumento crescente de análises de amostras de Imunoglobulina Humana Normal em todo período estudado, o que evidencia sua relevância para a saúde pública do país nos últimos anos. O GRÁFICO 1 apresenta o percentual do quantitativo de cada produto analisado durante cada ano.

Gráfico 1: Número de amostras de hemoderivados recebidas por ano.



Observa-se que de 2012 a 2014 houve uma redução no número de amostras de hemoderivados analisadas. Entretanto, nota-se um aumento gradativo do número de amostras recebidas de Imunoglobulina Humana Normal, sendo o produto em maior quantidade nos anos de 2013 e 2014 (32,27% e 43,19%, respectivamente).

4.2 DA ROTULAGEM

Os 732 lotes de Imunoglobulina Humana Normal foram analisados quanto à sua rotulagem, observando o nome do produto e nome do fabricante, os dizeres da embalagem primária e secundária (número de lote e validade), número de registro no MS, concentração, volume e volume do diluente (se houver) e seu respectivo lote e validade, além dos acessórios que o acompanham (se houver).

No período estudado, 100% (732/732) dos lotes apresentou resultado satisfatório quanto à sua rotulagem, pois contemplavam todas as informações supracitadas.

4.3 DAS BULAS

Para cada ano estudado, foi selecionada 01 (uma) bula de cada empresa detentora de registro como representativo, visto que não houve modificação/alteração da bula durante o ano. Portanto, para cada ano, foram selecionadas 05 (cinco) bulas, representando os 05 (cinco) diferentes fabricantes que tiveram seu produto importado e distribuído no Brasil.

As bulas foram analisadas frente à legislação vigente, a saber, a Resolução RDC nº 47/2009, quanto às informações presentes em seu anexo I, que apresenta, detalhadamente, todas as informações necessárias e pertinentes à bula.

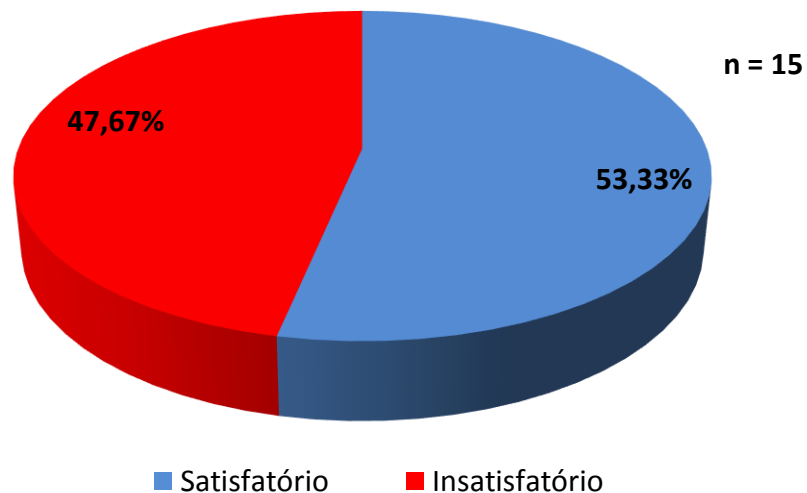
4.3.1 Da Identificação do Medicamento

Das 15 bulas analisadas, 100% (15/15) apresentou resultado satisfatório quanto à identificação do medicamento conforme preconiza a legislação. Todas continham, além do nome comercial, a denominação genérica do princípio ativo, utilizando a Denominação Comum Brasileira (DCB).

4.3.2 Das Apresentações

Quanto ao cumprimento do item “Apresentações”, o GRÁFICO 2 apresenta os resultados classificados em satisfatório (cumpre todos os requisitos) e insatisfatório (não cumpre todos os requisitos). Observa-se que 47,67% (7/15) das bulas analisadas não cumprem todos os requisitos contidos neste item.

Gráfico 2: Análise das bulas quanto ao cumprimento do item "Apresentações".



As empresas [B], [C] e [E] não citam a via de administração ou a frase **“USO ADULTO E PEDIÁTRICO”** em formato caixa alta em negrito, conforme preconizado na Resolução RDC nº 47/2009.

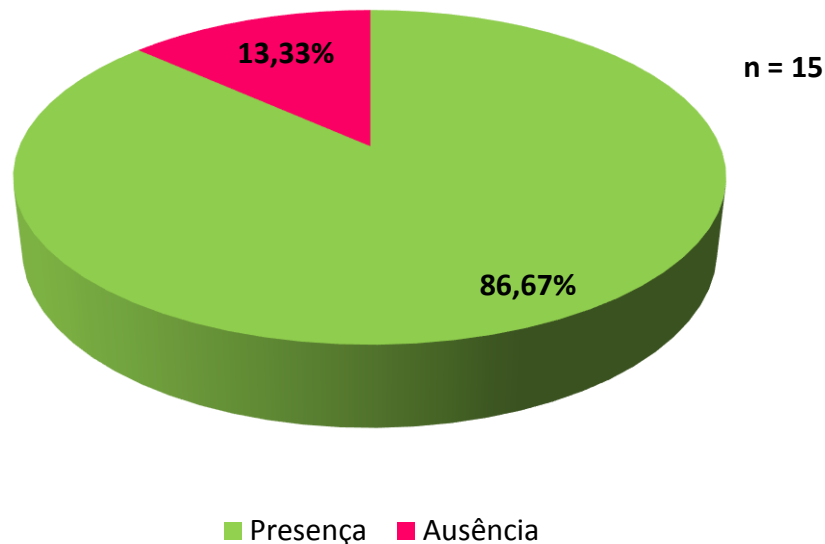
4.3.3 Da Composição

Dos lotes analisados, 100% (15/15) apresentou resultado satisfatório para análise frente aos requisitos exigidos quanto à composição do medicamento.

4.3.4 Das Informações ao Paciente

O GRÁFICO 3 apresenta os dados referentes à análise das bulas quanto a presença ou ausência do item “Informações ao Paciente”. Observa-se que 13,33% (2/15) das bulas não apresentam informações ao paciente, que correspondem às empresas [C] e [D].

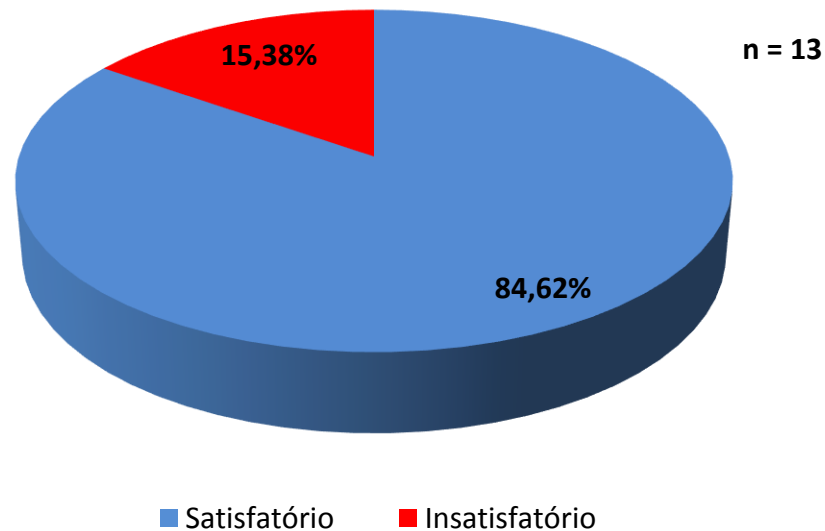
Gráfico 5: Análise das bulas quanto à presença ou ausência das informações ao paciente.



De acordo com a Resolução RDC nº 47/2009, a bula para o paciente deve ser disponibilizada nos medicamentos destinados aos estabelecimentos que realizam atividade de dispensação de medicamentos, o que não se aplica no caso de hemoderivados, visto que são de uso restrito a hospitais.

Das 13 bulas que apresentam informações ao paciente, apenas 11 cumprem corretamente todos os critérios exigidos. O GRÁFICO 4 expõe os dados referentes a esta análise.

Gráfico 4: Análise das bulas quanto ao cumprimento do item "informações ao paciente".



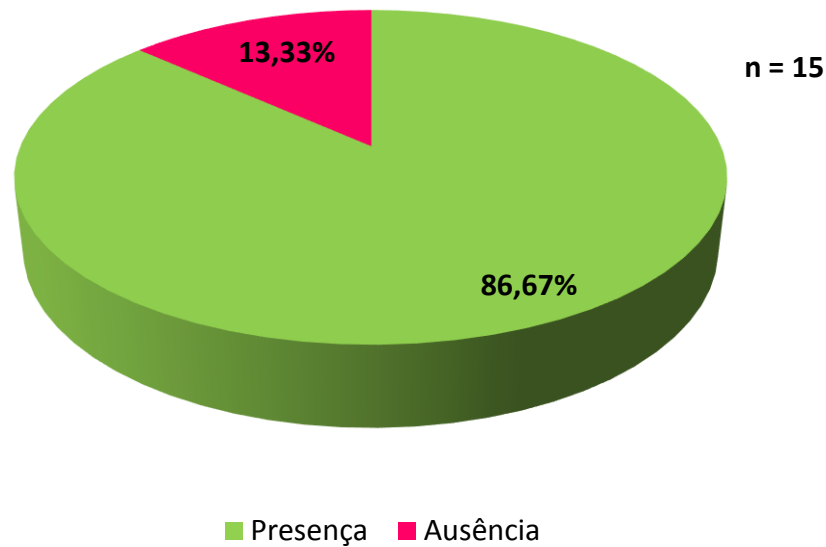
Observa-se que 84,62% (11/13) das bulas contém todas as informações preconizadas. As duas bulas não conformes pertencem à empresa [B], que não incluiu as seguintes frases:

“NÚMERO DE LOTE E DATAS DE FABRICAÇÃO E VALIDADE: VIDE EMBALAGEM” e “NÃO USE ESTE MEDICAMENTO COM O PRAZO DE VALIDADE VENCIDO. GUARDE-O EM SUA EMBALAGEM ORIGINAL”.

4.3.5 Das Informações Técnicas aos Profissionais de Saúde

O GRÁFICO 5 evidencia os dados referentes à análise das bulas quanto à presença ou ausência de informações técnicas ao profissional de saúde. Observa-se que 13,33% (2/15) das bulas não apresentava tais informações.

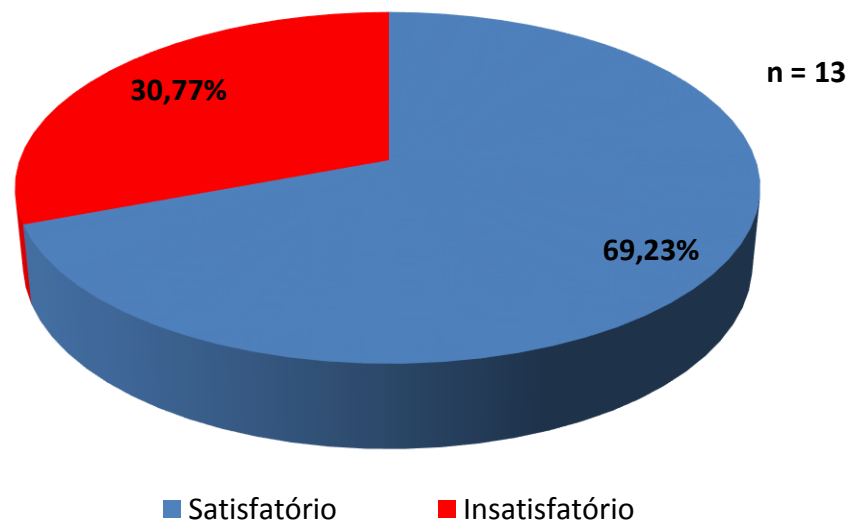
Gráfico 5: Análise das bulas quanto à presença ou ausência das informações técnicas ao profissional de saúde.



Por se tratar de medicamentos de uso restrito a hospitais, a legislação preconiza que deve-se dispor 01 (uma) bula para o profissional de saúde. As duas bulas que não dispõem de informações técnicas ao profissional de saúde pertencem à empresa [B]. A ausência destas informações na bula pode ocasionar em diversos problemas que vão desde o momento da administração do medicamento até nos procedimentos em caso de reações adversas, o que confere maior risco à vida do paciente já debilitado pela doença.

Das 13 bulas que apresentavam estas informações, apenas 9 estavam em conformidade. O GRÁFICO 6 demonstra estes dados em porcentagem.

Gráfico 6: Análise das bulas quanto ao cumprimento do item "informações técnicas ao profissional de saúde".



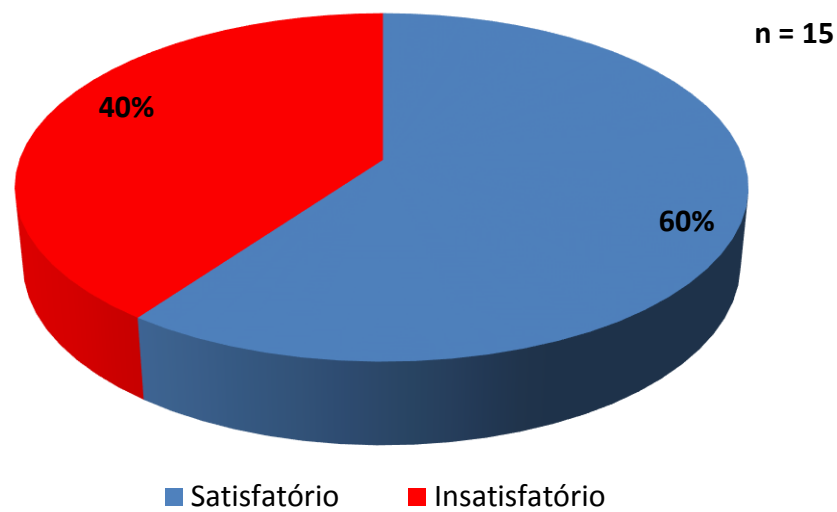
Apenas 69,23% (9/13) das bulas que continham as informações técnicas ao profissional de saúde cumpriram todos os requisitos da norma, enquanto 30,77% (4/13) estavam não conforme, pois não incluíram os dizeres:

“NÚMERO DE LOTE E DATAS DE FABRICAÇÃO E VALIDADE: VIDE EMBALAGEM” e “NÃO USE ESTE MEDICAMENTO COM O PRAZO DE VALIDADE VENCIDO. GUARDE-O EM SUA EMBALAGEM ORIGINAL”. Tais bulas correspondem às empresas [A], [B] e [E].

4.3.6 Dos Dizeres Legais

Os dados do GRÁFICO 7 inferem que 40% (6/15) das bulas analisadas não cumprem todos os requisitos exigidos neste item.

Gráfico 7: Análise das bulas quanto ao cumprimento do item "Dizeres Legais".

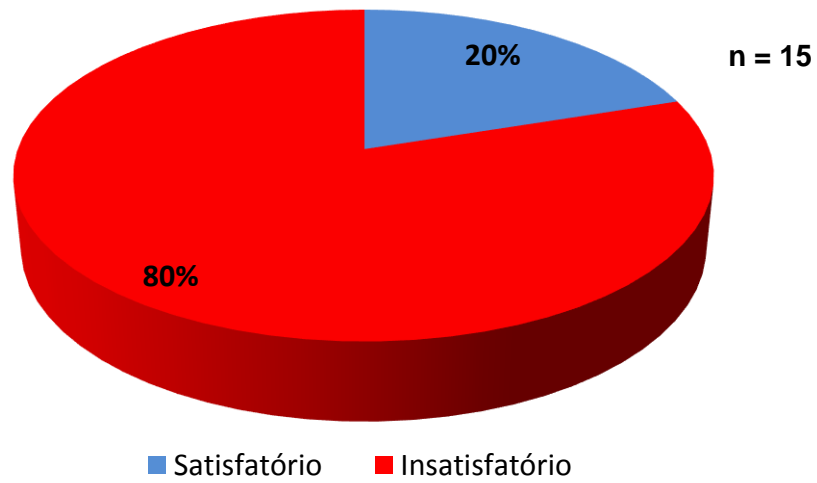


A empresa [B] não incluiu o dizer legal **"USO RESTRITO A HOSPITAIS"**; a empresa [E] não incluiu **"VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA"** e as empresas [A], [C] e [E] não incluíram a frase: **"ESTA BULA FOI APROVADA PELA ANVISA EM (DIA/MÊS/ANO)"**, que informa a data de sua publicação no Bulário Eletrônico. Apenas a empresa [D] cumpriu com todos os requisitos em todos os anos.

4.3.7 Das não conformidades

Após as análises pontuais, foi avaliado o perfil geral de cada bula e, aquela que apresentou pelo menos uma não conformidade dentre todas as análises, foi considerada insatisfatória. De todas as bulas analisadas, apenas 20% (3/15) compreendiam todos os atributos preconizados pela legislação. O GRÁFICO 8 demonstra estes resultados.

Gráfico 8: Análise das bulas quanto ao cumprimento da RDC nº 47/2009.



Dos 80% (13/15) com resultado insatisfatório, havia pelo menos 01 (uma) bula de cada fabricante/empresa detentora de registro. Desta forma, todas as empresas apresentaram ao menos 01 (uma) não conformidade em suas bulas, no período estudado.

5 CONCLUSÃO

Durante o período de 2012 a 2014 foram analisados 732 lotes de Imunoglobulina Humana Normal e 100% das análises referentes à rotulagem apresentou resultado satisfatório. Embora as bulas não sejam analisadas na íntegra pelo INCQS, pois trata-se de uma atribuição da ANVISA registrar e aprovar este material, foram analisadas 15 bulas, sendo 03 bulas de cada fabricante/empresa detentora de registro, selecionadas 01 (uma) a cada ano, frente aos parâmetros preconizados pela RDC nº 47/2009.

Quanto às informações de identificação do medicamento e sua composição, 100% apresentou resultado satisfatório. Quanto aos outros atributos, todas as bulas analisadas apresentaram resultado insatisfatório em pelo menos um atributo. Duas bulas de um mesmo fabricante não continham informações técnicas ao profissional de saúde, o que caracteriza erro grave, uma vez que este medicamento é destinado a hospitais, onde será administrado por um profissional de saúde.

Todas as não conformidades observadas foram registradas a fim de serem notificadas à ANVISA, para tomar as providências cabíveis. Desta forma, este estudo evidencia a ausência de atributos importantes e necessários que devem estar presentes na bula. O cumprimento destas normas torna-se relevante, pois está diretamente relacionado à qualidade do produto e a eficácia do tratamento, promovendo o uso racional e seguro do medicamento, evitando, desta forma, agravos à saúde do paciente.

6 PERSPECTIVA

Como perspectiva de trabalho, além de serem notificadas todas as não conformidades registradas à ANVISA, o estudo comparativo das bulas dar-se-á também para os outros produtos hemoderivados recebidos para análise pelo LSH – INCQS.

REFERÊNCIAS

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

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

ANDRADE, Severino Borba de; ROLIM, Larissa Araújo; ROLIM NETO, Pedro José. Estudo da estabilidade do plasma humano fresco congelado destinada a produção de hemoderivados. **Rev. Bras. Farm.**, Recife, n. 96, p.1005-1021, 2015.

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

BRASIL. Lei Nº 7.649, de 25 de janeiro de 1988. Estabelece a obrigatoriedade do cadastramento dos doadores de sangue bem como a realização de exames laboratoriais no sangue coletado, visando a prevenir a propagação de doenças, e dá outras providências. **Diário Oficial [da] União**, Brasília, DF, jan. 1988.

BRASIL. Portaria Nº. 1.376, de 19 de novembro de 1993. Aprova alterações na Portaria nº 721/GM, de 09.08.89, que aprova Normas Técnicas para coleta, processamento e transfusão de sangue, componentes e derivados, e dá outras providências. **Diário Oficial [da] União**, Brasília, DF, 02 dez. 1993.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução – RDC Nº. 46, de 18 de maio de 2000. Normatiza os processos de produção e controle de qualidade, a aquisição e distribuição dos medicamentos hemoderivados para uso humano. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 19 mai. 2000.

BRASIL. Lei Nº 10205, de 21 de março de 2001. Regulamenta o parágrafo 4º do artigo 199 da Constituição Federal, relativo à coleta, processamento, estocagem, distribuição e aplicação do sangue, seus componentes e derivados, estabelece o ordenamento institucional indispensável à execução adequada dessas atividades, e dá outras providências. **Diário Oficial [da] União**, Brasília, DF, 22 mar. 2001.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução – RDC Nº. 153 de 14 de junho de 2004. Determina o Regulamento Técnico para os

Procedimentos Hemoterápicos. **Diário Oficial [da] União**, Poder Executivo, Brasília, DF, jun, 2004a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consulta Pública Nº 36, de 20 de maio de 2004. Aprovar as Diretrizes para o Uso de Imunoglobulinas. **Diário Oficial [da] União**, Poder Executivo, Brasília, DF, mai. 2004b.

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

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

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

Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Hemovigilância: manual técnico para investigação das reações transfusionais imediatas e tardias não infecciosas** – Brasília, 2007, 124 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução – RDC Nº. 47 de setembro de 2009. Estabelece regras para elaboração, harmonização, atualização, publicação e disponibilização de bulas de medicamentos para pacientes e para profissionais de saúde. **Diário Oficial [da] União**, Brasília, DF, set. 2009.

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

BRASIL. Farmacopéia Brasileira. 5ª ed. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2010b. 546 p.

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

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

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais – Renome**. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2015, 228 p.

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

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

COMMITTEE FOR PROPRIETARY MEDICINAL PRODUCTS (CPMP). **CORE SPC for human normal immunoglobulin for subcutaneous and intramuscular use (SC/IMlg)** (CPMP/BPWG/282/00). 8p, jul. 2002. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003610.pdf. Acesso em: 13 out. 2015.

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

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

HAENEY, M. Intravenous immune globulin in primary immunodeficiency. **Clin Exp Immunol**, Salford, v. 97, p.11-15, 1994.

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

Koleba, T. and Ensom, M. H. H. (2006), Pharmacokinetics of Intravenous Immunoglobulin: A Systematic Review. **Pharmacotherapy**, 26: 813–827.

LAUB, Ruth et al. Specific protein content of pools of plasma for fractionation from different sources: impact of frequency of donations. **Vox Sanguinis**, Bruxelas, v. 3, n. 99, p.220-231, 2010.

Radosevich, M. and Burnouf, T. (2010), Intravenous immunoglobulin G: trends in production methods, quality control and quality assurance. **Vox Sanguinis**, 98: 12–28.

Raithatha, AH, Bryden DC. Use of intravenous immunoglobulin therapy in the treatment of septic shock, in particular severe invasive group A streptococcal disease. **Indian Journal of Critical Care Medicine**, 2012;16(1):37-40.

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

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

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

Swärd-Nilsson, A.-M., Persson, P.-O., Johnson, U. and Lethagen, S. (2006), Factors influencing factor VIII activity in frozen plasma. **Vox Sanguinis**, 90: 33–39.