

Plasma fresco congelado: insumo farmacêutico para produção de medicamentos hemoderivados

Fresh frozen plasma: pharmaceutical input for the production of plasma-derived medicines

Marisa Coelho Adati* 

Antônio Eugênio Castro Cardoso de Almeida 

Álvaro da Silva Ribeiro 

Helena Cristina Balthazar Guedes Borges 

Marlon Akio da Silva Issobe 

RESUMO

Introdução: No Brasil, a prática hemoterápica foi iniciada como especialidade médica, na década de 1940, no eixo Rio de Janeiro e São Paulo com a inauguração do primeiro Banco de Sangue no Instituto Fernandes Figueira. Como iniciativa governamental, foi promulgada pelo Ministério da Saúde a Lei n° 1.075, de 27 de março de 1950, que dispõe sobre a doação voluntária de sangue, culminando com a Lei n° 10.205, de 21 de março de 2001, que regulamentou o parágrafo 4° do artigo 199 da Constituição Federal, relativo à coleta, processamento, estocagem, distribuição e aplicação do sangue e seus componentes. Dentre os componentes obtidos nos Serviços de Hemoterapia destaca-se o plasma fresco congelado (PFC) que pode ser transfundido e quando excedente da terapia, seguir para ser beneficiado a medicamentos hemoderivados industrializados. **Objetivo:** Desta forma, este estudo pretende demonstrar os aspectos mais relevantes relativos à recuperação do teor de fator VIII, nas unidades de PFC coletadas em 72 Serviços de Hemoterapia visitados no país, visando seu aproveitamento seguro e eficaz tanto para o uso terapêutico, quanto como insumo farmacêutico na produção de medicamentos hemoderivados. **Método:** A metodologia adotada compreendeu cinco etapas: Elaboração e validação do questionário aplicado; Seleção dos Serviços de Hemoterapia a serem visitados; Análise dos indicadores de qualidade segundo a Tríade de Donabedian; Coleta, acondicionamento e transporte das unidades de PFC; Análise do teor de fator VIII nas unidades de PFC coletadas durante a visita técnica, no período de 2013 a 2015. **Resultados:** Dentre os resultados obtidos, destaca-se a análise do teor de fator VIII (UI/mL) nas unidades de PFC, com os seguintes resultados: média de 0,68; desvio-padrão de 0,32; coeficiente de variação de 47,1%, intervalo de confiança de 0,64 a 0,71. **Conclusões:** O teor de fator VIII superior ou igual a 0,70 UI/mL foi encontrado em 38,5% das unidades de PFC, conforme especificado na Farmacopeia Brasileira e esses podem e devem ser utilizados como insumo farmacêutico na produção de medicamentos hemoderivados. Este estudo também evidenciou o descarte de aproximadamente 500 milhões de UI/mL de fator VIII o que representa 83,0% da aquisição anual, pelo Ministério da Saúde, do medicamento Concentrado de fator VIII. Essa utilização poderia gerar uma expressiva economia aos cofres públicos.

PALAVRAS-CHAVE: Plasma Fresco Congelado; Serviços de Hemoterapia; Recuperação do Teor de Fator VIII

ABSTRACT

Introduction: In Brazil, hemotherapy was started as a medical specialty in the 1940s in the Rio de Janeiro and São Paulo axis with the inauguration of the first Blood Bank at the Fernandes Figueira Institute. As a governmental initiative, Law n. 1,075/1950/MS, which provides for the voluntary donation of blood, was promulgated, culminating with the Law n. 10,205/2001, which regulated paragraph 4 of article 199 of the Federal Constitution, regarding collection, processing, storage, distribution and application of blood and its components. Among the components obtained in the Hemotherapy Services, we can highlight the frozen fresh plasma (FFP) that can be transfused and, when becoming a surplus of the therapy, continue to be used to produce industrialized blood products. **Objective:** This study intends to demonstrate the most relevant aspects regarding the recovery of factor VIII content, in the FFP units collected in 72 Hemotherapy Services visited in the country, aiming at its safe and effective use both for therapeutic use and as a pharmaceutical input in the production of blood products. **Method:** The methodology adopted included five steps: Elaboration and validation of the questionnaire applied; Selection of Hemotherapy Services to be visited; Analysis of quality indicators according to the Donabedian Triad; Collection, packaging and transport of FFP units; Analysis of the Factor VIII content in the FFP units collected during the technical visit during the period from 2013 to 2015. **Results:** Among the results obtained, it is important to highlight the concentration of factor VIII (IU/mL), in the FFP units, with the following results: mean 0.68; standard deviation 0.32; coefficient of variation 47.1%, confidence interval 0.64 to 0.71. **Conclusions:** factor VIII content greater than or equal to 0.70 IU/mL was found in 38.5% of FFP units, as specified in the Brazilian Pharmacopoeia, which can and should be used as a pharmaceutical input in the production of blood products. It was also found a disposal of approximately 500 million IU/mL of factor VIII, which represents 83.0% of the annual acquisition by the Ministry of Health of Concentrate of factor VIII for medical uses. Such use could generate significant savings in public coffers.

KEYWORDS: Frozen Fresh Plasma; Hemotherapy Services; Recovery of Factor VIII Content

Departamento de Imunologia,
Instituto Nacional de Controle de
Qualidade em Saúde, Fundação
Oswaldo Cruz (Fiocruz), Rio de
Janeiro, RJ, Brasil

* E-mail: marisa.adati@incqs.fiocruz.br

Recebido: 14 mar 2019

Aprovado: 15 maio 2019



INTRODUÇÃO

O sangue humano, desde os primórdios da humanidade, exerceu um grande fascínio entre os homens, pois está associado ao conceito de direito à vida e ligado a valores éticos e morais os quais o tornam um patrimônio do homem¹. O sangue total e os produtos dele derivados são vitais em procedimentos médicos, sendo, por isso, considerados tecnologias essenciais².

A prática da transfusão de sangue para diferentes propostas terapêuticas tem sua origem relativamente recente, ocorrida durante a Segunda Guerra Mundial, porém o conceito de transfusão tem uma longa história. Há relatos de Hipócrates, 430 anos antes de Cristo sobre o tema. O mais antigo relato da era moderna refere-se a uma transfusão atribuída ao Papa Inocêncio VIII em 1492, que provavelmente sofria de doença renal crônica³.

Em 1937, Bernard Fantus, do *Cook County Hospital* de Chicago, estabeleceu o primeiro Banco de Sangue no qual o sangue era coletado em frascos de vidro e armazenado em refrigeradores por mais de 10 dias. Em 1941, Phillip Levine descobriu o sistema Rhesus (Rh), associado à condição fatal de doença hemolítica do recém-nato. Em 1943, Loutit e Mollison desenvolveram a solução anticoagulante adenina-citrato-dextrose (ACD), prolongando a vida das hemácias e, em 1944, Edwin Cohn e seus colaboradores desenvolveram o fracionamento do plasma em diferentes frações proteicas⁴.

No Brasil, a prática hemoterápica foi iniciada como especialidade médica, na década de 1940, no eixo Rio de Janeiro e São Paulo. Em 7 de dezembro de 1942, foi inaugurado o primeiro Banco de Sangue no Instituto Fernandes Figueira (Rio de Janeiro), visando obter sangue para este hospital, bem como atender ao esforço de guerra enviando plasma humano para os hospitais das frentes de batalha⁵.

Com o início desta prática foi promulgada pelo Ministério da Saúde (MS) a Lei n° 1.075, de 27 de março de 1950, que dispõe sobre a doação voluntária de sangue⁶. Entretanto, com o passar dos anos, os Bancos de Sangue optaram por doações remuneradas, o que estimulava e aumentava a demanda de doadores como mendigos, alcoólatras e doentes com patologias infecto-contagiosas⁷. Além disso, ocorreu o aparecimento crescente de bancos de coleta de sangue de pequenos proprietários, operando sem ética, sem padrões de qualidade e sem fiscalização^{7,8}.

Em consequência desta prática e visando a necessidade de controle do sangue coletado e transfundido no Brasil foi criada, em 1964, a Comissão Nacional de Hemoterapia (CNH) que, em 1976, passou a ser denominada Câmara Técnica de Hemoterapia (CTH) do Conselho Nacional de Saúde (CNS), com funções normativas e consultivas^{8,9}. Essa Comissão desenvolveu o primeiro trabalho normativo do país, que abrangia desde o registro de instituições que desenvolviam atividades hemoterápicas até a exportação de plasma humano⁹. Em 1965 foi promulgada a Lei n° 4.701, de 28 de junho, que regulamentava o exercício da atividade hemoterápica no Brasil e ditava as bases da Política Nacional do Sangue, como: doação voluntária não remunerada, medidas de proteção

ao doador e ao receptor, organização da coleta, armazenamento e distribuição do sangue e seus componentes¹⁰.

Na década de 1970 foram promulgadas duas legislações de importância para as atividades de vigilância sanitária de produtos: a Lei n° 6.360, de 23 de setembro de 1976¹¹, que dispõe sobre a vigilância sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos, os saneantes e outros produtos; e a Lei n° 6.437, de 20 de agosto de 1977¹², que configura as infrações à legislação sanitária federal, estabelece as sanções e dá outras providências que vigoram até os dias atuais. Cabe ressaltar que os desvios de qualidade são até os dias atuais sancionados por estas legislações^{11,12}.

Em 1980, a CTH foi substituída pelo Programa Nacional de Sangue e Hemoderivados (Pró-Sangue), criado pela Portaria Interministerial n° 7, de 30 de abril de 1980, do MS e da Previdência Social, na qualidade de programa especial no qual foram instituídos os Hemocentros - Bancos de Sangue Públicos, propondo uma total reorganização da atividade hemoterápica. Essa portaria pode ser vista como uma resposta oficial à crescente insatisfação da sociedade organizada, com o descontrole do sistema¹³.

Na década de 1990 foram promulgadas a Portaria n° 1.376, de 19 de setembro de 1993¹⁴, que dispõe sobre as normas técnicas para coleta, processamento e transfusão de sangue, componentes e derivados, e a Portaria n° 121, de 24 de novembro de 1995¹⁵, que dispõe sobre as normas para implementação, fiscalização e inspeção em Unidades Hemoterápicas, visando a garantia e segurança de seus produtos, bem como a organização das atividades hemoterápicas e, quando constatada alguma irregularidade ou desvio de qualidade, o serviço é infracionado ou interdito, com base na Lei n° 6.437/77^{11,12}.

Em 2001 foi promulgada a Lei n° 10.205, de 21 de março, que regulamentou o parágrafo 4° do artigo 199 da Constituição Federal, relativo à coleta, processamento, estocagem, distribuição e aplicação do sangue e seus componentes, estabelecendo o ordenamento institucional indispensável à execução dessas atividades¹⁶. O artigo 23 da Lei n° 10.205/2001 permite a aférese não terapêutica, exclusivamente para fins de obtenção de hemoderivados, sendo essa atividade privativa do setor público, regulada por norma específica, identificando o plasma fresco congelado (PFC) como insumo farmacêutico para a produção de medicamentos hemoderivados, porém essa prática ainda não está em sendo realizada¹⁶.

Atualmente, as atividades hemoterápicas estão regulamentadas pelas seguintes legislações: Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) n° 34, de 11 de junho de 2014¹⁷, que dispõe sobre as Boas Práticas do Ciclo do Sangue, e a Portaria de Consolidação n° 5, de 28 de setembro de 2017¹⁸, que trata da consolidação das normas sobre as ações e os serviços de saúde do Sistema Único de Saúde (SUS)¹⁸.

Desta forma, a partir de 1995 até a regulamentação atual, os Serviços de Hemoterapia (SH) do país são regularmente inspecionados, no mínimo uma vez ao ano, pelas Vigilâncias



Sanitárias (VISA) Estaduais, em conjunto com a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) do MS, com o objetivo de reduzir o risco sanitário dos produtos obtidos do sangue total doado e coletado, denominados hemocomponentes, como: concentrado de hemácias, plasma fresco congelado, concentrado de plaquetas, que são os principais hemocomponentes liberados para consumo^{15,17,18}.

O objeto deste estudo é o PFC, denominado o plasma humano que preserva o teor de fator VIII dentro da especificação¹⁹. Entretanto, quando o plasma não é adequadamente conservado ou quando foi retirada a fração denominada crioprecipitado (fração esta que contém o fator VIII), esse plasma passa a ser denominado de plasma comum (PC)¹⁹. Para preservação e posterior recuperação da fração mais importante do plasma, o fator VIII, dentre outras frações envolvidas na coagulação sanguínea, são necessárias condições satisfatórias no manuseio e processamento do plasma, como: coleta, fracionamento, congelamento e armazenamento^{17,18}. Portanto, o PFC é o plasma obtido por aférese ou a partir de uma unidade de sangue total por centrifugação, totalmente congelado até 24 h após a coleta, com a finalidade de recuperar o fator VIII^{17,18}. O fator VIII da coagulação, também denominado fator anti-hemofílico, é uma proteína lábil, imprescindível para o tratamento da Hemofilia A, doença de caráter hemorrágico ligada ao cromossomo X^{17,18,19}.

Todo o processo de fracionamento das unidades de PFC, desde a rigorosa seleção dos doadores, passando pela triagem clínica, hematológica, sorológica, armazenamento, distribuição e utilização, necessita de regras definidas para o seu constante monitoramento, um instrumento para acompanhamento, avaliação e controle de produtos sob regime de vigilância sanitária^{11,17,18}.

A rigorosa seleção dos doadores e o controle sorológico têm por finalidade minimizar o risco de contaminação do hemocomponente por agente transmissor de doença infectocontagiosa^{17,18}. Cumpre ressaltar que cada unidade de sangue total coletada com aproximadamente 500 mL e, concomitantemente, diferentes hemocomponentes fracionados é avaliada individualmente por testes sorológicos quanto à presença de: HIV-1/2 incluindo grupo O; antígeno e anticorpo de hepatite B e hepatite C; anti-HTLV-I/II; doença de Chagas e sífilis, como também por testes moleculares para HIV, HBV e HCV, segundo a legislação vigente^{17,18}.

O PFC após congelamento pode seguir três percursos distintos: ser transfundido como tal; ser fracionado a crioprecipitado, que contém o fator VIII da coagulação e também ser transfundido; ou seguir para a indústria para ser beneficiado a medicamentos hemoderivados. Os medicamentos derivados do PFC são: albumina humana, imunoglobulina humana normal ou específica, concentrado de fator VIII, concentrado de fator IX, complexo protrombínico, cola biológica, entre outros^{17,18}.

Desta forma, o PFC é o insumo farmacêutico ativo (IFA) para a produção dos medicamentos hemoderivados e, como todo medicamento, primordial para intervir na evolução da doença, objetivando a cura ou minimizando seus efeitos no organismo humano^{17,18}.

Segundo Said, os medicamentos são uma das mais poderosas formas que a medicina moderna dispõe para o tratamento das doenças. No entanto, assim como podem curar ou aliviar as doenças, também podem propiciar o aparecimento de agravos à saúde²⁰.

Plasma fresco congelado como insumo farmacêutico ativo

O plasma humano é o componente aquoso do sangue, constituído de aproximadamente 85%-90% de água, que representa de 6% a 8% da água total do corpo, entre 40-50 mL/kg de peso corpóreo, incluindo vários constituintes, como proteínas, nutrientes, cristaloides, hormônios e vitaminas²¹. O PFC é o plasma obtido de duas formas: fracionado a partir da unidade de sangue total, centrifugado e separado e rapidamente congelado com volume igual ou superior a 150 mL, com tempo de espera entre a coleta e o congelamento preconizado na literatura nacional e internacional entre 6 a 24 h^{17,18}.

Quanto à forma de obtenção do PFC, o conceito internacional abrange duas formas: *Source Plasma* e *Recovered Plasma*. O *Source Plasma* é o PFC obtido por aférese, procedimento totalmente automatizado que permite coletar o plasma diretamente do doador e simultaneamente as hemácias retornarem à circulação, sendo o plasma imediatamente congelado. A frequência de doação pode ser de duas vezes por semana nos EUA e até 24 vezes ao ano na Europa, com volume coletado entre 600 a 800 mL²². Estas doações são restritas à produção de hemoderivados e estes serviços são regularmente controlados pela indústria produtora de hemoderivados sendo também adotado o período de quarentena de, no mínimo, 60 dias. Caso neste período, o doador apresente sorologia positiva, esta bolsa de plasma é descartada. Nos EUA, praticamente todo o plasma coletado objetivando à produção de hemoderivados é obtido por meio de *Source Plasma* (Plasma para Fracionamento), conforme especificação do *Food and Drug Administration* (FDA), e normalmente é oriundo de doadores remunerados^{21,22}.

Uma segunda forma de obtenção do PFC é o *Recovered Plasma*, obtido pela centrifugação e separação do sangue total, com volume mínimo de 150 mL. Esta doação é de frequência limitada, de duas a quatro vezes ao ano, usualmente de doadores não pagos. Estes serviços são regularmente controlados pela autoridade sanitária do país e não tem período de quarentena, visto que os doadores de sangue são insuficientes e esta forma de obtenção é inspecionada pelas autoridades sanitárias do país^{17,18}.

No Brasil, de acordo com a legislação vigente, o PFC é obtido por meio do *Recovered Plasma*, coletado de doadores altruístas, rigorosamente selecionados, embora ambos sejam passíveis de fracionamento a hemoderivados^{17,18}.

O PFC possui diferentes características e especificações quanto aos parâmetros conforme a forma de obtenção, tempo entre a coleta do sangue total e o fracionamento a plasma humano, tempo de congelamento e a recuperação do teor de fator VIII, conforme demonstrado no Quadro.



Quadro. Diferenças de definições e parâmetros de tempo e temperatura de congelamento do para plasma fresco congelado.

Diretriz	Especificação da unidade de plasma fresco congelado	Temperatura de congelamento (T) e teor de fator VIII (FVIII)
Blood Products Advisory Committee/FDA ²²	PFC coletado por aférese ou fracionado do sangue total até 8 h, antes do congelamento. A-PFC24RT24 - definido como plasma coletado por aférese, conservado até 24 h após a coleta em temperatura ambiente e antes do congelamento; WB-PFC24RT24 - definido como plasma obtido do sangue total coletado, até 24 h após a coleta e antes do congelamento.	Não mencionam a temperatura de congelamento e nem o teor de FVIII.
American Association of Blood Banks (AABB) ²³	PFC coletado e separado do sangue total ou coletado por aférese; PFC24 é o plasma separado e congelado dentro de 24 h.	Temperatura para PFC e PFC24 igual ou inferior a -18°C; não menciona o teor de FVIII.
Reino Unido ²⁴	PFC separado do sangue total e congelado até 8 h.	Não menciona temperatura; teor de FVIII 0,70 UI/mL no mínimo em 75% das unidades coletadas.
Conselho da Europa ²⁵	PFC coletado e separado do sangue total e congelado dentro de 8 h.	Temperatura de -70°C; teor de FVIII igual ou superior a 0,70 UI/mL.
Organização Mundial de Saúde ²⁶	PFC é o plasma separado do sangue total ou por aférese, coletado dentro de 24 horas, para a produção de fatores lábeis da coagulação e proteínas plasmáticas estáveis.	Temperatura de -20°C a -30°C; Teor de FVIII igual ou superior a 0,70UI/mL.
RDC n° 46, de 18 de maio de 2000 ²⁷	PFC cujo processo de congelamento se completou dentro do prazo máximo de 8 h após a coleta.	Temperatura de -20°C ou inferior; não menciona o teor de FVIII.
Farmacopeia Europeia ²⁸	PFC como plasma para fracionamento separado do sangue total ou por aférese, coletado dentro de 24 h e rapidamente congelado.	Temperatura de -20°C ou inferior; teor de FVIII igual ou superior a 0,70 UI/mL.
RDC n° 34/2014 ¹⁷	PFC separado do sangue total por centrifugação ou obtido por aférese, congelado completamente em até 8 h ou entre 8 a 24 h.	Temperatura de -20°C ou inferior; não menciona o teor de FVIII.
Portaria de Consolidação n° 5/2017 ¹⁸	PFC separado do sangue total por centrifugação e congelado dentro de 6 h. PFC24 - é o plasma separado de uma unidade de sangue total por centrifugação e congelado completamente entre 8 e 24 h, tempo máximo para a separação é de 18 h depois da coleta se a unidade de sangue total for mantida refrigerada entre 4+/-2°C. Plasma isento de crioprecipitado (PIC) - é o plasma no qual foi retirado o crioprecipitado. Plasma comum (PC) - é o plasma cujo congelamento não se deu dentro das especificações técnicas assinaladas anteriormente ou ainda resultante da transformação de um PFC ou PFC24 ou PIC cujo período de validade expirou. Não pode ser utilizado na transfusão sendo exclusivamente destinado à produção de hemoderivados.	Temperatura de -30°C ou inferior; não menciona o teor de FVIII.

Conforme demonstrado no Quadro, as diferentes especificações do PFC têm a finalidade de recuperar a fração coagulante, o crioprecipitado ou o fator VIII. Esta proteína é precipitada sob condições extremas de choque térmico, por isso também é denominada de crioprecipitado que, segundo alguns autores, se fracionado ou armazenado fora da especificação pertinente, ocasiona substancial perda do fator VIII^{21,22,23,24,25,26,27}. Portanto, o hemocomponente que possui tanto indicação terapêutica quanto interesse na produção de medicamentos hemoderivados é o PFC, que obedece a especificação da Farmacopeia Brasileira e é também denominado de plasma para fracionamento, independentemente da sua forma de obtenção^{22,22,23,24,25,26,27,28}.

A fração coagulante existente no PFC é primordial para produção de concentrados de fator VIII e imprescindível para pacientes portadores de coagulopatias, dentre as quais destaca-se a Hemofilia A, uma patologia hereditária ligada ao cromossomo X, com frequência de 1:10.000 nascimentos, causada pela deficiência de fator VIII, que dificulta a coagulação sanguínea e favorece o aparecimento de sangramento e hemorragias^{29,30,31}.

O PFC produzido nos diferentes SH do país é destinado ao uso terapêutico e, como seu uso é restrito, ocasiona um acúmulo nos SH, trazendo transtornos na manutenção da rede de frio, uma

vez que seu armazenamento é realizado em temperaturas inferiores a -20°C a um custo de aproximadamente 1 milhão de reais por ano, além disso, é insumo farmacêutico para a produção de medicamentos hemoderivados³².

Diante deste fato, por estratégia e iniciativa do MS, em 2004, por meio da Lei nº 10.972, de 2 de dezembro de 2004, foi criada a Empresa Brasileira de Hemoderivados e Biotecnologia (Hemobrás), com o objetivo de otimizar a utilização do PFC excedente do uso terapêutico, com vistas a autossuficiência na produção de hemoderivados³³. Atualmente, a Hemobrás, considerada a maior empresa de produção de hemoderivados da América Latina, ainda não está em pleno funcionamento, porém, segundo o site da empresa, isso está previsto para 2020.

Segundo o Cadastro Nacional de Hemofílicos do MS, o país conta com cerca de 6.900 pacientes portadores de Hemofilia A, e o concentrado de fator VIII é imprescindível à vida desses pacientes. Esse fornecimento é totalmente financiado pelo SUS, sendo o Brasil um dos poucos países a ofertá-lo gratuitamente a seus pacientes³². Para tal, o governo federal, por meio de licitação internacional, adquire 100% dos concentrados de fator VIII importados da Europa e EUA e, conforme informações do MS, anualmente, são importados cerca de 600.000.000 UI de fator VIII ao



valor médio de US\$ 0,20/UI, totalizando um impacto financeiro de aproximadamente US\$ 120.000.000,00 para aquisição desses medicamentos e atendimento aos pacientes hemofílicos³². Segundo Soares, o litro de PFC na cotação internacional está em torno de US\$ 70,00 a US\$ 120,00 e o país vive uma contradição³³:

[...] ao mesmo tempo que estimula a doação voluntária de sangue, ou seja, aquela em que o doador doa motivado pelo sentimento de solidariedade humana e pelo exercício da cidadania, está se propiciando o descarte de milhares de litros de plasma humano por ano³².

A discrepância entre a aquisição anual de fator VIII pelo MS e o descarte anual de milhares de litros de PFC motivaram o estudo sobre a qualidade e eficácia deste insumo obtido nos SH do país, visando seu aproveitamento seguro e eficaz tanto para o uso terapêutico, mas, principalmente, como insumo farmacêutico para a produção de hemoderivados.

Portanto, este estudo pretende demonstrar os aspectos mais relevantes relativos à obtenção e à recuperação do teor de fator VIII nas unidades de PFC coletadas em 72 SH visitados no país. Tal monitoramento pretende ser um instrumento de avaliação da vigilância sanitária, entendida como um conjunto de medidas adotadas pelas sociedades ao longo do tempo, visando impedir ou diminuir os agravos à saúde da população³⁴.

MÉTODO

Elaboração e validação do questionário

Para a elaboração e validação do questionário aplicado no momento da visita técnica foi utilizado o modelo de Marconi e Lakatos, contendo as seguintes características: a) fidedignidade: os resultados serão os mesmos, independentemente de quem o aplicou; b) validade: os dados coletados são necessários à pesquisa, c) eficaz: vocabulário acessível e com significado claro³⁵.

Na validação do questionário alguns conceitos foram revisados, principalmente quanto aos indicadores de qualidade tratados como uma unidade de análise qualitativa ou quantitativa, utilizada para representar ou medir um problema, condição, tema ou evento que necessite ser observado em uma situação real³⁵. O questionário revisado após o pré-teste foi constituído de informações quanto aos indicadores de qualidade dos processos de trabalho.

Seleção dos serviços de hemoterapia a serem visitados

Os SH do país estão hierarquicamente organizados em diferentes níveis de complexidade, conforme estabelecido na RDC nº 151, de 21 de agosto de 2001. Os Hemocentros Coordenadores, localizados nas capitais do país, são considerados de alta complexidade e desempenham as atividades do Ciclo do Doador e do Sangue³⁶:

a. Ciclo do Doador: cadastro dos doadores, triagem clínica e hematológica, coleta de sangue total^{17,18};

b. Ciclo do Sangue: fracionamento das unidades de sangue coletadas em hemocomponentes, triagem sorológica e imuno-hematológica, armazenamento, distribuição e transfusão^{17,18}.

A Resolução ainda estabelece Hemocentros Regionais, Hemonúcleos, Unidades de Coleta e Transfusão e Agências Transfusoriais. Esta última apenas realiza a atividade de transfusão do sangue coletado e, neste estudo, foram desconsideradas³⁶.

O Cadastro de Serviços de Hemoterapia (Hemocad) foi utilizado para selecionar os SH e está disponível no *site* da Anvisa. Na ocasião contava com 2.351 serviços cadastrados, distribuídos nos 27 estados da federação e deste total, 1.777 serviços correspondiam às agências transfusionais, com isso foram excluídos e 574 serviços compreendiam Hemocentro Coordenador, Bancos de Sangue (serviços privados e/ou conveniados ao SUS), Hemocentros Regionais, Hemonúcleos e Unidade de Coleta e Transfusão.

Para efeito deste estudo, foram selecionados 72 SH distribuídos nas cinco macrorregiões: Centro-Oeste, Nordeste, Norte, Sudeste, com exceção do estado de São Paulo, que não aderiu ao projeto, e Sul, baseado na confirmação da disponibilidade de cada estado em participar desta avaliação, que foi devidamente acompanhada do representante das VISA locais.

A seleção dos SH incluiu serviços localizados em faixa de fronteira, como Boa Vista (Roraima), Rio Branco (Acre), Porto Velho (Rondônia) e outros municípios dos seguintes estados: Amapá; Roraima, Amazonas, Acre, Rondônia, Mato Grosso, Mato Grosso do Sul, Paraná, Santa Catarina e Rio Grande do Sul³⁷.

Análise dos indicadores de qualidade, segundo a Triade de Donabedian

Para análise dos indicadores, foi utilizado o modelo referente a Triade de Donabedian, segundo a abordagem de apenas dois atributos específicos: Processos e Resultados^{35,38}.

O Processo, entendido como parte do monitoramento e compreendido como um conjunto de atividades desenvolvidas nas relações de produção, bem como entre profissionais e pacientes, é considerado o caminho mais direto para avaliação da qualidade e resultados obtidos das características desejáveis dos produtos ou serviços, sem erros, imperfeições ou nocividades, melhoria do meio ambiente e trabalho, sendo o indicador da avaliação indireta da qualidade^{35,38}. Os indicadores de Processo compreenderam equipamentos disponíveis nos SH para atender a produção, congelamento e armazenamento das unidades de PFC, equipamentos como geradores de energia, centrífugas refrigeradas e *freezers*.

Ainda foram analisados os indicadores de processo de obtenção das unidades de PFC, como: validação do processo de congelamento, o tempo e a temperatura praticada pelos SH, entre a coleta do sangue total e o congelamento das unidades de PFC, sendo estes parâmetros considerados pontos críticos de controle^{17,18}. No que concerne aos resultados, foram analisadas a produtividade média mensal das unidades de PFC e a dosagem do teor de fator VIII, nas unidades coletadas, durante as visitas técnicas.



Quanto à análise do atributo Resultados, foi avaliada a produtividade mensal das unidades de PFC e PC produzidas pelos SH.

Coleta, acondicionamento e transporte das unidades de PFC para análise do teor de fator VIII

A coleta das cinco amostras de PFC por SH visitados foi realizada pelos pesquisadores acompanhados pelos profissionais da VISA local e incluiu o preenchimento do Termo de Coleta de Amostra ou documento similar, evidenciando tratar-se de Material Biológico Isento de Contaminação. As amostras foram acondicionadas individualmente em sacos plásticos munidos de fecho hermético e dispostas em caixas de material rígido e gelo reciclável, visando à manutenção das amostras.

O procedimento adotado para transporte das unidades de PFC foi a Portaria Conjunta Anvisa/SAS nº 370, de 7 de maio de 2014, que dispõe sobre o Regulamento Técnico-Sanitário para o transporte de sangue e componentes. No ato do recebimento das amostras, foi realizada a inspeção visual de cada bolsa a fim de constatar seu estado sólido uma vez que amostras descongeladas poderiam, porventura, comprometer os resultados da análise do teor de fator VIII³⁹.

Análise do teor de fator VIII das unidades de PFC coletadas, durante visita técnica aos SH, no período de 2013 a 2015

O procedimento adotado para análise do teor de fator VIII envolveu as seguintes etapas²⁸:

- preparação das unidades de PFC para análise: descongelamento em banho-maria a 37+/-1°C, com temperatura rigorosamente controlada;
- após o descongelamento, cada unidade de PFC foi distribuída em três diferentes alíquotas: duas de aproximadamente 100 mL cada, em garrafas de polipropileno e imediatamente congeladas e uma alíquota de 3 mL em tubos de ensaio destinados a dosagem do fator VIII;
- para análise do fator VIII foi utilizado o equipamento STA Compact da empresa Stago, com sistema operacional MS-DOS. Por se tratar de equipamento automatizado, o *software* v. 107.10 calcula diretamente a curva de calibração, bem como o resultado dos testes que são liberados em UI/mL;
- os reagentes utilizados foram adquiridos comercialmente da empresa Stago, tendo sido eleitos por atender aos seguintes parâmetros: eram vinculados ao equipamento específico; registrados na Gerência de Produtos de Diagnóstico *in vitro* da Gerência Geral de Tecnologia e Produtos para a Saúde GEVIT/GGTPS da Anvisa; e utilizados no laboratório há mais de 15 anos consecutivos.

A metodologia adotada para o teor de fator VIII foi o Coagulométrico *One Stage* (2.7.4), método descrito na Farmacopeia Europeia ed. 6.0. Foi utilizado o Soro Referência proveniente do *National Institute for Biological Standards and Control* (NIBSC) nº 07/316 - *6th International Standard 2009 - Factor VIII and*

von Willebrand in plasma. Os dados obtidos das análises executadas foram tratados com ferramentas de análise disponíveis no programa Microsoft Excel v. 2013 – Análise Estatística. Foram analisados os seguintes parâmetros: média; desvio-padrão; coeficiente de variação e intervalo de confiança.

Concomitantemente, o projeto foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa, por se tratar de projeto que envolve a coleta de cinco unidades de PFC excedentes do uso terapêutico e, armazenadas nos SH. O Parecer nº 198.914 foi favorável à execução do projeto.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Questionário elaborado

O questionário foi fundamentado na RDC nº 34/2014, elaborado em planilhas Excel v. 2013, abrangendo nove itens referentes aos indicadores de qualidade de interesse nesse estudo. Foi preenchido manual e qualitativamente, no momento da visita ao SH, com as seguintes respostas: Sim - corresponde à informação positiva; Não - para informação negativa; Não se aplica - para os casos do questionamento não aplicáveis ao cenário do SH avaliado.

Os 72 questionários preenchidos provenientes dos SH visitados entre 2013 e 2015 foram transcritos em planilhas Excel v.2013.

Serviços de Hemoterapia selecionados e visitados

Os 72 SH selecionados estavam distribuídos nas cinco macrorregiões do país: 27% no Nordeste (20 SH), 24% no Centro-Oeste (17 SH), 17% no Norte (12 SH), 17% no Sul (12 SH) e 15% no Sudeste (11 SH). A região Nordeste foi a com maior representatividade, pois abrange nove estados, entretanto cabe destacar a ausência do estado de São Paulo, que não aderiu ao projeto. Este fato também é repetido no 6º Boletim de Produção Hemoterápica (Hemoprod), emitido pela Anvisa⁴⁰.

Esta amostragem foi totalmente aleatória, incluindo serviços públicos e privados, bem como SH de alta complexidade como os Hemocentros Coordenadores, até os de menor complexidade, representados pelas Unidades de Coleta e Transfusão, localizadas em municípios menores, principalmente na faixa de fronteira³⁷.

Análise dos indicadores de qualidade, segundo a Triade de Donabedian

Quanto ao atributo processos executados nos SH

Na análise do atributo Processos, segundo a Triade de Donabedian, foram analisados indicadores de qualidade ou pontos críticos de controle de importância para a obtenção das unidades de PFC com vistas à recuperação do fator VIII, tendo sido elencados: geradores de energia, centrífugas refrigeradas, *freezers* e *blast freezers*. Foi avaliada a presença ou ausência de tais equipamentos.

Outros pontos críticos de controle avaliados foram: validação do processo de congelamento; temperatura de congelamento e tempo de espera entre a coleta do sangue total; e o fracionamento das unidades de PFC.



Os geradores de energia são destinados à manutenção da rede de frio de forma confiável e contínua nos serviços, conferindo, com isso, estabilidade e qualidade ao produto. Dos 72 serviços visitados, 84,7% (61) possuíam geradores de energia para atender a demanda energética das instalações e 15,3% (11) ainda não possuíam tal equipamento. Tal fato contraria o inciso 5º do artigo 8º da RDC nº 34/2014, no qual o SH deve dispor de fonte de energia de emergência com capacidade compatível com as atividades e equipamentos críticos. Porém, a ausência de geradores de energia foi observada em SH de menor complexidade, localizados em municípios distantes das capitais^{17,18}.

As centrífugas refrigeradas são destinadas ao fracionamento do sangue total em PFC e outros hemocomponentes. Foi constatado que 93,0% (67) dos SH possuíam este equipamento, enquanto 7,0%, (cinco) não o possuíam, indicando que estes SH adotavam o procedimento denominado de sedimentação espontânea. Este procedimento está direcionado ao uso terapêutico do concentrado de hemácias e alocado em municípios do interior, de difícil acesso, contudo necessita de incentivo a adoção dos preceitos das Boas Práticas do Ciclo do Sangue¹⁷.

Quanto aos *freezers* disponíveis para o congelamento e armazenamento das unidades de PFC, 91,6% (66) dos serviços possuíam o equipamento em suas dependências e 8,4% (seis) ainda não o possuíam, implicando na perda de fatores da coagulação deste hemocomponente. Estes seis serviços visitados estão localizados em municípios menores, porém necessitam implementar as Boas Práticas do Ciclo do Sangue¹⁷. Quanto à presença ou não de *blast freezer*, equipamentos destinados ao congelamento rápido, o estudo destaca que 44,4% (32) dos serviços contavam com a presença deste equipamento, enquanto que 55,6% (40), não.

A validação do processo de congelamento segundo as Boas Práticas de Fabricação deve consistir de evidência documentada, que ateste com alto grau de segurança que um processo específico gerará um produto de forma consistente, cumprindo com as especificações pré-definidas e características de qualidade⁴¹. Foi observado que 52,7% (38) dos SH validaram o processo de congelamento e 47,3% (34) dos SH ainda não haviam validado,

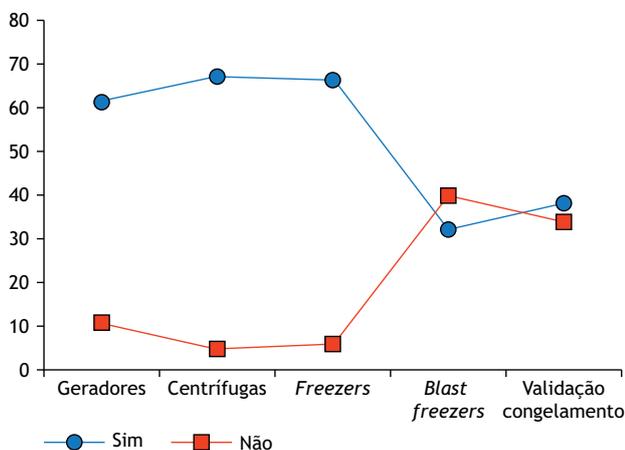


Figura 1. Processos desenvolvidos nos Serviços de Hemoterapia.

contrariando o disposto no artigo 9 da RDC nº 34/2014, “O Serviço de Hemoterapia deve realizar validação de processos considerados críticos para a garantia da qualidade dos produtos e serviços antes da sua introdução e revalidá-los sempre que forem alterados”. Novamente, os SH que ainda não realizavam o processo de validação do congelamento das unidades de PFC corroboram com a necessidade de implementar os preceitos das Boas Práticas do Ciclo do Sangue¹⁷ (Figura 1).

Com relação à temperatura de congelamento das unidades de PFC, praticada pelos SH, este estudo revelou que 42,0% (30) dos SH utilizam a temperatura de congelamento entre -26 a -30°C, 30,0% (22) praticavam a temperatura inferior a -60°C, 14,0% (dez) praticavam a temperatura entre -31°C a -40°C e 14,0% (dez) praticavam a temperatura de congelamento de -20 a -25°C. A temperatura inferior à -60°C está vinculada aos SH que possuíam o equipamento *blast freezer* em suas dependências^{17,18} (Figura 2).

Estes resultados corroboram com os estudos de Sidhu et al.⁴² e Naghadeh et al.⁴³, que descreveram a temperatura de congelamento de -30°C para as unidades de PFC. O procedimento de congelamento rápido das unidades de PFC foi discutido também por Bloom et al.⁴⁴, que compararam o congelamento rápido e lento e constataram que ambos recuperaram 70% de fator VIII concordando com outros autores.

A literatura internacional também demonstrou que o congelamento rápido obtém uma quantidade mais pesada de fator VIII, porém com baixa atividade, recomendando ainda que o congelamento completo da unidade de PFC deveria ser de 30 min⁴⁵. Myllyla et al. declararam que o congelamento deveria ser rápido quando a temperatura de congelamento for inferior ao ponto eutético da solução, obtendo, com isso, um congelamento total e homogêneo do plasma. A temperatura de congelamento recomendada no estudo é igual ou inferior a -30°C^{44,45,46}.

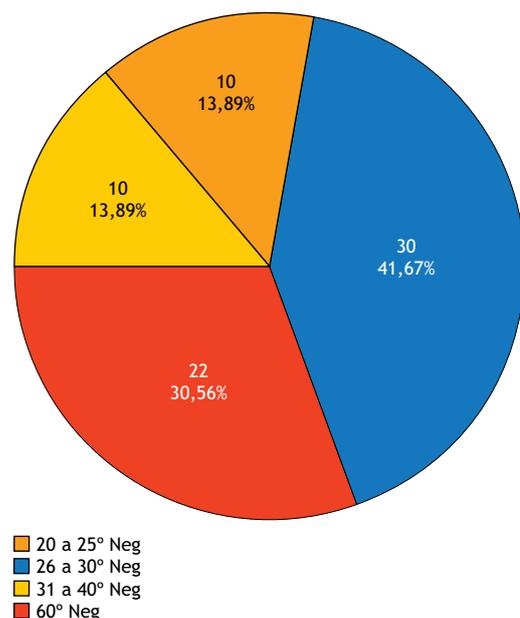


Figura 2. Temperatura de Congelamento das Unidades de PFC.



Quanto ao tempo de espera entre a coleta e o fracionamento do sangue total em unidade de PFC e outros hemocomponentes, foram obtidos os seguintes resultados: 91,6% (66) dos SH praticavam o tempo de espera de até 8 h, 2,8% (dois) dos SH praticavam de 18 a 24 h e 5,6% (quatro) dos SH praticavam o tempo de espera superior à 24 h (Figura 3).

Os dados obtidos são compatíveis com os estudos de Serrano et al em 2010, quando o tempo descrito foi de 8 h e 24 h, e Cardigan et al., que trabalharam com unidades de PFC com tempo de espera entre 18 e 24 h.

Se for considerada a soma dos tempos de espera entre a coleta e o fracionamento do sangue total até 24 h, 94,4% (68) dos SH que obtinham unidades de PFC praticavam este tempo de espera. Entretanto, 5,6% (quatro) dos SH ainda praticavam tempo de espera superior à 24 h, indicando que necessitam de melhorias de seus processos de trabalho para atender à obtenção de unidades de PFC.

Embora esses serviços produzam apenas PC, conforme definido na Portaria de Consolidação nº 05/2017, trata-se de um importante insumo farmacêutico rico e duas proteínas de importância terapêutica: albumina e imunoglobulina humana^{17,18,27}.

Ao analisar o atributo Processos efetuado nos SH, foi possível observar que os SH não oferecem risco ao paciente, corroborando com o 6º Boletim de Produção Hemoterápica⁴⁰, porém ainda necessitam de melhorias nos processos ali executados, assim como implementar os preceitos das Boas Práticas do Ciclo do Sangue¹⁷.

Quanto ao atributo resultados obtidos nos SH

Neste atributo foi analisada a produção mensal das unidades de PFC nos 72 SH visitados com produção média mensal de 17.715

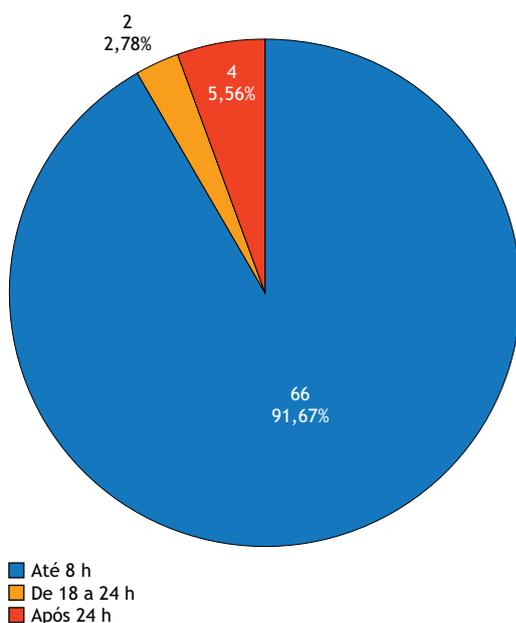


Figura 3. Tempo de espera entre a coleta de sangue total e fracionamento.

unidades de PFC e 1.324 de unidades de PC. Esses dados são corroborados por Soares, quando considerados 12 meses, totalizam 212.580 L/plasma obtidos por ano³².

Vale destacar as informações do 6º Boletim de Produção Hemoterápica de 2018, que apresenta os dados do Hemoprod de 2017, neste documento o país descartou 1.831.355 bolsas de PFC e 386.129 bolsas de PC⁴⁰, não incluindo as informações sobre o descarte referente ao estado de São Paulo. Ao considerar que cada unidade de PFC e PC contém, minimamente, 150 mL de volume, tais valores corresponderiam a 274.703 L de PFC e 57.919 L de PC, respectivamente.

Segundo Soares, se for adotada a cotação para 1 L de PFC, o valor de U\$ 70,00, é possível calcular uma perda de aproximadamente U\$ 19.000.000,00 apenas para o PFC descartado. Este valor não inclui os gastos com armazenamento dessas unidades, até seu prazo de validade que é de 12 a 24 meses, dependendo da temperatura de armazenamento¹⁸. Sendo assim, esses produtos que poderiam ser utilizados como insumo farmacêutico, permanecem armazenados nos SH e são descartados após seu vencimento, aguardando decisão governamental do que fazer, uma vez que a Hemobrás, ainda não está em pleno funcionamento de suas atividades.

Coleta, acondicionamento e transporte das unidades de PFC para análise do teor de fator VIII

Para análise do teor de Fator VIII, foram coletadas, recebidas e cadastradas 360 unidades de PFC para análise do teor de Fator VIII o que corresponde a cinco unidades de PFC coletadas nos 72 SH visitados. No laboratório, essas unidades de PFC recebidas foram consideradas amostras e descongelados no momento da análise.

Na inspeção visual das 360 unidades de PFC recebidas, foram descartadas 20 unidades por se apresentarem danificadas, portanto, a análise do teor de Fator VIII foi efetuada em 340 amostras coletadas.

Análise do teor de fator VIII das unidades de PFC coletadas, durante visita técnica aos serviços, no período de 2013 a 2015

O estudo foi delineado de forma a demonstrar o pior caso ou pontos críticos na recuperação do fator VIII nas unidades de PFC coletadas. Neste caso foi considerado o tempo de espera entre a coleta do sangue total até o congelamento das unidades de PFC de 24 h previstas na legislação vigente, RDC nº 34/2014 e não foi considerado o nível de complexidade dos SH, incluindo tanto amostras coletadas no Hemocentros Coordenadores como amostras coletadas nas Unidades de Coleta e Transfusão, serviço de menor nível de complexidade.

A análise do teor de fator VIII (UI/mL) foi realizada 15 min após o descongelamento das unidades de PFC e mostrou os seguintes resultados: média de 0,68 UI/mL, desvio-padrão de 0,32UI/mL, coeficiente de variação de 47,1%, intervalo de confiança de 0,64 a 0,71. Logo, é possível constatar que o teor de fator VIII das unidades encaminhadas para análise obtiveram resultado dentro da especificação para uso terapêutico, acima de 0,50 UI/mL^{48,49}.



Contudo, segundo a diretriz da Farmacopeia Europeia e Farmacopeia Brasileira, que preconiza na Monografia para Plasma Fresco Congelado ou Plasma para Fracionamento que a unidade de PFC, considerada como insumo farmacêutico para a produção de hemoderivados, deverá apresentar no mínimo 0,7 UI/mL de fator VIII^{22,28,48}, este estudo mostrou que 38,5% (131) das unidades de PFC analisadas podem ser consideradas insumo farmacêutico para a produção de hemoderivados, com resultados igual ou superior a 0,7 UI/mL de fator VIII recuperado.

Cabe frisar que, ao analisar os resultados do teor de fator VIII nas unidades de PFC coletadas, essas foram devidamente agrupadas em três categorias: superior a 0,70 UI/mL, correspondendo a 38,5% (131) das amostras; de 0,69 a 0,50 UI/mL, correspondendo a 32,1% (109) das amostras; e inferior a 0,49 UI/mL, correspondendo a 29,4% (100) das amostras (Figura 4).

Neste estudo foi possível evidenciar que, independentemente do tempo de espera entre a coleta, fracionamento até o congelamento, bem como da temperatura de congelamento, 38,5% (131) das unidades de PFC revelaram resultados acima ou iguais de 0,70 UI/mL do teor de fator VIII, concordando com Naghadeh et al., que evidenciaram teor superior a 0,70 UI/mL em 34,8% das amostras⁴³.

O teor de fator VIII inferior ou igual a 0,69 UI/mL obtido das amostras analisadas correspondeu a 61,5% (209) das amostras, embora fora da especificação de 0,70 UI/mL de fator VIII, mas totalmente aptas a produção de outros dois hemoderivados de extrema importância clínica, as imunoglobulinas humanas e albumina.

Ao analisar os resultados obtidos do teor de fator VIII das unidades de PFC frente as informações do 6º Boletim de Produção Hemoterápica, no qual foi declarado um descarte em 2017 de 1.831.355 unidades de PFC, observamos que 274.703 L de PFC foram perdidos.

Este estudo mostrou que 38,5% das unidades de PFC analisadas possuíam valores superiores ou iguais a 0,70 UI/mL de teor de fator VIII⁴⁰. Extrapolando este percentual para o número de unidades de PFC descartadas obtém-se aproximadamente 500 milhões de UI/L de fator VIII. Isto significa que, considerando somente o que foi descartado de insumo farmacêutico, o Brasil poderia produzir aproximadamente 83% do medicamento concentrado de fator VIII que é importado anualmente, o que

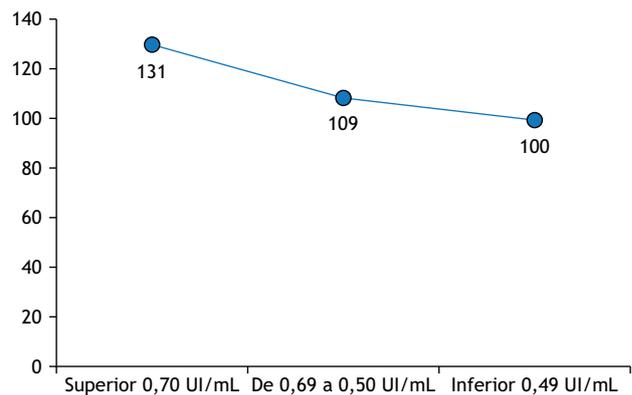


Figura 4. Dosagem do teor de fator VIII nas unidades de PFC coletadas nos Serviços de Hemoterapia.

corresponderia a uma economia de cerca de 100 milhões de dólares anuais, aos cofres públicos.

CONCLUSÕES

Diante das evidências e resultados obtidos neste estudo foi possível constatar que, embora os SH visitados nas cinco regiões do país possuíssem equipamentos e processos de trabalhos que correspondem a médio e baixo risco, ainda necessitam implementar os preceitos das Boas Práticas de Ciclo do Sangue, conforme preconizado na RDC nº 34/2014.

Em relação ao teor de fator VIII analisado nas unidades de PFC coletadas, este estudo delineado como pior caso identificou 38,5% das unidades de PFC com teor de fator VIII superior ou igual a 0,70 UI/mL, que corresponde à especificação do plasma para fracionamento, preconizada na Farmacopeia Brasileira e que esses podem e devem ser utilizados como insumo farmacêutico para a produção de hemoderivados, no país.

E, finalmente, foi possível evidenciar o descarte de aproximadamente 500 milhões de UI/L de fator VIII, o que representa aproximadamente 83% da aquisição anual, pelo MS, do medicamento concentrado de fator VIII. Essa utilização geraria uma expressiva economia aos cofres públicos.

REFERÊNCIAS

1. Cairutas CM. O que corre em nossas veias fragmentos de sua história. Recife: Ebg; 2001.
2. Kameda K, Corrêa MCDV, Cassier M. A incorporação do teste diagnóstico baseado na amplificação de ácidos nucleicos (NAT) para a triagem do sangue no SUS: arranjos tecnológicos para a nacionalização do "NAT brasileiro". *Physis*. 2018;28(1):1-21. <https://doi.org/10.1590/s0103-73312018280108>
3. Greenwalt TJ. A short history of transfusion medicine. *Transfusion*. 1997;37(5):550-63. <https://doi.org/10.1046/j.1537-2995.1997.37597293889.x>
4. Giangrande PLF. The history of blood transfusion. *Br J Haematol*. 2000;110(4):758-67. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.2000.02139.x>
5. Junqueira PC, Rosenblit J, Hamerschlag N. História da hemoterapia no Brasil. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2005;27(3):201-7. <https://doi.org/10.1590/S1516-84842005000300013>
6. Brasil. Lei N° 1.075, de 27 de março de 1950. Dispõe sobre a doação voluntária de sangue. *Diário Oficial União*. 28 mar 1950.



7. Lordeiro MAM, Santos RO, Lapa AT, Leal MFFS, Lourenço VS. Evolução da história da doação de sangue no Brasil dentro do âmbito do SUS. *Rev Rede Cuidados Saúde*. 2017;11(3):1-4.
8. Santos LC, Moraes C, Coelho VSP. A hemoterapia no Brasil de 64 a 80. *Physis*. 1991;1(1):161-81. <https://doi.org/10.1590/S0103-73311991000100008>
9. Santos LC, Moraes C, Coelho VSP. Os anos 80: politização do sangue. *Physis*. 1992;2(1):107-49. <https://doi.org/10.1590/S0103-73311992000100005>
10. Brasil. Lei Nº 4.701, de 28 de junho de 1965. Dispõe sobre o exercício da atividade hemoterápica no Brasil e dá outras providências. *Diário Oficial União*. 9 set 1965.
11. Brasil. Lei Nº 6.360, de 23 de setembro de 1976. Dispõe sobre a vigilância sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos, saneantes e outros produtos e dá outras providências. *Diário Oficial União*. 24 set 1976.
12. Brasil. Lei Nº 6.437, de 20 de agosto de 1977. Configura infrações à legislação sanitária federal, estabelece as sanções respectivas, e dá outras providências. *Diário Oficial da União*. 24 ago 1977.
13. Ministério da Saúde (BR). *Qualidade do sangue: sangue e hemoderivados*. Brasília: Ministério da Saúde; 2000; 52p.
14. Brasil. Portaria Nº 1.376, de 19 de novembro de 1993. Normas técnicas para coleta, processamento e transfusão de sangue, componentes e derivados. *Diário Oficial União*. 2 dez 1993.
15. Brasil. Portaria Nº 121, de 24 de novembro de 1995. Normas para implementação, fiscalização e inspeção em unidades hemoterápicas. *Diário Oficial União*. 30 nov 1999.
16. Brasil. Lei Nº 10.205, de 21 de março de 2001. Regulamenta o parágrafo 4º do artigo 199 da Constituição Federal, relativo à coleta, processamento, estocagem, distribuição e aplicação do sangue, seus componentes e derivados, estabelece o ordenamento institucional indispensável à execução adequada dessas atividades, e dá outras providências. *Diário Oficial da União*. 22 mar 2001.
17. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. RDC Nº 34, de 11 de junho de 2014. Dispõe sobre as boas práticas no ciclo do sangue. *Diário Oficial União*. 16 jun 2014.
18. Brasil. Portaria de consolidação Nº 5, de 28 de setembro de 2017. Consolidação das normas sobre as ações e os serviços de saúde do Sistema Único de Saúde. *Diário Oficial União*. 29 set 2017.
19. Farrugia A. Plasma for fractionation: safety and quality issues. *Haemophilia*. 2004;10(4):334-40. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2004.00911.x>
20. Said DMP. *Registro sanitário de medicamentos: uma experiência de revisão [dissertação]*. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz; 2004.
21. Food and Drug Administration - FDA. Revisions to the requirements applicable to blood, blood components, and source plasma: confirmation in part and technical amendment. *Fed Regist*. 2011;66(7):7463-4.
22. Blood Products Advisory Committee - BPAC. *Current considerations on plasma for further manufacturing obtained from whole blood donors*. Washington: Blood Products Advisory Committee; 2012.
23. American Association of Blood Banks - AABB. *Circular of information for the use of human blood and blood componentes*. Bethesda: American Association of Blood Banks; 2013.
24. Eder AF, Sebok MA. Plasma components: FFP, FP24 and thawed plasma. *Immunohematology*. 2007;23(4):150-7.
25. Council of Europe. *Human plasma for fractionation*. In: Council of Europe. *European Pharmacopoeia 6.2*. Estrasburgo: Council of Europe; 2008. p.3759-60.
26. World Health Organization - WHO. *WHO Recommendations for the production, control and regulation of human plasma for fractionation*. Geneva: World Health Organization; 2005.
27. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. 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 União*. 19 maio 2000.
28. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. *Farmacopéia Brasileira*. 5a ed. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2010.
29. Farrugia A. *Studies on the procurement of blood coagulation factor VIII: effects of plasma freezing rate and storage conditions on cryoprecipitate quality*. *J Clin Pathol*. 1985;38(4):433-7. <https://doi.org/10.1136/jcp.38.4.433>
30. Burnouf T. *Factors affecting the quality/safety of hemophilia treatment products*. Flórida: World Federation of Hemophilia; 2002.
31. Kasper CK, Silva MC. *Register of clotting factor concentrates*. Montreal: World Federation of Hemophilia; 2005.
32. Soares BMD. *Política de hemoderivados no Brasil: desafios e perspectivas [dissertação]*. Brasília: Centro de Desenvolvimento Sustentável; 2002.
33. Brasil. Lei Nº 10.972, de 2 de dezembro de 2004. Autoriza o poder executivo de criar a empresa pública denominada empresa brasileira de hemoderivados e biotecnologia - HEMOBRÁS e dá outras providências. *Diário Oficial União*. 3 dez 2004.
34. Brasil. *Constituição da República Federativa do Brasil*. Brasília: Senado Federal; 1988.
35. Marconi MA, Lakatos EM. *Fundamentos de metodologia científica*. 5a ed. São Paulo: Atlas; 2003.
36. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. RDC Nº 151, de 21 de agosto de 2001. Aprova o regulamento técnico sobre níveis de complexidade dos serviços de hemoterapia. *Diário Oficial União*. 22 ago 2001.
37. Peiter PC. *A geografia da saúde na faixa de fronteira continental do Brasil na passagem do milênio [tese]*. Rio de Janeiro: Universidade Federal do Rio de Janeiro; 2005.
38. Silva LMV, Formigli VLA. *Avaliação em saúde: limites e perspectivas*. *Cad Saude Publica*. 1994;10(1):80-91. <https://doi.org/10.1590/S0102-311X1994000100009>



39. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa, Secretaria de Atenção a Saúde - SAS. Portaria conjunta Anvisa/SAS Nº 370, de 07 de maio de 2014. Dispõe sobre o regulamento técnico sanitário para transporte de sangue e componentes. Diário Oficial União. 8 maio 2014.
40. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. 6º Boletim de produção hemoterápica Hemoprod 2017. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2018.
41. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. RDC Nº 17, de 16 de abril de 2010. Dispõe sobre as boas práticas de fabricação de medicamentos. Diário Oficial União. 17 abr 2010.
42. Sidhu RS, Le T, Brimhall B, Thompson H. Study of coagulation factor activities in apheresed thawed fresh frozen plasma at 1-6 degrees C for five days. J Clin Apher. 2006;21(4):224-6. <https://doi.org/10.1002/jca.20095>
43. Naghadeh HT, Roudkenar MH. A study of the quantity of some stable and labile coagulation factors in fresh-frozen plasma produced from whole blood stored for 24 hours in Iran. Blod Transfus. 2009;7(1):439-42. <https://doi.org/10.2450/2008.0022-08>
44. Bloom AL, Giddings JC, Bevan B, Letton M, Drummond RJ. Comparison of quick and slow thaw methods of producing cryoprecipitate antihemophilic factor from fresh and 24-hour-old blood. J Clin Path. 1969;22(4):447-52. <https://doi.org/10.1136/jcp.22.4.447>
45. Allain PJ. What are the critical factors in the production and quality control of frozen plasma intended for direct transfusion on for fractionation to provide medically needed labile coagulation factors. Vox Sang. 1983;44(4):246-59. <https://doi.org/10.1111/j.1423-0410.1983.tb01891.x>
46. Myllyla G. Factors determining quality of plasma. Vox Sang. 1998;74(Supl.2):507-11. <https://doi.org/10.1111/j.1423-0410.1998.tb05466.x>
47. Serrano K, Scammell K, Weiss S, Culibrk B, Levin E, Gyöngyössi-Issa M et al. Plasma and cryoprecipitate manufactured from whole blood held overnight at room temperature meet quality standards. Transfusion. 2010;50(2):344-53. <https://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2009.02441.x>
48. Cardigan R, Lawrie AS, Mackie IJ, Williamson LM. The quality of fresh-frozen plasma produced from whole blood stored at 4°C overnight. Transfusion. 2005;45(6):1342-8. <https://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2005.00219.x>
49. Cardigan R, Van der Meer PF, Pergande C, Cookson P, Baumann-Baretti B, Cancelas JA et al. Coagulation factor content of plasma produced from whole blood for 24 hours at ambient temperature: results from an international multicenter BEST Collaborative study. Transfusion. 2011;51(Supl.1):s50-7. <https://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2010.02963.x>

Agradecimentos

Aos profissionais das Vigilâncias Sanitárias locais. Fomento: Agência Nacional de Vigilância Sanitária/Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento (Anvisa/PNUD).

Conflito de Interesse

Os autores informam não haver qualquer potencial conflito de interesse com pares e instituições, políticos ou financeiros deste estudo.



Esta publicação está sob a licença Creative Commons Atribuição 3.0 não Adaptada.

Para ver uma cópia desta licença, visite http://creativecommons.org/licenses/by/3.0/deed.pt_BR.