

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

Aline Andrade de Paula

**IMUNOGLOBULINA HUMANA NORMAL - ANÁLISE DO PRODUTO PÓS
MERCADO**

Rio de Janeiro

2024

Aline Andrade de Paula

IMUNOGLOBULINA HUMANA NORMAL- ANÁLISE DO PRODUTO PÓS
MERCADO

Monografia apresentada ao Curso de Residência Multiprofissional em Saúde na Área de Vigilância Sanitária com Ênfase na Qualidade de Produtos, Ambientes e Serviços, do programa de Pós-Graduação em Vigilância Sanitária, do Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, da Fundação Oswaldo Cruz, como requisito para a obtenção do Certificado de Conclusão do Curso de Residência Multiprofissional em Saúde na Área de Vigilância Sanitária com Ênfase na Qualidade de Produtos, Ambientes e Serviços.

Tutora: Marisa Coelho Adati

Preceptora: Helena Cristina B. Guedes Borges

Rio de Janeiro

2024

Catálogo na fonte

Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde

Biblioteca

De Paula, Aline Andrade

Imunoglobulina humana normal - análise do produto pós-mercado. /
Aline Andrade de Paula- Rio de Janeiro:INCQS/FIOCRUZ, 2024.
55 f. il., tab.

Monografia (Programa de Residência Multiprofissional em Saúde na Área
de Vigilância Sanitária com Ênfase na Qualidade de Produtos, Ambientes e
Serviços) - Programa de Pós-Graduação em Vigilância Sanitária, Instituto
Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, Fundação Oswaldo Cruz, Rio
de Janeiro, 2024.

Tutora: Marisa Coelho Adati.

Preceptora: Helena Cristina Balthazar Guedes Borges.

1. Imunoglobulina Humana Normal. 2. Excepcionalidade. 3. Controle de
Qualidade. I. Título.

Normal human immunoglobulin - post product analysis market

Aline Andrade de Paula

IMUNOGLOBULINA HUMANA- ANÁLISE DO PRODUTO PÓS
MERCADO

Monografia apresentada ao Curso de Residência Multiprofissional em Saúde na Área de Vigilância Sanitária com Ênfase na Qualidade de Produtos, Ambientes e Serviços, do programa de Pós-Graduação em Vigilância Sanitária, do Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, da Fundação Oswaldo Cruz, como requisito para a obtenção do Certificado de Conclusão do Curso de Residência Multiprofissional em Saúde na Área de Vigilância Sanitária com Ênfase na Qualidade de Produtos, Ambientes e Serviços.

Aprovado em ____/____/____.

BANCA EXAMINADORA

Dr. Fausto Klabund Ferraris
Fundação Oswaldo Cruz

Dra. Mychelle Alves Monteiro
Fundação Oswaldo Cruz

Dra. Jaline Alves Cabral da Costa
Fundação Oswaldo Cruz

Marisa Coelho Adati – (Tutora)
Fundação Oswaldo Cruz

Helena Cristina Balthazar Guedes Borges – (Preceptora)
Fundação Oswaldo Cruz

Dedico este trabalho a Deus, minha família, ao Laboratório de Sangue e Hemoderivados e a todos que me ajudaram ao longo desta caminhada.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por tudo que conquistei até aqui! Obrigada pela oportunidade dada a cada amanhecer, pelas portas abertas e pela presença em minha vida, todas as etapas que foram ruins ou boas, me fizeram amadurecer. Eu tenho certeza que ainda é o começo e não se compara ao que está guardado no seu coração para mim. Paizinho eu te amo!

Agradeço a minha família: tias, tios, primos e primas que sempre me apoiaram e aconselharam quando mais precisei ao longo desta caminhada. Em especial a minha Mãe e avó, pelo carinho e cuidado de sempre, amigas de todas as horas, incentivadoras de todas as conquistas da minha vida. Ao meu Esposo pela cumplicidade e amor. Obrigada meu “Príncipe Russo”.

As minhas irmãs e amigas Aline e Bia, vocês são especiais para mim. Ao meu grupo da faculdade UBM em especial Bruna e Fernanda, a maior torcida para eu passar nesta Residência. Ao Laboratório de Sangue e Hemoderivados, a toda equipe maravilhosa! Obrigada por me receber tão bem e compartilhar o conhecimento de vocês comigo. Danielle Deslandes nossa maior guerreira do ano! Dona de uma fé inabalável, obrigada pelo incentivo. Yasmin, Paolla, Gabrielle, Munique, Danielle Vigo e Carol minhas “paniquetes” preferidas, obrigada pela paciência e amizade, vocês são maravilhosas!

Marli, Sabrina, Valéria, Álvaro, Lucas, Mariana, Rogério, Roberto, Zé Roberto, Margareth, Paulo, Jorge obrigada pela parceria nesses anos. Cada um com seu “jeitinho” meio louco de ser, povo de quinta categoria, fizeram os dias mais leves, alegre e único.

Jarbas, Patrícia e Dudu vocês são incríveis, agradeço por todo incentivo.

Minha Preceptora Heleninha, tão boazinha, “só que não!” Você é maravilhosa, nunca se esqueça disso, que Deus te retribua em dobro tudo o que fez por mim. Pela paciência, explicação e o nosso famoso “Ciclo de Krebs”. A minha Tutora Marisa Adati, obrigada pela oportunidade, acolhimento, incentivo, correções e por patrocinar o meu maior sonho de viajar de avião para um Congresso. Parece um sonho tão simples, mas imenso dentro de mim, serei grata eternamente.

Aos meus guerreiros da Residência: Caroline, Mariana, Lara, Isadora, Rafael e Larissa, amei conhecê-los e foi um prazer compartilhar as experiências dessa etapa com vocês. Sentirei falta dos nossos “encontrinhos” e almoços.

Aos docentes do INCQS pelos conhecimentos transmitidos durante as disciplinas, aos funcionários da pós-graduação pelas dúvidas esclarecidas e disponibilidade em ajudar, e aos coordenadores, pela oferta de um curso de residência multiprofissional

singular e extremamente proveitoso para o desenvolvimento pessoal e profissional de seus alunos.

Ao Ministério da Saúde, pela bolsa concedida.

Aos membros da banca examinadora deste trabalho, por terem aceitado ao meu convite.

E a mim mesmo por não ter desistido, venci mais uma etapa.

Aqui eu finalizo meus agradecimentos e deixo uma reflexão para você que está lendo neste momento.

Tudo na vida tem um propósito. Seja mais grato e aproveite as pequenas coisas. Pensamentos otimistas atraem coisas boas. Estabeleça metas e trabalhe para alcançá-las. Viva o hoje, e tenha certeza que o seu amanhã será brilhante. Desafios sempre terão, eles fazem parte do processo, você precisa aprender a lidar com eles. Está na hora de amadurecer, siga em frente, o ontem já não existe mais, viva o hoje!

“Olho nenhum viu, ouvido nenhum ouviu,
mente nenhuma imaginou o que Deus
preparou para aqueles que o amam”.

Romanos 2: 9

RESUMO

Imunoglobulina (Ig) Humana Normal é um medicamento hemoderivado, apresentado na forma líquida ou liofilizado estéril que contém diversos anticorpos, principalmente da classe IgG, presentes no sangue de indivíduos normais. Em atendimento a necessidade do produto Ig humana, principalmente destinados aos pacientes com COVID-19 grave, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) promulgou a RDC nº 563/21, que dispõe, de forma extraordinária e temporária, sobre os requisitos para a importação e uso de Ig humana, em virtude da emergência de saúde pública internacional relacionada ao SARS-CoV-2, disponibilizando no mercado nacional produtos, importados, sem registro na ANVISA. De acordo com o art. 9º os lotes de Ig humana importados somente poderão ser destinados ao uso, após liberação pelo Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS), nos termos da RDC nº 58, de 17.12.2010. Esse trabalho teve como objetivo apresentar os resultados do monitoramento dos lotes de Ig humana normal encaminhados para análise no INCQS no período de 01/01/2022 a 31/12/2022. Foram utilizadas informações e diretrizes dispostas na Legislação Brasileira, levantamento dos lotes de Ig humana normal recebidos para análise documental e laboratorial no INCQS, caderno de hemoderivados, desarquivamento dos processos, consulta ao sistema Harpya versão 2.5.015 e construída planilha Excel® para análise dos dados. Os 800 lotes de Ig humana analisados foram assim distribuídos: 696 (87%), lotes não possuíam registro e foram adquiridos por excepcionalidade e 104 (13%), possuíam registro e são comercializados no país. Os produtos importados por excepcionalidade foram fabricados em 06 diferentes países: China; Argentina; Coréia do Sul; Índia; Suécia e Ucrânia. Quanto aos requerentes de análise: 488 (61%), lotes de produtos foram adquiridos pelo Ministério da Saúde; 312 lotes (39%), por importadores privados. Um total de 786 (98%), lotes obtiveram resultados SATISFATÓRIOS e 14 (2,0%), lotes foram considerados INSATISFATÓRIOS, por ausência de documentos essenciais para aprovação do produto ou pelo teste de segurança. O monitoramento contínuo da qualidade da Ig humana normal distribuída ao consumo, com o propósito de avaliar a conformidade referente à garantia, eficácia e segurança, é um instrumento do exercício da ação de Vigilância Sanitária, que visa eliminar, diminuir ou prevenir riscos à saúde da população. Os lotes insatisfatórios não foram distribuídos na rede de saúde, e conseqüentemente não foram utilizados, evitando assim a ocorrência de riscos ou agravos à saúde.

Palavras-chaves: Imunoglobulina Humana Normal. Excepcionalidade. Controle de Qualidade.

ABSTRACT

Normal Human Immunoglobulin (Ig) is a blood product, presented in liquid or sterile lyophilized form that contains several antibodies, mainly of the IgG class, present in the blood of normal individuals. In response to the need for the human Ig product, mainly intended for patients with severe COVID-19, the National Health Surveillance Agency (ANVISA) promulgated RDC nº 563/21, which provides, in an extraordinary and temporary way, the requirements for the import and use of human Ig, due to the international public health emergency related to SARS-CoV-2, making imported products available on the national market without registration with ANVISA. According to art. 9th, batches of imported human Ig may only be intended for use, after release by the National Institute for Health Quality Control (INCQS), under the terms of RDC nº 58, of 12/17/2010. This work aimed to present the results of monitoring batches of normal human Ig sent for analysis at INCQS from 01/01/2022 to 12/31/2022. Information and guidelines set out in Brazilian Legislation were used, a survey of batches of normal human Ig received for documentary and laboratory analysis at INCQS, a notebook of blood products, unarchiving of processes, consultation of the Harpya system version 2.5.015 and an Excel® spreadsheet created for analysis of the data. The 800 lots of human Ig analyzed were distributed as follows: 696 (87%), lots were unregistered and were acquired on an exceptional basis and 104 (13%), were registered and sold in the country. The exceptionally imported products were manufactured in 6 different countries: China; Argentina; South Korea; India; Sweden and Ukraine. Regarding those requesting analysis: 488 (61%), batches of products were purchased by the Ministry of Health; 312 lots (39%), by private importers. A total of 786 (98%) batches obtained SATISFACTORY results and 14 (2.0%) batches were considered UNSATISFACTORY, due to the absence of essential documents for product approval or safety testing. Continuous monitoring of the quality of normal human Ig distributed for consumption, with the purpose of evaluating compliance regarding guarantee, efficacy and safety, is an instrument for exercising Health Surveillance action, which aims to eliminate, reduce or prevent risks to the health of population. The unsatisfactory batches were not distributed in the health network, and consequently were not used, thus avoiding the occurrence of risks or health problems.

Keywords: Normal Human Immunoglobulin. Exceptionality. Quality Control.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 -	Hemoderivados produzidos a partir do fracionamento do plasma humano obtido por doação do sangue total ou por plasmaférese.....	15
Figura 2 -	Fluxograma do Serviço de Hemoterapia.....	20
Figura 3 -	Etapas do processamento do Sangue Total.....	21
Figura 4 -	Composição do Plasma humano normal.....	24
Figura 5 -	Esquema da produção de medicamentos hemoderivados.....	27
Figura 6 -	Cinco tipos de Imunoglobulinas existentes.....	28
Figura 7 -	Imunoglobulina Humana Normal.....	29
Gráfico 1 -	Quantitativo de lotes de Imunoglobulina humana normal recebidos para análise (registradas e por excepcionalidade) no período de 01/01/2022 a 31/12/2022.....	41
Gráfico 2 -	Distribuição do quantitativo dos lotes de Imunoglobulina Humana importadas pelo Ministério da Saúde registradas e adquiridas por excepcionalidade.....	42
Gráfico 3 -	Distribuição das Ig humanas quanto aos fabricantes (registrado e por excepcionalidade)	43
Gráfico 4 -	Distribuição dos fabricantes de Imunoglobulina Humana por excepcionalidade por país de fabricação.....	44
Gráfico 5 -	Distribuição dos lotes de Imunoglobulina humana quanto ao requerente de análise.....	45
Gráfico 6 -	Distribuição dos resultados do monitoramento das Ig normais no período de 01/01/2022 a 31/12/2022.....	46
Gráfico 7 -	Demonstrativo do total de lotes de Imunoglobulinas Humana Normal recebidas no período de 2020 – 2022.	47

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Comparação do total recebido de hemoderivados e o quantitativo relacionado somente à Imunoglobulina Humana Normal.....	46
------------	--	----

LISTA DE SIGLAS

AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
anti-A	Aglutinina anti-A
anti-B	Aglutinina anti-B
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
DNA	Ácido Desoxirribonúcleico
HBsAg	Antígeno de Superfície do Vírus da Hepatite B
HCV	Vírus da Hepatite C
Hemobrás	Empresa Brasileira de Hemoderivado e Biotecnologia
Hemocentros	Centros de hematologia e hemoterapia
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
HTLV	Vírus Linfotrófico das Células T Humanas
Ig	Imunoglobulina
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
LI	Licença de Importação
LSH	Laboratório de Sangue e Hemoderivados
NMM	Neuropatia motora multifocal
OMS	Organização do Ministério da Saúde
PAI	Pesquisa de anticorpos irregulares
PFC	Plasma Fresco Congelado
pH	Potencial hidrogeniônico
Pró-Sangue	Programa Nacional de Sangue e Hemoderivados
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
Rh	Rhesus
SBHH	Sociedade Brasileira de Hematologia e Hemoterapia
SH	Serviços de Hemoterapia
SINASAN	Sistema Nacional de Sangue, Componentes e Derivados
SUS	Sistema Único de Saúde

ST	Sangue Total
VB19	Parvovirus B19
VISA	Vigilância Sanitária

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	14
1.1	Hemoderivados	15
1.2	Sangue e prática transfusional no Brasil	16
1.3	Plasma humano / Plasma Fresco Congelado	23
1.4	Processo produtivo / Fracionamento do plasma	24
1.5	Imunoglobulina humana normal	27
1.5.1	Aquisição da Imunoglobulina Humana Normal no Brasil.....	30
1.5.2	Aquisição da Imunoglobulina Humana Normal no Brasil por excepcionalidade	30
1.6	Hemobrás	31
1.7	PEC do plasma (nº10/2022)	32
1.8	Controle de qualidade da Imunoglobulina humana normal	33
1.9	Modalidade de análise	36
2	OBJETIVOS	38
2.1	Objetivo geral	38
2.2	Objetivos específicos	38
3	METODOLOGIA	39
3.1	Legislações	39
3.2	Amostragem	39
3.3	Parâmetros avaliados	39
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	41
4.1	Quanto a Amostragem	41
4.2	Quanto à Proveniência da aquisição	41
4.2.1	Imunoglobulinas registradas.....	42
4.2.2	Imunoglobulinas adquiridas por excepcionalidade.....	42
4.3	Quanto aos fabricantes do produto	42
4.4	Quanto aos requerentes de análise	44
4.5	Quanto aos resultados satisfatórios x insatisfatórios	45
4.6	Quanto à comparação do quantitativo recebido de 2020 a 2022	46
5	CONCLUSÃO	48
	REFERÊNCIAS	49

1 INTRODUÇÃO

Dentre as especialidades farmacêuticas, os hemoderivados fazem parte de um grupo diferenciado de medicamentos biológicos, cuja matéria-prima é o plasma humano obtido pelo fracionamento do sangue doado de modo voluntário por indivíduos sadios (Martins, 2018; Adati, 2006). Esses produtos passam por processos industrializados e padronizados (fracionamento, purificação, concentração de proteínas e inativação/remoção de contaminantes) para proporcionar qualidade, estabilidade, segurança e eficácia (Anvisa, 2005).

Os hemoderivados comercializados no mercado global e considerados essenciais na lista de medicamentos da Organização Mundial da Saúde (OMS) são 4 (quatro): as Imunoglobulinas (Ig) normais, Ig específicas, os concentrados de fator VIII e IX da coagulação e albumina (CGEE, 2006).

A Imunoglobulina humana normal é uma solução ou um liofilizado estéril, derivado de “pools” de plasma de não menos de 1000 doadores saudáveis, que contém principalmente a imunoglobulina G (IgG) e um amplo espectro de anticorpos presentes no sangue de indivíduos normais desempenhando um papel crucial no sistema imunológico, protegendo o organismo contra patógenos invasores. (Oliveira, 2016).

A aplicação da Ig humana normal é realizada por meio das vias intramuscular, intravenosa e subcutânea. Levando em conta a possibilidade de efeitos adversos e a limitação do volume a ser consumido, a via intramuscular não tem sido utilizada (Goudouris *et al.*, 2017).

A Ig humana normal é um hemoderivado de maior consumo no mundo, sua administração pode ser necessária em casos de infecções bacterianas (principalmente, em associação com antibióticos), tratamento de pessoas com doenças autoimunes e infecciosas, Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (AIDS) e outras deficiências imunológicas (Hemobrás, 2023).

Baseado em sua importância na saúde pública, a importação, distribuição e controle da qualidade das Ig no Brasil foi estabelecida e regulamentada pela RDC nº 58, de 17 de dezembro de 2010. De acordo com a legislação vigente cada lote do produto importado deve ser analisado, para que possam ser disponibilizadas no mercado nacional (Brasil, 2010a).

Em virtude da emergência de saúde pública internacional relacionada ao SARS-CoV-2, e em atendimento a necessidade do produto Imunoglobulina humana, principalmente destinada aos pacientes com COVID-19 grave, a ANVISA promulgou a

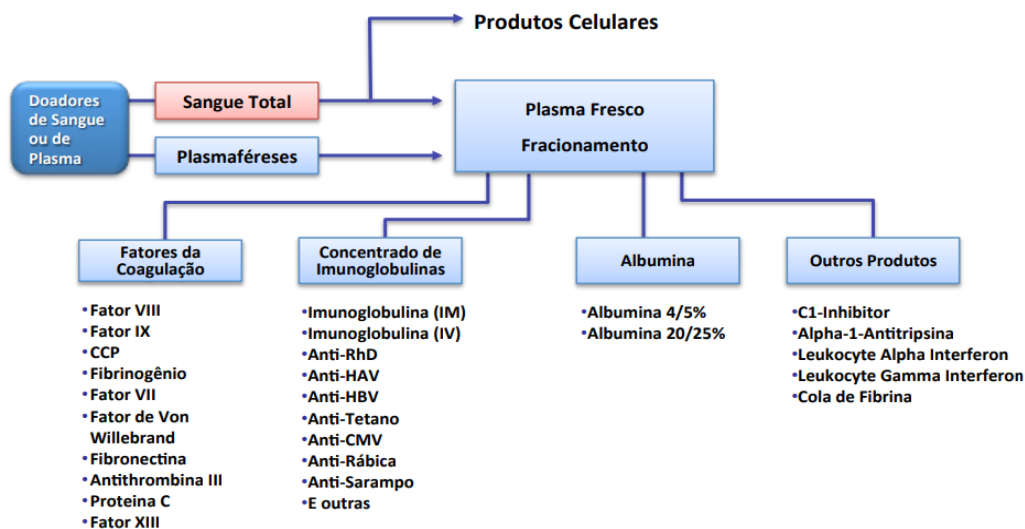
RDC nº 563/21, que dispõe de forma extraordinária e temporária requisitos para a importação excepcional e uso de imunoglobulina humana no mercado sem registro sanitário no Brasil (Anvisa, 2021). Segundo o artigo 9º: os lotes de Ig humana importados somente poderão ser destinados ao uso, após liberação pelo INCQS, nos termos da Resolução RDC nº 58, de 17.12.2010 (Brasil, 2010a).

1.1 Hemoderivados

Os hemoderivados são medicamentos derivados do plasma humano, obtidos através do processamento industrial em plantas de fracionamento (Covas, 2014). Eles são divididos em quatro grupos principais: os fatores de coagulação, as imunoglobulinas, a albumina e outras proteínas terapêuticas, conforme mostra a Figura 1.

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), esses medicamentos consistem em proteínas plasmáticas de interesse terapêutico que não podem ser sintetizadas por métodos convencionais e, portanto, são obtidas a partir do plasma de doadores humanos saudáveis através de técnicas adequadas de fracionamento e purificação (Braga, 2013).

Figura 1 - Hemoderivados produzidos a partir do fracionamento do plasma humano obtido por doação do sangue total ou por plasmaférese



Fonte: Covas (2014).

A OMS considera a albumina, os concentrados de fatores VIII e IX e as imunoglobulinas, medicamentos essenciais para o sistema de saúde global, que por sua definição são medicamentos que atendem às necessidades prioritárias de cuidados de

saúde da população e que devem estar sempre disponíveis em dose adequada para todas as classes da sociedade (Brasil, 2022; Peres, 2022).

No Brasil, a Empresa de Hemoderivados e Biotecnologia (Hemobrás), vinculada ao Ministério da Saúde é responsável pelo fornecimento destes medicamentos hemoderivados, produzidos por biotecnologia, aos pacientes do Sistema Único de Saúde (SUS) desde 2004 (Brasil, 2004).

1.2 Sangue e prática transfusional no Brasil

Desde os primórdios da história da humanidade, o sangue foi correlacionado com o conceito de vitalidade, tornando essa conexão uma parte integrante do acervo imaginário coletivo do ser humano. Isso é comprovado pela vasta diversidade de símbolos e mitos presentes em todas as culturas humanas (Junqueira, 1979).

No Brasil, a prática de transfusão de sangue foi conduzida por um grupo de pesquisadores e estudiosos da área, com grande destaque a Brandão Filho e Armando Aguinaga. No entanto, o relato mais detalhado sobre o procedimento na época ocorreu em Salvador (Bahia) em 1915. O professor cirurgião Garcez Froés foi responsável pela primeira transfusão, utilizando o dispositivo improvisado por ele mesmo, denominado aparelho de Agote. Nessa ocasião foram transfundidos 129 ml de sangue de um doador chamado Cassiano Saraiva para uma paciente que tinha acabado de passar por uma cirurgia de remoção de pólipos uterinos e estava sofrendo com intensa metrorragia uterina (Junqueira; Rosenblit; Hamerschlak, 2005).

A partir do êxito deste procedimento até então revolucionário, dá-se início à construção de um sistema básico com doadores universais adotando como método a transfusão direta do doador para o receptor, visto que ainda não havia tecnologia de anticoagulação para conservar a amostra biológica (Martins; Nóbrega, 2018).

Em 1942, na cidade do Rio de Janeiro, foi criado o primeiro banco de sangue brasileiro no Instituto Fernandes Figueira, com o objetivo de ajudar na recuperação dos soldados enviados durante a Segunda Guerra Mundial (Junqueira; Rosenblit; Hamerschlak, 2005). Nesta época, a doação de sangue era um ato remunerado. Os doadores eram indivíduos doentes, incluindo pacientes, colocando em risco a vida do receptor. Como resultado, as doenças transmitidas pelo sangue aumentaram, como hepatite A e B, sífilis, Chagas e malária, alertando a sociedade a encontrar soluções para evitar esses problemas (Pereima *et al.*, 2010).

Em 1949, foi criada a Associação de Doadores Voluntários de Sangue, que iniciou o movimento contra a negociação desta amostra biológica (Martins; Nóbrega, 2018).

Na década de 50, no Brasil, um marco de grande importância foi à criação da Sociedade Brasileira de Hematologia e Hemoterapia (Junqueira; Rosenblit; Hamerschlag, 2005). Visto ainda a necessidade de diretrizes legais para a regulamentação da prática transfusional, em 1950, através da iniciativa do Banco de Sangue do Distrito Federal, foi promulgada a lei nº 1075, em 27 de março de 1950, que dispõe sobre a Doação Voluntária de Sangue (Adati, 2006).

O surgimento da AIDS na década de 1980 alertou as autoridades em relação à doação de sangue, onde sancionaram regulamentos e estatutos destinados a doação de sangue. No mesmo ano, foi criado o Programa Nacional de Sangue e Hemoderivados (Pró-Sangue), propondo, entre outras coisas, a introdução sistemática da doação voluntária de sangue não remunerada e a criação de uma rede nacional de centros de hematologia e hemoterapia (Hemocentros), responsáveis pelo fornecimento e distribuição de sangue e hemoderivados oferecendo maior segurança aos doadores e receptores (Brasil, 2015a).

Desde a década de 1990, graças à concepção do programa público Pró-Sangue, bem como à promoção de movimentos sociais pela reforma da saúde e aos apelos à confiabilidade dos serviços relacionados ao sangue e hemocomponentes, o Estado começou a adotar efetivamente medidas destinadas ao monitoramento e à formulação de medidas específicas do regulamento. Visando proteger não apenas os doadores, mas também os receptores e os profissionais de saúde envolvidos nas atividades de processamento do sangue foi promulgada a Portaria nº 1376/93 (Júnior; Costa; Baccara, 2015; Brasil, 1993).

Portanto, até a regulamentação atual, os Serviços de Hemoterapia (SH) são fiscalizados regularmente, pelo menos uma vez ao ano, pela Vigilância Sanitária (VISA) em conjunto com a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), com o objetivo de reduzir os riscos à saúde de produtos derivados de sangue total doado e coletado. Os componentes do sangue, como concentrado de glóbulos vermelhos, plasma fresco congelado e concentrado de plaquetas, são os principais componentes do sangue liberados para consumo (Adati, 2014).

A prática transfusional no Brasil continua evoluindo na perspectiva de qualidade e segurança. Segundo o Boletim de Avaliação Sanitária em Serviços de Hemoterapia (SH) 2022, os dados mostram que mais de 83% dos Serviços avaliados estão em situação

satisfatória em relação ao cumprimento das Boas Práticas do Ciclo do Sangue, classificados como de baixo ou médio-baixo risco (Anvisa, 2023).

Segundo Rodrigues (2011): “A doação de sangue é, ainda hoje, um problema de interesse mundial; pois não há uma substância que possa, em sua totalidade, substituir o tecido sanguíneo.” De acordo com a RDC nº 34 de 11 de junho de 2014, a doação de sangue deve ser voluntária, anônima, altruísta e não remunerada, preservando o sigilo das informações (Anvisa, 2014).

A configuração dos serviços de hemoterapia é complexa e de alta vigilância, devido ao cuidado aos pacientes e doadores, bem como a produção de terapêuticos injetáveis, coleta, processamento, armazenamento, distribuição de componentes sanguíneos, realização de exames laboratoriais relacionados à doação e transfusão de sangue (Murphy; Stanworth; Yazer, 2011; Vila, Rossi, 2002 apud Souza, 2012).

Para melhor compreender o funcionamento da rotina do Serviço de Hemoterapia, podemos dividi-lo em dois fluxos: I - Fluxo do Doador e II – Fluxo do Sangue (Anvisa, 2014). A Figura 2 demonstra a recepção do candidato até a transfusão da bolsa.

I - Fluxo do Doador

(a) Candidato a doação: a primeira fase do atendimento é a recepção e o cadastro do doador. Os candidatos à doação recebem todas as orientações necessárias, desde o cadastro até a doação do sangue para garantir elegibilidade e segurança na doação.

(b) Triagem hematológica e Triagem clínica: na triagem hematológica o processo de atendimento é realizado pela enfermagem, que consiste averiguar a dosagem de hemoglobina ou microhematócrito, os sinais vitais (pulso, temperatura, pressão arterial) e antropométricos dos doadores. O doador apto dá seguimento para a triagem clínica. Essa triagem avalia as condições de saúde do doador e os riscos para o receptor. Nesta etapa de seleção é realizada uma entrevista, a fim de identificar algum fator que comprometa o estado de saúde do candidato, uma vez que existem questões que somente serão identificadas na entrevista clínica (Anvisa, 2016).

(c) Coleta de sangue: se o doador estiver apto, ele é direcionado a coleta de sangue. Se inapto será dispensado, mas deve ser informado sobre a causa e, quando necessário, encaminhado ao serviço de referência. Os dados devem ser registrados na ficha de triagem, como descrito na legislação preconizada (Anvisa, 2014).

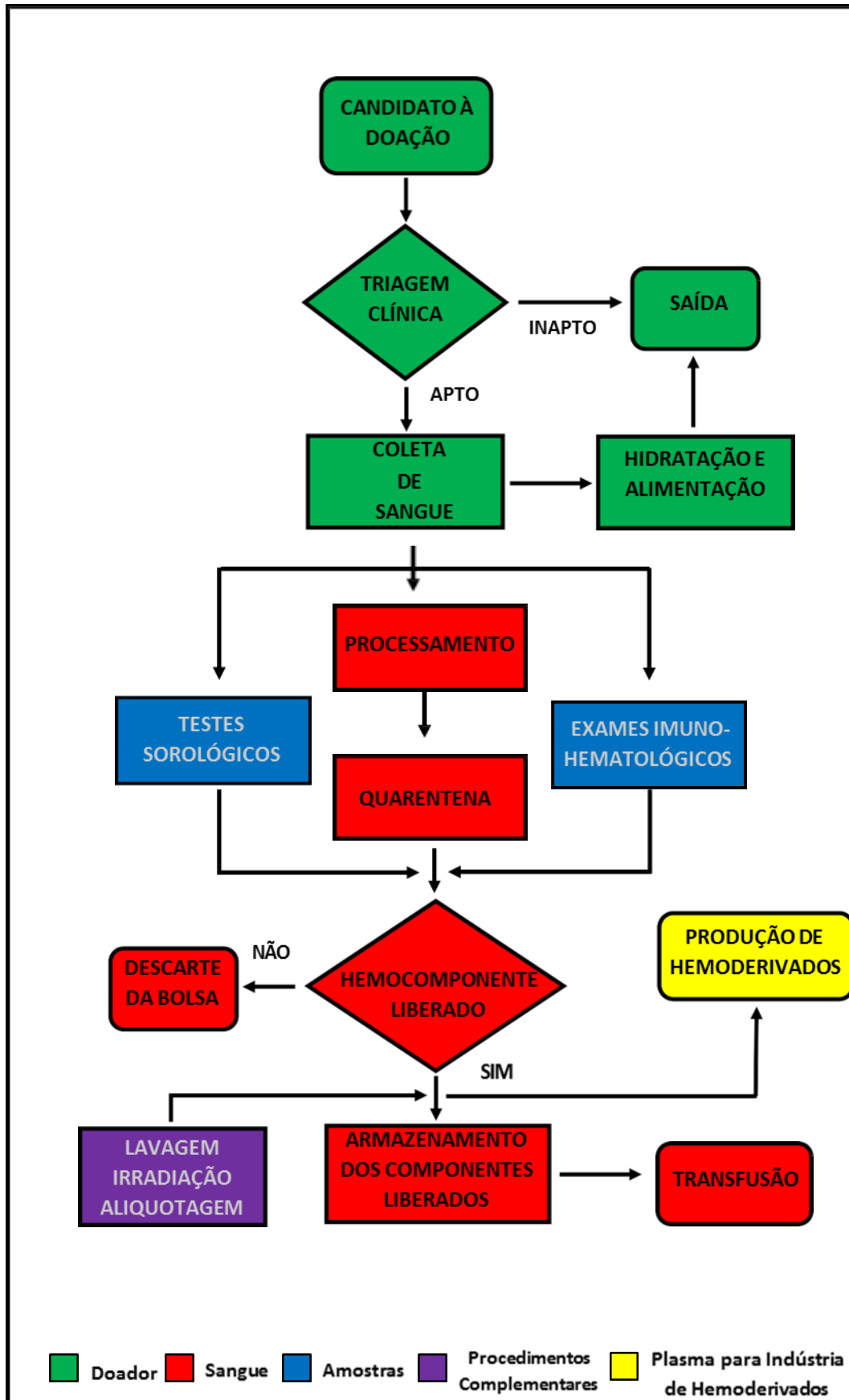
A doação de Sangue Total (ST) é a mais comum, uma vez que o sangue é coletado em sua totalidade para uma bolsa contendo anticoagulantes/conservantes e que está ligada a outras bolsas denominadas bolsas-satélites. O sangue total é coletado em sistema fechado, estéril, resistente, apirogênico, que permita a troca de gases, previna a evaporação de líquidos e que seja de uso único. A bolsa tripla é a mais amplamente utilizada em nosso meio, uma vez que permite o processamento posterior. Após a coleta, as bolsas de sangue total, devem ser resfriadas até a temperatura de $20^{\circ}\text{C} \pm 20\text{C}$ (Brasil, 2013; Anvisa, 2016b).

A quantidade aceitável de ST para doação é de $450\text{ mL} \pm 45\text{ mL}$. Podendo ser acrescentado até 30 mL a mais para a realização dos exames laboratoriais exigidos pelas leis e normas técnicas. O volume comum de anticoagulante em um recipiente de coleta é em torno de $60\text{-}65\text{ mL}$ (Anvisa, 2016).

A outra forma de doação, mais específica e complexa, é a aférese, onde se coleta apenas um componente específico do sangue. O sangue total do indivíduo (no caso, o doador) passa por um aparelho automatizado, separando os componentes sanguíneos por meio de centrifugação ou filtração, mantendo somente o componente desejado numa bolsa e retornando os outros componentes do sangue para o doador. Tudo isso é realizado em conjunto e em circuito fechado (Brasil, 2015b).

(d) Hidratação e alimentação: a hidratação oral e lanche serão oferecidos ao doador após a doação, antes que deixe a instituição. Sendo recomendado que o doador permaneça, no mínimo, 15 (quinze) minutos no serviço de hemoterapia antes de ser liberado (Anvisa, 2016).

Figura 2 - Fluxograma do Serviço de Hemoterapia



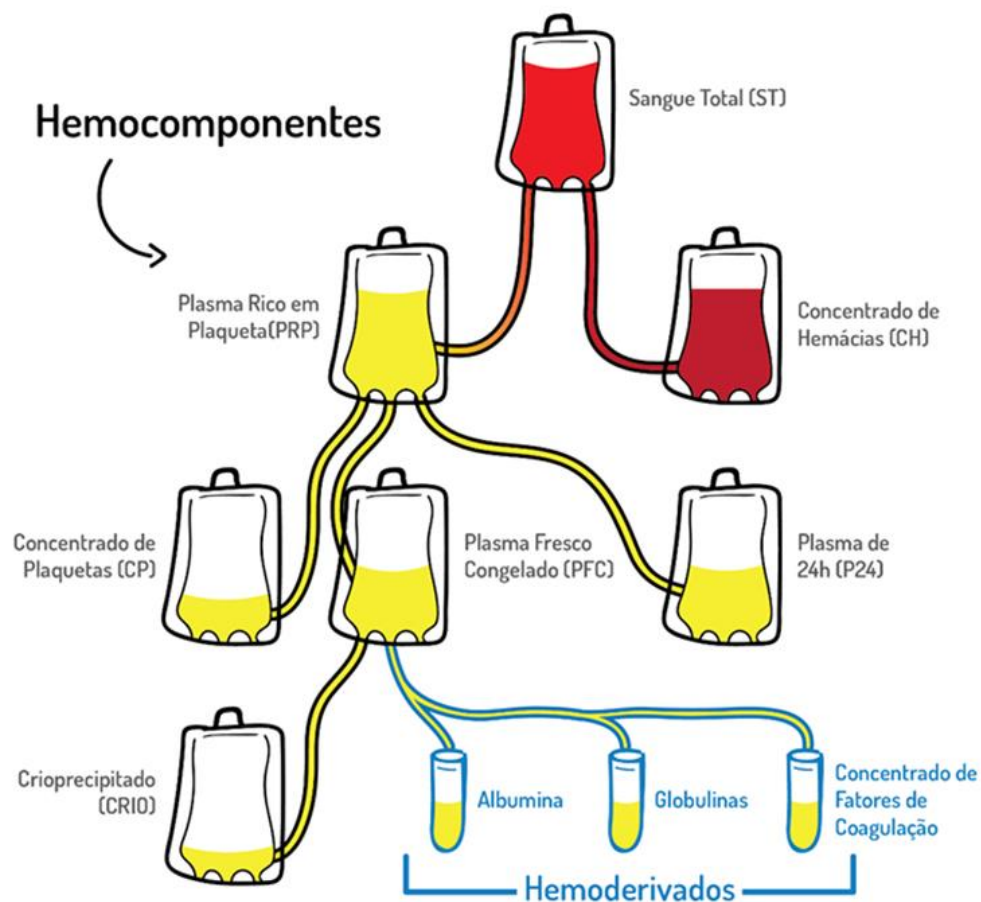
Fonte: Adaptado de Anvisa (2004).

II – Fluxo do Sangue

Após a coleta do sangue total, as bolsas seguem para o fracionamento e uma pequena amostra para os exames laboratoriais (sorológicos e imunohematológicos) obrigatórios, segundo a legislação vigente. As etapas necessárias para a realização do Fluxo II do sangue são:

(a) Fracionamento do sangue: a bolsa de sangue total é processada por centrifugação refrigerada, minimizando a contaminação e proliferação microbiana, nos quais separam três componentes: Concentrado de hemácias, Concentrado de plaquetas e Plasma (Figura 3). Cada hemocomponente obtido deve ser armazenado em temperatura específica e isolado (Quarentena) até a sua liberação, o que ocorre somente após a conclusão dos resultados de todos os exames laboratoriais (Adati; Gemal; Guedes, 2009).

Figura 3 - Etapas do processamento do Sangue Total



Fonte: Adaptado de Brasil (2015b).

(b) De acordo com a RDC nº 34, de 11 de Junho de 2014, a cada doação devem ser realizados os seguintes testes laboratoriais:

Testes imunohematológicos: para qualificação do doador (tipagem ABO, tipagem Rh(D) e pesquisa de anticorpos anti-eritrocitários irregulares – PAI).

Testes sorológicos: testes de triagem de alta sensibilidade, para detecção de marcadores para as seguintes doenças infecciosas transmissíveis pelo sangue:

- *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 Cruzi;
- *Hepatite B (HBV)*: 3 (três) testes em paralelo: 1 (um) teste para detecção do antígeno de superfície do vírus da hepatite B (HBsAg), 1 (um) teste para detecção de anticorpo contra o capsídeo do vírus da hepatite B (anti-HBc), com pesquisa de IgG ou IgG + IgM e 1(um) teste para detecção de ácido nucléico do vírus HBV por técnica de biologia molecular (Anvisa, 2016);
- *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;
- *HTLV I/II*: 1 (um) teste para detecção de anticorpo anti-HTLV I/II.

(c) Liberação da bolsa - após a realização dos exames laboratoriais com resultados não reagentes ou negativos, a bolsa de sangue é liberada para transfusão.

(d) Armazenamento e Conservação: devem ser armazenadas de forma segregadas, identificadas, respeitando sua temperatura mantendo-as a $22 \pm 2^{\circ}\text{C}$ e seu prazo de validade (Anvisa, 2014).

(e) Distribuição: a distribuição dos hemocomponentes é feita para serviços de saúde e o envio de plasma excedente de doações para produção de hemoderivados é realizado mediante a concessão de autorização emitida pelos órgãos que compõem o Sistema

Nacional de Sangue, Componentes e Derivados (SINASAN), segundo os critérios definidos pelo Ministério da Saúde (Anvisa, 2014).

1.3 Plasma humano / Plasma Fresco Congelado

O plasma é a porção líquida do sangue que permanece após a remoção das células sanguíneas (hemácias, leucócitos e plaquetas). Ele é composto principalmente por água, proteínas, carboidratos e lipídios apresentado na Figura 4 (Brasil, 2015b). O plasma é utilizado terapêuticamente de diversas maneiras, sendo uma delas por meio do Plasma Fresco Congelado (PFC) (Anvisa, 2016).

O PFC é obtido por centrifugação a partir de uma unidade de sangue total coletado diretamente do doador ou por plasmaférese, sendo completamente congelado até 8 horas após a coleta (Brasil, 2015b). Quando armazenado entre -20°C e -30°C , tem validade de 12 meses e a -30°C , de 24 meses, podendo ser usado em transfusões ou para a produção industrial de hemoderivados (Anvisa, 2016). Se congelado após as primeiras oito horas da coleta, ou se armazenado por um período mais longo do que o mencionado, o plasma perde suas proteínas sensíveis, como o Fator VIII da coagulação passando a plasma preservado, normal ou comum. O plasma comum é indicado para a produção industrial de albumina e imunoglobulinas, podendo ser armazenado para esse fim por até cinco anos, pois essas proteínas são estáveis (Iwashita, 2012).

É fundamental garantir as condições adequadas desde a coleta até o armazenamento, visando à melhor efetividade no seu uso, seja na transfusão, ou no fracionamento para a obtenção dos hemoderivados (Soares, 2002).

Figura 4 - Composição do Plasma humano normal



Fonte: Covas (2014).

O PFC é rico em proteínas de alto valor, como os fatores de coagulação (V, VII e IX) e fibrinogênio. Sua indicação é restrita, sendo utilizado em alguns casos como: transfusões em casos de sangramento, deficiência de fatores de coagulação ou para prevenir sangramento antes de cirurgia em pacientes com essas condições (Vieira, 2012).

Embora o consumo do PFC seja considerado alto no Brasil, o PFC excedente ainda é significativo e demanda a adoção de alternativas que possibilitem o aproveitamento máximo desse recurso, evitando o seu desperdício (Iwashita, 2012).

1.4 Processo produtivo / Fracionamento do plasma

O Fracionamento plasmático é o termo usado para descrever o processo de divisão do plasma em proteínas individuais. Esses componentes têm uma ampla gama de aplicações terapêuticas, como tratamento de deficiências imunológicas ou doenças congênitas, restauração do volume sanguíneo após trauma e desenvolvimento de tecnologias eficientes para inativar contaminantes virais, como vírus da hepatite e vírus da Imunodeficiência (HIV) (WHO, 2005). No entanto, apenas uma parte do plasma preparado pelos hemocentros é utilizado para transfusões. O restante constitui o que é chamado de plasma excedente (Burnouf, 2007; Farrugia *et al.*, 2009).

O fracionamento das proteínas plasmáticas foi realizado pela primeira vez por Cohn, na década de 1940, que estabeleceu um método para separar as proteínas plasmáticas com base em suas diferentes propriedades de solubilidade sob condições específicas: pH, concentração proteica, temperatura, força iônica e concentração de etanol. Este trabalho pioneiro é a base para todos os desenvolvimentos atuais em processos de fracionamento, incluindo novas tecnologias, como métodos cromatográficos

para melhorar a pureza e recuperação de proteínas terapêuticas derivadas de plasma (Oliveira, 2016 *apud* Bertolini; Goss; Curling, 2013).

O fracionamento de plasma é um dos segmentos mais regulamentados da indústria farmacêutica. Após a etapa de fracionamento, os derivados plasmáticos são submetidos a processos de purificação, concentração proteica e inativação/remoção (purificação) de contaminantes bacterianos ou virais. Os métodos físico-químicos de purificação de proteínas devem levar a preparações proteicas eficientes e seguras para uso intravenoso ou intramuscular (Adati; Gemal; Guedes, 2009; Brasil, 2000).

O processo de fracionamento do plasma no exterior, retornando ao país como produto hemoderivado, é denominado beneficiamento do plasma (Fonseca, 2020).

A Figura 5 apresenta o processo de produção dos hemoderivados a partir do descongelamento e centrifugação do PFC, resultando em duas frações: sobrenadante e sedimento, que são utilizadas para obtenção de diferentes produtos finais.

A qualidade de todas as matérias-primas utilizadas na produção destes medicamentos é de responsabilidade do fabricante (Anvisa, 2010). Para aumentar a segurança na produção, a indústria farmacêutica associa uma triagem, de forma rigorosa e documentada, de todos os doadores de sangue de cada "pool" com diversos métodos de inativação viral. Sendo assim, cada empresa produtora de medicamentos hemoderivados emprega métodos de inativação viral que consideram adequados (Braga, 2013). A seleção do método será feita de acordo com o tipo de produto e com a morfologia de cada vírus (Soares, 2002; Adati, 2006):

- Pasteurização: é o primeiro processo a ser utilizado para a albumina. É o aquecimento da preparação aquosa de albumina a uma temperatura de $60^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ por 10 a 11 horas em fluxo contínuo, geralmente após a filtração esterilizante e o envase em frascos de vidro. É altamente eficaz para a maioria dos vírus, com ou sem cápsula lipídica.
- Solvente/Detergente: é composto por Polisorbato 80 e Tri-nbutil fosfato. É eficaz para inibir vírus com envelope lipídico, mas não afeta os vírus com cápsula, como o vírus da hepatite A (HAV) e o parvovírus B19 (VB19). Este método é bastante usado na produção de imunoglobulinas e fatores de coagulação.
- O aquecimento a seco: usado para fatores de coagulação. Consiste em submeter o produto liofilizado à temperatura de 80°C por alguns minutos até três dias (72 horas), sob condições especiais e utilizando substâncias estabilizadoras para proteger a molécula.

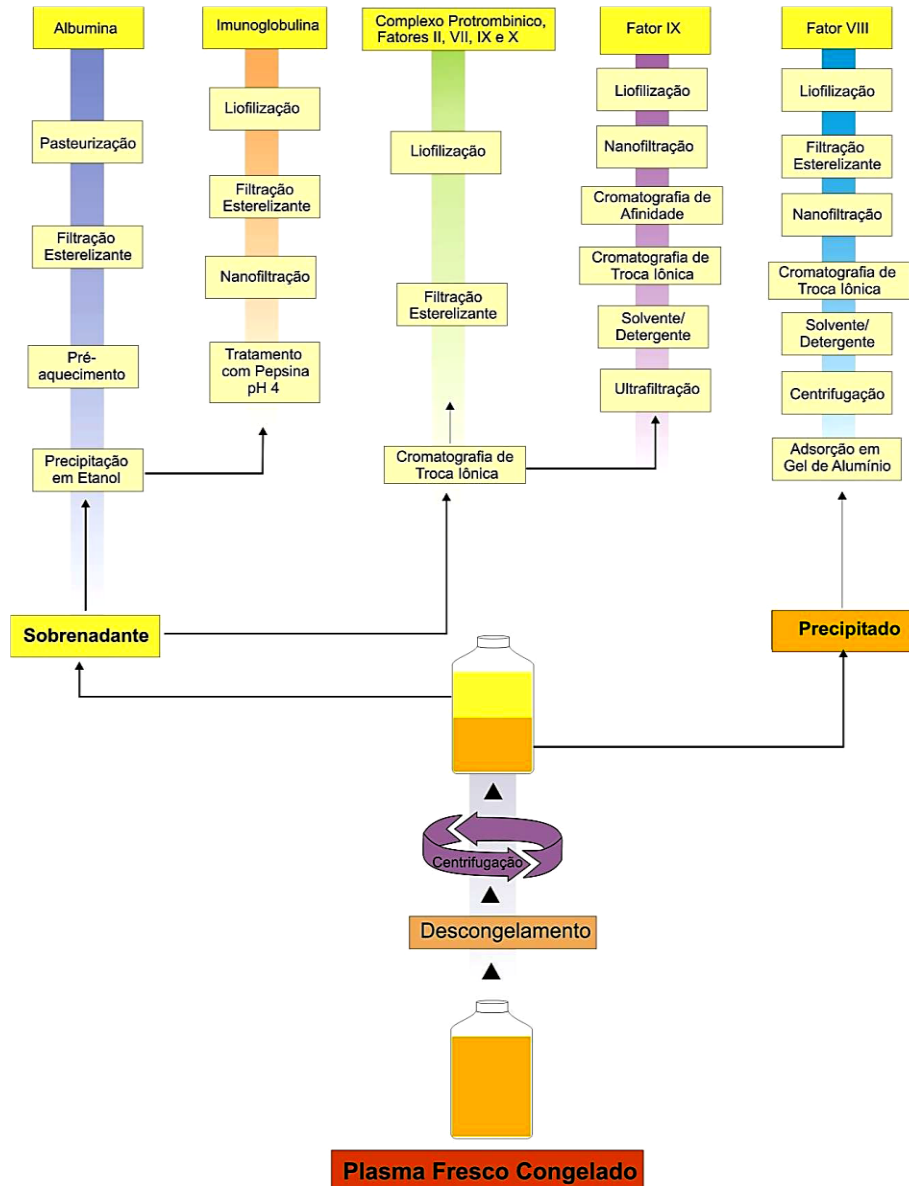
- pH ácido (4): o tratamento com pH ácido pode inibir certos vírus, embora o fator de redução seja determinado por algumas condições como: o valor do pH, o tempo, a temperatura do tratamento e a composição da solução. Não afeta os vírus resistentes, como o enterovírus, o HAV, o VB19 e determinados vírus encapsulados. O pH 4 ou próximo a 4 tem sido usado no preparo de algumas imunoglobulinas intravenosas.
- Nanofiltração: é particularmente eficaz na remoção de vírus não envelopados, resistentes a métodos de aquecimento e tratamento por solvente/detergente.

Há cerca de vinte anos, as empresas de fracionamento de plasma começaram a desenvolver produtos de tecnologia de DNA recombinante com o objetivo de substituir os hemoderivados clássicos. A grande vantagem é a sua fonte de abastecimento, inesgotável ao contrário que ocorre com o plasma. As desvantagens dos recombinantes é o preço ser mais elevado do que os produtos hemoderivados clássicos, pois poucas empresas conseguem produzi-los e pouco tempo de aplicabilidade clínica sem definição sobre o benefício do seu uso, em relação aos fatores da coagulação oriundos do plasma (CGEE, 2006).

De todos os hemoderivados, a Imunoglobulina é o mais utilizado no mundo com consumo per capita de 70 g / mil habitantes em países como Canadá e Estados Unidos (CGEE, 2006), devido principalmente ao seu uso, para indicações terapêuticas que incluem o tratamento de imunodeficiência congênita ou adquirida, deficiência seletiva de anticorpos, doenças autoimunes, diversas doenças infecciosas e certos tipos de câncer (ex. leucemia linfóide crônica). Estas aplicações terapêuticas normalmente requerem grandes quantidades de IgG de alta pureza, mais de 90% (Bresolin, 2010).

Um dos fatores que contribuem para o aumento da produção de hemoderivados como as imunoglobulinas no mundo é o aumento da utilização destes nos países em desenvolvimento como: Índia, Rússia, Brasil, México, Argentina, África do Sul, entre outros (Brasil, 2020).

Figura 5 - Esquema da produção de medicamentos hemoderivados



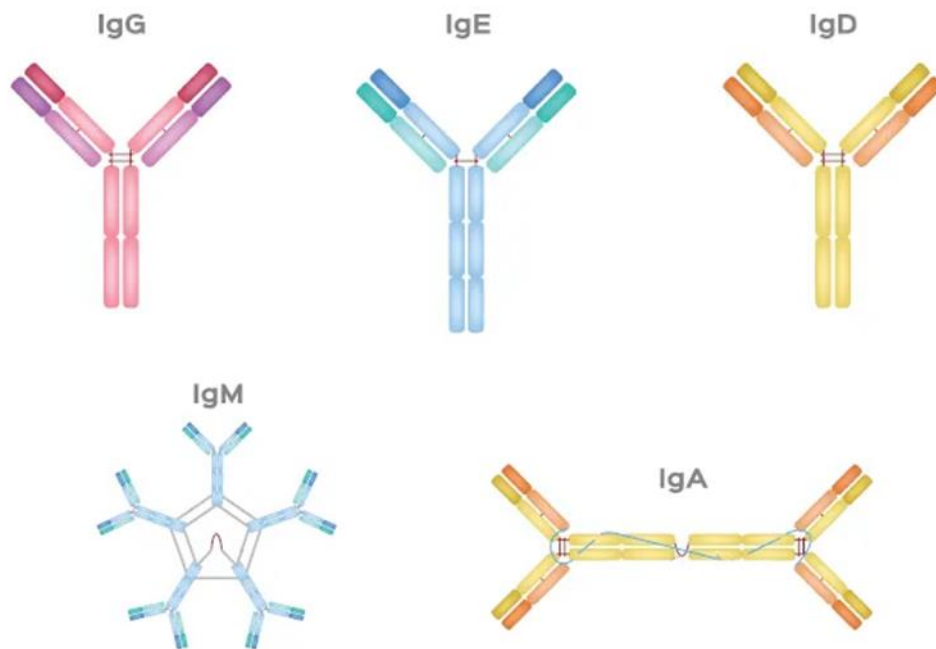
Fonte: Adati (2006).

1.5 Imunoglobulina humana normal

As Imunoglobulinas humanas, também conhecidas como anticorpos, são proteínas presentes em grande concentração no plasma humano. Influenciam significativamente no equilíbrio do nosso sistema imunológico em resposta à presença de antígenos, como bactérias, vírus ou outras substâncias estranhas (Ayres, 2017).

Existem cinco classes diferentes de imunoglobulinas, sendo as principais IgG, IgM, IgA, IgD e IgE (Figura 6). As três imunoglobulinas mais estudadas são IgM, IgG e IgE. Os anticorpos IgM e IgG trabalham juntos para fornecer proteção imediata e de longo prazo contra infecções. Os anticorpos IgE estão associados a alergias (Barardi; Carobrez; Pinto, 2010).

Figura 6 - Cinco tipos de Imunoglobulinas existentes



Fonte: Adaptado (Anvisa, 2023).

As Imunoglobulinas humanas normais consistem em uma preparação estéril, líquida ou liofilizada contendo diversos anticorpos, principalmente imunoglobulina G (IgG). A IgG é dividida em quatro subclasses (IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4) numeradas de acordo com o seu nível sorológico, sendo que a IgG1 é mais abundante e a IgG4 encontrada em menor quantidade. Elas devem compor, no mínimo, 95% dos produtos farmacêuticos (Cruz, 2021).

Geralmente são preparados a partir de pools de plasma de não menos que 1000 doadores (Brasil, 2000). O plasma humano é a matéria-prima para a produção das imunoglobulinas humana denominada plasma para fracionamento e o fabricante deve efetuar os testes sorológicos e moleculares supracitados, para assegurar a qualidade do produto e evitar o risco de contaminação (Anvisa, 2019).

A imunoglobulina humana normal contendo anticorpos IgG pode ser administrada via intravenosa, intramuscular ou via subcutânea (Goudouris *et al.*, 2017). As apresentações mais comuns disponíveis para o uso são: 500 mg, 1g, 2,5g, 5g, 6g e 10g (Figura 7). Ela contém um amplo espectro de anticorpos contra agentes infecciosos, pois são proteínas endógenas produzidas pelos linfócitos B, que é um componente essencial da resposta humoral imunomediada na defesa do organismo (Anvisa, 2004c).

Figura 7 - Imunoglobulina Humana Normal



Fonte: Hemobrás (2023).

As imunoglobulinas têm sido usadas em uma grande variedade de doenças em adultos, crianças e adolescentes. As indicações para o uso de imunoglobulinas poli-específicas são dois grupos de situações clínicas: (Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica, 2020):

- Terapêutica de substituição em adultos e crianças:
 - Síndrome de imunodeficiência primária: agamaglobulinemia e hipogamaglobulinemia congênitas com produção insuficiente de anticorpo;
 - Hipogamaglobulinemia em doentes pré e pós-transplante alogênico de células estaminais hematopoiéticas;
 - AIDS congênita e infecções recorrentes;
 - Imunodeficiência comum variável;
 - Imunodeficiência combinada grave;
 - Deficiência em subclasses de IgG com infecções recorrentes
 - Mieloma ou leucemia linfocítica crônica com hipogamaglobulinemia grave secundária e infecções recorrentes;
- Imunomodulação:
 - Púrpura trombocitopenia idiopática em risco de hemorragia ou na correção da contagem de plaquetas antes de cirurgias;

- Síndrome de *Guillain-Barré*;
- Doença de *Kawasaki*;
- Polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória crônica;
- Neuropatia Motora Multifocal (NMM).

Em todos os pacientes o risco deve ser avaliado individualmente pela verificação da existência de fatores predisponentes para efeitos adversos.

1.5.1 Aquisição da Imunoglobulina Humana Normal no Brasil

Anualmente, o Ministério da Saúde adquire Imunoglobulina humana normal importada de diferentes países da Europa e Ásia em atendimento as necessidades da população brasileira. Atualmente, a necessidade de Imunoglobulina humana normal no Sistema Único de Saúde (SUS) é de 800 mil frascos por ano (Guimarães, 2023).

1.5.2 Aquisição da Imunoglobulina Humana Normal no Brasil por excepcionalidade

Em 30 de janeiro de 2020 a Organização Mundial da Saúde (OMS), declarou uma emergência de saúde pública de importância internacional, o mais alto nível de alerta da Organização, conforme previsto no Regulamento Sanitário Internacional, sobre a COVID-19. Essa designação refletiu a gravidade global da situação e permitiu uma resposta coordenada entre os países para conter a propagação do vírus (OPAS, 2020).

A COVID-19 é uma doença respiratória causada pelo coronavírus SARS-CoV-2. Os sintomas comuns incluem febre, tosse e dificuldade respiratória, mas a doença pode variar de leve a grave. A prevenção envolve práticas como o uso de máscaras, distanciamento social e higiene das mãos. A vacinação também desempenha um papel crucial na mitigação da propagação da doença (OPAS, 2020).

Devido à evolução da situação epidemiológica a nível global, dia 11 de março de 2020, a COVID-19 foi caracterizada pela OMS como uma pandemia (OPAS, 2020). Considerando a ausência de medicamentos antivirais específicos aprovados para o tratamento de pacientes com COVID-19, tornou-se crucial buscar alternativas terapêuticas que permitissem o tratamento desses pacientes (Anvisa, 2020).

A Imunoglobulina intravenosa (IVIG) foi utilizada na COVID-19 devido a sua capacidade de fornecer uma variedade de anticorpos contra diferente patógenos. O objetivo de usar IVIG no contexto da COVID-19 é aproveitar a diversidade desses

anticorpos para modular a resposta imunológica e reduzir a gravidade da infecção. O referido produto também era utilizado em terapia combinada com antibióticos ou antivirais apropriados para prevenir ou modificar infecções bacterianas e virais graves no tratamento de complicações pós-COVID-19 (Anvisa, 2020).

Assim, constatada a iminente escassez no mercado dos produtos regularizados na ANVISA, e em atendimento à necessidade de imunoglobulina humana, principalmente destinada aos pacientes com COVID-19 grave, a ANVISA promulgou em caráter de excepcionalidade a Resolução RDC nº 563 de 15 de setembro de 2021, que determina de forma extraordinária e temporária, sobre os requisitos para a importação e uso de imunoglobulina humana, em virtude da emergência de saúde pública internacional relacionada ao SARS-CoV-2. Esta Resolução determina que os lotes de imunoglobulina humana importados somente poderão ser destinados ao uso, após liberação pelo Instituto Nacional de Controle de Qualidade (INCQS), nos termos da Resolução RDC nº 58, de 17.12.2010 que dispõe sobre a liberação dos certificados de análise do produto destinados ao mercado nacional.

1.6 Hemobrás

A Empresa Brasileira de Hemoderivados e Biotecnologia (Hemobrás), localizada no município de Goiana, região Metropolitana do Recife, em Pernambuco, foi criada em 2004 com o objetivo de fortalecer a autossuficiência do Brasil na produção de hemoderivados e biotecnologia (Brasil, 2004). Ela atua na produção de medicamentos derivados do sangue, como hemoderivados, além de desenvolver produtos biotecnológicos (Brasil, 2024).

A empresa desempenha um papel estratégico na segurança transfusional do país, assegurando a qualidade e quantidade necessárias de produtos sanguíneos. Além disso, ela coordena programas de coleta de sangue, conscientização e captação de doadores voluntários (Hemobrás, 2023).

Atualmente, parte do processo acontece em parceria com empresas estrangeiras responsáveis pelo processo de transferência de tecnologia à Hemobrás. Hoje, a demanda nacional por hemoderivados está sendo atendida por meio da importação, a um custo que, atualmente, atinge R\$ 1,5 bilhão, segundo o Ministério da Saúde (Galvão, 2023).

A Hemobrás tem hoje duas fábricas sendo construídas, em processo de finalização. Segundo Lucena, a primeira delas será inaugurada ainda este ano e passará

pelos devidos testes ao longo de 2024 visando à autorização de funcionamento da ANVISA, com expectativa de pleno funcionamento em 2025 (Guimarães, 2023).

Em matéria publicada na revista Poli recentemente, foi declarado que o Ministério da Saúde atualizou os números referentes à necessidade de imunoglobulinas no SUS, praticamente dobrando para 800 mil frascos por ano, de acordo com o presidente da Hemobrás. Embora a fábrica que deverá entrar em funcionamento em 2025 tenha sido pensado para produzir 700 mil frascos, terá condições de gerar mais de um milhão de litros, adaptando rapidamente a necessidade do SUS (Guimarães, 2023).

A urgência dessa produção não está relacionada somente com a redução de custo e desenvolvimento, mas também com a capacidade de abastecer os serviços de saúde, pois, no mercado internacional não existe disponibilidade de oferta de toda essa quantidade de imunoglobulinas (Guimarães, 2023).

Contudo, um Projeto de Emenda Constitucional (PEC 10/2022), aprovado pela Comissão de Constituição e Justiça (CCJ) do Senado Federal, tem como objetivo abrir o processo de coleta de plasma para a iniciativa privada.

1.7 **PEC do plasma (nº10/2022)**

A PEC do Plasma, autoria do senador Nelsinho Trad (PSD-MS), começou a tramitar em abril de 2022, após um estudo realizado por empresas estrangeiras ter identificado que o plasma do povo brasileiro pode gerar mais lucro para a indústria farmacêutica, por ter durabilidade e rendimento maior, do que o do mercado europeu. O projeto visa mudar as regras do mercado de hemoderivados, em especial a imunoglobulina (Galvão, 2023).

O debate sobre a PEC do Plasma pela imprensa observou que uma das palavras mais destacadas entre os defensores da medida foi “desperdício”, em geral acompanhada da denúncia, que a Hemobrás ainda não conseguiu cumprir seu papel na produção autônoma de hemoderivados (Galvão, 2023).

Em meio ao debate atual, o Ministério Público Federal (MPF) e o Ministério Público junto ao Tribunal de Contas da União (MPTCU) emitiram nota técnica contrária à PEC 10/2022.

Na verdade, o desperdício que a PEC denuncia e quer combater se dá em outro lugar: num conjunto, de fato amplo, de bancos de sangue que hoje não entregam o plasma excedente que coletam para a Hemobrás transformar em hemoderivados. Aqui,

no entanto, é preciso diferenciar os problemas (e as soluções) que envolvem o público e o privado.

Todo esse contexto é o pano de fundo de um debate que tem gerado diferenças de opinião extremas, com declarações públicas contra e a favor da modificação constitucional. No momento em que esta reportagem foi concluída, o PL 10/2022 já havia sido aprovado na Comissão de Constituição, Justiça e Cidadania do Senado, de onde seguiria para votação em sessão plenária e, uma vez aprovado, seria encaminhado para tramitação na Câmara dos Deputados (Galvão, 2023).

1.8 Controle de qualidade da imunoglobulina humana normal

Conforme a RDC nº 58, de 17 de dezembro de 2010, que aprova o regulamento técnico para procedimento de liberação de lotes de hemoderivados para consumo no Brasil e exportação, todos os lotes de hemoderivados, nacionais ou importados, devem ser submetidos ao controle de qualidade, quanto à atividade específica, ensaios químicos, sorológicos e documental (Anvisa, 2010a).

A liberação lote a lote é realizada segundo a RDC 58 de 17 de dezembro de 2010. As documentações necessárias para a liberação desses lotes são:

1. Laudo Analítico de controle de qualidade do ingrediente farmacêutico ativo e produto acabado, por lote ou partida, emitido pelo fabricante.
2. Relatório das etapas dos processos de produção e seus respectivos controles de qualidade, além do controle de qualidade durante o processo produtivo e do produto acabado, bem como as especificações de liberação do fabricante, com base nas informações presentes no registro sanitário.
3. Declaração de origem do plasma.
4. Certificado de liberação da sorologia do plasma.
5. Extrato SISCOMEX comprovando a liberação de importação dos lotes do produto pela ANVISA.
6. Certificado de liberação do lote emitido pela autoridade sanitária do país de origem do hemoderivado, ou justificativa da sua ausência.

Em relação à liberação de lotes da Imunoglobulina Humana Normal adquirida por excepcionalidade, o importador encaminhava ao INCQS, como amostragem para análise, 06 frascos de cada lote de produto descrito na Licença de Importação (LI) e para a análise documental que abrangeu 13 itens, segundo a RDC nº 563/21:

- I - Resumo do Plasma Master File para as unidades e pools de plasma que fizeram parte de cada lote do produto acabado;
- II - Protocolo de produção e controle de qualidade, da matéria prima ao produto acabado, acompanhado dos testes em processo produtivo e seus resultados obtidos, para cada lote de Imunoglobulina;
- III - Relatório atualizado do(s) processo(s) de inativação viral e/ou remoção viral utilizados na produção da Imunoglobulina;
- IV- Relatório atualizado do processo de envase acompanhado do último processo de Media Fill;
- V - Procedimento executado pela empresa que comprove barreira entre o produto antes e depois do processo de inativação viral;
- VI - Relatório atualizado sobre a última revisão anual do sistema de água para injetáveis;
- VII - Declaração emitida pela empresa atestando que o produto está isento de contaminação viral após a execução dos métodos de inativação ou remoção viral;
- VIII - Certificado de liberação de cada lote de pool de plasma antes da entrada na produção emitido pela autoridade competente do país;
- IX - Certificado de análise para liberação do produto acabado emitido pela empresa e ratificado pela autoridade competente do país;
- X - Certificado de registro do produto emitido pela Autoridade competente;
- XI - Certificado de Boas Práticas de Fabricação do produto, emitido no país de origem;
- XII - Relação de países nos quais o produto está regularizado;
- XIII - Extrato dos LIs envolvidas no processo de importação do produto.

Para realização das análises de controle de qualidade do Ig Humana Normal, as preparações liofilizadas devem ser reconstituídas conforme suas instruções de uso, imediatamente antes dos ensaios. Destaca-se que o diluente que acompanha as preparações liofilizadas deve cumprir com os requisitos para Água Estéril para Injetáveis descritos na Farmacopeia dos Estados Unidos (USP) ou Farmacopeia Europeia, últimas edições (Brasil, 2000).

Segundo a legislação vigente, as análises realizadas no INCQS para o controle de qualidade do produto acabado para Ig Humana Normal são:

- Inspeção visual: Uma amostragem do produto acabado deve ser submetida à Inspeção Visual contra fundos claro e escuro. Deve ser observada a presença de fragmentos estranhos ao produto na solução, como fragmentos da rolha;
- Ensaios Químicos (efetuados no Departamento de Química do INCQS):

- Análise de aspecto e análise de aspecto após reconstituição: deve ser observado o aspecto do pó liofilizado e o aspecto da solução após a adição do diluente;
 - Determinação de pH;
 - Determinação da distribuição de tamanho molecular.
- Ensaio de Imunologia (efetuados no Departamento de Imunologia, no Laboratório de Sangue e Hemoderivados (LSH)):
- Determinação da Solubilidade: Uma amostra deverá se dissolver completamente, quando adicionado o diluente recomendado pelo produtor. A imunoglobulina endovenosa deverá se dissolver completamente no máximo em 30 minutos a uma temperatura entre 20°C e 25°C. A imunoglobulina intramuscular deverá se dissolver no máximo em 20 minutos, a uma temperatura entre 20°C a 25°C.
 - Determinação de Hemaglutininas anti-A e anti-B: Uma amostra deve ser submetida à determinação de hemaglutininas anti-A e anti-B pelo método indireto, segundo metodologia descrita na Farmacopeia Brasileira, última edição. Não deve ser observada aglutinação em diluição igual a 1:64.
 - Rotulagem: O rótulo do frasco ampola do produto acabado deve apresentar além dos requisitos exigidos para medicamentos, na legislação vigente, as legendas: “Uma vez reconstituída, não utilizar se a solução estiver turva ou apresentar depósito”; “Após a violação do frasco-ampola, o produto deve ser utilizado imediatamente” e “Não agitar”. O rótulo do cartucho e a bula devem conter as mesmas informações exigidas para medicamentos, na legislação vigente.
 - Ensaio de Estabilidade: Uma amostra do Produto Acabado, para as preparações líquidas, deve ser submetidas a prova de termoestabilidade por incubação a 37°C, durante 4 semanas ou 57°C durante 4 horas. Ao final deste período, a amostra quando inspecionada visualmente contra fundos claro e escuro, não deve apresentar alterações como gelificação e/ou floculação.
 - Ensaio de Identidade: Reatividade somente frente a soro anti-humano.
- Testes de Segurança (efetuados no Departamento de Farmacologia e Toxicologia do INCQS):

- Pirogênio: o produto em exame cumpre os requisitos para ausência de pirogênios se no máximo três dos oito coelhos apresentarem aumentos individuais de temperatura iguais ou superiores a 0,5 °C, e se a soma dos aumentos individuais de todos os coelhos não exceder a 3,3 °C.

1.9 Modalidade de análise

Toda a cadeia do medicamento, desde a pesquisa, registro, produção, distribuição, dispensação até o uso pelo usuário, tem importância variável, mas determinante para o efeito do medicamento. Para cada elo da cadeia precisa definir regras para obter e monitorar parâmetros (Said, 2004).

O monitoramento é uma ferramenta utilizada pela vigilância sanitária que tem como finalidade monitorar, avaliar e controlar os produtos sob seu regime (Said, 2004 *apud* Rouquayrol; Almeida, 2003).

Entre os instrumentos mais importantes do controle sanitário e da regulação oficial está o controle de qualidade, através das análises laboratoriais. Dessa forma, o controle de qualidade é um dos instrumentos que a Vigilância Sanitária dispõe para garantir de forma segura a entrada em circulação de hemoderivados de qualidade (Said, 2004).

Em parceria com a ANVISA, o INCQS – unidade técnico-científica da FIOCRUZ é responsável pelo controle de qualidade dos hemoderivados distribuídos no País. Desta forma, vem rotineiramente realizando as análises previstas na legislação, para avaliação da qualidade de tais produtos, que são (Adati, 2009):

- (a) Análise Prévia: efetuada em determinados produtos sob o regime de Vigilância Sanitária, a fim de ser verificado se os mesmos podem ser objeto de registro.
- (b) Análise Fiscal: efetuada sobre os produtos submetidos ao sistema instituído pelo Regulamento, em caráter de rotina, para a apuração de infração ou verificação de ocorrência fortuita ou eventual.
- (c) Análise Controle: efetuada em produtos sob regime de vigilância sanitária, após sua entrega ao consumo e destinada a comprovar a conformidade do produto com a fórmula que deu origem ao registro.
- (d) Análise de Orientação: efetuada em amostras de insumos ou produtos, encaminhados para análise requerida pelos órgãos públicos.

Usualmente, os medicamentos hemoderivados enviados ao INCQS são encaminhados para Análise Controle.

Por sua vez, o Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS) criado em 4 de setembro de 1981, desempenha um papel crucial nesse contexto, sendo uma instituição vinculada à Fundação Oswaldo Cruz dedicada ao controle de qualidade de diversos produtos relacionados à saúde como saneantes, medicamentos e alimentos. Atuando como referência nacional para as questões científicas e tecnológicas relativas ao controle da qualidade de produtos, ambientes e serviços vinculados à Vigilância Sanitária. (Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, 2023).

Vigilância sanitária é definida pela lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990 em seu Art. 6º, § 1º, como: “Um conjunto de ações capaz de eliminar, diminuir ou prevenir riscos à saúde e de intervir nos problemas sanitários decorrentes do meio ambiente, da produção e circulação de bens e da prestação de serviços de interesse da saúde.” (Brasil, 1990)

Em um contexto específico, como a análise pós-mercado da imunoglobulina humana normal, a atuação conjunta da Vigilância Sanitária e do INCQS é fundamental para garantir a segurança, eficácia e qualidade desse produto, assegurando seu uso adequado e protegendo a saúde dos pacientes.

2 OBJETIVO

2.1 Objetivo geral

O objetivo deste trabalho é demonstrar os resultados do monitoramento da Imunoglobulina humana normal, encaminhadas para análise ao INCQS, no período de 01/01/2022 a 31/12/2022.

2.2 Objetivos Específicos

- Realizar levantamento dos lotes de Imunoglobulina humana normal encaminhados para análise no Laboratório de Sangue e Hemoderivados no período de 01/01/2022 a 31/12/2022;
- Realizar o desarquivamento dos processos referentes às análises realizadas pelo laboratório de sangue e hemoderivados, no período supracitado;
- Avaliar os resultados das análises realizadas no período de 01/01/2022 a 31/12/2022;
- Elaborar planilhas no Microsoft EXCEL® com os resultados das análises realizadas;
- Realizar avaliação dos parâmetros estabelecidos: quanto a amostragem; à proveniência da aquisição; aos fabricantes do produto; aos requerentes de análise e quanto aos resultados satisfatórios x insatisfatórios;

3 METODOLOGIA

3.1 Legislações

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

- RDC nº 58, de 17 de dezembro de 2010;
- RDC nº 34, de 11 de junho de 2014;
- RDC nº 563 de 15 de setembro de 2021 (atualmente revogada);
- Farmacopeia Brasileira 6ª edição de 2019.

3.2 Amostragem

Foi realizado o levantamento dos lotes de Ig humana normal recebidos para análise no INCQS, no período de 01/01/2022 a 31/12/2022 em cumprimento a legislação vigente.

Os dados foram obtidos em consulta ao sistema Harpya versão 2.5.015, caderno de hemoderivados (LSH) e desarquivamento dos processos referentes às análises realizadas pelo laboratório de sangue e hemoderivados, no período supracitado. Além da construção da planilha em Excel contendo os seguintes dados:

- Produto;
- Lote;
- Validade;
- Requerente da análise;
- Detentor do Registro;
- País de origem;
- Avaliação Final (satisfatório ou insatisfatório).

3.3 Parâmetros avaliados

Dentro do período selecionado, foram avaliados os seguintes parâmetros:

- Quanto a Amostragem - quantitativo de Ig Humana Normal recebida e analisada em atendimento a legislação vigente;
- Quanto à proveniência da aquisição;

- Quanto aos fabricantes do produto - corresponde à empresa titular do registro, que requereu e recebeu a permissão da ANVISA, para a comercialização de um bem ou produto;
- Quanto aos requerentes de análise - trata-se de instituição governamental ou serviço público que solicitou a análise do produto;
- Quanto aos resultados satisfatórios x insatisfatórios- resultado da análise realizada. Neste caso as análises foram classificadas como: Satisfatórias, quando todos os parâmetros avaliados, encontram-se dentro do preconizado na legislação vigente; ou Insatisfatórias, quando um ou mais parâmetros não foram atendidos.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

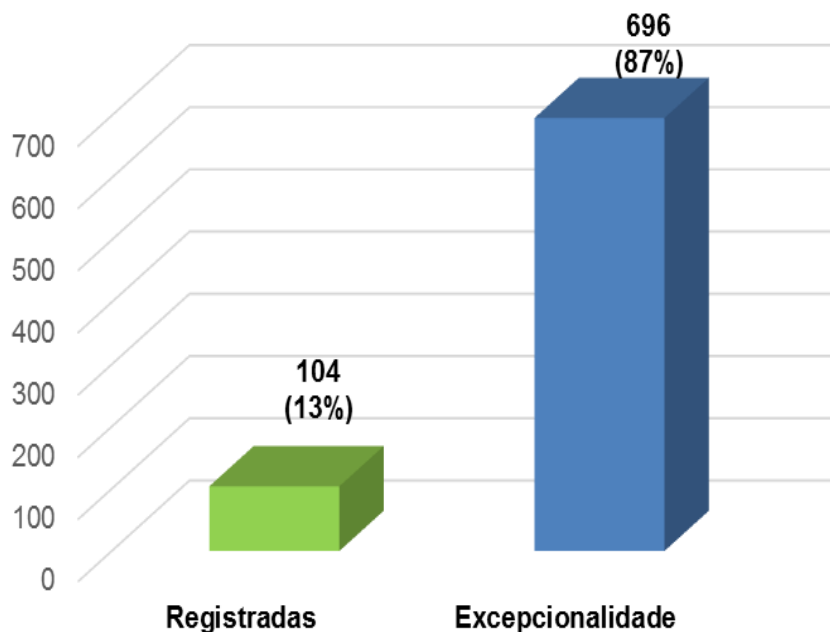
4.1 Quanto a Amostragem

No período de 01/01/2022 a 31/12/2022 foram recebidos 800 lotes de Imunoglobulina humana normal para análise no laboratório de sangue e hemoderivados do INCQS.

4.2 Quanto à Proveniência da aquisição

Dos 800 lotes de Ig humana analisados: 104 (13%) lotes possuíam registro e foram comercializados no país e 696 (87%) lotes não possuíam registro, uma vez que foram adquiridos por excepcionalidade. O Gráfico 1 expressa o quantitativo do medicamento registrado e adquiridos por excepcionalidade analisado no período citado.

Gráfico 1 - Quantitativo de lotes de Imunoglobulina humana normal recebidos para análise (registradas e por excepcionalidade) no período de 01/01/2022 a 31/12/2022



Fonte: LSH (2022).

O maior quantitativo analisado de Ig humana normal neste período foi adquirido por excepcionalidade, em atendimento a Resolução RDC nº 563 de 15 de setembro de 2021, em virtude da emergência de saúde pública internacional relacionada ao SARS-CoV-2.

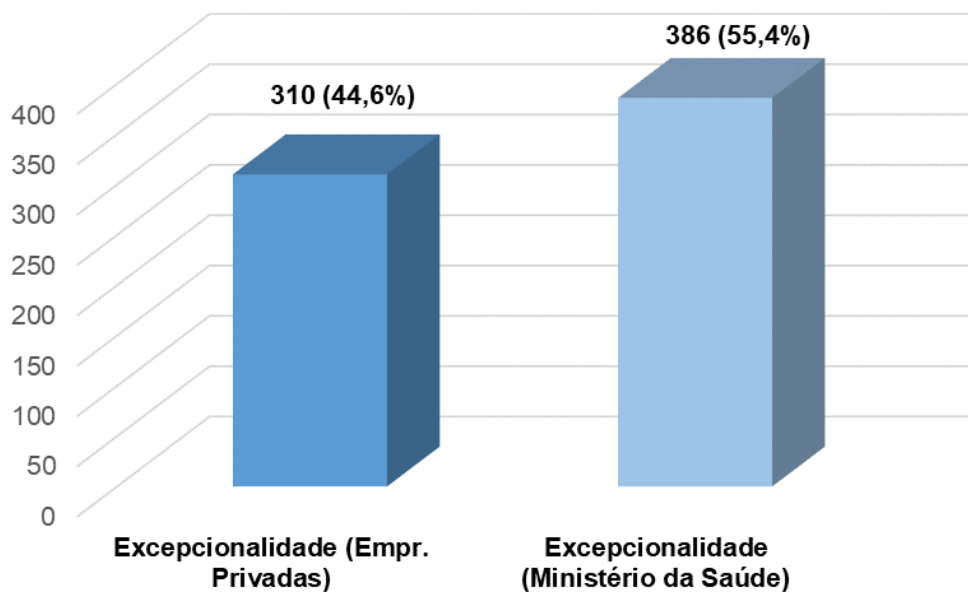
4.2.1 Imunoglobulinas registradas

As Ig humanas que possuem registro no país corresponderam a 104 (13%) dos lotes analisados, sendo a aquisição realizada pelo Ministério da Saúde em atendimento a demanda frequente do produto.

4.2.2 Imunoglobulinas adquiridas por excepcionalidade

Dos 696 lotes de Ig humana normal obtidos por excepcionalidade, 310 (44,6%) foram advindos de empresas privadas e 386 (55,4%) lotes foram adquiridos pelo Ministério da Saúde (Gráfico 2). Foi necessário aumentar a oferta de produtos para suprir a demanda durante a pandemia da Covid-19.

Gráfico 2 - Distribuição do quantitativo dos lotes de Imunoglobulina Humana importadas pelo Ministério da Saúde registradas e adquiridas por excepcionalidade.

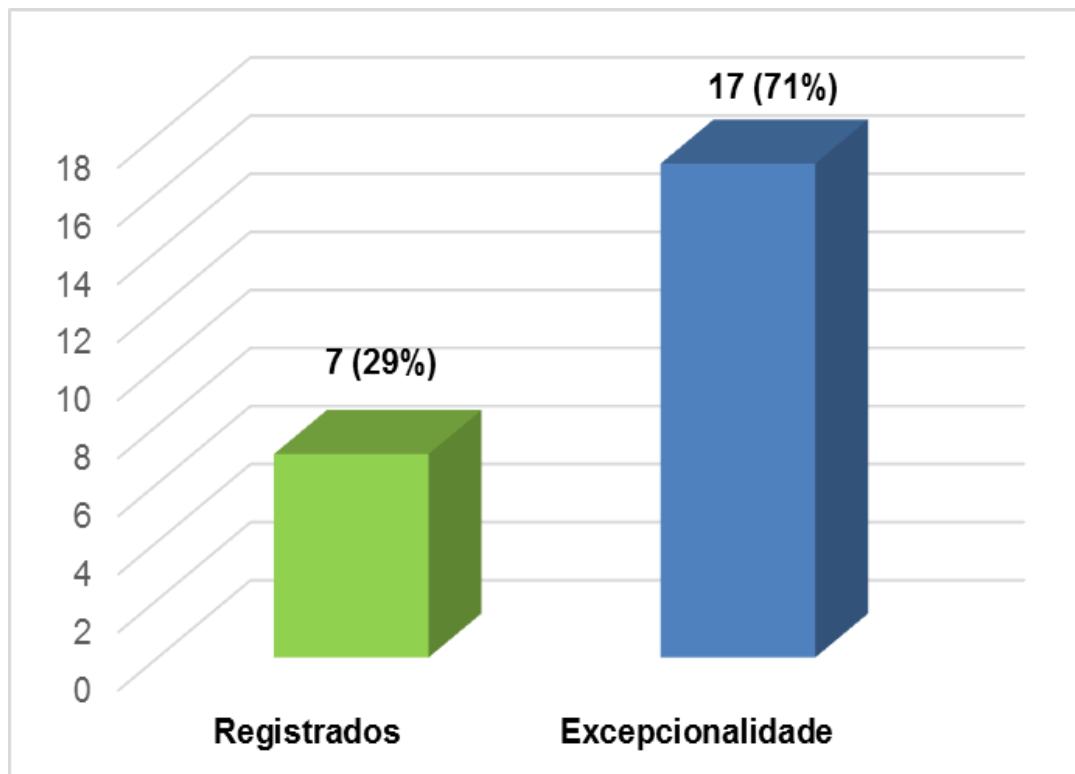


Fonte: (LSH, 2022).

4.3 Quanto aos fabricantes do produto

Do total de 24 fabricantes de Ig Humana identificados, 7 (29%) possuíam registro no país e 17 (71%) foram advindos por excepcionalidade (Gráfico 3).

Gráfico 3 - Distribuição das Ig humanas quanto aos fabricantes (registrado e por excepcionalidade)



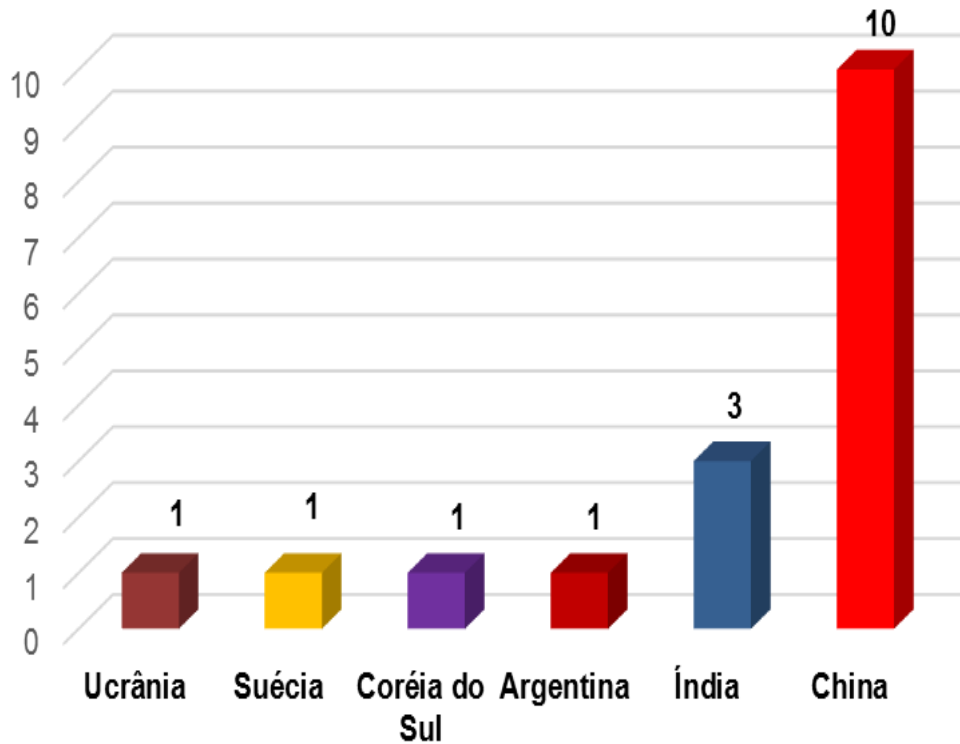
Fonte: LSH (2022).

Os 7 fabricantes eram provenientes dos seguintes países: 1 (14,2%) Coréia do Sul, 1 (14,2%) Espanha, 1 (14,2%), Bélgica, 1 (14,2%) Brasil, 2 (14,8%) China e 1 (14,2%) Alemanha.

Dentre os 17 novos fabricantes que exportaram o produto em pauta, por excepcionalidade destacam-se: China com 10 (58,8%) fabricantes, seguidos pela Índia com 3 (17,6%) e os demais países como Argentina; Coréia do Sul; Suécia e Ucrânia contou cada um, com 1 (5,9%) fabricante.

Em 2022, como em todo o enfrentamento da pandemia pela COVID-19, cabe destaque para a China, tanto na exportação de insumos, quanto na exportação de Imunoglobulina Humana.

Gráfico 4 - Distribuição dos fabricantes de Imunoglobulina Humana por excepcionalidade por país de fabricação

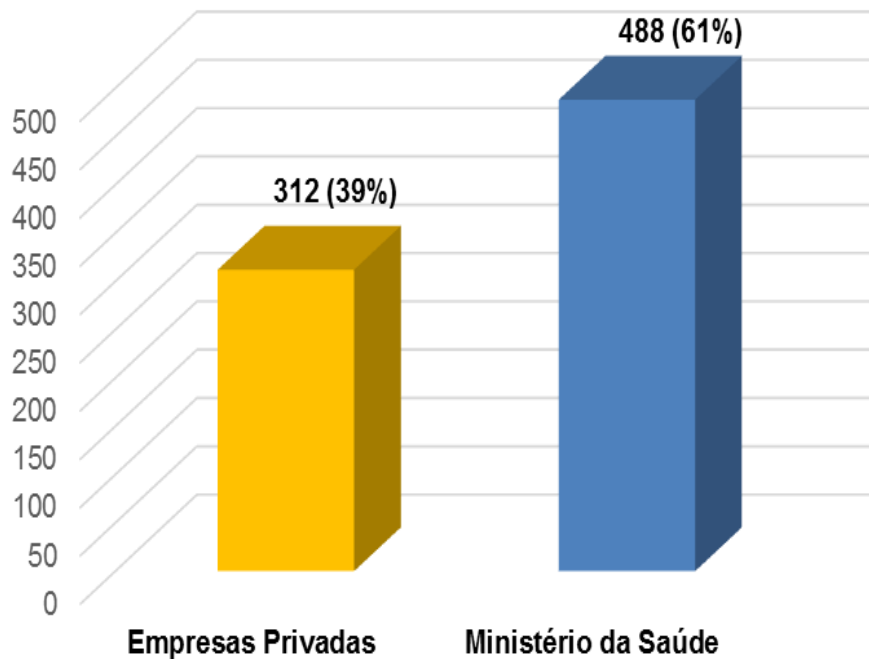


Fonte: LSH (2022).

4.4 Quanto aos requerentes de análise

As análises foram requeridas em sua maioria pelo Ministério da Saúde correspondendo a 488 (61%) dos lotes de produtos avaliados. Um total de 312 (39%), lotes foram importados pelo setor privado.

Gráfico 5 - Distribuição dos lotes de Imunoglobulina humana quanto ao requerente de análise



Fonte: LSH (2022).

Os resultados apontaram para o Ministério da Saúde que importou e distribuiu 61%, 488 lotes de imunoglobulina humana, para atendimento, exclusivo, dos pacientes do Sistema Único de Saúde.

Com a realização desta aquisição, o Ministério da Saúde garantiu o abastecimento de imunoglobulina humana ao SUS e assistência aos pacientes que dependem da oferta regular deste medicamento, uma vez que a interrupção do tratamento expõe o paciente ao risco de morte.

4.5 Quanto aos resultados satisfatórios x insatisfatórios

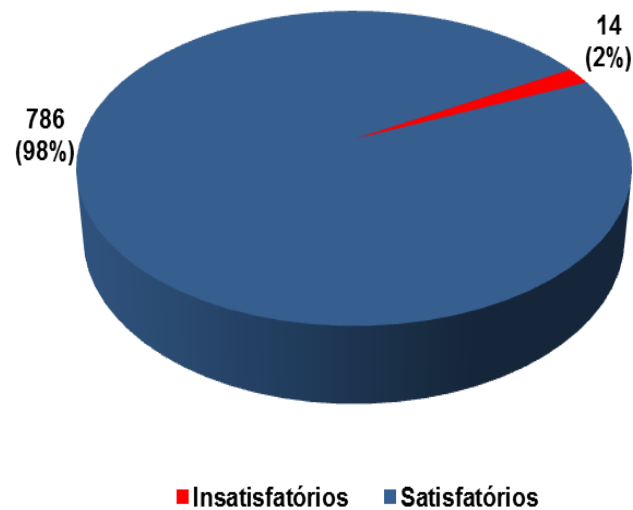
Os resultados obtidos demonstraram que 786 (98%) lotes de produtos analisados foram SATISFATÓRIOS, encontrando-se dentro dos parâmetros preconizados na legislação vigente.

Os produtos registrados, rotineiramente comercializados no país e importados por excepcionalidade demonstraram resultados satisfatórios quanto à análise documental e laboratorial.

Um total de 14 (2%) lotes foram considerados INSATISFATÓRIOS, por ausência de documentos essenciais para a aprovação do produto ou teste de segurança. Sendo

eles: Teste de Pirogênio, ausência de documentos técnicos contrariando o disposto nos itens I a VIII do artigo 9 da RDC Nº 563, de 15 de setembro de 2021, ausência de LI contrariando os dispostos no artigo 17 e 18 da RDC nº 58, de 17 de Dezembro de 2010 e ausência de documentos técnicos pertinentes ao lote (Gráfico 6).

Gráfico 6 - Distribuição dos resultados do monitoramento das Ig normais no período de 01/01/2022 a 31/12/2022



Fonte: LSH (2022).

4.6 Quanto à comparação do quantitativo recebido de 2020 a 2022

Com base nos relatórios dos anos de 2020 a 2022, observou – se o aumento de análises de Ig humana normal neste período. Os dados comparados entre 2020 a 2022 estão representados na Tabela 1 abaixo:

Tabela 1 - Comparação do total recebido de hemoderivados e o quantitativo relacionado somente à Imunoglobulina Humana Normal.

	Hemoderivados	Imunoglobulina Humana Normal
2020	924 lotes	330 lotes
2021	948 lotes	347 lotes
2022	1.531 lotes	800 lotes
Total	3.403 lotes	1.477 lotes

Fonte: A autora (2023)

No ano de 2020, do total de 924 lotes de hemoderivados analisados, 330 (36%) lotes corresponderam a Imunoglobulina Humana Normal;

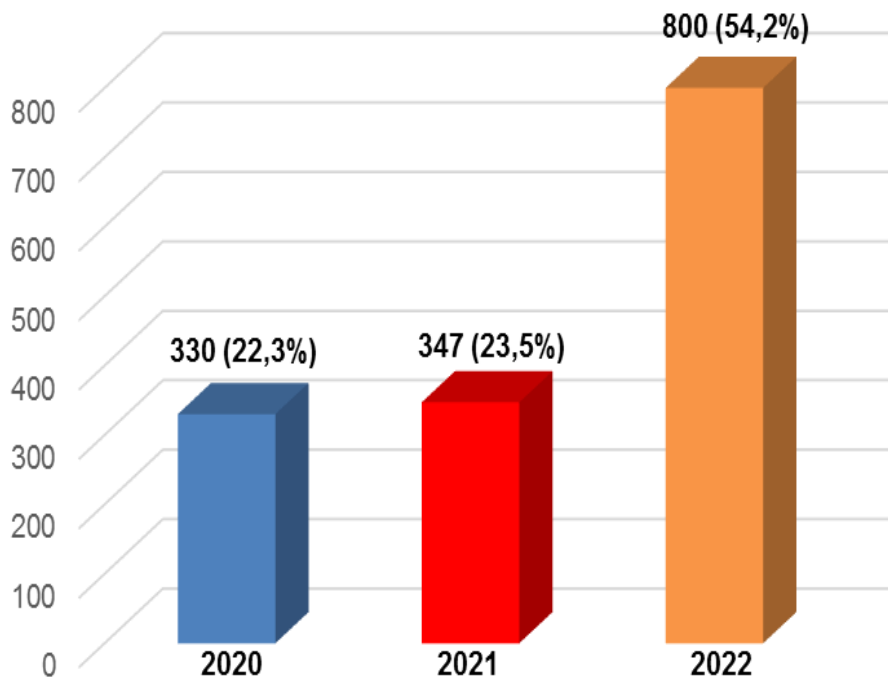
Em 2021, do total de 948 lotes de hemoderivados analisados, 347 (37%) lotes corresponderam a Imunoglobulina normal.

Já em 2022, do total de 1.531 lotes de hemoderivados analisados, 800 (52%) lotes corresponderam a Imunoglobulina humana normal.

Assim, no Gráfico 7 está representado o total (1.477 lotes) de produtos recebidos de 2020-2022 (3.403 lotes), apresentando um crescimento alavancado em 2022, pela aquisição de Imunoglobulina Humana, por excepcionalidade pelo Ministério da Saúde.

A promulgação da Resolução RDC nº 563 de 15 de setembro de 2021 prorrogada por 2 vezes, mas já encerrada proporcionou o aumento considerável na importação do produto Imunoglobulina Humana, destinada ao enfrentamento da COVID-19 no ano de 2022 sem o desabastecimento do país.

Gráfico 7 - Demonstrativo do total de lotes de Imunoglobulinas Humana Normal recebidas no período de 2020 - 2022



Fonte: LSH (2022).

5 CONCLUSÃO

A Ig humana normal é um hemoderivado de maior consumo no mundo, sua administração pode ser necessária em casos de infecções bacterianas (principalmente, em associação com antibióticos), tratamento de pessoas com doenças autoimunes e infecciosas, AIDS e outras deficiências imunológicas. Apesar das diversas formulações de Ig disponíveis no mercado, todas elas devem seguir parâmetros de qualidade definidos pela legislação brasileira, que busca garantir a qualidade deste hemoderivado.

No período de 01/01/2022 a 31/12/2022, foram analisados 800 lotes de amostras de Ig humana normal que obtiveram 786 (98%) lotes, com resultados satisfatórios. Demonstrando que este medicamento consumido no país possui qualidade, segurança e eficácia de acordo com os parâmetros requeridos na legislação vigente.

Do quantitativo avaliado, apenas 14 (2%) dos lotes apresentaram resultados insatisfatórios, devido à ausência de documentações e presença de pirogênio. Os lotes com resultados insatisfatórios não foram distribuídos na rede de saúde, e consequentemente não foram utilizados, evitando assim a ocorrência de riscos ou agravos à saúde em uma população dependente e debilitada.

Ao final foi possível observar que 61% dos lotes de Ig Humana normal recebidas no período estudado, foram exclusivamente destinados ao Ministério da Saúde, para atendimento ao SUS.

O trabalho destaca a importância desse monitoramento contínuo da qualidade da Ig humana normal distribuída ao consumo, com o propósito de avaliar a conformidade referente à garantia, eficácia e segurança, como um instrumento do exercício da ação de Vigilância Sanitária, visando eliminar, diminuir ou prevenir riscos à saúde da população.

REFERÊNCIAS

- ADATI, M. C. **Plasma fresco congelado como insumo farmacêutico para a produção de hemoderivados no Brasil: uma ação de vigilância sanitária.** 2014. 145 p. Tese (Doutorado) – Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, Fundação Oswaldo Cruz. Rio de Janeiro, 2014.
- ADATI, M. C. **Produtos hemoderivados no contexto da vigilância sanitária.** 2006. 160 f. Dissertação (Mestrado em Vigilância Sanitária) – Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2006.
- 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.** v. 31, n. 4, p. 235-240. jul./ago. 2009.
- ANVISA (Brasil). **15º Boletim Anual de Avaliação Sanitária em Serviços de Hemoterapia (SHs) - 2022.** Brasília: Anvisa, 2023. 3 p. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2023/divulgado-boletim-de-avaliacao-sanitaria-de-servicos-de-hemoterapia>. Acesso em: 21 dez. 2023.
- ANVISA (Brasil). Consulta Pública nº 36, de 20 de maio de 2004. Aprova as diretrizes para o uso de Imunoglobulinas. **Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF, 20 maio 2004c.**
- ANVISA (Brasil). **Manual de Vigilância Sanitária para o transporte de sangue e componentes no âmbito da hemoterapia.** 2. ed. Brasília: Anvisa, 2016b.
- ANVISA (Brasil). **Manual técnico para investigação da transmissão de doenças pelo sangue.** Brasília, 2004. 104 p.
- ANVISA (Brasil). Resolução da diretoria colegiada RDC nº 17 de 16 de abril de 2010. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. **Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF, 16 de abril. 2010.** Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2010/res0017_16_04_2010.html Acesso em: 08 jan. 2024.
- ANVISA (Brasil). Resolução da diretoria colegiada RDC nº 46 de 18 de maio de 2000, a Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso da atribuição que lhe confere o art. 11 inciso IV, do Regulamento da ANVS aprovado pelo Decreto 3.029, de 16 de abril de 1999, em reunião realizada em 10 de maio de 2000. **Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF, 18 de maio de 2000.** Disponível em: www.anvisa.gov.br/sangue/legis/leis.htm. Acesso em: 03 jan. 2024.
- ANVISA (Brasil). Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº 75, de 2 de maio de 2016, altera a Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 34, de 11 de junho de 2014, que dispõe sobre as Boas Práticas no Ciclo do Sangue. **Diário Oficial da União, Poder Executivo: Brasília, DF, 02 maio 2016.** Disponível em https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2016/rdc0075_02_05_2016a.pdf. Acesso em: 23 dez. 2023.

ANVISA (Brasil). 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, 11 jun. 2014. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2014/rdc0034_11_06_2014.pdf. Acesso em: 04 jan. 2024.

ANVISA (Brasil). Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 58, de 17 de dezembro de 2010. Dispõe sobre o regulamento técnico para procedimento de liberação de lotes de hemoderivados para consumo no Brasil e exportação. **Diário Oficial da União**, Poder Executivo, Brasília, DF, 17 dez. 2010a. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2010/res0058_17_12_2010.html#:~:text=Disp%C3%B5e%20sobre%20o%20regulamento%20t%C3%A9cnico,consumo%20no%20Brasil%20e%20exporta%C3%A7%C3%A3o. Acesso em: 04 jan. 2024.

ANVISA (Brasil). Resolução da Diretoria Colegiada – 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 União**, Poder Executivo, Brasília, DF, 31 out. 2005. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2005/res0315_26_10_2005.html#:~:text=Disp%C3%B5e%20sobre%20o%20Regulamento%20T%C3%A9cnico,Registro%20dos%20Produtos%20Biol%C3%B3gicos%20Terminados. Acesso em: 04 jan. 2024.

ANVISA (Brasil). Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 563, de 15 de setembro de 2021, dispõe de forma extraordinária e temporária, sobre os requisitos para a importação e uso de imunoglobulina humana, em virtude da emergência de saúde pública internacional relacionada ao SARS-CoV-2. **Diário Oficial da União**, Poder Executivo, Brasília, DF, 15 set. 2021. Disponível em: http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/6326437/RDC_563_2021_.pdf/e206010b-c572-42c6-ad0a-f485834fef39 Acesso em: 04 jan. 2024

AYRES, A.R.G. **Noções de imunologia**: sistema imunológico, imunidade e imunização. Rede de frio: fundamentos para a compreensão do trabalho. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 2017, p. 239-256. Disponível em: <https://books.scielo.org/id/m4kn3/pdf/silva-9786557080917-11.pdf>. Acesso em: 05 jan. 2024.

BARARDI, C. R. M.; CAROBREZ, S. G.; PINTO, A. R. **Imunologia**. Florianópolis: Universidade Federal de Santa Catarina, 2010. *E-book*. 179 p. Disponível em: <https://antigo.uab.ufsc.br/biologia/files/2020/08/Imunologia.pdf>. Acesso em: 6 jan. 2024.

BERTOLINI, J.; GOSS, N.; CURLING, J. **Production of Plasma Proteins for Therapeutic Use**. [S.l.]: John Wiley & Sons, 2013.

BRAGA, F. **Boletim do CIM**: medicamentos derivados do plasma humano. Revisão da Ordem dos Farmacêuticos. ROF 107. Abr./Jun. 2013. Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/bc.107_medicamentos_derivados_do_plasma_humano_seguranca_e_desempenho_dos_produtos_frenteira_2601856985a12ebd888db2.pdf. Acesso em: 4 jan. 2024.

BRASIL. **Anticorpos**: o que são, classes, como atuam. Goiânia: Mundo Educação, [2020?]. Disponível em: <https://mundoeducacao.uol.com.br/biologia/anticorpos.htm>. 2023. Acesso em: 05 jan. 2024.

BRASIL. Controladoria-Geral da União. **Relatório de avaliação Empresa Brasileira de Hemoderivados e Biotecnologia (Hemobrás)**: exercício 2019. Brasília: CGU, 2020.

BRASIL. Despacho n.º 5160/2020, Cria o grupo de trabalho para desenvolvimento e criação de proposta de Programa Nacional de Transfusão de Plasma Convalescente COVID-19 (PNTPC) para o tratamento de pacientes com COVID-19. **Diário da República**, 2.ª série; p. 56-57, maio 2020. Disponível em: <https://diariodarepublica.pt/dr/detalhe/despacho/5160-2020-132964793>. Acesso em: 15 dez. 2023.

BRASIL. Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990. Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**. set. 1990. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l8080.htm. Acesso em: 11 dez. 2023.

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 República Federativa do Brasil**. dez. 2004. p. 103, Seção I. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2004-2006/2004/lei/l10.972.htm#:~:text=LEI%20N%C2%BA%2010.972%2C%20DE%202%20D E%20DEZEMBRO%20DE%202004.&text=Autoriza%20o%20Poder%20Executivo%20a,H EMOBR%C3%81S%20e%20d%C3%A1%20outras%20provid%C3%AAs. Acesso em: 11 dez. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais- RENAME 2022**. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/sectics/renome/20210367-renome-2022_final.pdf/view. Acesso em: 10 jan. 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. **Guia para o uso de hemocomponentes**. 2. ed. 1. reimpr. Brasília: Ministério da Saúde, p.138, 2015b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. **Manual de orientações para promoção da doação voluntária de sangue**. 1. ed., 1. reimpr. Brasília: Ministério da Saúde, 152 p., 2015a.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Técnico em hemoterapia**: livro texto. 1. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 158, de 04 de fevereiro de 2016. Redefine o Regulamento Técnico de Procedimentos Hemoterápicos. **Diário Oficial da União**. Brasília, DF, 04 fev. 2016. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2016/prt0158_04_02_2016.html. Acesso em: 22 dez. 2023.

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

transusão de sangue, componentes e derivados, e dá outras providências. **Diário Oficial da União**. Brasília, DF, 02 dez. 1993. Disponível em: http://redsang.ial.sp.gov.br/site/docs_leis/ps/ps29.pdf. Acesso em: 04 jan. 2024.

BRESOLIN, I. T. L. **Agentes quelantes e poliaminas como grupos ionogênicos para a purificação de IgG humana por cromatografia**. 2010. 142 p. Tese (Doutorado em Engenharia Química) - Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Engenharia Química, Campinas, SP, 2010. Disponível em: <https://hdl.handle.net/20.500.12733/1614196>. Acesso em: 05 jan. 2024.

BURNOUF, T. Modern plasma fractionation. **Transfusion Medicine Reviews/ Journal**, v. 21, n. 2, p. 101-117, 2007. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0887796306000940?casa_token=SXyT1fgmokoAAAAA:9D_owXoeLxSSEJkNgR1K6hxCrMjXD0ihPq_U8GgeAuL7v7BI28NJzv2Wg-xpJ65TeozFFU4b6g. Acesso em: 03 jan. 2024.

CGEE (Brasil). **Hemoderivados**. Rio de Janeiro: Centro e Gestão e Estudos Estratégicos, 142 p. 2006. Disponível em: http://www.rede-tec.org.br/wp-content/uploads/2015/02/tr07_he/moderivados.pdf. Acesso em: 12 dez. 2023.

CNFT. n.º 8 Maio /2020. **Recomendação sobre utilização de Imunoglobulina Humana Normal**. 21 fev. 2020. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/1816213/Recomendação+sobre+utilização+de+Imunoglobulina+Humana+Normal/27563b3a-71d3-6698-63a3-4074b0b0c0b9>. Acesso em: 11 jan. 2024.

COVAS, D. T. **Hemoderivados no Brasil**. Anexo 1. 2012. Disponível em: https://www.al.sp.gov.br/spl/2017/06/Acessorio/1000046555_1000075668_Acessorio.pdf. Acesso em: 4 jan. 2024.

CRUZ, M. A. F. **Importância terapêutica dos hemocomponentes e hemoderivados**. 2021. 70 f. Dissertação (Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade de Lisboa, Faculdade de Farmácia, Lisboa, 2021. Disponível em: https://repositorio.ul.pt/bitstream/10451/52782/1/MICF_Mafalda_Cruz.pdf. Acesso em: 10 jan. 2024.

HEMOBRÁS. Nossos Medicamentos. **Portal Hemobrás**. Brasília: Empresa Brasileira de Hemoderivados e Biotecnologia, 2023. Disponível em: <https://hemobras.gov.br/nossos-medicamentos/>. Acesso em: 10 dez. 2023.

HEMOBRÁS. Perguntas Frequentes. **Portal Hemobrás**. Brasília: Empresa Brasileira de Hemoderivados e Biotecnologia, 2024. Disponível em: <https://hemobras.gov.br/transparencia/perguntas-frequentes/>. Acesso em: 07 jan. 2024.

FARMACOPEIA Brasileira. 6. ed. Brasília: Anvisa, 2019. v. 1 e v. 2.

FARRUGIA, A. *et al.* Plasma fractionation issues. **Biologicals Journal**, v. 37, n.2, p. 88-93, 2009. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19289290/>. Acesso em: 03 jan. 2024.

FONSECA, I. F. D. O Brasil e a busca pela autossuficiência na produção de medicamentos hemoderivados - Parte I - A competência para gestão do plasma humano. **Informativo Justen, Pereira, Oliveira e Talamini**. Curitiba, ago. 2020. disponível em:

<http://justen.com.br/pdfs/IE162/Isabella-Fracionamento-do-plasma.pdf>. Acesso em: 07 jan. 2024.

GALVÃO, J. PEC do Plasma pode reduzir estoque de sangue para utilização pelo SUS. **Jornal da USP**, nov. 2023. Disponível: <https://jornal.usp.br/radio-usp/pec-do-plasma-pode-reduzir-estoque-de-sangue-para-utilizacao-pelo-sus/>. Acesso em: 16 jan. 2024.

GOUDOURIS, E. S. *et al.* II Brazilian Consensus on the use of human immunoglobulin in patients with primary immunodeficiencies. **Einstein**, São Paulo, v. 15, n. 1, p. 1-16, mar. 2017. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/eins/a/YkdwTg3JVVTjzHB49mNVWdC/#>. Acesso em: 06 jan. 2024.

GUIMARÃES, C. Disputa de sangue. **Revista POLI – saúde, educação e trabalho**. Rio de Janeiro, 30 nov. 2023. Disponível em: <https://www.epsjv.fiocruz.br/noticias/reportagem/disputa-de-sangue>. Acesso em: 17 jan. 2024.

INCQS (Brasil). **Ensino**. Disponível em: https://www.incqs.fiocruz.br/index.php?option=com_content&view=article&id=2079&Itemid=263. Acesso em: 5 jan. 2024.

IWASHITA, C. **Novas estratégias de purificação dos fatores de coagulação Fator VIII e Proteína C a partir de plasma humano empregando cromatografia líquida**. 2012. 142 f. Dissertação (Mestrado em Biotecnologia) - Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2012.

JÚNIOR, J. B. S.; COSTA, C. DA S.; BACCARA, J. P. DE A. Regulação de sangue no Brasil: contextualização para o aperfeiçoamento. **Revista Panam Salud Publica**, v. 38, n. 4, p. 333- 338, 2015. Disponível em: <https://www.scielosp.org/pdf/rpsp/2015.v38n4/333-338>. Acesso em: 20 dez. 2023.

JUNQUEIRA, P. C. **O Essencial da transfusão de sangue**. São Paulo, SP: ANDREI, 1979.

JUNQUEIRA, P.C.; ROSENBLIT, J.; HAMERSCHLAK, N. História da hemoterapia no Brasil. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 27, n. 3, p. 201- 207, set. 2005. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbhh/a/KPf53b35B5jDZqSkmtJKkZj/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 10 jan. 2024.

MARTINS, C. M. B. Rastreabilidade de medicamentos hemoderivados. Legislação e procedimentos. **Rev. OFIL ILAPHAR**, v.28, n. 2, p. 146-152, Jan. 2018. Disponível em: <https://ilaphar.org/wp-content/uploads/2018/06/ORIGINAL-8-OFIL-28-2.pdf>. Acesso em: 4 jan. 2024.

MARTINS, T. S.; NÓBREGA, J. O.T. Segurança transfusional no Brasil: dos primórdios ao NAT. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v.50, n.4, p. 321-326, 2018. Disponível em: <https://www.rbac.org.br/artigos/seguranca-transfusional-no-brasil-dos-primordios-ao-nat/>. Acesso em: 18 dez. 2023.

MURPHY, M. F.; STANWORTH, S. J.; YAZER, M. Transfusion practice and safety: current status and possibilities for improvement. **Vox Sanguinis**, v. 100, n. 1, p. 46–59, jan. 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21175655/> Acesso em: 05 jan. 2024.

OLIVEIRA, G. C. **Plasma humano**: componentes e derivados conservação e utilização terapêutica em ambiente hospitalar. 2016. 100 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz, Portugal, 2016.

OPAS. **Histórico da pandemia de COVID-19**. [S. l.]: Organização Pan-Americana da Saúde, 2020. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/covid19/historico-da-pandemia-covid-19>. Acesso em: 12 jan. 2024.

PEREIRA, R. S. M. R. *et al.* Doação de sangue: solidariedade mecânica versus solidariedade orgânica. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 63, n. 2, p. 322–327, abr. 2010. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/reben/a/4ZVBbjGTpGczVVq5JVGkzCR/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 19 dez. 2023.

PERES, K. C. **Medicamentos biológicos no Brasil e na Colômbia**: registro sanitário, incorporação e judicialização. 2022. 260 f. Tese (Doutorado em Saúde) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências da Saúde, Florianópolis, 2022. Disponível em: <https://repositorio.ufsc.br/handle/123456789/240877>. Acesso em: 11 dez. 2023.

RODRIGUES, R. S. M.; REIBNITZ, K. S. Estratégias de captação de doadores de sangue: uma revisão integrativa da literatura. **Texto & Contexto - Enfermagem**, v. 20, p. 384–391, jun. 2011.

ROUQUAYROL, M. Z.; ALMEIDA, F. N. **Epidemiologia & Saúde**. 6. ed. Rio de Janeiro: Editora MEDSI - Médica e Científica Ltda, 2003.

SAID, D. M. P. **Registro Sanitário de Medicamentos**: uma experiência de revisão. 2004. 157 f. Dissertação (Mestrado em Vigilância Sanitária) - Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2004.

SOARES, B. M.D. **Política Nacional de Hemoderivados**: desafios e perspectivas. 2002. 101 f. Dissertação (Mestrado em Desenvolvimento Sustentável na área de Gestão e Política) – Universidade de Brasília, Centro de Desenvolvimento Sustentável, Brasília, 2002.

SOUZA, G.F. **Instrumento de boas práticas de enfermagem em hemoterapia na unidade de terapia intensiva**: uma construção coletiva. 2012. 173 f. Dissertação (Mestrado em Gestão do Cuidado em Enfermagem) – Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2012.

VIEIRA, M.D.S. **Conhecimento da equipe de enfermagem sobre hemoterapia**. 2012. 34 f. Monografia (Graduação em Enfermagem) - Universidade do Vale do Taquari, Lajeado, 2012. Disponível em: <https://www.univates.br/bduserver/api/core/bitstreams/adbfddec8-af50-42f3-8da3-d34ad7ac4d5b/content>. Acesso em: 03 jan. 2024.

VILA, V.S.C.; ROSSI, L. A. O significado cultural do cuidado humanizado em unidade de terapia intensiva: "muito falado e pouco vivido". **Revista Latino-Americano de**

Enfermagem, v. 10, n.2, p. 137-144. Abr. 2002. Disponível em:
<https://www.scielo.br/j/rlae/a/CpH5YXvMPdBMThw3fNXZWRK/abstract/?lang=pt>. Acesso em: 05 jan. 2024.

WHO. **WHO Recommendations for the production, control and regulation of human plasma for fractionation**. 69 p. Oct, 2005. (Technical Report Series n° 941, Annex4).